

426.197



Inv. No. AG1M5/14

~~Inv. No. AG1M~~

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: ALZA CORPORATION

Domicilio: 950 Page Mill Road, PALO ALTO, California,
94304, USA.

Enunciado: " UN SISTEMA PARA ALMACENAR Y DISPENSAR A
PRESION UNA DROGA LIQUIDA PARA SU INFUSION
EN UN PACIENTE "



1

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe una vejiga elástica superior para uso en dispositivos para expulsar líquidos a presión. La vejiga tiene una longitud desinflada que no es menor de 10 veces su diámetro interno desinflado y un espesor de pared que es de 0,01 a 1 veces el diámetro interno desinflado. La vejiga se forma a partir de un elastómero caracterizado por una curva de tensión/deformación uniaxial que presenta una tensión superior a 3,5 kg/cm² al 300 % de alargamiento (basado en el área transversal no estirada de la muestra de ensayo), una deformación a la ruptura superior al 400 %, un punto de inflexión positivo a no menos del 300 % de alargamiento y una tensión en la dirección axial al 300 % de alargamiento que no es superior a 1,5 veces la tensión en la dirección radial al mismo alargamiento. El elastómero se caracteriza además por bajos grados de relajación de la tensión y de histéresis.

5

10

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Técnica anterior

20

Es sabido que cuando un líquido se presuriza en un contenedor elástico de forma que distiende las paredes del contenedor, estas paredes elásticas aplican una presión al líquido. Esta presión puede ser utilizada para propulsar el líquido fuera del contenedor. Esta relación encuentra aplicación en campos tan diversos como acumuladores de presión

25



1 (véase la patente estadounidense 2.480.558, concedida el
30 de Agosto de 1949 a DeKiss), pulverizadores (véase la pa-
tente estadounidense 3.083.871, concedida el 2 de Abril de
5 1963 a Jepson), barriles llenados a presión (véase la paten-
te estadounidense 2.816.690, concedida el 17 de Diciembre
de 1957 a Iari) y dispositivos de infusión intravenosa (véa-
se la patente estadounidense 3.486.539, concedida el 30 de
Diciembre de 1969 a Jacuzzi y la patente estadounidense
3.469.578, concedida el 30 de Septiembre de 1967 a Bierman).

10 Todos estos dispositivos de dispensación de fluí-
dos comparten la misma estructura básica. Cada uno de ellos
lleva una bolsa o vejiga elástica distensible que aplica pre-
sión a un líquido encerrado y obliga a este líquido a pasar
a través de una válvula que modula el caudal del líquido pro-
cedente de la vejiga.
15

Muchos de estos dispositivos funcionan adecuadamen-
te en formas muy rudimentarias. En otros casos, es necesario
que el dispositivo sea refinado para obtener un caudal con-
trolado con precisión de líquido. Esta invención se refiere
20 a una vejiga elástica mejorada para uso en dispositivos de
dispensación de fluídos del tipo antes descrito. La vejiga
de esta invención presenta mejores características de descar-
ga del líquido que las vejigas empleadas hasta ahora y encon-
trará aplicación fundamental en los dispositivos donde uno de
25 sus objetivos es el control preciso del caudal de fluído.



1

COMPENDIO DE LA INVENCION

Un primer objeto de esta invención es proporcionar una vejiga elástica para almacenar un líquido y dispensar el mismo a una presión prácticamente constante durante todo el volumen dispensado.

5

Un segundo objeto de esta invención es proporcionar un sistema de almacenamiento y dispensación de un líquido que comprende dicha vejiga.

10

Un tercer objeto de esta invención es proporcionar un sistema para almacenar una droga líquida y dispensarla a presión para su infusión en un paciente, sistema que incluye dicha vejiga.

15

La vejiga elástica de esta invención se caracteriza porque es cilíndrica, tiene una longitud desinflada que no es inferior a diez veces su diámetro interno desinflado, el espesor de sus paredes es de 0,01 a 1 veces su diámetro interno desinflado y está formada por un elastómero cuya curva de tensión/deformación uniaxial presenta:

20

- a) una tensión superior a $3,5 \text{ kg/cm}^2$ al 300 % de alargamiento;
- b) una deformación a la ruptura superior al 400 %;
- c) un punto de inflexión positivo a no menos del 300 % de alargamiento y
- d) una tensión axial al 300 % de alargamiento que no es superior a 1,5 veces la tensión radial al 300 % de alargamiento;

25



1 presentando además dicho elastómero una relajación de la
tensión no superior al 10 % durante el periodo de almace-
namiento y descarga y una histéresis no superior al 10 %
durante dicho periodo.

5 El sistema de almacenamiento y dispensación de lí-
quido de esta invención comprende una vejiga elástica para
mantener el líquido a presión, un conducto para el flujo
del líquido que se extiende desde dicha vejiga y un regula-
dor del flujo dentro de dicho conducto, caracterizado porque
10 la vejiga es cilíndrica, tiene una longitud desinflada que
no es inferior a diez veces su diámetro interno desinflado,
sus paredes tienen un espesor de 0,01 a 1 veces su diámetro
interno desinflado y está formada por un elastómero con una cur-
va de tensión/deformación uniaxial que presenta:

- 15 a) una tensión superior a $3,5 \text{ kg/cm}^2$ al 300 % de alargamiento;
b) una deformación a la ruptura superior al 400 %;
c) un punto de inflexión a no menos del 300 % de alargamien-
to y
d) una tensión axial al 300 % de alargamiento que no es mayor
20 de 1,5 veces la tensión radial al 300 % de alargamiento;
teniendo además dicho elastómero una relajación de la ten-
sión no superior al 10 % durante el periodo de almacenamien-
to y dispensación y una histéresis no superior al 10 % duran-
te dicho periodo.

25 El sistema para almacenar y dispensar a presión



1 una droga líquida para su infusión a un paciente, de esta
invención, comprende una vejiga elástica que, cuando se
llena y se expande con una droga líquida, aplica una pre-
sión a dicha droga líquida, un conducto para el flujo del
5 fluído que se extiende desde dicha vejiga y comunica con el
interior de la misma; un regulador del flujo en dicho con-
ducto y un inyector conectado a dicho conducto para inyec-
tar la droga líquida procedente de dicho conducto en el pa-
ciente, estando caracterizado dicho sistema porque la vejiga
10 es cilíndrica, tiene una longitud desinflada que no es infe-
rior a diez veces su diámetro interno desinflado, sus pare-
des tienen un espesor de 0,01 a 1 veces su diámetro interno
desinflado y está formada por un elastómero con una curva de
tensión/deformación uniaxial que presenta:

15 a) una tensión superior a $3,5 \text{ kg/cm}^2$ al 300 % de alarga-
miento;
b) una deformación a la ruptura superior al 400 %;
c) un punto de inflexión a no menos del 300 % de alarga-
miento y
20 d) una tensión axial al 300 % de alargamiento que no es in-
ferior a 1,5 veces la tensión radial al 300 % de alarga-
miento;
presentando además dicho elastómero una relajación de la
tensión no superior al 10 % durante el periodo de almacena-
25 miento y descarga y una histéresis no superior al 10 % duran-



1 te este periodo.

