

431779

P.- 59.024

B 5118

1901

Int. Cl.<sup>2</sup>: A61K 27/12 // A61M 31/00

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de APAMED ANSTALT

entidad constituida con arreglo a las leyes del Principado de Liechtenstein

establecida en VADUZ, Principado de Liechtenstein

por: "UN DISPOSITIVO INTRAUTERINO"  
(Clase Internacional A61f)

12.12.74

- 1 -

La presente invención debida al Sr. René Cournut, tiene por objeto un dispositivo intrauterino constituido por un substrato hidrófobo que contiene inclusiones hidrófilas que pueden contener sustancias activas. Dicha invención se aplica particularmente, pero no de modo exclusivo, a la realización de un dispositivo intrauterino anti-conceptivo de acción química.

Se define por anti-concepción el conjunto de los procedimientos destinados a hacer de modo temporal y reversible una relación sexual no fecundante. Los criterios que permiten apreciar los procedimientos de anti-concepción son la eficacia, la inocuidad, la reversibilidad y la aceptabilidad.

Es sabido que, en el caso de los animales, se había recurrido a la anti-concepción intra-uterina desde la más remota antigüedad: los árabes, desde hace siglos, acostumbraban a introducir una piedra redonda en el útero de sus camellas. Richter, en 1909, hizo la primera tentativa seria en clínica humana. El dispositivo intrauterino descrito por Richter estaba constituido por un lazo de hilo de seda anudado de manera artesana por una grapa de hilo de bronce e introducido en el útero por medio de una sonda metálica. De 1909 a 1929 aparecen dispositivos anti-conceptivos intra-uterinos constituidos la mayor parte de las veces por un anillo intra-uterino uni-

do a una varilla intra-cervical que termina en un botón que recubre el orificio externo del cuello del útero. Este aparato entrañaba con mucha frecuencia una infección ascendente propagada desde la vagina a los órganos anexos.

5

En 1929, Grafenberg inventó un dispositivo intra-uterino en forma de un anillo de hilo de seda reemplazado en 1930 por un hilo de plata más fácil de descubrir por medio de los rayos X. La proporción de fracasos era de 3% (medida en años-mujer) y la proporción de rechazos del 5%.

10

Hacia los años 60, la utilización de dispositivos intra-uterinos anti-conceptivos de materia plástica, unida a la prescripción de antibióticos hizo el método de anti-concepción intra-uterina menos traumatizante y menos peligroso.

15

Se ha intentado encontrar formas de dispositivos intra-uterinos adaptados lo mejor posible a la cavidad uterina. Esta evolución ha desembocado en formas tales como las de los productos existentes en el mercado bajo la designación comercial de "DALKON SHIELD" (Protector DALKON) u "OM-GA", que tienden a recubrir el máximo de superficie del endometrio. Se ha intentado también producir un efecto tóxico sobre el blastocisto por la aportación de iones metálicos tales como el cobre. Estos

20

25

dispositivos intra-uterinos activos contienen metales que aumentan los efectos locales de los dispositivos intra-uterinos por oposición a los dispositivos intra-uterinos inertes de polietileno o de metales inactivos. La ventaja principal de los dispositivos intra-uterinos es reducir el porcentaje de aproximadamente 2% de los dispositivos intra-uterinos inactivos de acción mecánica.

Por desgracia, los dispositivos intra-uterinos clásicos de cobre, en forma de hilo, entrañan a veces perforaciones de útero. Por otra parte, los otros tipos de dispositivos intra-uterinos hechos de un material flexible sobre el cual se deposita en superficie cobre por ejemplo, pierden su elasticidad una vez que se han recubierto y presentan el riesgo de ver la película de cobre separarse en placas. Se ha revelado indispensable que el dispositivo intra-uterino cargado de producto anticonceptivo conserve su efecto a modo de memoria, a saber, una resiliencia satisfactoria correspondiente a una elasticidad mecánica conveniente. Además, es deseable que las sales de cobre o cualesquiera otros agentes anticonceptivo o de tratamiento sean puestos en libertad en el útero por el dispositivo intra-uterino, a velocidad constante y suficientemente pequeña. Siendo limitadas las dimensiones del dispositivo intra-uterino, éste debe poseer en reserva una cantidad suficiente de sustan-

