

407155



Int. Cl.<sup>2</sup>: AGIK

F.C. 12-5-75

No. 407.155.

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

### PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ALZA CORPORATION.

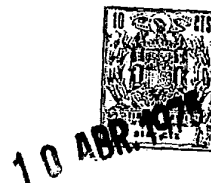
RESIDENCIA: 950 Page Mill Road, PALO ALTO,  
California, Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN DISPOSITIVO DISPENSADOR PARA LA  
ADMINISTRACION CONTINUA DE UN AGENTE  
ACTIVO A VELOCIDAD CONTROLADA".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 185.208 del 30-9-71.  
" 281.445 17-8-72.

es

407155



1 Esta invención se refiere a un dispositivo para  
la dispensación de drogas a una velocidad controlada duran-  
te un periodo de tiempo prolongado.

5 En muchos programas terapéuticos, es conveniente  
utilizar un dispositivo dispensador de drogas que proporcio-  
ne una emisión continua de una droga al organismo, a veloci-  
dad controlada y durante un periodo de tiempo prolongado.  
En muchos casos, es conveniente que la velocidad de emisión  
de la droga desde un dispositivo dispensador de drogas de-  
10 penda del tiempo según una función de orden cero, es decir,  
la velocidad de emisión de la droga debe ser sustancialmente  
independiente del tiempo.

15 Se han probado diferentes soluciones en la técni-  
ca anterior para obtener este dispositivo dispensador de  
drogas. Una de ellas, que ha recibido gran atención, consis-  
te en mezclar una droga con un material vehículo que es gra-  
dualmente descompuesto por los humores corporales, siendo  
liberada la droga a medida que se desintegra el vehículo.  
Se han utilizado numerosos vehículos en estos dispositivos  
20 tales como ceras, aceites, grasas, polímeros solubles y si-  
milares. Aunque algunos de estos dispositivos permiten la  
liberación retardada de la droga, no se ha obtenido la dese-  
da velocidad de emisión constante durante un periodo de tien-  
po prolongado. Una razón de ello es que, a medida que el ve-  
25 hículo se desintegra, disminuye la superficie específica de  
la dosis unitaria, exponiendo simultáneamente cantidades ca-  
da vez menores del vehículo a los humores corporales circun-  
dantes. Esto da lugar inherentemente a una disminución en la  
velocidad de liberación con el tiempo.

30 Otra solución ha consistido en dispersar la droga

407 155



1 en el seno de una matriz de una materia sólida a través de  
la cual la droga puede difundirse y de esta forma liberar-  
se. Este tipo de dispositivo dispensador de drogas es inca-  
5 paz de proporcionar una velocidad de emisión de la droga  
de orden cero, dando en lugar de ello una velocidad de emi-  
sión ( $dM_p/dt$ ) que disminuye con el tiempo ( $dM_p/dt = \text{constante} \times t^{-\frac{1}{2}}$ ). J. Pharm. Sci., volumen 52, págs. 1145 a  
1149, 1963.

10 Todavía otra solución ha consistido en envolver  
la droga dentro de una cápsula sencilla con paredes poli-  
méricas, a través de las cuales puede pasar la droga por  
difusión. Un sistema de esta clase ha sido descrito en la  
patente estadounidense nº 3.279.996. También estos tipos  
15 de dispositivos presentan dificultades inherentes. Una de  
ellas es que, como estos dispositivos contienen generalmen-  
te la droga en forma de polvo o de cristales molidos, la  
fabricación es difícil. Más importante, se ha encontrado  
que no es posible conseguir una emisión de la droga de  
orden cero durante los prolongados periodos de tiempo co-  
20 rrientemente utilizados en muchos programas terapéuticos,  
es decir, periodos del orden de un año o más. Inicialmente,  
la velocidad de emisión es relativamente constante pero po-  
co después de haber dispensado del dispositivo parte de la  
droga, el diagrama de velocidad de emisión de la droga se  
25 hace variable e impredecible. Esto ha evitado inherentemen-  
te que los dispositivos de la técnica anterior merezcan con-  
fianza en las aplicaciones de emisión sostenida. Véase, por  
ejemplo, Fertility & Sterility, volumen 22, nº 10, págs.  
671 a 676, 1971.

30 En la patente sudafricana 7144/70 del concesiona-

407 155



10 FEB 1955

1 rio de esta invención, se describe un dispositivo de dispen-  
sación de drogas constituido por una droga dispersada en  
una matriz sólida que es permeable al paso de la droga y  
rodeada por una membrana que también es permeable al paso  
5 de la droga pero a una velocidad menor que en la matriz.  
Este dispositivo puede proporcionar una emisión de la droga  
de orden cero y representa una mejora sustancial sobre los  
dispositivos dispensadores de drogas anteriores. Sin embar-  
go, en los casos en que se requiere una emisión de orden  
10 cero durante periodos de tiempo prolongados, tales como va-  
rios meses a un año o más, no puede conseguirse con el dis-  
positivo de esa patente. Estos largos periodos son de gran  
interés, ya que la terapia hormonal o la dispensación de  
drogas antifertilizantes abarcan óptimamente estos periodos.  
15 A medida que la droga es liberada por este dispositivo du-  
rante largos periodos, pueden producirse espacios en la ma-  
triz sólida que porta la droga y el vehículo en ciertos ca-  
sos puede contraerse y con ello apartarse de la membrana.  
La pérdida de contacto entre el vehículo interno sólido y  
20 la membrana en la interfase vehículo/membrana actúa dismi-  
nuyendo la provisión de droga a la membrana. Así, como la  
cantidad de droga asequible a la membrana está disminuyen-  
do, la droga es liberada del dispositivo a una velocidad  
que disminuye con el tiempo en lugar de hacerlo a la desea-  
da velocidad constante de orden cero. Para las aplicaciones  
25 en las cuales se requiere una liberación controlada durante  
periodos muy largos, por ejemplo entre un mes y dos o más  
años, esto puede constituir un problema.

30 También es conocido el método que consiste en in-  
corporar la droga a ciertos tipos de vehículos líquidos, ha-

407 155



1 bitualmente en preparados para microcápsulas, por ejemplo  
como describe la patente estadounidense nº 3.464.413. Sin  
embargo, estas microcápsulas no están diseñadas para dar  
5 una emisión controlada de la droga durante un periodo pro-  
longado de tiempo y no están construídas con materiales  
que controlan la velocidad de emisión de la droga. Frecuen-  
temente las microcápsulas son aplastables y funcionan sim-  
plemente como vehículos de la droga que suministran su dro-  
ga en masa por ruptura de las microcápsulas. No existe nin-  
10 gún control de la velocidad de emisión. Por lo tanto, estos  
tipos de cápsulas no son adecuados para liberar la droga a  
una velocidad controlada durante un periodo de tiempo pro-  
longado.

15 Por consiguiente, el objeto fundamental de esta  
invención es proporcionar un dispositivo dispensador de dro-  
gas mejorado para liberar la droga a una velocidad contro-  
lada y preferiblemente constante durante un periodo de tiem-  
po prolongado.

20 Por lo tanto, esta invención proporciona un dis-  
positivo para administrar una droga a una velocidad contro-  
lada y, si se desea, constante durante periodos de tiempo  
prolongados. El dispositivo comprende un núcleo de un lí-  
quido que sirve como depósito de la droga y que es permea-  
ble al paso de la droga por difusión y que contiene la dro-  
25 ga en una cantidad superior a la solubilidad de la misma.  
En combinación con este núcleo se encuentra una pared ex-  
terna. La pared externa rodea al núcleo y se caracteriza  
por estar formada por un material que controla la velocidad  
de emisión de la droga, que es permeable al paso de la dro-  
30 ga por difusión pero a una velocidad que es inferior a la

407155

10 ABR 1975



1 velocidad de difusión de la droga a través del líquido del  
núcleo. Este último, constituido por el líquido y la droga  
en exceso sobre su solubilidad, sirve como fuente de reser-  
5 va de la droga. Siendo líquido, el núcleo es capaz de bañar  
continuamente la superficie interna de la pared y hacer ase-  
quible una cantidad constante de droga a la pared para sus-  
tituir a la droga liberada. Con este dispositivo, la droga  
es dosificada a velocidad controlada y constante desde el  
núcleo al ambiente de uso por paso a través de la pared.  
10 Esta emisión puede ser mantenida durante periodos prolonga-  
dos de tiempo.

Es importante y crítico para la práctica de esta  
invención, con objeto de obtener la cinética de emisión de  
orden cero continua deseada, que:

15 (A) la droga sea escasamente soluble en el mate-  
rial de núcleo líquido interno. Si así es, siempre se en-  
contrará presente droga no disuelta para servir como fuen-  
te de reserva para sustituir a la droga que ha sido previa-  
mente emitida por el dispositivo. Así, el depósito de droga  
20 se encontrará siempre a la misma actividad termodinámica  
hasta que prácticamente la totalidad de la droga haya sido  
liberada del dispositivo y

25 (B) el material externo de control de la veloci-  
dad debe tener una permeabilidad al paso de la droga por  
difusión menor que la del material de depósito del núcleo  
líquido, con objeto de asegurar que la cinética de libera-  
ción del dispositivo está controlada por el material exter-  
no. Si no existe esta relación, no se obtiene la pretendi-  
da velocidad de emisión de orden cero.

30 Otras características y ventajas de esta inven-



1 ción se pondrán en evidencia en la descripción detallada  
de la misma dada a continuación, tomada en combinación con  
las figuras:

5 Las Figuras 1 y 2 son secciones de un dispositivo  
dispensador de droga de la invención;

La Figura 3 es una sección de un dispositivo de  
la invención colocado para dispensar la droga en el orifi-  
cio anal;

10 La Figura 4 es una sección de un tapón dispensa-  
dor de droga que realiza los principios de la invención;

La Figura 5 es una sección de una cavidad uterina  
con un dispositivo intra-uterino liberador de droga de la  
invención, colocado en la cavidad;

15 La Figura 6 es una sección de un implante dispen-  
sador de droga fabricado de acuerdo con la invención;

Las Figuras 7 y 8 son cortes de dispositivos dis-  
pensadores de drogas de la invención, configurados respecti-  
vamente como comprimido oral y compresa menstrual y

20 La Figura 9 es una sección parcialmente abierta  
de una cavidad uterina con un dispositivo intrauterino dis-  
pensador de droga, en forma de "T", de esta invención, colo-  
cado en la misma.

25 Volviendo a las figuras con detalle, una realiza-  
ción de un dispositivo dispensador de drogas de esta inven-  
ción está indicado en las Figuras 1 y 2 por el nº 10. El  
dispositivo dispensador de drogas 10 está constituido por  
una pared 11 que rodea a un núcleo 12 de un líquido 13 y  
una droga no mostrada en la Figura 1 y mostrada como 14 en  
la Figura 2. El líquido 13 es permeable al paso de la droga  
30 14, por ejemplo por difusión.

407 155



1 La droga 14 tiene una solubilidad limitada en el  
líquido 13 y se encuentra en una cantidad superior a su lí-  
mite de solubilidad. La pared 11 está formada por un mate-  
rial de control de la velocidad de emisión de la droga, per-  
5 meable al paso de la droga, por ejemplo por difusión. La  
velocidad de paso de la droga 14 a través de la pared 11 es  
menor que la velocidad de paso de la droga 14 a través del  
líquido 13. En funcionamiento, el núcleo sirve como depósi-  
to de droga y suministra droga a la pared 11. Después esta  
10 droga se disuelve y emigra a través de la pared 11, alcan-  
zando finalmente la superficie externa de la pared 11. A  
medida que la droga abandona el líquido 13, la droga no di-  
suelta presente en el núcleo 12 se disuelve en el líquido  
13 manteniendo un suministro constante de droga disuelta en  
15 el líquido para suministrar continuamente droga a la pared  
11 a velocidad constante. Como el núcleo está formado por  
el líquido 13 que baña continuamente toda la superficie  
interna de la pared externa, se elimina el problema de la  
técnica anterior de la retirada del depósito interno del ma-  
20 terial externo que controla la velocidad. De esta forma la  
pared 11 controla efectivamente la velocidad de emisión de  
la droga durante todo el periodo útil de liberación de la  
droga desde el dispositivo, incluso durante periodos de va-  
rios meses o años. Así, puede obtenerse una velocidad de  
25 emisión de la droga de orden cero durante periodos de un  
año o más.