En el sentido utilizado al describir la invención en la memoria y reivindicaciones que siguen, el término "cilíndrico" comprende las vejigas alargadas con secciones transversales verdaderamente circulares así como las vejigas alargadas cuyas secciones transversales se aproximan a un círculo en sus estados expandidos. Estas últimas comprenden las vejigas de sección transversal poligonal regular, tal como sección hexagonal, octagonal, y dodecagonal, secciones transversales elípticas y secciones transversales ovales. Por razones de comodidad de manufactura, se prefieren las vejigas de sección transversal verdaderamente circular.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

En la descripción detallada de la invención que sigue, se hará referencia a los dibujos que acompañan a esta memoria, donde

La Figura 1 es un gráfico que ilustra una serie de curvas de presión/volumen de las vejigas de acuerdo y no de acuerdo con esta invención.

La Figura 2 es una vista alzada de la realización más básica de la vejiga de esta invención en forma desinflada.

La Figura 3 es una vista abierta ampliada de una porción de la vejiga mostrada en la Figura 2.

Las Figuras 4 y 5 son vistas alzadas de la vejiga descrita en la Figura 3, parcialmente inflada.



1 La Figura 6 es una vista alzada de la vejiga descri-
ta en la Figura 2, inflada.

 La Figura 7 es un gráfico que ilustra la curva de
tensión/deformación uniaxial requerida con los elastómeros
5 empleados en la vejiga de esta invención.

 La Figura 8 es una vista superior parcialmente trans-
versal de un dispositivo de esta invención adaptado para la in-
fusión de drogas en un paciente.

 La Figura 9 es una vista alzada en perspectiva del
10 dispositivo descrito en la Figura 8, en uso en la administra-
ción de drogas.

DESCRIPCION DETALLIADA DEL INVENTO

 Las vejigas de acuerdo con esta invención presen-
tan unas curvas de presión de deshinchado/volumen de acuerdo
15 con la curva C de la Figura 1. A medida que el líquido es bom-
beado en la vejiga en una cantidad medida como porcentaje del
volumen total, las paredes del depósito comunican una presión
al líquido encerrado siguiendo la curva B. La forma precisa
de esta curva de inflado no es crítica; la forma de la curva
20 de desinflado sí lo es. A medida que la vejiga se aplasta,
experimenta una relajación de la tensión "X" o "Y" en la Figu-
ra 1. Esta es la pérdida de energía elástica (tensión) que se
produce cuando la vejiga se mantiene a presión y es una pro-
piedad muy conocida de los elastómeros. De acuerdo con esta
25 invención, la relajación de la tensión es pequeña, críticamen



1 te inferior al 10 % durante el periodo de inflado. A medida
que la vejiga de esta invención se desinfla o bombea el lí-
quido al exterior, sigue la curva C. La presión media sobre
el líquido a medida que la vejiga se desinfla está definida
5 por la siguiente ecuación:

$$P_{(m)} = \frac{1}{V_{TOT}} \int_0^{V_{TOT}} PdV$$

donde $P_{(m)}$ = presión media de desinflado

10 P = presión

V = volumen y

V_{TOT} = volumen total dispensado.

En este caso, V_{TOT} debe ser igual como mínimo a
0,90 (90 %) veces el volumen total del líquido en la vejiga
15 inflada.

Si a $P_{(m)}$ se le atribuye arbitrariamente un valor
de 1,0 para la presión media, de acuerdo con esta invención,
la curva de desinflado debe ser tal que la presión, durante
la dispensación del V_{TOT} , no varíe en más de $\pm 0,1 (P_{(m)})$.
20 En otras palabras, P no varía más de $\pm 10\%$ de $P_{(m)}$ durante
la dispensación del V_{TOT} . La curva C cumple este criterio.
Las curvas A y D son ejemplos de curvas que no cumplen este
criterio.

Si la variación de presión con respecto a $P_{(m)}$ es
25 superior al 10 %, no es posible obtener las velocidades cons-



1 tantes de dispensación de líquido con los dispositivos que
son requeridos por esta invención.

Las vejigas de acuerdo con esta invención también
tienen que tener unos volúmenes residuales inferiores al 10 %
5 de la capacidad inflada, es decir:

$$\frac{\text{Capacidad} - V_{TOT}}{\text{Capacidad}} \cdot 100 < 10 \%$$

donde Capacidad es igual al volumen total agregado a la vejiga.

10 Este límite es crítico ya que establece una relación con la cantidad de droga que queda residualmente cuando la vejiga ha bombeado afuera su contenido y concuerda con las normas industriales actuales. La curva D ilustra una relación de tensión/deformación donde se sobrepasa este límite crítico.
15 Este volumen residual es igual a la suma del volumen inútil de la vejiga desinflada inicialmente más el aumento del volumen inútil que resulta del hecho de que el caucho no vuelve a sus dimensiones desinfladas iniciales debido al proceso molecular de declinación de la tensión. Una vejiga que sobrepase esta limitación es inaceptable en la técnica ya que requiere despreciar una porción demasiado significativa del contenido de la vejiga que, en el caso de las drogas y agentes similares, puede ser muy costoso.
20

25 Las vejigas de esta invención deben presentar bajos grados de histéresis. Más específicamente, la diferencia



1 entre la presión durante el inflado (curva B en la Figura 1)
y la presión de desinflado no debe pasar del 10 % de la presión
de descarga a ese grado de desinflado. La curva D en
5 la Figura 1 ilustra una relación de tensión/deformación que
no alcanza este límite, ya que la diferencia entre las presiones
de inflado y desinflado es superior al 10 % de la presión
de descarga. Debe observarse que tanto la histéresis de alta
frecuencia como la de baja frecuencia deben cumplir esta limitación.
10 Algunas composiciones elastoméricas tienen excelentes propiedades
de histéresis a alta frecuencia, es decir, presentan bajos niveles
de histéresis en los alargamientos y contracciones rápidos. Sin embargo,
presentan altos grados de histéresis por alargamiento y contracción
durante largos periodos de tiempo. El caucho natural es un ejemplo
de un material que tiene una buena histéresis a alta frecuencia pero
15 una histéresis inadecuada a baja frecuencia.

El elastómero de la vejiga también debe presentar un bajo grado de
relajación de la tensión. Si el elastómero presenta una curva de
20 tensión/deformación como la curva E, dando incluso durante el
periodo de desinflado una presión prácticamente constante, no será
aceptable ya que la posición vertical de la curva E se hace sustancialmente
dependiente del tiempo que permanece inflada la vejiga, descendiendo
la posición de la curva para periodos más largos.

25 Otra característica e impermisible curva de pre-



1 sión/volumen es la dada en la Figura 1 como curva F. Como
se apreciará, esta curva describe una presión no constante
durante la descarga. Esta forma de la curva se produce cuan-
do la vejiga presenta una geometría errónea. Una curva de la
5 naturaleza de la curva F se produce cuando la longitud desin-
flada de la vejiga cilíndrica es inferior a diez veces el diá-
metro interno desinflado.