5 cias anticonceptivas para permanecer largo tiempo en el útero antes que sea necesario cambiarlo. Por otra parte, es deseable introducir en el útero, al mismo tiempo que el dispositivo intra-uterino, cuerpos que permitan una mejor aclimatación de dicho dispositivo intra-uterino en el interior del útero.

En relación con lo que antecede, para mejorar un dispositivo intra-uterino, es preciso:

- 10 - que la forma del dispositivo, su tamaño y su superficie estén adaptados a la morfología de la cavidad uterina,
- añadir un producto que sea puesto en libertad durante varios meses para reducir la tendencia del útero a expulsar el dispositivo intra-uterino y evitar la obligación de retirarlo por hemorragias u otros efectos secundarios después de la inserción,
- 15 - añadir un producto de tratamiento o anticonceptivo. En el caso de un producto anticonceptivo, es necesario que la duración de vida útil del dispositivo intra-uterino sea mayor de un año.

20 La presente invención tiene precisamente por objeto un dispositivo intra-uterino activo formado por un substrato hidrófobo de gran elasticidad mecánica, caracterizado por el hecho de que dicho substrato comprende en su volumen inclusiones de cuerpos hidrófilos

25

polimerizadas injertadas sobre el substrato hidrófobo y reticuladas, en las cuales se han almacenado agentes solubles en agua, difundiéndose dichos agentes por perfusión a través del substrato hidrófobo cuando dicho substrato se introduce en un medio acuoso.

5

Las acciones de este dispositivo intra-uterino son las siguientes, en función de la naturaleza de los agentes químicos incluidos:

10

- anti-concepción,
- tratamiento de las metritis y endometritis por antibióticos,
- tratamiento del cáncer del endometrio por hormonoterapia (progestativos a dosis elevada),

15

- tratamiento de la esterilidad por incorporación en las inclusiones hidrófilas de un producto tampón de pH controlado,
- tratamiento de la menopausia por las progesteronas,

20

- tratamiento de las sinequias (acción puramente mecánica que tiene por objeto impedir que las paredes del útero entren en contacto),

25

- cualquier otro tratamiento del aparato genital de la mujer (fibromas, quistes, etc.),

- tratamiento de la tuberculosis genital por la cortisona,
- aborto terapéutico por la prostaglandina.

5

En un dispositivo intra-uterino inerte, cuanto más pequeña es la proporción de embarazos, mayor es la proporción de abandonos por razones médicas. Es decir, que una eficacia creciente produce efectos secundarios crecientes.

10

En un dispositivo intra-uterino activo, es posible disponer de una forma, un tamaño y una superficie que no proporcionen por ello una eficacia óptima, pero que, sin embargo, eliminen al máximo los efectos secundarios (traumatizaciones, tendencias a la expulsión) como son las pérdidas, hemorragias y dolores, estando relacionados directamente la forma, el tamaño y la superficie con la tolerancia mecánica. El suplemento de eficacia deseado está ligado al agente químico activo liberado.

20

El dispositivo intra-uterino (designado por D.I.U. en lo que sigue de la descripción) de acuerdo con la invención presenta numerosas ventajas: los riesgos de perforación de útero se reducen al mínimo (mayor aceptabilidad), dado que el contacto entre el D.I.U. y la pared del útero es flexible y suave. El D.I.U. mantiene

25

su buena flexibilidad mecánica después de la introducción de las sales metálicas u otros productos farmacéuticos.