30 En la Figura 3, se muestra un dispositivo dispen-  
sador 10 de drogas, según la invención, en forma de supo-  
sitorio colocado en un canal anal 16 situado entre las nal-  
gas y terminando como ano 17. El dispositivo 10 de la Figu-

407155



1 ra 3 está constituido por una pared 11 que rodea al núcleo  
12. El núcleo 12 está formado por un vehículo líquido 13  
que contiene la droga 14. El líquido 13 es permeable, por  
ejemplo por difusión o convección, al paso de la droga 14,  
5 cuya solubilidad en aquél es limitada. La pared 11 está for-  
mada por un material de control de la emisión de la droga,  
permeable al paso de la droga 14 y libera la droga del dis-  
positivo a una velocidad predeterminada controlada al am-  
biente de uso, que en este caso es el canal anal 16.

10 La Figura 4 muestra una realización de un tapón  
vaginal de la invención. Un extremo 29 del tapón es redon-  
deado mientras que el extremo opuesto 18 es plano para fa-  
cilitar la inserción en la vagina. El tapón dispensador de  
droga va provisto de un cordón 19 para facilitar la extra-  
15 ción del tapón dispensador de droga de la vagina después  
de que se ha conseguido el grado deseado de medicación.

En la Figura 5 se describe un dispositivo intra-  
uterino 10, dispensador de droga contraceptiva, de acuer-  
do con la invención. El dispositivo dispensador de droga  
20 10 comprende una pared 11 permeable al paso de la droga,  
por ejemplo por difusión, que aloja un núcleo 12. El dis-  
positivo 10 está constituido por dos bucles continuos 20  
y 21, cada uno de ellos con un diámetro transversal de 1,5  
a 2,5 cm aproximadamente. El bucle 20, el mayor de los dos,  
25 está adaptado para ser situado dentro de la cavidad uteri-  
na 22, donde se pone en contacto con las paredes 23 así co-  
mo con el fondo 24 del útero 25. El bucle 21, el más peque-  
ño, está situado en el cuello 26 del útero 25 para contri-  
buir a mantener el dispositivo 10 dentro del útero 25.

30 En la Figura 6 se ilustra un dispositivo dispen-

407 155



1           sador de droga 10 para uso como implante depot. El implan-  
te es de construcción cilíndrica y la figura muestra una  
vista de una sección longitudinal a través del mismo. Tam-  
bién pueden utilizarse otras formas adaptadas para la im-  
5           plantación. Este dispositivo dispensador de drogas, cuando  
es implantado dentro del cuerpo, mide una corriente de dro-  
ga al organismo a velocidad constante y uniforme.

          La Figura 7 es un esquema de un dispositivo dis-  
pensador de droga 10 por vía oral, en forma de píldora o  
10          comprimido, de acuerdo con la invención. Cuando este dis-  
positivo se administra por vía oral, dispensa una cantidad  
continua de droga al tracto gastrointestinal durante un pe-  
riodo prolongado de tiempo.

          La Figura 8 representa un dispositivo dispensador  
15          de drogas de la invención 10 en forma de compresa menstrual.  
El dispositivo 10 está constituido por una pared superior  
11 permeable al paso de la droga, por ejemplo por difusión,  
y tiene una forma generalmente próxima a la forma de la su-  
perficie exterior de la zona púberica a la que ha de ser apli-  
20          cado. El resto de la pared que forma el dispositivo, pared  
lateral 26 y pared inferior 26, mostradas en sección abier-  
ta, está formado por materiales de pared que son impermea-  
bles al paso de la droga. Colectivamente las paredes supe-  
rior, lateral e inferior rodean al núcleo 12. La compresa  
25          menstrual está provista de unas lengüetas 27 en sus extre-  
mos para fijar la compresa menstrual en posición sobre el  
cuerpo del usuario y también para mantenerla allí durante  
la dispensación de la droga por el dispositivo dispensador.

30               La Figura 9 describe un dispositivo intrauterino

407 155



10 APR 1975

1 10, dispensador de droga contraceptiva, de acuerdo con la  
invención. Este dispositivo adopta una configuración de "T"  
con un elemento lateral 31 unido a un elemento vertical pen-  
5 diente 30 y está adaptado para ser situado dentro de la ca-  
vidad uterina 22, donde opcionalmente entra en contacto con  
las paredes 23, así como con el fondo 24 del útero. El dis-  
positivo 10 se diseña preferiblemente con extremos redondea-  
dos, no traumatizantes y un hilo 19 unido al extremo trase-  
ro del elemento 30, distal del extremo anterior o de inser-  
10 ción del dispositivo, para sacar manualmente el dispositivo  
10 del útero 22. El hilo 19 puede ser de cualquier material  
adecuado, por ejemplo hilo quirúrgico de nylon de un espesor  
de alrededor de 0,002" (0,050 mm) y similares. En cada uno  
de los dispositivos 10 mostrados en las Figuras 4 a 9 inclu-  
15 sive, se describe un núcleo interno 12 que funciona como de-  
pósito de droga y contiene un líquido 13 y una droga 14. La  
droga 14 tiene una solubilidad limitada en el líquido 13 y  
se encuentra en una cantidad superior a su límite de solubi-  
lidad. Cada uno de los dispositivos contiene también una pa-  
20 red 11. Tanto la pared 11 como el líquido 13 son permeables  
al paso de la droga 14, por ejemplo por difusión. La permea-  
bilidad del líquido 13 es mayor que la de la pared 11, por  
lo tanto la pared 11 controla la velocidad de emisión de la  
droga desde el dispositivo. En funcionamiento, la droga es  
25 liberada a la pared 11 desde el líquido 13 que se encuentra  
en íntimo contacto con dicha pared y a través de la pared  
a una velocidad de emisión controlada desde el dispositivo  
dispensador de droga al cuerpo. A medida que la droga aban-  
dona el líquido 13, la droga 14 no disuelta en el núcleo se  
30 disuelve en el líquido 13, suministrando con ello la droga



407 155

10 ABR 1975

1 de forma continua a la pared 11 para su administración a una velocidad de orden cero.

5 Las Figuras 1 a 9 son simplemente ilustrativas de los diversos dispositivos dispensadores de drogas que pueden construirse de acuerdo con la invención. Los dispositivos dispensadores de drogas de la invención no están limitados en cuanto a su forma y pueden adoptar una amplia variedad de formas, tamaños y configuraciones para la administración de drogas a velocidades controladas a diferentes zonas del cuerpo o a diferentes centros receptores de droga. Por ejemplo, el dispositivo puede configurarse como dispositivos dispensadores de drogas externos o internos, tales como parches cutáneos, dispositivos y dispensadores de drogas sub-linguales o bucales, dispositivos por vía oral, dispositivos arteriales, dispositivos dispensadores de droga nasales y óticos, inserciones oculares, materiales de sutura, válvulas cardíacas de plástico, válvulas cardíacas de Stan-Edwards, articulaciones iliocofemorales, derivaciones del hidrocéfalo no trombogénicas, agujas para huesos, pesarios, prótesis, glándulas artificiales, anillos cervicales, rótulas y similares. En una realización preferida, el dispositivo está formado por un dispositivo dispensador de droga intrauterino, en forma de bala cilíndrica, elíptica, circular, bulbosa, arqueada o de cualquier otra forma geométrica que se preste fácilmente a la colocación intrauterina, tales como los bucles y las formas de "T" mostradas en las Figuras 5 y 9; el anillo Ota; el anillo con cola, arco de Birnberg de la patente estadounidense 3.319.625; el Comet de la patente estadounidense núm. 3.256.878; el resorte de Majzlin de la patente estadouni-

10

15

20

25

30

407155



1       dense nº 3.397.691; el bucle de Lippes de la patente esta-  
dounidense nº 3.250.271; los dispositivos de las patentes  
estadounidenses 3.405.711, 3.077.879 y 3.323.520 y simila-  
res. La realización preferida es el dispositivo intrauteri-  
5       no en forma de "T" de la Figura 9.

10       El dispositivo dispensador de drogas de la inven-  
ción proporciona muchas importantes ventajas sobre los dis-  
positivos dispensadores previamente conocidos. La más impor-  
tante de ellas es que son capaces de proporcionar una velo-  
15       cidad de emisión de la droga de orden cero ( $dM_t/dt = \text{constante}$ ) durante periodos prolongados de tiempo, por ejemplo  
de un mes, un año o más. Las ventajas citadas se consiguen  
mediante la construcción y funcionamiento únicos del dispo-  
sitivo de la invención. Por su construcción, el dispositivo  
20       puede ser considerado como un elemento construido por una  
unidad única que comprende dos estructuras que actúan con-  
certadamente para una administración eficaz de la droga a  
un huésped. Una estructura pertenece a una pared formada  
por un material de control de la velocidad de emisión de  
25       la droga, permeable al paso de la misma. La otra estructu-  
ra se refiere a un núcleo de depósito, rodeado por la pared  
y comprendiendo una fase portadora de la droga formada por  
un líquido permeable al paso de aquella. El material que  
30       forma la pared y el líquido del núcleo del dispositivo son  
química y estructuralmente diferentes dentro de un disposi-  
tivo único. Estos materiales son seleccionados de manera  
que la velocidad de liberación de la droga a través de la  
pared sea menor que la velocidad de paso de la droga en la  
fase líquida del núcleo.

Las estructuras de la pared y del núcleo, que uni-

407155



10

1 das constituyen el dispositivo unitario dispensador de dro  
ga, funcionan transfiriendo efectivamente la droga desde el  
dispositivo, transfiriendo en primer lugar la droga a tra-  
vés del vehículo líquido hasta la pared y después trans-  
5 firiendo la droga a través de la pared hasta el receptor.  
La transferencia de la droga a través de la pared puede pro-  
ducirse por dos procesos o mecanismos de transferencia dife-  
rentes, según la naturaleza del material con el que está  
construida la pared. La pared puede estar construida con  
10 un material uniforme y homogéneo que por sí mismo es per-  
meable al paso de la droga. En este caso, la droga atravie-  
sa la propia pared por difusión. La pared también puede es-  
tar formada por un material microporoso, cuyo cuerpo no es  
sustancialmente permeable al paso de la droga pero que en  
15 sus microporos contiene medios a través de los cuales puede  
difundirse la droga. En este caso, la droga no atraviesa el  
material de la pared sino que se difunde a través de los  
medios de los microporos. Es posible disponer de una combi-  
nación de estos mecanismos cuando la pared está fabricada  
20 por un material que por sí mismo es permeable al paso de  
la droga y que también es microporoso. Si el proceso de  
transferencia de la droga es por difusión a través de una  
pared homogénea, la pared está formada por un material que  
es permeable a la droga por difusión, a velocidades prede-  
25 terminadas. En este proceso, la droga se disuelve y equi-  
libra en la superficie de la pared y después se difunde en  
la dirección de menor potencial químico, es decir, hacia  
el exterior del dispositivo. En el segundo límite, también  
se establece un equilibrio. Cuando las condiciones del  
30

407155



1 límite sobre ambas caras de la pared se mantienen constan-  
tes, se establece un flujo estacionario de la droga que pue  
de ser descrito por la ley de difusión de Fick. La veloci-  
dad de paso de la droga a través del material de la pared  
5 depende generalmente, en el caso de la difusión, de la so-  
lubilidad de la droga en la misma así como del espesor del  
material. Esto significa que la selección de los materia-  
les apropiados para fabricar la pared dependerá de la dro-  
ga particular a utilizar. Variando la composición y el es-  
10 pesor de la pared, las velocidades de dosificación por uni-  
dad de superficie del dispositivo pueden ser controladas  
para que este material actúe dosificando la difusión de la  
droga desde el núcleo interno. En los dispositivos de es-  
ta invención, los materiales que constituyen la pared son  
15 química y estructuralmente diferentes del material que cons-  
tituye el vehículo líquido del núcleo. El vehículo líquido  
del núcleo es permeable al paso de la droga, pero a una ve-  
locidad superior a la velocidad de difusión a través de la pared de  
manera que esta última es la que controla la velocidad de emisión des-  
20 de el dispositivo. En los dispositivos de la invención, don-  
de la pared está formada por un material microporoso que  
controla la velocidad de emisión de la droga, que es per-  
meable a la droga, el mecanismo de transferencia consiste  
en permeación difusiva a través de los microporos a una ve-  
25 locidad controlada y predeterminada. Este mecanismo de  
transferencia de la droga es de flujo difusivo, tipo de  
difusión que es incluido aquí bajo el término genérico de  
"difusión". En general, en este proceso, la velocidad de  
30 permeación o la velocidad de emisión de la droga a través

407 155



10 APR. 1975

1 de la pared viene regida por el flujo difusivo de la droga  
a través de un medio difusor presente en los poros, micro-  
orificios y grietas del material que forma la pared. En una  
realización, el medio difusor es una fase líquida consti-  
5 tuída por una solución, una solución coloidal, una suspen-  
sión o un sol. El medio puede ser polar, semipolar o no po-  
lar. En estos medios difusores, la droga puede tener grados  
diferentes de solubilidad, por ejemplo puede ser totalmente  
soluble, parcialmente soluble o similares, para actuar en  
10 cooperación con el material de la pared y conseguir una ve-  
locidad de emisión de la droga controlada.