 Para cumplir estos criterios de presión/volumen,
una vejiga de esta invención debe presentar ciertas relaciones
10 geométricas: la longitud desinflada debe ser de diez o más ve-
ces el diámetro interno desinflado y el espesor de las paredes
debe ser de 0,01 a 1 veces el diámetro interno desinflado. Es-
ta geometría es ilustrada en las Figuras 2 y 3. La Figura 2
15 ilustra un dispositivo de descarga de líquidos 10 que contiene
una vejiga elastomérica expandible 11 de longitud L. La vejiga
11 está montada en el bastidor 12 fijándola al conector tubu-
lar 14 con la mordaza 15. El conector 14 es hueco y establece
comunicación entre la vejiga 11 y la válvula ajustable 16 que
20 a su vez conecta con el tubo 17. El fluido puede ser presio-
nado a través del tubo 17 y de la válvula 16 para cargar la
vejiga 11 o puede ser descargado de la vejiga 11 a través de
la válvula 16. La Figura 3, que es una sección abierta amplia-
da de la vejiga 11 en A, establece el D.E., el D.I. y el es-
25 pesor de las paredes (T). El D.I., tomado a escala, no es ma-
yor de $1/10 L$ (de la Figura 2) y T es de 0,01 a 1 veces el D.I.



1 reproducibile, limitado por las características de expansión
radial de la vejiga, que dependen del elastómero empleado,
del espesor de la pared y del diámetro inicial de la vejiga.
Cuando se ha formado esta esfera, la presión en la Figura 1
5 ha descendido hasta el fondo del valle de la curva B. A me-
dida que se añade más líquido, la esfera comienza a expandirse
exclusivamente en la dirección axial, como muestran las Figu-
ras 5 y 6, adoptando una sección transversal axial oval. La
presión es prácticamente constante, como muestra la porción
10 central de la curva B de la Figura 1. Cerca del inflado total
aparece una tendencia general a aumentar la presión; por lo
tanto, la vejiga se infla solamente hasta el punto en que la
presión permanece dentro del 10 % de la $P_{(m)}$. Durante el des-
inflado, las vejigas de esta invención, con sus característicos
15 factores bajos de histéresis, vuelven a trazar esencialmente
la curva B de presión/volumen, como muestra la curva C.

Para conseguir esta relación esencialmente constan-
te de presión/volumen en el desinflado, especialmente cuando
el desinflado es prolongado por una liberación muy lenta del
20 fluído, es crítico que la vejiga 11 esté lo más posible exen-
ta de cualquier restricción tal como carcasa circundantes que
constriñan a la vejiga. Estas restricciones producen variacio-
nes de presión tanto sumando factores de fricción al desinfla-
do como interfiriendo con las propiedades elastoméricas ideales
25 de las vejigas de acuerdo con esta invención o incluso contra-



1 rrastrándolas.

Los elástomeros empleados en las vejigas de esta invención se caracterizan en gran parte por la relación de tensión/deformación que presentan. Esta relación se representa mejor mediante un gráfico de la tensión uniaxial en función de la deformación. Son conocidos los significados de tensión y deformación, su relación mutua y su medida. En pocas palabras, la tensión es el esfuerzo o arrastre, en el sentido mecánico, y la tirantez es la deformación o distorsión (o estirado) que resulta de la aplicación de una tensión a un material. La relación de tensión/deformación para un material se determina tomando una muestra de material, aplicando sucesivamente tensiones crecientes al mismo, por ejemplo suspendiendo progresivamente masas crecientes del mismo y anotando las deformaciones que resultan (es decir, cuanto se ha estirado). Comúnmente, se mide una tensión uniaxial/deformación, significando que la tensión es aplicada en una sola dirección. La práctica actual de laboratorio emplea, como ejemplo, un dispositivo conocido como bastidor de carga Instron que comunica una deformación esencialmente constantemente creciente a una tira de ensayo y mide la tensión resultante como función de la deformación. El elastómero en la vejiga es sometido a deformación biaxial, que se sabe que da una curva de tensión/deformación diferente de la que se consigue mediante el uso del Instron. Sin embargo, existe una relación fija y conocida entre las propie-



1 dades de tensión biaxial y uniaxial/deformación de los elas-
tómeros. Las propiedades uniaxiales son las indicadas aquí
porque son más comúnmente utilizadas.

5 La Figura 7 ilustra gráficamente los criterios
de tensión/deformación requeridos en los elastómeros emplea-
dos en esta invención. La curva X de la Figura 7 es la curva
de tensión/deformación del tipo requerido en los elastómeros
de esta invención. Como puede verse en la Figura 7, a una de-
formación del 400 % (es decir, a una variación de la longitud
10 de cuatro veces), la tensión requerida es superior a 3,5 kg/
cm². Es decir, la curva de tensión/deformación puede pasar
per encima del punto A y no por debajo del mismo como hace la
curva Z. (Los elastómeros que no cumplen este mínimo de ten-
sión tienen una resistencia al desgarramiento demasiado baja
15 para ser empleados en las vejigas elásticas). En la aplicación
preferida de estas vejigas en dispositivos para infundir me-
dicamentos líquidos, cuando la tensión al 300 % de deformación
es inferior a 3,5 kg/cm², aparece el inconveniente adicional
de que la presión resultante es demasiado baja para permitir
20 la infusión precisa en un cuerpo vivo.

 La curva de tensión/deformación del elastómero
debe tener una deformación (o alargamiento) a la ruptura ma-
yor del 400 %. Volviendo a la Figura 7, esto significa que
la curva, como la curva X, debe pasar a través de la línea B
25 y no subir hacia arriba como la curva W. Adicionalmente, debe



1 haber un punto de inflexión positivo en la curva a no menos
del 300 % de deformación, preferiblemente entre 300 % y
400 % de deformación. Estas dos características están rela-
5 cionadas. Indican que el material presenta un equilibrio apro-
piado de propiedades "del elastómero ideal" y de propiedades
de autorreforzamiento. Un "elastómero ideal" no tiene un punto
de inflexión y sigue una curva cuya forma es esencialmente co-
mo la de la curva Y. Un elastómero con propiedades sustancia-
les de autorreforzamiento seguirá una curva como la curva W.
10 Unicamente cuando estas dos propiedades están equilibradas,
la curva de tensión/deformación sigue la curva X. Si no se
cumplen estos criterios, las vejigas resultantes serán suscep-
tibles de roturas del depósito. Lo que es más importante, ca-
recerán de una reserva adecuada dentro de la zona de reforza-
15 miento. Esto significa que el inflado no se propaga como se
desea en una dirección axial, como muestran las Figuras 5 y 6,
porque no hay un reforzamiento suficiente para contrarrestar
el alargamiento radial.

20 Otra característica crítica de las vejigas elas-
toméricas de esta invención se refiere a la relación entre
sus curvas de tensión axial y radial uniaxial/deformación.
Una muestra de elastómero, como la muestra 61 tomada en el
dispositivo 10 de la Figura 6, debe tener una tensión uniaxial
25 al 300 % de deformación (es decir, a lo largo de la dirección
A de la muestra 61) que no sea superior a 1,5 veces la ten-



1976

1 sión radial al 300 % de deformación (es decir, a lo largo de
la dirección R). Este criterio está relacionado con el mate-
rial y el método de construcción de la vejiga. Si se configu-
ra por extrusión un elastómero de alto peso molecular (como
5 el polímero de silicona Silastic^R comercial), puede no cum-
plir este criterio. Si no se cumple este criterio, la vejiga
no se inflará en forma de salchicha ni dará la presión esen-
cialmente constante durante la descarga, requerida por esta
invención.