5 Además, el injerto de los monómeros hidrófilos permite una fijación excelente de los productos hidrófilos sobre el sustrato, generalmente por unión covalente entre dos átomos de carbono, un átomo de carbono del compuesto hidrófilo y un átomo de carbono del sustrato. Este injerto es indispensable para evitar que los monómeros hidrófilos pasen a la solución.

10 De acuerdo con un modo de realización de la invención, las inclusiones hidrófilas del D.I.U. contienen agentes anticonceptivos; la inclusión de productos anticonceptivos en volumen no crea contacto directo entre la totalidad de estos productos almacenados y la mucosa del útero; los D.I.U. de acuerdo con la invención, que contienen inclusiones de cuerpos hidrófilos polimerizados en los cuales están almacenados agentes anticonceptivos solubles en agua, presentan por tanto una gran ventaja con relación a los D.I.U. inertes sobre los cuales se han pulverizado sales de cobre o productos anticonceptivos. Por último, los riesgos de expulsión del útero se reducen gracias a la forma adecuada del D.I.U., que no está modificada de modo desventajoso por  
15  
20  
25 la introducción de inclusiones en el interior de su vo-

lumen. El D.I.U. conserva su efecto de memoria elástica con el fin de recuperar perfectamente su forma después de la introducción en el útero, lo cual reduce al mínimo los riesgos de expulsión y de traumatismos.

5 De acuerdo con la invención, el D.I.U. se caracteriza por el hecho de que las inclusiones de cuerpos hidrófilos encierran, además, de los agentes anticonceptivos, sustancias que permiten la aclimatación del D. I.U. en el útero.

10 De acuerdo con la invención, las inclusiones de cuerpos hidrófilos encierran igualmente productos analgésicos.

15 Las monometrorragias de los D.I.U. se explican por la fragilidad de la mucosa endometrial y su importante vascularización. Las hemorragias son favorecidas por la reacción inflamatoria que existe siempre. Se han propuesto diversos tratamientos para remediar las hemorragias producidas por los D.I.U. Las sustancias utilizadas en estos tratamientos permiten una mejor aclimatación del D.I.U. en el útero. Dichas sustancias, de acuerdo con la invención, se almacenan en las inclusiones hidrófilas del substrato hidrófobo del D.I.U. y se seleccionan de entre el grupo que comprende la vitamina K, el ácido  $\epsilon$ -amino-caproico, la ergotamina, la ergotina, la diosmina (estando disponible este último producto

20

25

en el mercado bajo la designación comercial de "DAFLON"), el sulfato de hierro, el ácido ascórbico y el calcio.

5 De acuerdo con la invención, el substrato hidrófobo es un producto termoplástico polimerizado tal como el acetato de vinilo y el polietileno o un copolímero de acetato de vinilo y de polietileno, o más generalmente un copolímero de etileno; un poliéster, un poliuretano, o un poliacrilonitrilo. Se utilizan también el polipropileno, las poliamidas, los poliésteres tales como el poli(tereftalato de etilenglicol), el poli(cloruro de vinilo), el poli(cloruro de formaldehído), y los po ñ ic ar bon at os. Puede utilizarse igualmente el politetrafluoretileno.

10 De acuerdo con la invención, el compuesto hidrófilo es acrilato de etilenglicol, metacrilato de etilenglicol, acrilamida, metacrilamida, metilol-acrilamida, diacetona-acrilamida, o productos insaturados ácidos tales como el ácido maleico, el ácido acrílico, el ácido metacrílico, el ácido fumárico, el ácido itacónico, 20 el acrilato de propilenglicol y el metacrilato de propilenglicol.

25 De acuerdo con la invención, los agentes anti-conceptivos almacenados en las inclusiones se seleccionan de entre el grupo que comprende las sales de cobre, de zinc, de cobalto, de plomo y de cadmio. Se pueden aña-

dir a los mismos, de acuerdo con la invención, agentes progestativos tales como la progesterona, agentes espermicidas o agentes estrogénicos solubles y productos inmunizantes contra las hormonas que se liberan.