El medio difusor puede ser agregado al material  
por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por immer-  
sion del material en un baño que contiene el medio difusor  
15 para permitir que el medio llene parcialmente o sature to-  
talmente los microporos del material. Los medios difusores  
adecuados para este fin, son, por ejemplo, agua, glicerina,  
etilenglicol, propilenglicol, aceite de castor, aceite de  
oliva, alcoholes de 2 a 10 átomos de carbono, hidrocarburos  
20 halogenados de 2 a 20 átomos de carbono, aldehidos y ceto-  
nas de 4 a 10 átomos de carbono, jarabes y similares. Ade-  
más, el medio difusor puede contener agentes emulgentes y  
suspensores como metilcelulosa mezclada con agua, mezclas  
de monoestearato de propilenglicol y aceites, goma tragaca-  
25 to y agua, ceras surtidas y similares. Otros medios repre-  
sentativos son los descritos en Remington's Pharmaceutical  
Science, págs. 246 a 269 y 1338 a 1380, 1970, publicado  
por Mack Publishing Company, Easton, Pa.

30 El medio difusor, en otra realización, puede ser  
un humor corporal que es automáticamente agregado a los po

407 155



1 ros del material que forma la pared, al situar la pared en  
el ambiente corporal de uso que contiene los humores, por  
ejemplo colocando la pared en contacto con las membranas  
mucosas del ano, boca o vagina, que pueden suministrar sus  
5 humores corporales intracelulares y/o extracelulares a los  
microporos de la pared para actuar como medio difusor de  
la droga; o colocando la pared en un humor corporal, por  
ejemplo el humor presente en el estómago de los animales  
de granja, la cloaca aviar y similares. En otra realiza-  
10 ción, los poros pueden ser llenados con un plastificante  
permeable a la droga, sumergiendo la pared en una composi-  
ción de plastificante/disolvente y eliminando el disolven-  
te a vacío después de haberse llenado los poros. Los plas-  
tificantes ilustrativos adecuados son los plastificantes  
15 convencionales como adipato de dietilo, adipato de di-iso-  
butilo, adipato de di-n-hexilo, adipato de di-isocctilo,  
azelato de di-n-hexilo, azelato de di-2-etilhexilo, diben-  
zoato de etilenglicol, citrato de acetil-tri-n-butilo,  
aceite de soja epoxidado, monoacetato de glicerol, dipe-  
20 largonato de dietilenglicol, dilaurato de propilenglicol,  
palmitato de isooctilo, fosfato de trifenilo y similares.

Para cualquiera de los mecanismos antes discuti-  
dos, difusión a través del material de la pared o flujo  
difusivo a través de un medio de difusión presente en los  
25 microporos del material de la pared, la transferencia o  
velocidad de emisión de la droga a través de la pared se  
realiza a una velocidad menor que la de liberación de la  
droga desde el vehículo líquido del núcleo. En general,  
para la práctica de esta invención, la relación entre la  
30 velocidad de paso de la droga a través del líquido del

407 155



10 1978

1 núcleo y la velocidad de emisión de la droga a través de  
la pared puede estar comprendida entre 100:1 y 2:1 y pre-  
feriblemente entre 10:1 y 2:1. La invención no está limi-  
5 tada a estas relaciones, ya que comprende unas relaciones  
de permeabilidad mayores o menores, siempre que la veloci-  
dad de paso a través de la pared sea la más lenta.

Como el núcleo contiene un vehículo líquido, es-  
te baña a toda la superficie interna de la pared y efec-  
túa uniformemente la transferencia de las moléculas de dro-  
10 ga a todas las superficies de la pared, la pared del sis-  
tema dispensador de drogas permanece sustancialmente a la  
actividad termodinámica correspondiente a la de la droga,  
es decir, actividad unidad, hasta que prácticamente la  
15 totalidad de la droga ha sido liberada del núcleo. Normal-  
mente, cabría esperar que la migración de la droga desde  
el núcleo cesara cuando hubiera entrado en la pared dro-  
ga suficiente para establecer el equilibrio; sin embargo,  
cuando el sistema dispensador de droga está en contacto  
20 con los tejidos o humores corporales, las moléculas de  
droga son continuamente retiradas de la superficie externa  
de la pared. Para obtener los resultados óptimos, la velo-  
cidad de emisión de la droga a través de la pared debe ser  
inferior a la velocidad de eliminación de la droga migrada  
de la superficie externa del dispositivo. Esto garantiza  
25 que la velocidad de administración de la droga depende de  
la velocidad de emisión de la droga a través de la pared,  
que puede ser controlada, en lugar de depender de la eli-  
minación de la droga desde el dispositivo in vivo, que  
puede variar. Así, en contraste con los dispositivos dis-  
30 pensadores de droga previamente propuestos, la velocidad

407 155



1 de emisión de la droga desde el dispositivo de la invención  
puede permanecer esencialmente constante hasta que el dispo-  
sitivo ha dispensado prácticamente la totalidad de la droga  
que contiene.

5 El término "núcleo" en el sentido utilizado en la  
memoria y en las reivindicaciones, se refiere en general a  
un depósito líquido de droga, vehículo o medio líquido que  
contiene droga, que baña constantemente a la superficie in-  
terna de la pared del dispositivo de la invención y le pro-  
10 porciona la droga. El núcleo está constituido por una mate-  
ria líquida que contiene droga disuelta y droga no disuelta.  
Se trata de un material que es permeable al paso de la dro-  
ga por difusión o convección. El medio que actúa de vehículo  
de la droga utilizado para los fines de esta invención es  
15 un líquido. Son ejemplos de vehículos comprendidos dentro  
del término líquido, por ejemplo, las soluciones, emulsio-  
nes, geles, soles, coloides, aceites, jarabes, suspensiones  
y dispersiones, medios como líquidos, mezclas y similares.  
Para los fines de la invención, el término "líquido" inclu-  
20 ye todos estos equivalentes funcionales.

El líquido que se encuentra en el núcleo, además  
de las propiedades antes descritas, tiene un poder solubi-  
lizante de la droga limitado. Por solubilidad limitada se  
entiende que la droga es soluble solamente en cantidades  
25 dadas en el líquido del núcleo. También se encuentra droga  
no disuelta en el líquido del núcleo. En general, sobre la  
base del peso a 25°C, también se incluye la cantidad de dro-  
ga disuelta en un vehículo que está comprendida aproxima-  
mente entre una parte de droga y alrededor de 10 a 15.000  
30 partes de líquido del núcleo. Dentro de esta gama, también



# 407155

1	es posible describir ciertos grados de solubilidad de la droga en los vehículos, como sigue:										
	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="padding-right: 20px;">Soluble</td> <td>1 parte de droga a 10-25 partes de vehículo</td> </tr> <tr> <td>5 Escasamente soluble</td> <td>1 parte de droga a 25-100 partes de vehículo</td> </tr> <tr> <td>Ligeramente soluble</td> <td>1 parte de droga a 100-1000 partes de vehículo</td> </tr> <tr> <td>Muy ligeramente soluble</td> <td>1 parte de droga a 1000-10.000 partes de vehículo</td> </tr> <tr> <td>10 Casi prácticamente insoluble</td> <td>1 parte de droga a 10.000-25.000 partes de vehículo.</td> </tr> </table>	Soluble	1 parte de droga a 10-25 partes de vehículo	5 Escasamente soluble	1 parte de droga a 25-100 partes de vehículo	Ligeramente soluble	1 parte de droga a 100-1000 partes de vehículo	Muy ligeramente soluble	1 parte de droga a 1000-10.000 partes de vehículo	10 Casi prácticamente insoluble	1 parte de droga a 10.000-25.000 partes de vehículo.
Soluble	1 parte de droga a 10-25 partes de vehículo										
5 Escasamente soluble	1 parte de droga a 25-100 partes de vehículo										
Ligeramente soluble	1 parte de droga a 100-1000 partes de vehículo										
Muy ligeramente soluble	1 parte de droga a 1000-10.000 partes de vehículo										
10 Casi prácticamente insoluble	1 parte de droga a 10.000-25.000 partes de vehículo.										

10                   La cantidad de droga no disuelta incorporada al depósito variará con la droga particular y la dosis deseada. No existe ningún límite superior crítico sobre la cantidad de droga no disuelta incorporada al núcleo, aparte del establecido por las consideraciones de tamaño, ya que la droga

15 no disuelta sirve como fuente de reserva de droga que sustituye a la droga emitida por disolución en el vehículo líquido, para que continuamente haya droga disponible desde el vehículo líquido a la pared durante la historia del dispositivo o hasta que el dispositivo deja de ser usado. El

20 límite inferior dependerá de la actividad de la droga particular y del intervalo de tiempo para su liberación del dispositivo. En general, la cantidad de droga no disuelta inicialmente presente en el núcleo oscilará aproximadamente entre el 90 % en peso y el 99,9 % del peso de la cantidad total de la droga presente en el núcleo.

25                   Los materiales adecuados para fabricar la pared del dispositivo son generalmente aquéllos capaces de formar paredes, con o sin poros, a través de las cuales pueda pasar la droga a una velocidad controlada, por difusión o flu

30

407 1550



1 jo difusivo. Estos materiales son denominados aquí "materia  
les de control de la velocidad de emisión de la droga". Los  
materiales adecuados para formar la pared son naturales o  
5 sintéticos, preferiblemente los que son biológicamente com-  
patibles con los humores, tejidos u órganos corporales y  
esencialmente insolubles en los humores corporales con los  
que entra en contacto el dispositivo. En general, debe evi-  
tarse el uso de materiales que se disuelvan rápidamente, ya  
que la disolución de la pared del dispositivo afectaría a  
10 la constancia de emisión de la droga, así como a la capaci-  
dad del sistema para permanecer situado en su sitio durante  
periodos prolongados de tiempo.

Son ilustrativos de materiales naturales o sinté-  
ticos adecuados para fabricar la pared, los materiales de  
15 control de la velocidad de emisión de la droga como poli(me-  
tacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(clo-  
ruro de vinilo) plastificado o no plastificado, nylon plas-  
tificado, nylon blando plastificado, poli(tereftalato de  
etileno) plastificado, caucho natural, poli(isopreno), po-  
20 li(isobutileno), poli(butadieno), poli(etileno), poli(tetra-  
flúoretieno), poli(cloruro de vinilideno), poli(acriloni-  
trilo), poli(vinilpirrolidona) reticulada, poli(trifluorclo-  
roetileno), poli(4,4'-carbonato de isopropilidendifenileno)  
y similares. Asimismo, a título de ejemplo no limitativo,  
25 los copolímeros como etileno-acetato de vinilo, cloruro de  
vinilideno-acrilonitrilo, cloruro de vinilo-fumarato de  
dietilo y similares. Son ejemplos de otros materiales los  
cauchos de silicona, especialmente los poli(dimetilsiloxa-  
nos) de calidad médica y los copolímeros de silicona-carbo-  
30 nato; polímeros hidrofílicos como los hidrogeles hidrofíli-

407155 10



1 cos de los ésteres de ácido acrílico y metacrílico como los  
descritos en las patentes estadounidenses 2.976.576 y  
3.220.960 y en la patente belga nº 701.813, colágeno ins-  
5 soluble modificado, alcohol polivinílico reticulado, acetato  
de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado y cauchos de sili-  
con tratados superficialmente como los descritos en la paten-  
te estadounidense 3.350.216.