10 Los elastómeros que cumplen los criterios ante-
riores se encuentran dentro de la clase de los cauchos sin-
téticos. El caucho natural no posee los bajos valores requere-
dos de la histéresis y de la relajación de la tensión debi-
do a su gran tendencia a cristalizar en estado estirado. Cual-
15 quier elastómero sintético que cumpla estos criterios es útil
en las vejigas de esta invención. Como ejemplos de elastómeros
sintéticos que cumplen estos criterios citaremos los polibu-
tadienos y poli-isoprenos con cantidades sustanciales de con-
figuración cis, el caucho butílico, el caucho clorobutílico
20 y los poliuretanos químicamente reticulados. Como ejemplos
de materiales elastoméricos sintéticos que no cumplen estos
criterios están los copolímeros de bloque de butadieno-esti-
reno (que no cumplen el límite de histéresis, el límite de
relajación de la tensión y la tensión de 3,5 kg/cm² a 300 %
25 de alargamiento) y los polímeros de silicona Silastic^R (que



1 no. cumplen la relación de tensión axial/radial). Aunque no
deseamos quedar limitados a ningún material específico sal-
vo los materiales que poseen en general la combinación de
propiedades antes indicada, se prefiere emplear poli-iso-
5 preno vulcanizado con peróxido, caucho butílico, polibutadie-
no vulcanizado con peróxido, poliuretanos vulcanizados con
peróxido y todavía mejor emplear poli-isopreno vulcanizado
con peróxido como material de construcción de las vejigas
de este invento.

10 Las vejigas de esta invención pueden fabricarse
por colada, extrusión, inmersión de un mandril y procedimien-
tos similares conocidos en la técnica. Las únicas limitacio-
nes sobre el método de fabricación derivan del fallo de los
productos en cumplir los criterios críticos antes citados.

15 Las vejigas de esta invención se utilizan para
almacenar y dispensar fluídos, incluidos líquidos puros, so-
luciones, geles, suspensiones y similares, a una presión
constante, opcionalmente durante un periodo prolongado de
tiempo, por ejemplo de hasta unos 30 días o más. Por lo tan-
20 to, estas vejigas encuentran aplicación en una amplia gama
de usos para la dispensación de fluídos médicos, agentes bio-
lógicos, insecticidas, compuestos anti-incrustantes, odori-
zantes, productos químicos para el tratamiento de aguas, de-
tergentes, antisépticos, repelentes de los insectos, catali-
25 zadores de reacción y fluídos nutritivos para nombrar solo



1 algunos.

Una aplicación preferida de las vejigas de esta invención se encuentra en los dispositivos para la administración de drogas durante periodos de aproximadamente una hora a una semana o, más específicamente, dispositivos para la infusión de drogas en el organismo humano o en otras criaturas vivas. En estos dispositivos, en combinación con medios para restringir el flujo de líquidos a un caudal muy bajo, estas vejigas hacen posible la fabricación de dispositivos compactos para la infusión de drogas a presión, a caudales constantes. Los dispositivos que utilizan esta invención presentan numerosas ventajas. Por ejemplo, evitan el uso de voluminosos sistemas de "goteo" intravenoso alimentados por la fuerza de la gravedad. Asimismo, por su pequeño tamaño y su insensibilidad de posición (ya que operan independientemente de la gravedad) pueden ser fijados al usuario y permiten que el usuario sea ambulatorio. Además, los dispositivos ofrecen la ventaja de poder administrar flujos muy pequeños de droga, por ejemplo de 0,1 a 1 ml de droga/hora. Los sistemas de "goteo" de la técnica anterior presentan máximas dificultades de calibrado o control a velocidades muy inferiores a unos 10 ml/hora. Esta disminución del volumen de fluido dispensado es beneficiosa en muchas condiciones, por ejemplo en las enfermedades cardiacas, donde es indeseable aumentar el volumen del sistema circulatorio incluso en



1 una cantidad pequeña.

El dispositivo 10, mostrado en la Figura 6, puede fácilmente funcionar como dispositivo de infusión de drogas. En primer lugar, la droga que ha de ser infundida será bombeada a la vejiga 11 y la válvula 16 será cerrada. Al tubo 17 se fija un tubo y aguja o catéter adecuados (no mostrados), se abre la válvula 16 y la droga se deja fluir a través del tubo y de la aguja a una velocidad controlada por la válvula de control del flujo 16. La aguja puede ser insertada en una arteria o vena y la droga infundida en ella. El dispositivo de dispensación, si se desea, puede ser fijado al paciente, por ejemplo mediante esparadrapo, correas o similares, permitiendo así que el paciente pueda moverse.

15 Un dispositivo de infusión de droga más complicado que utiliza las nuevas y útiles vejigas de esta invención es el descrito como dispositivo 80 en la Figura 8. El dispositivo 80 comprende una base estructural 81 en la que están montados los elementos del dispositivo de infusión de droga. En la práctica, la base 80 está formada por una o varias piezas coladas de plástico y presenta una superficie lisa cerrada. Aquí se muestra en un corte. La base auxiliar 82 se engrana con deslizamiento con la base 81 y se mantiene en la relación mostrada con sujetadores o dispositivos de fijación similares. Dentro de la base auxiliar 82 está situada la vejiga



1 elastomérica 84, de dimensiones y de material de acuerdo
con esta invención. La vejiga 84 se llena y se distiende o
infla con el medicamento líquido 85. Las paredes 86 y 87 de
la base auxiliar 82 circundan a la vejiga 84 pero están colo-
5 cadas de manera que no tocan o restringen significativamente
a la vejiga 84 en forma inflada o desinflada. Un extremo de
la vejiga 84 está fijado al resbalón 89 mediante el precinto
de sujeción 90. El resbalón 89 funciona para suavizar la con-
tracción de la vejiga 84 e indicar mediante la marca 91 y una
10 escala (no mostrada) situada en la base auxiliar 82 el grado
de expansión de la vejiga 84 y con ello cuanta droga contiene.
El resbalón 89 y el precinto 90 pueden ser adaptados con adi-
ción de diafragmas, válvulas o similares, para permitir el
cambio de droga en la vejiga 84 o la expulsión de gas (aire)
15 de la vejiga. El extremo de la vejiga 84 distal del resbalón
89 está fijado a la base auxiliar 82 mediante el anillo de
mordaza 92. Este extremo de la vejiga 84 está equipado de me-
dios conectores a través de los cuales puede establecer la
conexión entre el medicamento líquido 85 y el resto del dis-
20 positivo. En la Figura 8, estos medios conectores comprenden
un diafragma penetrable que cierra el extremo de la vejiga 84,
diafragma que puede ser atravesado por la aguja hueca 95. Tam-
bién pueden emplearse otras disposiciones posibles, tales
como una válvula de posición controlada o similares. Cuando
25 la vejiga 84 se conecta a través del diafragma 94 y la aguja



1 95, el medicamento líquido es forzado por la presión elástica
de la vejiga 84 a través de la aguja 95 hasta el conducto 96,
el filtro 97, el conducto 99 y el conector 100 al control de
5 flujo 101. El filtro 97 es un componente opcional. Con fre-
cuencia es útil para evitar que la materia en partículas in-
terfiera con el control del flujo. El control del flujo 101
está constituido por una restricción variable o válvula que
estrangula y regula el flujo de líquido procedente de la veji-
ga 84. Aunque pueden emplearse caudales y presiones más altos
10 y más bajos, la vejiga 84 y el control del flujo 101 están
generalmente diseñados para permitir la dispensación de 0,5 %
a 5 % del contenido de droga líquida total de la vejiga por ho-
ra, a presiones de alrededor de 0,15 kg/cm² a 2 kg/cm².