5

Estos productos puestos en libertad por el D.I.U. de la invención producen en la mujer un estado de fecundidad temporal. Son esteroides sexuales progestativos de síntesis o compuestos estrogénicos: los esteroides están comprendidos, por ejemplo, entre los derivados de la testosterona, los derivados de la nortestosterona, la noretisterona, el acetato de noretisterona, el noretinodrel, el diacetato de etinodiol, la norgestrieno-  
10 na, el norgestrel, el acetato de clormadinona, el acetato de medroxiprogesterona, el acetato de megestrol, el acetato de anagestrona y la prostagladina. Los estrógenos inhibidores de la ovulación utilizados son el etinil-  
15 estradiol y el mestranol.

15

De acuerdo con la invención, se incluyen en el D.I.U. antibióticos para tratar las infecciones del  
20 útero.

20

De acuerdo con un modo de realización de la invención, el D.I.U. está constituido por una armadura plástica, dotada de una gran memoria elástica, sobre la cual está soldada una hoja delgada, estando hecho al menos  
25 uno de los materiales que constituyen la hoja y la armadu

25

ra de una sustancia hidrófoba provista de inclusiones hidrófilas, estando llenas las inclusiones de agentes químicos de tratamiento y de sustancias que permiten la aclimatación del D.I.U. en el útero. Este modo de aplicación con una hoja delgada aumenta la superficie de contacto entre el D.I.U. y el endometrio al propio tiempo que mantiene separadas las paredes, lo cual acrecienta su eficacia aproximadamente en las mismas proporciones. La forma de la armadura plástica flexible del D.I.U. puede ser, por ejemplo, la descrita en la patente francesa núm. 1.562.101 de fecha 5 de febrero de 1968.

Se ha observado, por otra parte, que la polimerización, el injerto y la reticulación por radiaciones ionizantes de compuestos hidrófilos en el substrato hidrófobo, de acuerdo con el procedimiento que se describirá más adelante, confieren una estructura arrugada a la hoja delgada del D.I.U., lo que refuerza su adherencia a la pared del útero y hace disminuir los riesgos de expulsión.

De acuerdo con una variante de la invención, el D.I.U. está constituido por una armadura plástica flexible, dotada de una gran memoria elástica, en una parte de la cual están soldadas dos hojas delgadas las cuales están soldadas a su vez entre sí en sus periferias, definiendo así un volumen libre y cerrado entre

dichas hojas delgadas y la armadura, estando formado al menos uno de los materiales que constituyen las dos hojas y la armadura por una sustancia hidrófoba provista de inclusiones de agentes químicos de tratamiento, de productos anticonceptivos o de sustancias que permiten la aclimatación del D.I.U. en el interior del útero.

De acuerdo con una variante de la invención, se llena al menos en parte el volumen existente entre las dos hojas delgadas con una solución que comprende agentes químicos de tratamiento (anticonceptivos, por ejemplo) y sustancias que permiten la aclimatación del D.I.U. en el útero, sustancias y agentes anticonceptivos que se han enumerado anteriormente en la descripción. Esta reserva importante de productos químicos permite aumentar el intervalo de tiempo al cabo del cual debe ser reemplazado el D.I.U. en el útero a causa del agotamiento de los productos químicos que contiene. La inclinación de sustancias en el volumen que separa las dos paredes delgadas hace la vida útil del D.I.U. casi limitada desde el punto de vista químico. Es indispensable en este caso que las dos hojas delgadas que constituyen una parte del D.I.U. contengan inclusiones hidrófilas, a fin de que la solución que contiene los agentes químicos de tratamiento y/o anticonceptivos y los agentes de aclimatación pueda difundirse por perfusión a tra

vés de dicha pared delgada. Paredes delgadas y provistas de inclusiones de una décima de mm de espesor cumplen de modo satisfactorio esta finalidad, siendo al propio tiempo lo bastante delgadas para que el D.I.U. conserve la flexibilidad mecánica necesaria para una introducción fácil. Por otra parte, el hecho de que las dos hojas delgadas que contienen las inclusiones estén arrugadas por la introducción de estas mismas inclusiones refuerza la adherencia del D.I.U. en el útero.