Otros materiales útiles son los copolímeros como  
acrilonitrilo/ditioglicidol, acrilonitrilo/óxido de etileno;  
10 poli(vinilbutiral) constituido por 11 a 45 % de hidroxilos  
libres; membranas microporosas permeables anisótropas de po-  
lielectrolitos iónicamente asociados; los polímeros formados  
por coprecipitación de un policatión y un polianión como los  
descritos en las patentes estadounidenses 3.276.589,  
15 3.541.005, 3.541.006 y 3.546.142 y similares; membranas de  
poliamida alifática tratadas como en las patentes estadouni-  
denses 2.071.253, 2.966.700, 2.999.296 y similares; copolí-  
meros 40/60 y 10/90 de cloruro de vinilideno y cloruro de  
20 vinilo; copolímeros 80/20, 75/25, 50/50 y similares de cloru-  
ro de vinilo y acrilonitrilo; copolímero 60/40 y 12/88 de  
cloruro de vinilideno y acrilonitrilo; gomas naturales ins-  
olubles en agua, celulosa regenerada, diacetato de celulosa,  
triacetato de celulosa, proteínas regeneradas, poli(ureta-  
25 nos), poli(arilenos), poli(carbonatos) y similares. Pueden  
utilizarse otras membranas poliméricas con propiedades de  
control de la velocidad de emisión, que sean biológicamente  
compatibles y no afecten adversamente a las drogas. Los ma-  
teriales microporosos para la pared comprenden materiales  
30 con un tamaño de poro comprendido entre varios cientos de  
micras o mayor, y varios Angstroms o menor. Por ejemplo, la

407155



1 pared puede estar constituida por celulosa no erosionable  
regenerada o poli(electrolitos) con un tamaño de poro de  
7 a 50 Å; o resinas epoxi, poli(olefinas), poli(cloruros  
5 de vinilo) con un tamaño de poro entre aproximadamente 50  
Å o menos y 150 micras o más. Asimismo, pueden utilizarse  
materiales con propiedades homogéneas y propiedades micro-  
porosas, como membranas gelatinosas reticuladas y simi-  
lares.

10 El líquido empleado en el núcleo está constituí-  
do por materiales de origen natural o sintético. Pueden ser  
inorgánicos u orgánicos, polares o no polares. No deben  
afectar adversamente a la droga contenida en los mismos y  
deben ser permeables al paso de la droga. En general, el  
líquido utilizado no se difunde sustancialmente desde el  
15 núcleo. Si el líquido del núcleo se difunde desde el depó-  
sito con el uso, generalmente es sustituido por una canti-  
dad correspondiente de humor corporal que se difunde hacia  
dentro desde el exterior del dispositivo. Los líquidos re-  
presentativos para uso del núcleo son los alcanoles y po-  
20 lioles como etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol,  
propilenglicol, dipropilenglicol, tiodietilenglicol, éter  
monometílico de etilenglicol, éter mono-n-butílico de eti-  
lenglicol, éter dietílico de etilenglicol, éter monopropí-  
lico de propilenglicol, polietilenglicoles líquidos con un  
25 peso molecular de 200, 300, 400 y 600, 1,3-butilenglicol;  
sistemas disolventes como acetato de etilo-alcohol etílico-  
agua 10:83:7; acetato de isobutilo-alcohol isobutílico-agua  
24:46:30; sistemas binarios mixtos como metanol:agua, alco-  
hol etílico:agua, alcohol n-amílico:acetato de etilo; sis-  
30 temas ternarias mixtos como acetato de n-butilo-alcohol bu-

407155

10



1 tílico-agua 27:27:46; ésteres como propionato de metilo,  
isobutirato de metilo, estearato de butilo, fumarato de di-  
butilo; grasas y aceites de origen vegetal, animal y mari-  
no como aceite de almendras, aceite de babasú, aceite de  
5 maíz, aceite de eucalipto, aceite de algodón, aceite de oli-  
va, aceite de palma, aceite de cacahuet, aceite de colza,  
aceite de soja, aceite de tung, aceite de ballena y aceite  
de arenque; ácidos grasos líquidos saturados, no saturados,  
de cadena lineal o ramificada como los ácidos capropico,  
10 láurico, araquídico, oleico, linoleico, etc; emulsiones de  
tipo monofásico o bifásico como aceite en agua, agua en  
aceite, emulsiones de líquido lipofílico en líquido hidro-  
fílico, con o sin ingredientes suspensores; emulsiones de  
aceite de castor y soluciones acuosas de gelatina de piel  
15 de cerdo; emulsiones de goma arábiga, agua y etilcelulosa;  
hidrocarburos halogenados de 2 a 10 átomos de carbono;  
aldehídos y cetonas de 4 a 10 átomos de carbono; jarabes  
y similares. Otros líquidos del núcleo son el aceite de si-  
licona, aceite medicinal, agua estéril, solución salina,  
20 dextrosa, dextrosa en agua o solución salina; productos de  
condensación de aceite de castor y óxido de etileno combi-  
nando alrededor de 30 a 35 moles de óxido de etileno por  
mol de aceite de castor; triéster glicerílico líquido de  
un ácido graso de peso molecular más bajo; aceites con emul-  
25 gentes como monoglicéridos o diglicéridos de un ácido graso  
o un fosfátido, v.g. lecitina y similares; medios acuosos  
en presencia de un agente suspensor, por ejemplo carboxime-  
tilcelulosa sódica; alginato sódico; poli(vinilpirrolidona)  
y similares, solos o con agentes dispersores adecuados co-  
30 mo lecitina, estearato de polioxietileno y similares y ami-

407 155



1        das como acetamida; N,N-dimetilacetamida, N-(2-hidroxi-etil)-  
acetamida y similares. El líquido del núcleo también puede  
contener coadyuvantes como agentes preservadores, estabili-  
zantes o humectantes y similares.

5                    La velocidad de liberación de una droga a través  
de los materiales puede ser determinada fácilmente por los  
expertos en la técnica mediante una variedad de procedimien-  
tos corrientes, como el método de transmisión, el método  
de sorción/desorción y otros métodos como los descritos en  
10        J.Pharm.Sci., volumen 52, págs. 1145 a 1149; ibid. volumen  
53, págs. 798-802, 1964; ibid. volumen 53, págs. 1459 a  
1464, 1965; ibid. volumen 55, págs. 840 a 843 y 1224 a 1239,  
1966; Encyl.Polymer Sci. Technol., volúmenes 5 y 9, págs.  
15        65 a 82 y 794 a 807, 1968; las referencias allí citadas y  
similares. Una técnica adecuada para la selección de los ma-  
teriales de pared consiste en colar o prensar en caliente  
una película del material hasta un espesor comprendido en-  
tre 2 y 60 mils (0,051 y 1,524 mm). La película se utiliza  
como barrera entre una solución saturada rápidamente agitada  
20        (v.g. 150 rpm) de la droga y un baño disolvente rápidamente  
agitado, ambos mantenidos a temperatura constante (típica-  
mente 37°C). Periódicamente se toman muestras del baño disol-  
vente y se analiza el contenido en droga. Representando la  
cantidad de droga en el baño disolvente en función del tiem-  
25        po, se determina la constante de permeabilidad P del mate-  
rial mediante la primera ley de difusión de Fick:

$$\text{Pendiente del gráfico} = \frac{Q_1 - Q_2}{t_1 - t_2} = P \frac{AC}{h}$$

30        donde Q<sub>1</sub> = cantidad acumulativa de droga en el disolvente en  
microgramos a t<sub>1</sub>

407 155



- 1  $Q_2$  = cantidad acumulativa de droga en el disolvente en microgramos a  $t_2$
- $t_1$  = tiempo transcurrido hasta la primera muestra, es decir  $Q_1$
- 5  $t_2$  = tiempo transcurrido hasta la segunda muestra, es decir  $Q_2$
- $A$  = superficie de la membrana en  $cm^2$
- $C$  = concentración inicial de la droga
- $h$  = espesor de la membrana en cm.

10 Determinando la pendiente del gráfico, es decir  $\frac{Q_1 - Q_2}{t_1 - t_2}$  y resolviendo la ecuación utilizando los valores conocidos o medidos de  $A$ ,  $C$  y  $h$ , se determinan fácilmente la constante de permeabilidad  $P$  del material para una droga dada, en  $cm^2$ /tiempo.

15 Utilizando esta técnica, se ha encontrado que la constante de permeabilidad  $P$  de la progesterona desde una solución isotónica a través de diferentes materiales hasta una solución isotónica a  $37^\circ C$ , es:

20	Material	Constante de permeabilidad ( $cm^2/h$ )
	Poli(dimetilsiloxano), Dow Corning Silastic <sup>R</sup> 340	$8,0 \times 10^{-2}$
	Poli(etileno) de baja densidad, índice de fusión 0,85	$4,7 \times 10^{-4}$
25	Copolímero de etileno y acetato de vinilo al 9 % de acetato de vinilo	$3,8 \times 10^{-3}$
	Copolímero de silicona-policarbonato, General Electric Mem <sup>R</sup> 213	$12,6 \times 10^{-3}$

30 Utilizando la técnica y los datos anteriores para diseñar un dispositivo de la invención que libere progesterona, se emplearía poli(etileno) como material de control de la velocidad de emisión de la droga en la pared si se de-

407155,10



1 sea una velocidad de emisión lenta y la membrana de poli(di  
metilsiloxano) curado en la pared si se desea una velocidad  
de emisión mayor.

5 La velocidad de solubilización o velocidad a la  
cual la droga pasa a la solución está gobernada cuantitati-  
vamente por principios físico-químicos. Por ejemplo, una  
partícula de droga dispersada en un disolvente está rodea-  
da de una delgada capa de disolvente con un espesor finito.  
10 Esta capa se considera parte integrante de la droga y es  
denominada característicamente "capa estacionaria". La ca-  
pa estacionaria permanece formando parte de la superficie  
de la droga, moviéndose donde aquélla se mueve. Utilizando  
la primera ley de difusión de Fick, la velocidad de disolu-  
ción es la velocidad a la cual una droga disuelta se difun-  
15 de a través de la capa estacionaria. La fuerza impulsora  
que se encuentra detrás del movimiento de la droga a tra-  
vés de la capa estacionaria es la diferencia de concentra-  
ciones de la droga en la capa estacionaria junto a la super-  
ficie de la droga,  $C_1$ , y la concentración de la cara más  
20 alejada de la capa estacionaria,  $C_2$ . La diferencia de con-  
centraciones  $C_1 - C_2$  determina la velocidad a la cual la  
droga es solubilizada en el vehículo. Por lo tanto, si el  
vehículo situado en la cara más alejada contiene su concen-  
25 tración óptima debido a una lenta emisión por la pared que  
controla la velocidad de emisión de la droga, la velocidad  
de solubilización de la nueva droga será baja.

30 La velocidad de difusión de una droga en un lí-  
quido, propiedad utilizada para seleccionar los líquidos  
del núcleo, puede ser determinada midiendo la velocidad a

407155 10



1 la cual se transfiere una droga a través de un filtro de  
vidrio poroso de tamaño de poro y espesor conocidos, cuyos  
poros están llenos con el líquido. La velocidad se mide en  
un aparato constituido por dos matraces agitados, separa-  
5 dos por un filtro de vidrio poroso. Se añade líquido puro  
a un matraz mientras al segundo matraz se añade un nivel  
igual de líquido más droga. Se agitan los matraces y se to-  
man muestras a varios intervalos de tiempo, para su análi-  
sis. Después se calcula la velocidad de difusión de la dro-  
10 ga a través del líquido en el filtro de vidrio poroso y la  
diferencia de concentraciones de la droga en los dos matra-  
ces. Estos procedimientos están descritos en Proc. Roy. Sci.  
London, Ser. A, Vol. 148, pág. 1935; J. Pharm. Sci., Vol. 55,  
15 págs. 1224 a 1229, 1966 y las referencias allí citadas. El  
coeficiente de difusión de una droga también puede ser de-  
terminado experimentalmente por procedimientos similares,  
como se describe en Diffusion in Solids, Liquids and Gases,  
por W. Jost, capítulo XI, págs. 436 a 488, 1960, Edición  
20 Revisada, Academic Press, Inc., New York.

La velocidad de disolución de una droga se deter-  
mina fácilmente ya que, de acuerdo con la ley de Fick, es  
directamente proporcional a la superficie de la droga expues-  
ta al vehículo, A (en cm<sup>2</sup>) e inversamente proporcional a la  
25 longitud de la trayectoria a través de la cual debe difun-  
dirse la molécula de droga disuelta, es decir, el espesor de  
la capa estacionaria, l (en cm). La velocidad de disolución  
de la droga viene dada por:

$$R = \frac{DA}{l} (C_1 - C_2)$$

30 donde R es la velocidad de disolución, D es el coeficiente



407155

1 de difusión (en  $\text{cm}^2/\text{seg}$ ) y  $C_1$ ,  $C_2$  y  $l$  son los definidos anteriormente. Véase la obra Remington Pharmaceutical Science, 14 Edición, págs. 246 a 269, 1970, Mack Publishing Company.