15 El volumen de droga 85 en la vejiga 84 oscilará nor-
malmente entre unos 10 ml y unos 2 litros. Generalmente, para
una unidad de dispensación de droga portátil, el volumen de dro-
ga 85 es de 10 ml a 500 ml.

20 El flujo de droga procedente del control 101 atravie-
sa el conector 102 y el conducto 103 hasta llegar al adaptador
104 y desde allí es infundido en un paciente como muestra la
Figura 9. En la Figura 9, se ilustra un torso humano 91 con
el dispositivo de dispensación 80, como el descrito en la Fi-
gura 8, montado en su brazo izquierdo por la correa o espara-
drapo 92. El tubo 93 conduce desde el conector 104 (no mostra-
25 do) del dispositivo 80 y lleva la droga desde allí a una vena



1 o arteria 97 a través de la aguja 96. El esparadrapo 95 man-
tiene el tubo 93 y la aguja 96 en su sitio.

Los siguientes ejemplos son realizaciones ilustrati-
vas de la invención. Estas realizaciones no deben considerarse
5 se limitativas del alcance de esta invención.

EJEMPLO 1

En un mezclador se introducen 1000 g de poli-isopre-
no sólido de la marca Ameripol SN 600 y tritura a 120°F
(49°C), se mezclan íntimamente con el poli-isopreno 18 g de
10 peróxido de dicumilo y la mezcla se extruye como lámina de
0,25 cm de espesor. Dos piezas de esta lámina se depositan en
un molde de compresión que tiene cuatro cavidades, cada una de
ellas con una forma tal que se produce una vejiga cilíndrica
hueca con un diámetro interno de 0,32 cm, un diámetro externo
15 de 0,48 cm, un espesor de pared de 0,08 cm y una longitud de
7,6 cm. Esta vejiga cumple las limitaciones geométricas de es-
ta invención, teniendo un espesor de pared igual a 0,25 veces
el diámetro interno y una longitud que es 24 veces el diámetro
interno. El molde se comprime alrededor de las dos piezas de
20 lámina de caucho y se mantiene bajo presión a 150°C durante
20 minutos. Durante este periodo, el poli-isopreno adquiere
la forma del molde que es reticulado por el peróxido. Se abre
el molde y se sacan los tubos de poli-isopreno. Uno de los tu-
bos se corta para abrirlo y se determinan las propiedades de
25 este elastómero en un bastidor de carga Instron. La tensión



1 uniaxial al 300 % de alargamiento tiene un valor de 19,7 kg/
cm² que es superior al mínimo de 3,5 kg/cm²; la deformación
a la ruptura pasa del 400 % (575 %) y existe un punto de in-
flexión positivo en la curva de tensión/deformación a 450 %
5 de alargamiento y la tensión para una muestra cortada axial-
mente al 300 % de alargamiento (17,6 kg/cm²) no es superior
a 1,5 veces la tensión al 300 % de alargamiento para una mues-
tra cortada radialmente (18,3 kg/cm²). La relajación de la ten-
sión y la histéresis de este material se miden durante un pe-
10 riodo de 24 horas y se encuentra que son del 4,6 % y del 1,8 %
respectivamente.

Una segunda vejiga se fija a un abastecimiento de agua
y una válvula dosificadora y se llena con 30 ml de agua. Des-
pués se cierra la válvula. Hay un manómetro unido a la vejiga,
15 más arriba de la válvula dosificadora. La vejiga inflada es
una "salchicha" cilíndrica. La presión en el interior de la
vejiga es de 600 mm de mercurio. Se abre la válvula para per-
mitir un flujo de alrededor de 1-1,1 ml/hora de agua desde la
vejiga. Se mide la presión a medida que la vejiga se desinfla
20 y se encuentra que varía entre 600 y 565 mm (una variación
inferior al ± 10 % de la media) durante el desinflado desde
30 ml hasta 2 ml; por debajo de 2 ml la presión descende rá-
pidamente. El volumen total de líquido expulsado es de 29 ml
o 97 % del original. Por lo tanto, esta vejiga consigue una
25 descarga prácticamente completa del fluido a una presión prác



1 ticamente constante.

EJEMPLO 2

5 Se repite el experimento del Ejemplo 1 con la varia-
ción de que se emplea un periodo de calentamiento en el molde
más prolongado. Con esto se obtiene un elastómero algo más re-
ticulado. La vejiga cumple las limitaciones críticas de la
invención y produce una descarga total del líquido a una pre-
sión de 580 mm de mercurio.

EJEMPLO 3

10 Se repite el experimento del Ejemplo 1, empleando la
siguiente composición como elastómero:

	Caucho butílico (Enjay 0,07-0,8 % M de insa- turación)	100 partes
	Azufre	1 parte
15	Dietilditiocarbonato de telurio	1,5 partes
	Disulfuro de tetrametiltiuram	1 parte
	Dimetilditiocarbonato de cobre	0,5 partes
	Disulfuro de benzotiacilo	1 parte
	Oxido de cinc	5 partes
20	Acido esteárico	1 parte

Las vejigas resultantes presentan geometrías idénti-
cas a las fabricadas en el Ejemplo 1. El elastómero tiene las
siguientes propiedades, todas las cuales cumplen los criterios
de la invención:

- 25 a) tensión de $8,1 \text{ kg/cm}^2$ a 300 % de deformación;
b) deformación a la ruptura del 800 %;



- 1 c) un punto de inflexión positivo a 799 % de deformación;
d) una tensión axial al 300 % de deformación igual a 0,95 veces la tensión radial a 300 % de deformación;
e) una relajación del 7,5 % durante el periodo de uso. (18
5 horas) y
f) una histéresis del 10 % durante el periodo de uso.

Cuando se llena con líquido (25,0 ml) adopta la configuración de una salchicha. Cuando se fija a una válvula, dispensa el líquido a una presión que no varía de una media de 250 mm de mercurio en más del 10 %. Dispensa 23,8 ml de su
10 volumen total de 25,0 ml.

EJEMPLOS 4-6

Se repite tres veces el experimento del Ejemplo 1, variando el elastómero entre polibutadieno, clorobutilo y poliuretano reticulado con peróxido. Las vejigas resultantes
15 presentan propiedades que cumplen las limitaciones críticas requeridas de acuerdo con esta invención. Después de inflar con un líquido hasta un volumen de 30 ml, descargan respectivamente el líquido a 0,62, 0,26 y 1,02 kg/cm². Todas ellas descargan más del 95 % de su contenido inicial.
20

EJEMPLO 7

Se repite el experimento del Ejemplo 1 empleando un molde de transferencia diseñado para formar una vejiga de 4 cm de longitud, 0,25 cm de diámetro interno y 0,38 cm de diámetro
25 externo. El elastómero tiene las propiedades indicadas en el



1 Ejemplo 1. La vejiga se llena con 20 ml de líquido que se
bombea en su interior. El líquido se descarga a una presión
media de 480 mm de mercurio durante un periodo de 36 horas.
Se produce una variación del $\pm 7,5$ % de esta media y se des-
5 carga el 92 % de líquido.