5 Las solubilidades de una droga en los materiales de control de la velocidad de emisión de la droga que constituyen la pared del dispositivo y en los líquidos del núcleo son determinadas, en sentido amplio, preparando una solución saturada de la droga en el material de la pared o del núcleo y determinando, por análisis, la cantidad de droga después  
10 presente en el material. Los procedimientos para preparar y analizar las soluciones saturadas son conocidos. Se describen detalles de métodos ilustrativos para determinar las solubilidades en el boletín nº 67 del Servicio de Sanidad Pública de Estados Unidos, Laboratorio de Higiene; Encyclopedia of Science and Technology, Vol. 12, págs. 542 a  
15 556, 1971, McGraw-Hill, Inc.; Encyclopaedic Dictionary of Physics, Vol. 6; págs. 545 a 557, 1962, Pergamon Press, Inc; y similares. Utilizando estas técnicas se ha determinado que el grado de solubilidad de diversas drogas en varios líquidos de núcleo es el siguiente: hidrocloreuro de N-metil-N-2-propilbencilamina, muy ligeramente soluble en agua; nitrito de isoamilo miscible con alcohol; tetranitrato de pentaeritritol diluido con lactosa, ligeramente soluble en alcohol;  
20 hidrocloreuro de isoxuprina, ligeramente soluble en una mezcla de agua y alcohol; levonordefrina, ligeramente soluble en cetonas; cloruro de pralidoxina, escasamente soluble en metanol; hidrocloreuro de fenoxibenzamina, escasamente soluble en agua; bendroflumetiácida, prácticamente insoluble en  
25 agua; meticloetiácida, escasamente soluble en metanol, lige-  
30

407155



1 ramente soluble en alcohol y muy ligeramente soluble en  
agua y alcohol isopropílico; triamtereno, escasamente solu-  
ble en 2-metoxietanol y muy ligeramente soluble en ácidos  
minerales diluídos; ergotamina, ligeramente soluble en agua  
5 en presencia de un ligero exceso de ácido tartárico; aceta-  
to de desoxicorticosterona, escasamente soluble en dioxano  
y ligeramente soluble en aceites vegetales; valerato de es-  
tradiol, escasamente soluble en aceite de sésamo y aceite  
de cacahuet; dienestrol, ligeramente soluble en aceites  
10 grasos; diacetato de etinodiol, escasamente soluble en acei-  
tes fijados; progesterona, escasamente soluble en aceites  
vegetales; nicetamida, miscible con agua; flurotil, misci-  
ble con propilenglicol; acetato de 6-cloro-17-hidroxipreg-  
na-4,6-dien-3,20-diona, prácticamente insoluble en agua;  
15 17 $\beta$ -hidroxi-6 $\alpha$ -metil-17-(1-propinil)-androst-4-3n3-ona, li-  
geramente soluble en acetona; 9 $\beta$ ,10 $\alpha$ -pregna-4,6-dien-3,20-  
diona, ligeramente soluble en agua destilada; 17-hidroxi-  
17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-in-3-ona, ligeramente soluble en alcohol  
y ligeramente soluble en aceite vegetal; diacetato de 19-  
20 nor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-in-3 $\beta$ -17-diol, escasamente soluble  
en aceites fijados; acetato de 17-hidroxi-6 $\alpha$ -metilpregn-4-  
en-3,20-diona, escasamente soluble en metanol; 17-hidroxi-  
19-nor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-in-3-ona, escasamente soluble en  
aceite vegetal; 17- $\beta$ -estradiol, escasamente soluble en acei-  
25 te vegetal; etinilestradiol, soluble en varios aceites ve-  
getales y similares.

Utilizando los procedimientos antes descritos,  
el experto en la técnica puede diseñar un dispositivo dis-  
pensador de drogas de acuerdo con la invención, determinan-  
do las propiedades de los materiales de la pared del líqui-  
30

407155



10 ABR. 1954

1 do del núcleo y después fabricando un dispositivo dispensa-  
dor de drogas a partir de un líquido de núcleo en el que la  
droga tenga una solubilidad limitada y que sea permeable a  
5 la droga y de un material de pared que sea permeable a la  
droga pero a una velocidad menor que el núcleo. Por ejem-  
plo, utilizando el coeficiente de permeabilidad, que se de-  
termina empleando los procedimientos y fórmulas y está defi-  
nido como el producto del coeficiente de difusión,  $D_w$ , de  
10 la droga en la pared y un coeficiente de distribución,  $K$ ,  
que es la relación entre la solubilidad de la droga en la  
pared y la solubilidad de la droga en el líquido del núcleo,  
puede hacerse la selección de los materiales para formar  
la pared y el vehículo y fabricar un dispositivo de acuer-  
do con la invención. Con objeto de comparar la permeabili-  
15 dad de la pared con la del vehículo, es conveniente definir  
la permeabilidad como sigue:  $P_w = PC = D_w S_w$ , donde  $P$ ,  $C$  y  
 $D_w$  tienen el significado antes descrito y  $S_w$  es la solubi-  
lidad de la droga en la pared. La permeabilidad del vehícu-  
lo a la droga puede ser definida análogamente como  
20  $P_c = D_c S_c$ , donde  $D_c$  y  $S_c$  son el coeficiente de difusión y  
la solubilidad de la droga en el vehículo líquido del nú-  
cleo. La solubilidad,  $S_c$ , puede ser determinada por los mé-  
todos antes citados. Los coeficientes de difusión de la dro-  
ga en los vehículos líquidos estarán comprendidos entre  
25  $10^{-6}$  y  $10^{-5}$   $\text{cm}^2/\text{segundo}$ . El coeficiente de difusión de la  
droga en la pared estará comprendido entre  $10^{-10}$  y  $10^{-8}$   $\text{cm}^2/\text{segundo}$ . Por lo tanto, la selección de los materiales del  
dispositivo es tal que  $P_c > P_w$  y preferiblemente tal que  
30  $P_c \geq 5 P_w$ . El símbolo ">" significa mayor que y el símbolo  
" $\geq$ " significa igual o mayor que.

407155



1 En la memoria y en las reivindicaciones que la  
acompañan, el término "droga" incluye de manera general las  
sustancias fisiológica o farmacológicamente activas en la  
producción de un efecto o efectos localizados o sistémicos  
5 en los mamíferos, incluidos los seres humanos y los prima-  
tes; en las aves como pollos y pavos; valiosos animales do-  
mésticos, deportivos o de granja como caballos, perros, ga-  
tos, ovejas y similares; o para la administración a anima-  
les de laboratorio como ratones, monos, ratas, cobayas y si-  
10 milares. Es decir, el nuevo dispositivo dispensador de dro-  
gas puede ser utilizado para la administración de drogas  
que son fisiológica o farmacológicamente activas en un pun-  
to en estrecha relación con el dispositivo dispensador de  
drogas o para administrar una droga sistémicamente activa  
15 que producirá una respuesta fisiológica o farmacológica en  
un lugar alejado del punto de aplicación del dispositivo  
dispensador de la droga. Las drogas activas que pueden ser  
administradas por el dispositivo dispensador de la invención  
son, sin limitación, por ejemplo: drogas que actúen sobre  
20 el sistema nervioso central como hipnóticos y sedantes ta-  
les como pentobarbital sódico, fenobarbital, secobarbital,  
tiopental, etc; hipnóticos heterocíclicos como dioxopiperi-  
dinas y glutarimidias; hipnóticos y sedantes como amidas y  
ureas ilustradas por la dietilisovaleramida y la  $\alpha$ -bromoiso-  
25 valerilurea y similares; alcoholes hipnóticos y sedantes  
como carbomal, naftoxietanol, metilparafenol y similares.  
y uretanos, disulfanos y similares hipnóticos y sedantes;  
energizadores psíquicos como isocarboxazida, nialamida, fe-  
nelzina, imipramina, tranilcipromina, pargileno y simila-  
30 res; tranquilizantes como cloropromazina, promazina, flu-

407155



1 fenazina, reserpina, deserpidina, meprobamato, benzodiazepinas como clordiazepóxido y similares; anticonvulsivos como primidona, difenilhidantoína, etotoína, feneturida, 5 etosuximida y similares; relajantes musculares y agentes anti-parkinson como mefensin, metocarbomal, trihexilfenidilo, biperiden, levo-dopa también conocida como L-dopa y L-β-3,4-dihidroxi-fenilalanina y similares; analgésicos como morfina, codeína, meperidina, nalorfina y similares; agentes antipiréticos y anti-inflamatorios como aspirina, salicilamida, salicilamida sódica y similares; anestésicos locales como procaína, lidocaína, naepaína, piperocaína, tetracaína, dibucaína y similares; antiespasmódicos y agentes antiúlceras como atropina, escopolamina, metoscopolamina, oxifenocio, papaverina, prostaglandina como PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, 15 PGE<sub>1α</sub>, PGA y similares; antimicrobianos como penicilina, tetraciclina, oxitetraciclina, clorotetraciclina, cloranfenicol, sulfonamidas y similares; antimaláricos como 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas y pirimetamina; agentes hormonales como prednisolona, cortisona, cortisol y triancinolona; esteroides androgénicos, por ejemplo metiltestosterona, fluoximesterona y similares; esteroides estrogénicos y progestativos; drogas simpatomiméticas como epinefrina, anfetamina, efedrina, norefinefrina y similares; drogas cardiovasculares, por ejemplo procainamida, nitrato de amilo, 25 nitroglicerina, dipiradamol, nitrato sódico, nitrato de manitol y similares; diuréticos, por ejemplo clorotiazida, flumetiazida y similares; agentes antiparasitarios como hidroxinaftoato de bfenio y diclorofén, dapsona y similares; agentes neoplásticos como mecloretamina, uracilmostaza, 5- 30

407155



1 fluorouracilo, 6-tioguanina, procarbazina y similares; dro-  
gas hipoglicémicas como insulinas, suspensión de protamina-  
cinc-insulina, globina-cinc-insulina, suspensión de isofa-  
no-insulina y otras suspensiones de insulina complementadas  
5 conocidas en la técnica, sulfonilureas como tolbutamida,  
acetohexamida, tolazamida y clorpropamida, las biguanidas y  
similares; agentes nutritivos como vitaminas, aminoácidos  
esenciales, grasas esenciales y similares y otros agentes  
fisiológica o farmacológicamente activos. Un grupo de dro-  
10 gas muy adecuado para la velocidad constante de emisión du-  
rante periodos prolongados de tiempo que se consigue con  
estos dispositivos son los agentes antifertilizantes. Es-  
tos agentes antifertilizantes incluyen en sentido general  
las sustancias progestativas y las sustancias estrogénicas  
15 que tienen propiedades antifertilizantes en los seres huma-  
nos u otros mamíferos. Estas sustancias pueden caracterizar-  
se en general como poseedoras de un núcleo de ciclopentano-  
fenantreno. Los agentes antifertilizantes progestativos,  
también denominados frecuentemente progestógenos, son las  
20 progestinas, esteroides sintéticos con efectos progestati-  
vos. Los agentes progestativos incluyen, sin limitaciones:  
pregn-4-en-3,20-diona, también conocida por progesterona;  
19-norpregn-4-en-3,20-diona, 17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-5-  
25 (10)-3n3-20-in-3-ona; dl-11 $\beta$ -etil-17-etinil-17- $\beta$ -hidroxigon-  
4-en-3-ona; 17 $\alpha$ -etinil-17-hidroxi-5(10)-estren-3-ona; 17 $\alpha$ -  
etinil-19-norestosterona; 6-cloro-17-hidroxipregna-4,6-dien-  
3,20-diona; 17 $\beta$ -hidroxi-6 $\alpha$ -metil-17-(1-propinil)androst-4-  
en-3-ona; 9 $\beta$ -10 $\alpha$ -pregna-4,6-dien-3,20-diona; 17-hidroxi-17 $\alpha$ -  
pregn-4-en-20-in-3-ona; 19-nor-17 $\alpha$ -pregn-4-3n-20-in-3 $\beta$ ,17-  
30 dial; 17-hidroxi-pregn-4-en-3,20-diona; 17 $\alpha$ -hidroxiprogeste-

407 155 10



1 rona; 17-hidroxi-6 $\alpha$ -metilpregn-4-en-3,20-diona; mezclas de los mismos y similares.

5 Los agentes antifertilizantes estrogénicos comprenden los estrógenos y sus productos metabólicos que poseen propiedades antifertilizantes. Son compuestos estrogénicos ilustrativos el  $\beta$ -estradiol, 3-benzoato de  $\beta$ -estradiol, 17- $\beta$ -ciclopentanopropionato-estradiol, dipropionato de 1,3,5-(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol, valerato de estra-1,3,5(10)-trien-3,17- $\beta$ -diol, estrona, etinilestradiol, éter 3-metílico de 17-etinilestradiol, 3-ciclopentoéter de 17-etinilestradiol, estriol, sus mezclas y similares.

15 Asimismo, las drogas pueden encontrarse como derivados farmacológicamente aceptables, tales como éteres, ésteres, amidas, acetales, etc, que se prestan al paso al sistema circulatorio. Estos derivados pueden ser preparados por técnicas conocidas y después utilizados en la práctica de la invención. Naturalmente, el derivado de la droga debe ser tal que se convierta en la droga activa dentro del organismo mediante la acción de los enzimas corporales, transformaciones favorecidas, pH, actividades específicas de los órganos y similares. En el caso de las drogas muy solubles en agua, es preferible que la pared o el líquido del núcleo o ambos estén formados por un material que sea sustancialmente impermeable al agua para evitar esencialmente la dilución de la droga por absorción de humores corporales en el dispositivo, con la consiguiente disminución en la velocidad de emisión de la droga.

25 La cantidad de droga presente en el núcleo, disuelta y no disuelta, es igual o superior a la cantidad de droga que al ser emitida por el dispositivo resulta eficaz

30

407155

10



1 para producir los efectos deseados. Por ejemplo, la cantidad  
de droga presente en el núcleo de un dispositivo dispensa-  
dor de drogas, cuando el dispositivo se utiliza durante un  
periodo de tiempo determinado para conseguir un efecto lo-  
5 cal o sistémico, es para las diversas drogas, como la 11-  
desmetoxireserpina, alrededor de 5 a 40 mg en el núcleo;  
para la acetofenazina, una cantidad en el depósito de 100  
a 200 mg; para metoxipromazina, alrededor de 600 a 750 mg  
en el núcleo; para el encilamato, una cantidad en el núcleo  
10 de 1,5 a 2,0 g; para el fenilglicodol, una cantidad en el  
núcleo de 1,5 a 1,9 g; alrededor de 160 a 250 mg de buta-  
barbital en el núcleo; alrededor de 150 a 170 mg de cloro-  
diazepóxido; de 0,5 a 1,2 g de metosuximida; de 0,7 a 1,9 g  
de etosuximida; de 20 a 40 mg de hidrolazina; alrededor de  
15 50 a 100 mg de totazolina; etc. En general, los dispositi-  
vos dispensadores de drogas fabricados de acuerdo con esta  
invención pueden contener entre alrededor de 250 nanogra-  
mos y 50 gramos de droga para emitirla a una velocidad con-  
trolada comprendida entre unos 25 nanogramos y unos 25 g  
20 de droga o más por día.

Se observará que el dispositivo único de esta  
invención, dispensador de drogas, puede proporcionar una dis-  
pensación de orden cero de la droga durante un periodo de  
tiempo prolongado y que, por lo tanto, el dispositivo se  
25 presta a la administración de una cantidad efectiva de dro-  
ga para un efecto terapéutico al tiempo que evita las can-  
tidades excesivas de droga en el centro receptor.

El periodo de emisión de la droga con el dispositi-  
tivo de la invención puede ser breve o prolongado. Por ejem-  
30 plo, el periodo de emisión puede ser del orden de una hora

407155



1 para drogas, como los anestésicos locales, analgésicos,  
prostaglandinas o similares, que son eficaces en cantidades  
del orden de nanogramos y miligramos. Por otra parte, puede  
5 ser un periodo de 3 años o más para los dispositivos que  
liberan esteroides dentro de la cavidad uterina. El dispo-  
sitivo puede contener: 100 a 200-400 mg de feniltoloxamina  
y 150 a 200 mg por día durante 2 días; 100 a 200 mg de papa-  
verina para una emisión tópica de 30 a 75 mg durante un pe-  
10 riodo de 24 horas; 2,5 a 4,0 g de mefenoxalona para una emi-  
sión de 1,0 a 1,5 g por día durante 2 a 4 días; 1 a 2 g de  
trimetadiona para la administración de 0,5 a 1,0 g por día;  
prostaglandinas, por ejemplo PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGA<sub>1</sub>, PGF<sub>2α</sub>, en  
cantidades de 0,5 a 10 mg para emisión de 1 ng a 100 ng  
15 por día, durante periodos de hasta un año.

Con los dispositivos que liberan agentes antifertili-  
zantes, como la progesterona, es adecuado administrar  
alrededor de 10 a 300 mg de agente por día, durante un pe-  
riodo de un mes a varios años, siendo únicamente posible  
20 con estos dispositivos el obtener una velocidad constante  
de dispensación durante estos prolongados periodos. Estas  
relaciones de emisión son generalmente una dosis de preven-  
ción de la fertilidad en una mujer que puede concebir hijos.

Para que un dispositivo emita 25 µg/día de agen-  
25 te durante un año, debe contener alrededor de 10 mg de agen-  
te en el núcleo. Para emitir 250 µg/día durante 3 años, de-  
be contener alrededor de 300 mg de agente en el núcleo. Pa-  
ra la mayor parte de los agentes antifertilizantes, se pre-  
fiere incorporar alrededor de 50 mg a 250 mg de agente en  
30 el dispositivo y liberar este agente durante un periodo com

407155



1 prendido entre uno y 3 años aproximadamente.

5 Aunque el dispositivo de esta invención ha sido descrito como dispositivo para la dispensación de drogas, realización actualmente preferida, los expertos en la técnica observarán que la invención puede tener aplicación a la liberación continua de cualquier tipo de agente activo. Todas estas aplicaciones quedan incluidas dentro del alcance de esta invención.

10 Los agentes activos que adecuadamente son dispensados de forma continua por el dispositivo de esta invención comprenden cualquier droga; composiciones que de alguna forma afectan a cualquier entidad biológica; sustancias con una acción nutritiva o estimulante o inhibidora del crecimiento, destructiva o cualquier acción reguladora sobre el desarrollo de las plantas, controlado o no; sustancias para ser asimiladas por cualquier organismo, por ejemplo seres humanos, animales u organismos de orden inferior, para su nutrición o para regular su crecimiento; sustancias que presenten cualquiera de las actividades citadas para ser aplicadas directamente al hábitat, contorno o ambiente de cualquiera de los organismos citados y sustancias con cualquier otro efecto sobre cualquier otro ambiente, especialmente cualquier ambiente acuoso.

20 Por lo tanto, los agentes activos adecuados para uso con los dispositivos de esta invención comprenden, sin limitación, aquellos que en general son capaces de:

25 (1) Prevenir, aliviar, tratar o curar los estados anormales y patológicos de los organismos vivos, por ejemplo por medios tales como destrucción de un organismo parasita-

30

407 155



1 rio o limitación del efecto de la enfermedad o anomalía  
por alteración química de la fisiología del huésped o pará-  
sito;

5 (2) Mantenimiento, aumento, reducción, limitación  
o destrucción de una función fisiológica de un cuerpo o plan-  
ta, por ejemplo composiciones vitamínicas, esterilizantes  
sexuales, inhibidores de la fertilidad, promotores de la  
fertilidad, promotores del crecimiento y similares;

10 (3) Diagnósis de una condición o estado fisioló-  
gico;

(4) Control o protección de un ambiente o cuerpo  
vivo por atracción, incapacitación, inhibición, muerte, mo-  
dificación, repulsión o retraso de un animal o microorganism  
mo, tales como cebos alimenticios y no alimenticios, sus-  
15 tancias atrayentes y repulsivos, biocidas, pesticidas, algi-  
cidas, parasiticidas, rodenticidas, insecticidas, fungici-  
das y similares;

(5) Preservación, desinfección o esterilización  
y/o

20 (6) Control o influencia genérica de un ambiente,  
por ejemplo por introducción de un catalizador o dosifica-  
ción de una sustancia reaccionante en un sistema químico  
en reacción o realización de cualquier proceso químico en  
su seno, como fermentación, incluida la propagación y/o  
25 atenuación de un microorganismo.

El dispositivo se fabrica siguiendo técnicas nor-  
males. Por ejemplo, en una fabricación, el líquido del nú-  
cleo se mezcla con la droga por métodos convencionales y  
después se carga en un material de pared de control de la ve-  
30 locidad de emisión de la droga y se cierra herméticamente.

407 155 10



1 En otra preparación, el núcleo líquido y la droga se mez-  
clan y después se cargan en un tubo muy permeable que está  
situado dentro de una pared de material de control de la  
velocidad de emisión de la droga. Alternativamente, el tu-  
5 bo puede ser recubierto con el material de control de la  
velocidad de emisión o bien puede colarse un prepolímero  
alrededor del tubo y finalmente curarse para formar un ma-  
terial de control de la velocidad de emisión de la droga.  
El material de la pared que forma el dispositivo, en cuyo  
10 interior se encuentra el depósito de droga, puede ser con-  
figurado en un diseño dado de droga por moldeo, colada,  
prensa, extrusión, estirado o procedimientos de manufactu-  
ra corriente similares. Asimismo, según el material utili-  
zado para formar la pared, puede ser curado en esta fase  
15 de la manufactura. La posibilidad de diseñar y configurar  
la pared en forma de tubos, varillas, discos, películas,  
anillos y otras formas altamente reproducibles de composi-  
ción controlable, permite fácilmente la fabricación de dis-  
positivos dispensadores de drogas con características con-  
20 troladas y, por lo tanto, supera un importante inconvenien-  
te de los dispositivos anteriormente descritos. También pue-  
den utilizarse para fabricar el dispositivo dispensador de  
drogas de la invención otros procedimientos corrientes, co-  
mo los descritos en Modern Plastics Encyclopedia, Vol. 46,  
25 págs. 62 a 70, 1969.

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar la  
invención sin limitar su alcance en modo alguno. Salvo in-  
dicación en contrario, todas las partes y porcentajes se  
dan en peso.  
30



# 407155

## EJEMPLOS 1 y 2

1

5

10

15

20

25

30

Se manufacturan dos dispositivos dispensadores de drogas, en formas adaptadas para la dispensación intrauterina de la droga y comprendiendo cada uno de ellos un núcleo interno que contiene la droga y un vehículo líquido, rodeado por una pared de control de la velocidad de emisión de la droga, de la forma siguiente: en primer lugar, se mezcla 11 % de progesterona cristalina molida y 10 % de sulfato bórico con 79 % de una mezcla líquida que actúa como vehículo, constituida por tres partes de aceite de silicona líquida resinosa elastomérica Dow-Corning Silastic<sup>®</sup> 382 y una parte de aceite de silicona de calidad medicinal Dow-Corning<sup>®</sup> 360, en una mezcladora en V, para formar una dispersión en el vehículo. La progesterona es escasamente soluble en el vehículo y se encuentra en una cantidad superior a su solubilidad. Se inyecta una parte de la dispersión en una sección de un tubo de polietileno de calidad medicinal, con un diámetro externo de 0,27 cm y un diámetro interno de 0,175 cm. Se corta un trozo de 10 cm de este tubo llenado y sus extremos se sueldan térmicamente con un soldador manual corriente. Este trozo de tubo lleno se introduce en la mitad inferior de un molde de dos piezas de forma triangular, se coloca encima la mitad superior y el molde se calienta para formar un dispositivo triangular.

El segundo dispositivo se forma soldando térmicamente los extremos de un trozo de 3,6 cm de longitud del tubo llenado y colocándolo en el interior de la mitad inferior de un molde de dos piezas en forma de T, en la posición colgante de la T del molde. La parte superior de la



1 cruz de la T del molde se llena con una sección de 3,2 cm  
de tubo de polietileno vacío, cuyos extremos han sido sol-  
5 dados térmicamente como se ha descrito. Se cierra el molde  
y se calienta para unirlo y formar un dispositivo en forma  
de T.

10 Cuando estos dispositivos se introducen en solu-  
ción salina y se estudia la concentración de progesterona  
en la solución salina durante un periodo de tiempo, se ob-  
serva que la pared de polietileno es permeable al paso de  
la droga por difusión, ya que la progesterona es liberada  
gradual y constantemente a la solución salina. Cuando se  
15 mide la permeabilidad a la droga del polietileno de la pa-  
red y del líquido del núcleo, se observa que el líquido  
del núcleo es más permeable al paso de la progesterona que  
el polietileno de la pared. El dispositivo triangular con-  
tiene alrededor de 24 mg de progesterona mientras que el  
dispositivo en "T" contiene alrededor de 10 mg de progeste-  
rona. Cuando se introduce en el útero de una mujer adulta,  
20 el dispositivo triangular emite progesterona a una veloci-  
dad constante del orden de 25-30 ng al día, durante unos  
1000 días aproximadamente, mientras que el dispositivo en  
"T" libera una cantidad constante de 8-10 ng al día duran-  
te el mismo periodo, para controlar la fertilidad.