EXPERIMENTO COMPARATIVO A

Se repite el experimento del Ejemplo 1 utilizando un
molde de configuración diferente de manera que la vejiga acaba-
da es un cilindro de 7,6 cm de longitud que tiene un diámetro
10 interno de 1,9 cm y un espesor de pared de 0,32 cm. Esta veji-
ga, por lo tanto, no cumple los criterios geométricos requeri-
dos en esta invención. El elastómero tampoco cumple los cri-
terios. El volumen de la vejiga antes de ser inflada es de
21,5 ml. Cuando se llena, contiene 135 ml. Dispensa 110 ml de
15 esta capacidad total, lo que significa solamente un 81,5 %. La
presión durante la dispensación no es constante, variando entre
1420 y 880 mm de mercurio.

EXPERIMENTO COMPARATIVO B

20 Se forma una vejiga sumergiendo el perno central del
troquel utilizado en el Experimento Comparativo A como mandril
en una solución bencénica del elastómero y del agente de reti-
culación del Ejemplo 1. La pared resultante tiene solamente un
espesor de 0,0028 cm (menos de 0,01 veces el diámetro interno).
25 Cuando se bombea líquido en la vejiga y más tarde se descar-
ga, no solamente la cantidad que no se dispensa es demasiado



1 alta (superior al 10 %) sino que también la presión ni es
constante ni suficientemente alta para ser útil como disposi
tivo de dispensación de drogas.

5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

- 10 1.- Un sistema para almacenar y dispensar a pre
sión una droga líquida para su infusión en un paciente, que
comprende una vejiga elástica que, cuando está llena y
expandida con una droga líquida, aplica una presión a dicha dro
ga líquida, un conducto para el flujo del fluido que se extiende
desde el interior de dicha vejiga y comunica con dicho inte
rior; un regulador del flujo en dicho conducto y un inyector
conectado a dicho conducto para inyectar la droga líquida des
15 de dicho conducto en el citado paciente, sistema caracteriza
do porque dicha vejiga es cilíndrica, tiene una longitud de
desinflado que no es inferior a diez veces su diámetro interno
desinflado, sus paredes tienen un espesor de 0,01 a 1 veces
su diámetro interno desinflado y está formada por un elastó
20 mero con una curva de tensión uniaxial/deformación que presenta:
a) una tensión superior a $3,5 \text{ kg/cm}^2$ a 300 % de alargamiento;
b) una deformación a la ruptura superior al 400 %;
c) un punto de inflexión a no menos del 300 % de alarga
25 miento y
d) una tensión axial al 300 % de alargamiento que no es



1 superior a 1,5 veces la tensión radial a 300 % de alarga-
miento;
teniendo además dicho elastómero una relajación de la tensión
no superior al 10 % durante el periodo de almacenamiento y
5 descarga y una histéresis no superior al 10 % durante este
periodo.

2.- El sistema de la Reivindicación 1, donde
dicha vejiga aplica una presión de 0,15 kg/cm² a 2 kg/cm² a
la droga líquida.

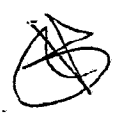
10 3.- El sistema de la Reivindicación 2, donde
el flujo regulado de droga líquida es de 0,5 % a 5 % del volu-
men total de líquido en la vejiga por hora.

15 4.- El sistema de la Reivindicación 3, donde
dicha vejiga tiene un volumen totalmente expandido compren-
dido aproximadamente entre 10 ml y 2 litros.

5.- El sistema de la Reivindicación 1, que
comprende una carcasa que circunda a dicha vejiga pero que no
constríne a la vejiga en sus estados inflado o desinflado.

20 6.- El sistema de la Reivindicación 1, donde
dicho elastómero es polibutadieno o poli-isopreno con una
proporción sustancial de configuración cis, caucho butílico, cau-
cho clorobutílico o poliuretano químicamente reticulado.

25 7.- El sistema de la Reivindicación 1, donde
dicho punto de inflexión está comprendido entre el 300 % de
alargamiento y el 400 % de alargamiento.





1

8.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: " UN SISTEMA PARA ALMACENAR Y DESCARGAR A PRESION UNA DROGA LIQUIDA PARA SU INFUSION EN UN PACIENTE ".

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de treinta y una páginas mecanografiadas y dibujos que se acompañan.

Madrid, 10 de Mayo de 1974

BERNARDO UNGRIA
p.p.

10

15

20

25

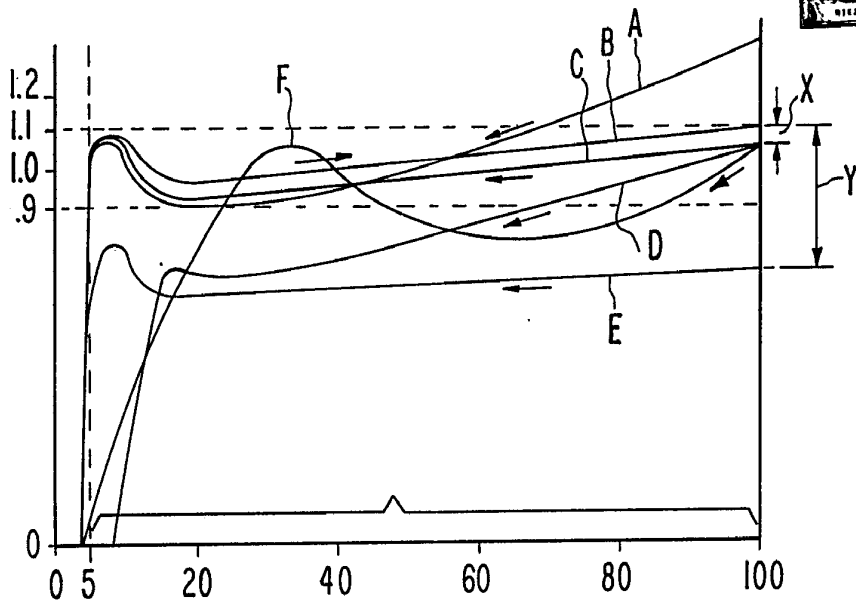


FIG. 1

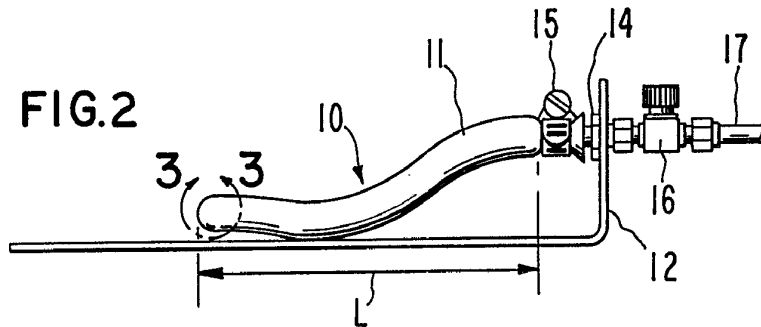


FIG. 2

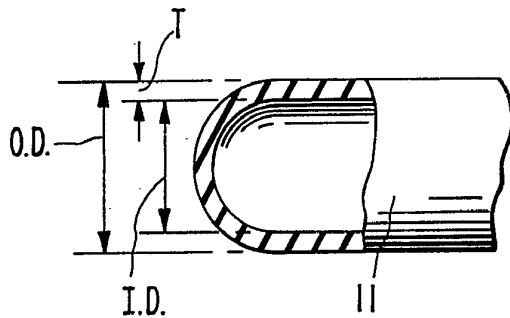
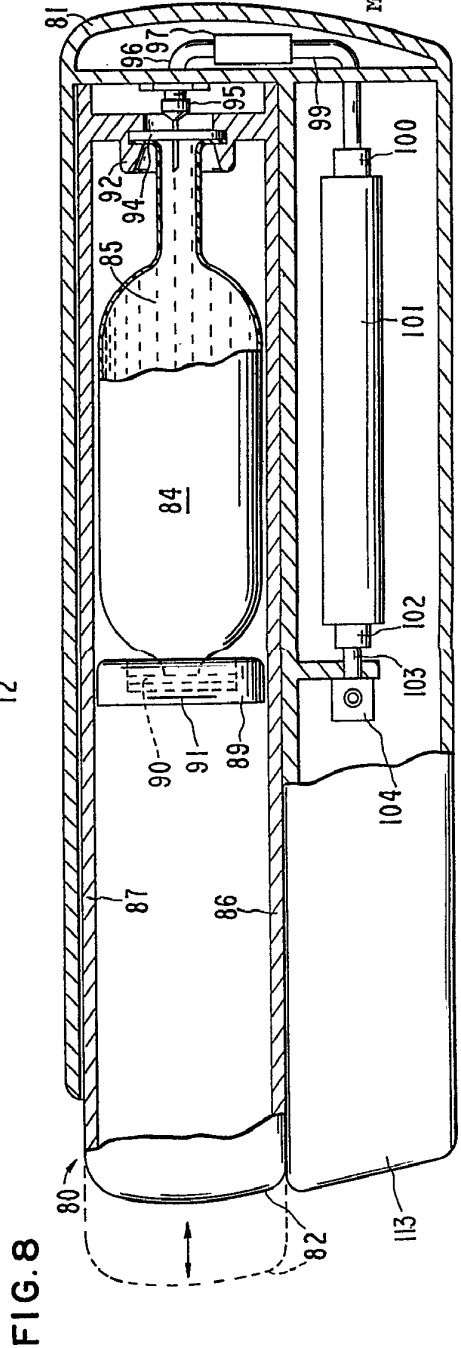
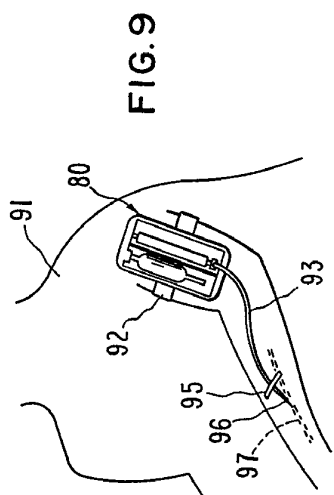
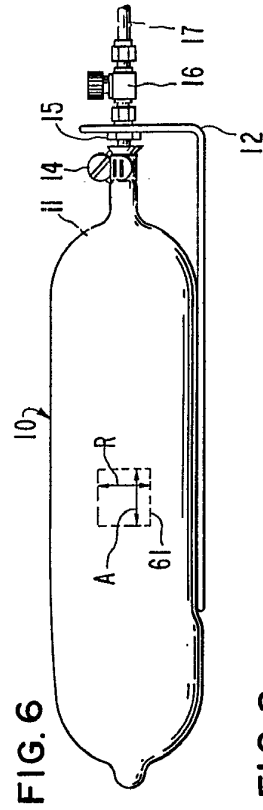
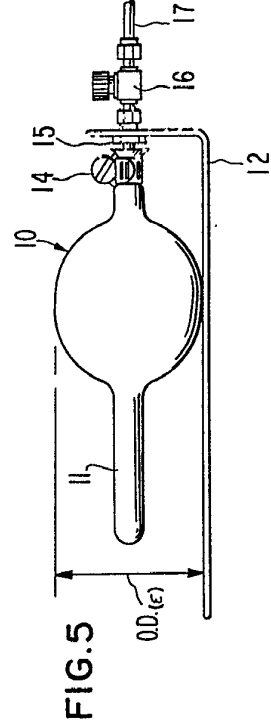
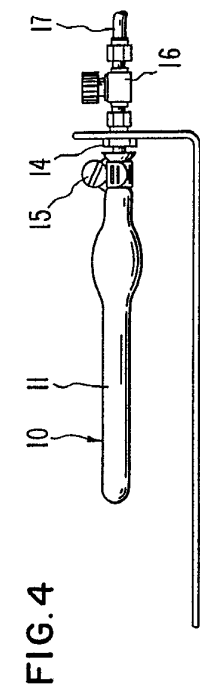
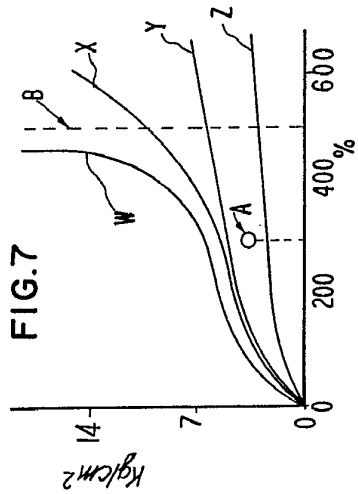


FIG. 3

ESCALA VARIABLE
Madrid, 10 de Mayo 1974
BERNABO UNGRIA
P.P.



ESCALA VARIABLE
 Madrid, 10 de Mayo de 1974
 BERNARDO UNGRIA
 P.P.