25 EJEMPLO 3

Se prepara un dispositivo dispensador de drogas  
para contracepción intrauterina, de acuerdo con la inven-  
ción. Se sigue el método general de producción indicado en  
los Ejemplos 1 y 2: El material del núcleo está constituido  
30 por 25 % de progesterona y 10 % de sulfato bórico y 65 %

407155



1 de aceite de silicona de calidad medicinal Dow-Corning®  
360. El material del núcleo está formado por una cantidad  
de droga superior a su solubilidad, contenida en un vehícu-  
lo líquido que es permeable al paso de la droga. La pared  
5 externa es un tubo de copolímero de etileno/acetato de vi-  
nilo (9 % de acetato de vinilo), con un diámetro interno  
de 0,23 cm y un diámetro externo de 0,27 cm. El copolíme-  
ro de etileno/acetato de vinilo es permeable al paso de la  
droga pero a una velocidad menor que el líquido del núcleo.  
10 Los extremos de un trozo del tubo lleno se sueldan térmica-  
mente y el tubo se configura después en forma de disposi-  
tivo en T, uniéndolo a un trozo de tubo vacío de copolíme-  
ro de etileno/acetato de vinilo, en un molde caliente. El  
dispositivo emite un caudal constante de 65 a 70 microgra-  
15 mos de progesterona por día, durante periodos prolongados.

EJEMPLO 4

Utilizando los materiales y repitiendo los pro-  
cedimientos generales del Ejemplo 3, se fabrican disposi-  
tivos contraceptivos intrauterinos, dispensadores de dro-  
20 gas. Estos dispositivos tienen sustancialmente la forma de  
una T y emiten progesterona a una velocidad controlada du-  
rante un periodo de tiempo prolongado.

En la Tabla I, dada inmediatamente a continua-  
ción, se compara la velocidad de emisión obtenida con es-  
25 tos dispositivos intrauterinos con la velocidad de emisión  
obtenida con un dispositivo intrauterino en forma de "T",  
en los que la parte superior de la T está formada por un  
tubo de silicona curada llenado dentro de su lumen con pro-  
gesterona seca pulverizada y sin vehículo líquido. Las ve-  
30 locidades de emisión para estos dispositivos dispensadores

- 44 -  
407 155



1 son determinadas agitando cada dispositivo en baños salinos  
isotónicos distintos, a 37°C y determinando la absorbancia  
óptica de la solución salina de ensayo a 248 nm utilizando  
5 células de 10 cm en un espectrofotómetro ultravioleta de  
doble haz. La concentración de progesterona en la solución  
de ensayo se determina comparando el valor de la absorban-  
cia a 248 nm con los valores obtenidos para diversas concen-  
traciones conocidas de progesterona en solución salina iso-  
tónica. Los resultados se expresan en microgramos de pro-  
10 gesterona emitidos por día. En la tabla se presentan los  
datos recogidos de dos juegos de 10 dispositivos.

TABLA I

Velocidades de liberación de dispositivos intrauterinos

15	Tiempo días	Velocidad de emisión, µg/día	Velocidad de emisión, µg/día	
		Dispositivo "T"-núcleo líquido Intervalo	Dispositivo "T"-seco Prueba 1	Prueba 2
	Comienzo		687	727
	1	74 - 92	485	497
	2		415	415
	3	80 - 88	330	320
20	4	71 - 76		
	7	68 - 74		
	8	68 - 76		
	9		215	134
	10	69 - 72		
	11	70 - 77		
25	14	66 - 71		
	15	68 - 74	173	121
	18	67 - 71		
	21		193	150
	23	66 - 71		
	30	64 - 68		
30	38	62 - 68		
	40	63 - 70		

407 155



1

5

10

15

20

25

30

Cuando estos dispositivos en forma de "T", de acuerdo con la invención, se insertan en el útero de mujeres adultas, se observan nuevas ventajas e inesperadas eficiencias. Aunque la forma "T" ha sido descrita para los dispositivos intrauterinos (patente estadounidense 3.533.406) y estos dispositivos han resultado generalmente cómodos para sus usuarias, los dispositivos "T" fabricados de plástico y similares y que no liberan el agente antifertilizante a velocidad constante durante periodos prolongados de tiempo (como hace el dispositivo de esta invención) dan malos resultados en la prevención del embarazo. La citada patente estadounidense indica que utilizando los dispositivos "T" convencionales, el 12,4 % de las mujeres sometidas a prueba quedaron embarazadas. En Am.J.Obstet.Gynec., Vol. 109, págs. 771-4 (1971) se informa que se produjo una proporción de embarazos del 18,3 % con la "T" convencional. Cuando los dispositivos en forma de "T" se fabrican de acuerdo con este ejemplo de manera que emitan una cantidad constante de agente antifertilizante, la proporción de embarazos disminuye espectacularmente a menos de 0,1 % embarazos anuales.

EJEMPLO 5

Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 1, se prepara un dispositivo constituido por un núcleo líquido de poli(vinilpirrolidona) acuosa y progesterona en una cantidad superior a su solubilidad, alojado dentro de una barrera de poli(etileno). La droga es escasamente soluble en la poli(vinilpirrolidona)acuosa. Tanto la solución de poli(vinilpirrolidona) como el poli(etileno) son permeables al paso del esteroide, pero la velocidad de paso es

407155



1 menor para el poli(etileno). La barrera de poli(etileno)  
tiene un espesor de 50 micras y emite alrededor de 33 micro-  
gramos por  $\text{cm}^2$  y día de progesterona a un centro receptor.

EJEMPLO 6

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se pre-  
para un dispositivo dispensador de droga, en forma de pas-  
tilla alargada, de extremos rebajados y constituida por un  
vehículo líquido de carboximetilcelulosa acuosa conteniendo  
10 progesterona disuelta y no disuelta, estratificado entre  
dos láminas de poli(etileno), soldado en su perímetro y  
con un espesor de 50 micras. El esteroide es escasamente so-  
luble en el vehículo líquido. Tanto el vehículo como el po-  
li(etileno) son permeables al paso del esteroide, siendo la  
15 velocidad de paso para el primero mayor que la velocidad de  
paso para el último. El uso de este dispositivo permite la  
emisión de progesterona durante un periodo de un año apro-  
ximadamente, a una velocidad controlada de 33 microgramos/  
 $\text{cm}^2/\text{día}$ .

EJEMPLO 7

20 Repitiendo el procedimiento general del Ejemplo 1,  
se prepara un dispositivo dispensador de drogas con una pa-  
red de copolímero de etileno/acetato de vinilo (91 % de eti-  
leno y 9 % de acetato de vinilo), de unas 50 micras de es-  
pesor y un núcleo de progesterona en agua. Este dispositivo  
25 emite alrededor de 230 microgramos de progesterona por  $\text{cm}^2$   
y día.

EJEMPLO 8

30 Un dispositivo dispensador de droga, adecuado pa-  
ra uso como tapón, está constituido por una pared de elastó-  
mero de etileno/acetato de vinilo, insoluble y permeable a

4071550



1 la droga, en forma de cilindro alargado que define un hue-  
co discreto. El hueco se llena con una mezcla de hidrocortisona no disuelta en un vehículo líquido. La mezcla se pre-  
para añadiendo hidrocortisona en exceso sobre su solubili-  
5 dad al agua ligeramente cargada con metilcelulosa. Se lle-  
na el hueco y se cierra la pared. Colocando el dispositivo  
dispensador de droga dentro de la cavidad, se produce la do-  
sificación de hidrocortisona a través de la pared de copo-  
límico a la cavidad, a velocidad controlada, durante el pe-  
10 ríodo de uso.

EJEMPLOS 9 a 16

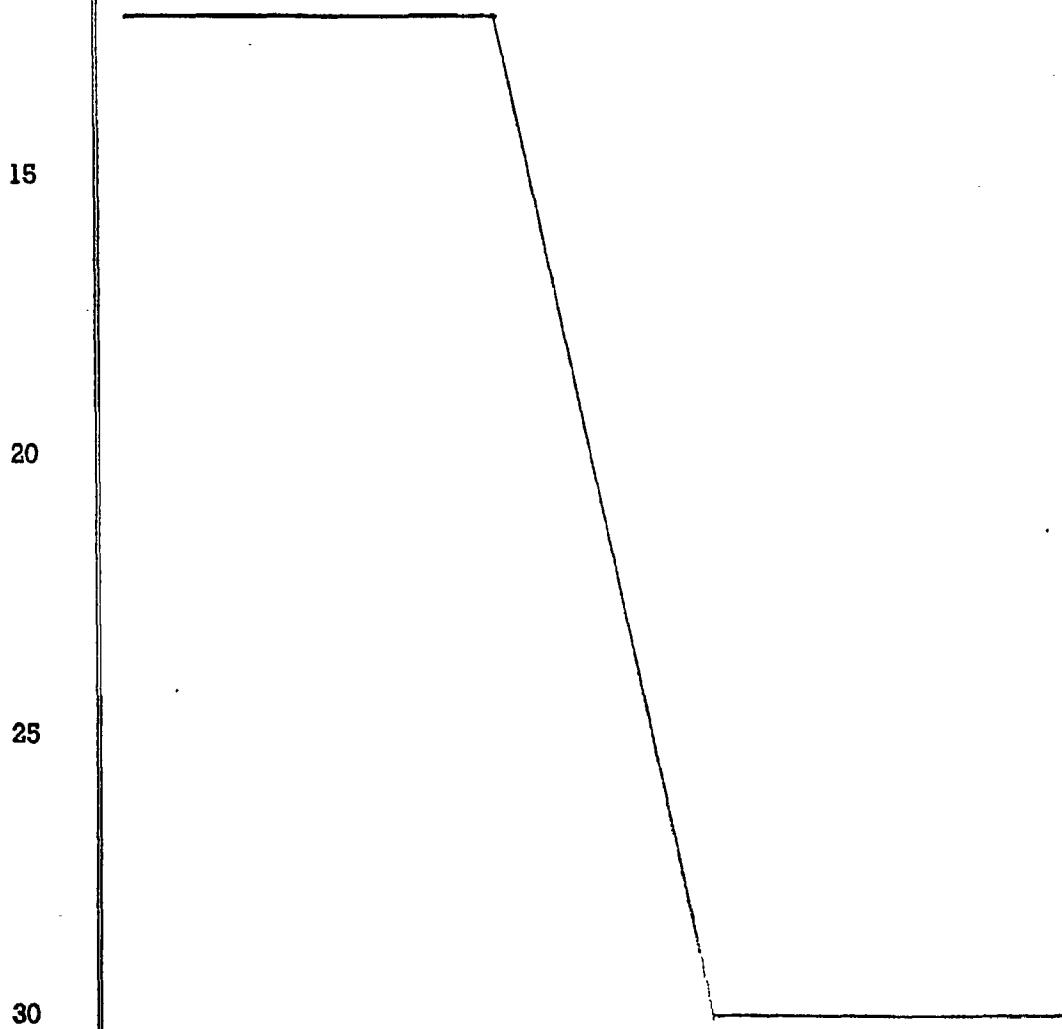
Otros dispositivos dispensadores de drogas, fe-  
bricados de acuerdo con los procedimientos antes indicados,  
son los siguientes dispositivos dispensadores conteniendo  
15 de 10 a 90 % de droga en un vehículo líquido dentro de una  
pared permeable: (a) hidrocioruro de fenazocina escasamen-  
te soluble en un vehículo acuoso, contenido dentro de po-  
li(cioruro de vinilo)plastificado; (b) un dispositivo in-  
trauterino dispensador de droga, constituido por progeste-  
20 rona y agua como núcleo, dentro de una pared de copolímero  
de etileno/acetato de vinilo donde el acetato de vinilo  
constituye el 33 % del copolímero; (c) el dispositivo que  
acabamos de describir, en el que la pared está formada de  
25 poli(cis-1,4-poli-isopreno) reticulado por radiación y fina-  
mente molido; (d) un dispositivo dispensador de droga para  
inserción ocular, constituido por pilocarpina en un líqui-  
do escasamente disolvente, contenidos en un copolímero de  
etileno/acetato de vinilo con el 18 % de acetato de vinilo;  
30 (e) una derivación hidrocéfala no trombogénica constituida  
por heparina en un líquido limitadamente solubilizante, ro

407 155



1 deado de una pared de poliéster insoluble; (f) dispositivo  
para uso oral en forma de banda elástica de goma, donde el  
núcleo contiene una droga en un vehículo escasamente solu-  
5 ble y la pared es de poli(etileno); (g) una válvula cardia-  
ca de Stan-Edwards constituida por poli(etileno) de gran  
densidad alrededor de un núcleo de droga y vehículo líqui-  
do y (h) un dispositivo dispensador de droga manufacturado  
en forma de sutura, que comprende una pared formada por una  
poliamida rodeando a la droga y al vehículo líquido.

10 En resumen, la Patente de Invención que se soli-  
cita deberá recaer sobre las siguientes:



407155



10 APR 1975

1

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo dispensador para la administración continua de un agente activo a velocidad controlada, durante un periodo de tiempo prolongado, que comprende en combinación:

5

(a) un depósito que comprende un núcleo líquido conteniendo un agente activo, siendo el líquido permeable al paso del agente activo y teniendo una solubilidad limitada para el agente activo, encontrándose este último inicialmente presente en una cantidad superior a su solubilidad en el líquido; y

10

(b) una pared externa rodeando al depósito, estando formada dicha pared, por lo menos en parte, por un material de control de la velocidad de emisión de agente activo que es permeable al paso del agente activo, siendo la permeabilidad de la pared al agente activo menor que la permeabilidad del núcleo líquido al agente activo y donde este último es dosificado a velocidad controlada y constante desde el depósito al ambiente circundante de uso por paso a través de la pared.

15

20

2. Un dispositivo según la Reivindicación 1, que es un dispositivo dispensador de drogas y el agente activo es una droga.

25

3. Un dispositivo según la Reivindicación 2, donde, a medida que la droga es dosificada a velocidad controlada desde el depósito, por paso a través de la pared, la droga no disuelta se disuelve en el núcleo líquido manteniendo de esta forma la actividad termodinámica de la droga a un nivel sustancialmente constante durante todo el periodo de emisión.

30



407155



1           4. Un dispositivo según la Reivindicación 3, en el que el material de control de la velocidad de emisión de la droga es un material microporoso y los poros están llenos de un medio permeable al paso de la droga por difusión.

5           5. Un dispositivo según la Reivindicación 3, en el que la droga es soluble en el líquido del núcleo en la proporción de una parte de droga por 10 a 15.000 partes de líquido del núcleo a 25°C.

10          6. Un dispositivo según la Reivindicación 3, en el que la permeabilidad del núcleo líquido a la droga es de 100 a 2 veces mayor que la permeabilidad a la droga del material de control de la velocidad de emisión de la droga.

15          7. Un dispositivo según la Reivindicación 6, en el que el periodo de tiempo prolongado es de 1 mes a 2 años.

15          8. Un dispositivo según la reivindicación 3, en el que el material de control de la velocidad de emisión de la droga es de caracter polimérico.

20          9. Un dispositivo según la Reivindicación 8, en el que el material de control de la velocidad de emisión de la droga es etileno/acetato de vinilo.

20          10. Un dispositivo según la Reivindicación 8, de forma adaptada para uso como dispositivo contraceptivo intrauterino y donde la droga es un agente antifertilizante.

25          11. Un dispositivo según la Reivindicación 10, en el que el agente antifertilizante es un agente estrogénico o un agente progestativo.

25          12. Un dispositivo según la Reivindicación 11, en el que el material del núcleo líquido está constituido por aceite de silicona y el agente antifertilizante es progesterona.

30          13. Un dispositivo según las Reivindicaciones 10, 11

30

407 155



1 o 12, que presenta sustancialmente la forma de una T.

5 14. Un dispositivo según la Reivindicación 3, en el que la cantidad de droga no disuelta inicialmente presente en el núcleo es alrededor del 90 al 99,9 % del peso total de la droga presente en el núcleo.

15 15. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN DISPOSITIVO DISPENSADOR PARA LA ADMINISTRACION CONTINUA DE UN AGENTE ACTIVO A VELOCIDAD CONTROLADA.

10 16. Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y una páginas mecanografiadas y dibujos que se acompañan.

Madrid, 29 Septiembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30

407 155

10 ABR 1975

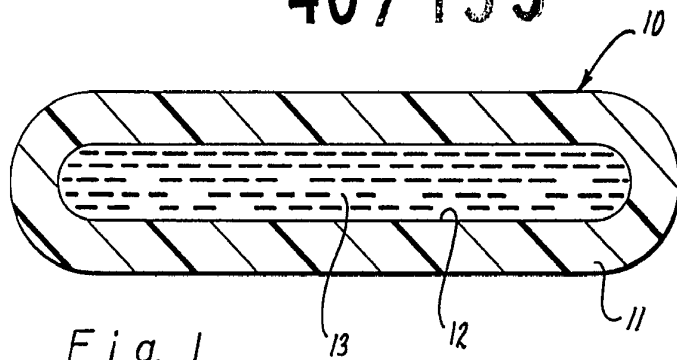


Fig. 1

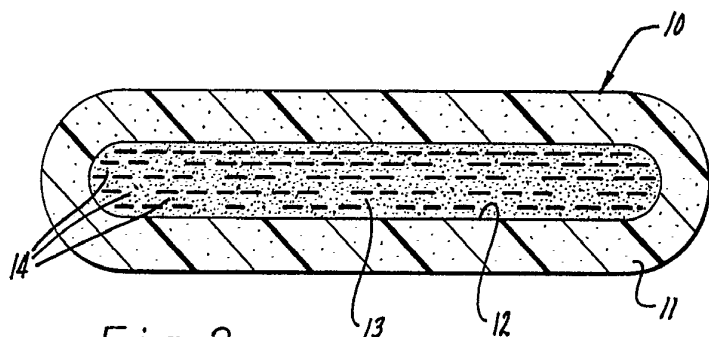


Fig. 2

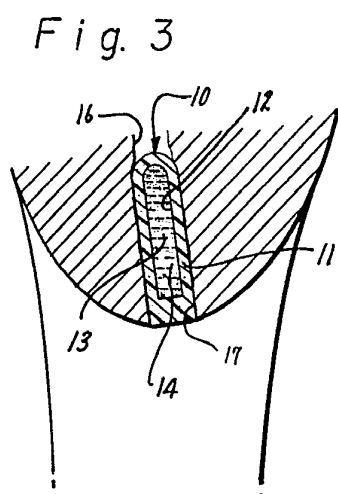


Fig. 3

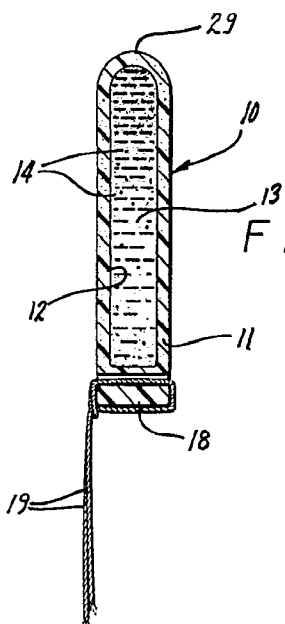


Fig. 4

ESCAR...  
MADRID, 29 de septiembre de 1972  
BERNARDO UÑERIN  
P. P.

10 ABR 1975

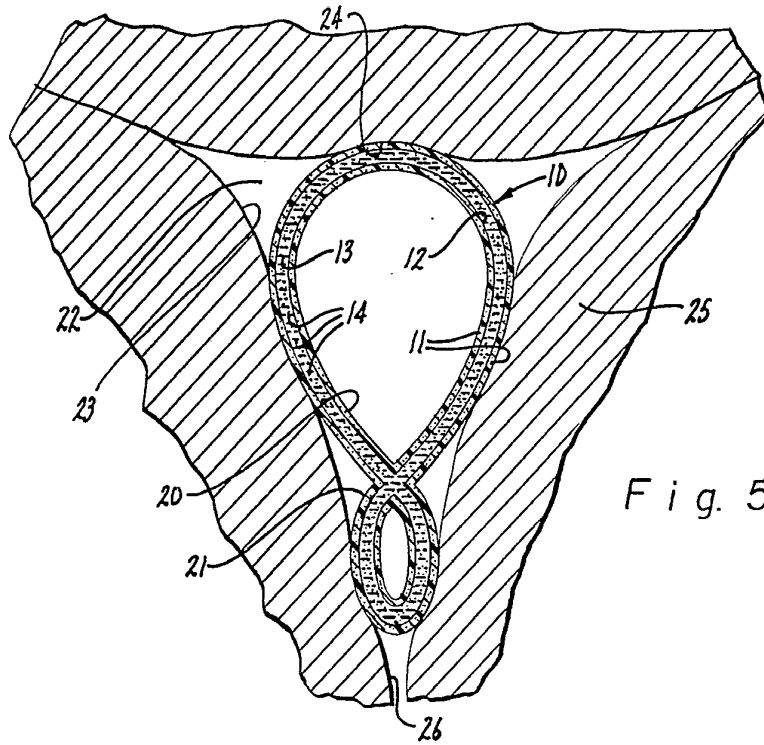


Fig. 5

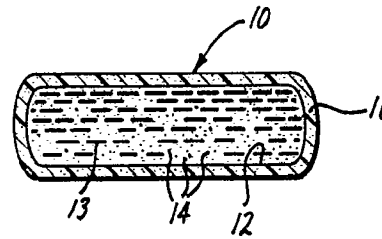


Fig. 6

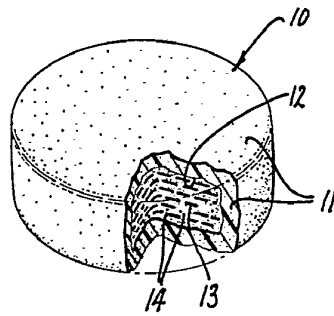


Fig. 7

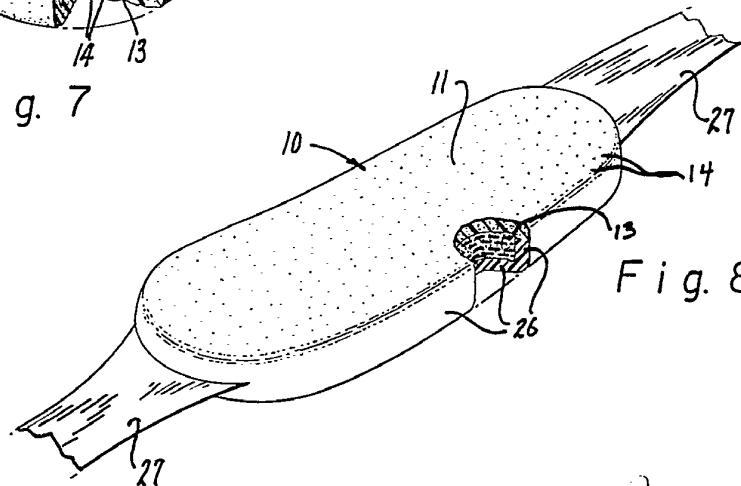


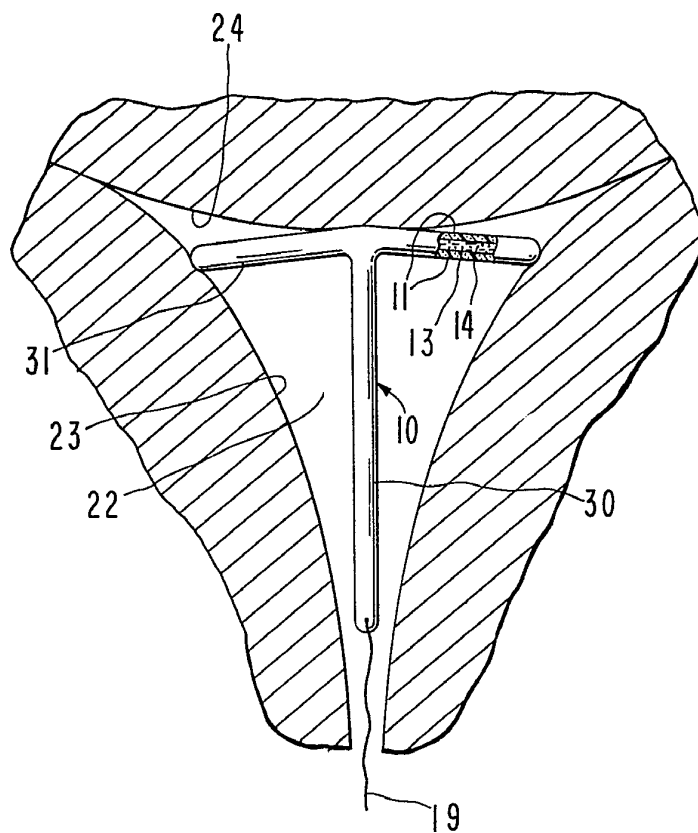
Fig. 8

MADRID, 29 de septiembre de 1972  
BERNARDO UNGER  
P. P.

407 155 10



FIG. 9



ESCALA VARIABLE  
MADRID, 29 DE Septiembre DE 1972  
BERNARDO UNGRÍA  
P. P.