FIG. 4

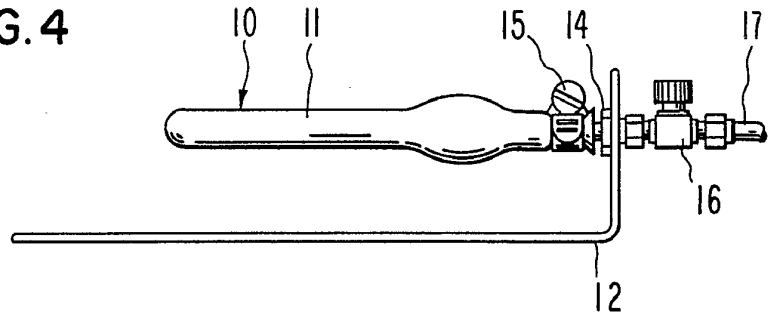


FIG. 5

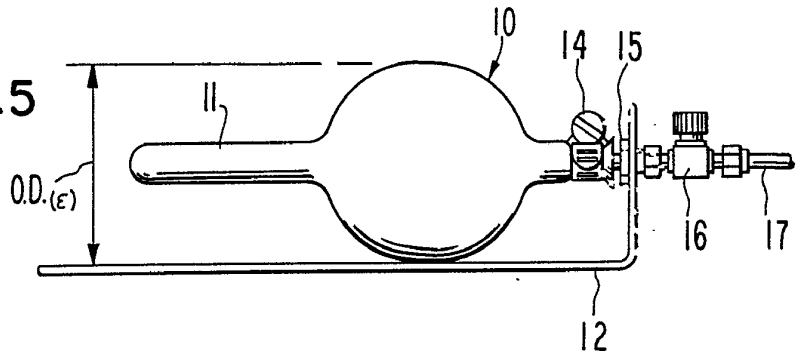


FIG. 6

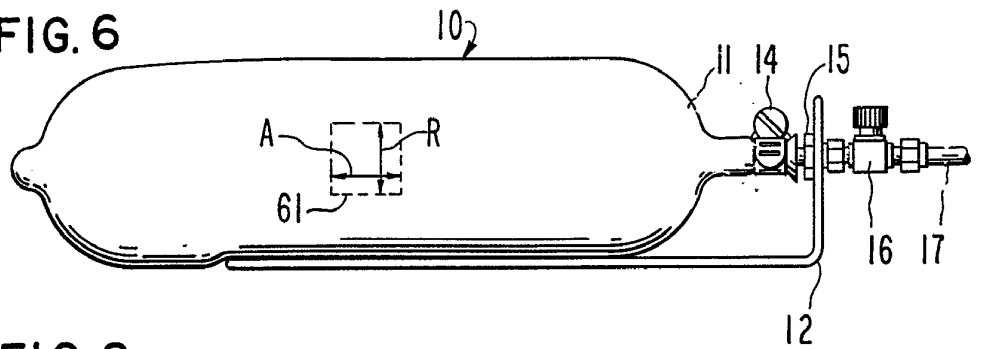
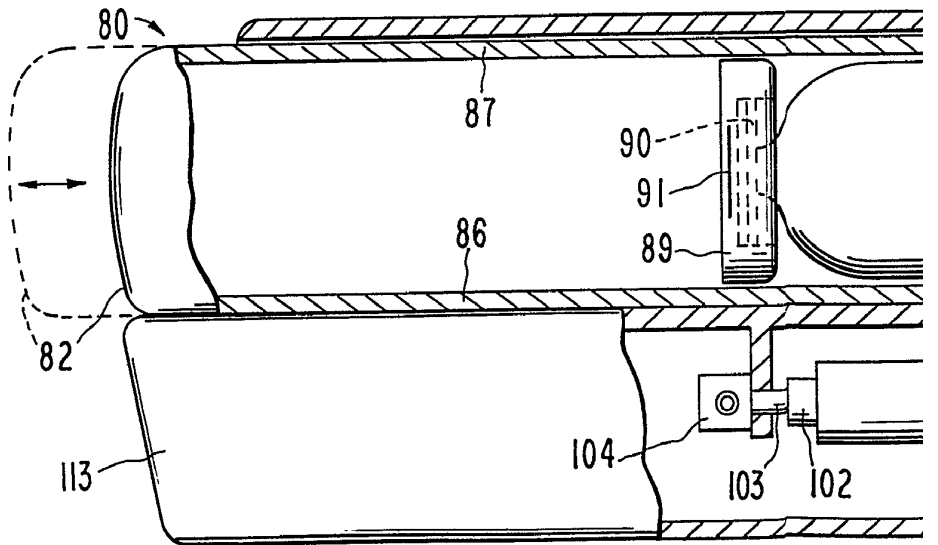
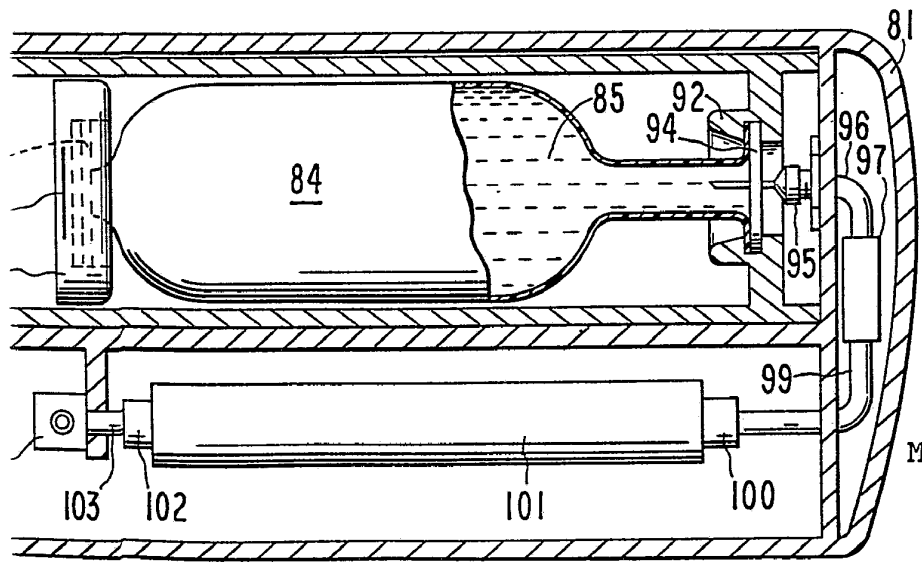
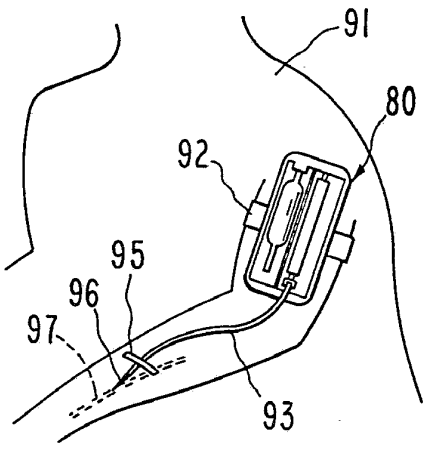
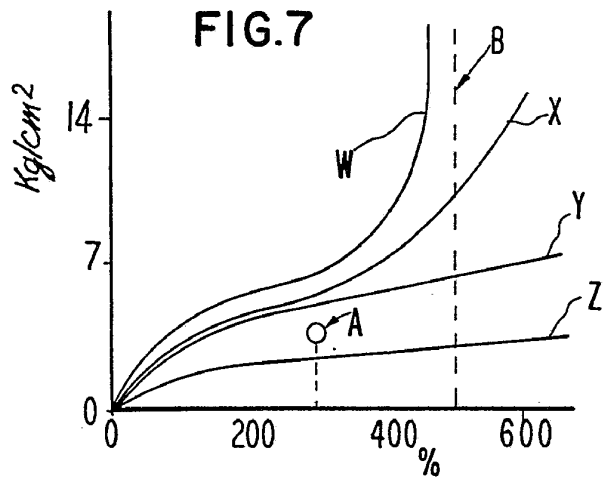
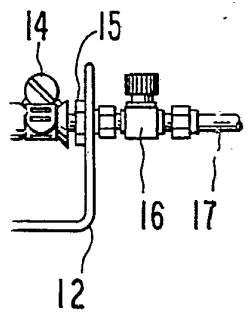
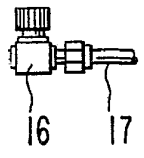
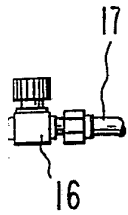


FIG. 8





ESCALA VARIABLE
 Madrid, 10 de Mayo de 1974
 BERNARDO UNGRIA
 P.D.