De acuerdo con la invención, la o las hojas delgadas están soldadas solamente en una parte de la armadura plástica, lo que permite deformar el D.I.U. cuando se introduce en el útero.

De acuerdo con la invención, las hojas delgadas soldadas sobre la armadura plástica están hechas de un polímero cuadrado. Se da en la técnica la denominación de polímero cuadrado a un polímero que tiene la misma resistencia mecánica en dos direcciones perpendiculares; esta propiedad del polímero es interesante por el hecho de que limita los riesgos de desgarramiento de las hojas delgadas soldadas sobre la armadura del D.I.U., durante su introducción.

Por último, se ha observado que el injerto de monómeros vinílicos de carácter hidrófilo que forman las inclusiones en el sustrato hidrófilo hace disminuir

la dureza de la superficie del D.I.U. por efecto elástico, distendiendo las inclusiones las mallas del substrato hidrófobo y reforzando su flexibilidad; esta propiedad inesperada es interesante, por el hecho de que la  
5 irritación de la pared endometrial del útero es una consecuencia de la dureza del aparato introducido.

La polimerización de los monómeros vinílicos para crear inclusiones en el volumen del substrato hidrófobo puede hacerse bajo una radiación ionizante,  
10 por cebado químico, por acción de los rayos ultravioleta, por descarga eléctrica previa, por acción de ultrasonidos o simplemente por elevación de la temperatura del substrato.

Los D.I.U. se introducen, por ejemplo, en una solución acuosa de monómeros vinílicos y se irradian  
15 después de la desgasificación a vacío de la solución. Los monómeros en solución penetran en el interior del substrato hidrófobo polimerizado separando las mallas, y se hinchan con agua para distender aún más las cadenas  
20 del polímero, lo que permite una migración en volumen de las moléculas del monómero. La irradiación polimeriza e injerta estos monómeros en volumen para crear inclusiones polimerizadas injertas. Se reticulan las inclusiones hidrófilas polimerizadas por la acción de una radiación  
25 ionizante durante o después del injerto de los mo-

números hidrófobos. Estas inclusiones así polimerizadas e injertas quedan fijadas en el interior del volumen del substrato y no se difunden más hacia el exterior cuando el D.I.U. se pone en un medio acuoso. Se introducen las diversas sustancias en las inclusiones sumergiendo el D.I.U. tratado y deshidratado y que contiene las inclusiones en una solución de agentes convenientes (agentes anticonceptivos de tratamiento, agentes químicos de tratamiento y agentes de aclimatación). Estos agentes en solución se difunden por perfusión a través del substrato hidrófobo para ser almacenados en las inclusiones hidrófilas. Cuando se vuelve a sacar el D.I.U. después de su inmersión en estas soluciones, las inclusiones comprenden dichos agentes y el D.I.U. está listo para ser empleado después de su secado y esterilización. En contacto con los humores acuosos del útero, el D.I.U. desorbe estos mismos productos almacenados en las inclusiones, en el útero.

La velocidad de desorción de los agentes almacenados en las inclusiones depende de la reticulación de estas inclusiones. Se controla esta reticulación, que determina el tamaño de las inclusiones, sometiendo el substrato hidrófobo que contiene las inclusiones a un tratamiento de reticulación (por irradiación  $\gamma$ , por ejemplo) más o menos prolongado.

Otras características y ventajas de la invención aparecerán mejor después de la descripción que sigue de ejemplos de realización dados a título ex plicativo y en modo alguno limitativo, con referencia a las figuras adjuntas, en las cuales se ha representa-  
5 do:

- en la figura 1, un esquema del dispositivo de injerto y de polimerización de las inclusiones es el substrato hidrófobo que constituye el D.I.U.;
- 10 - en la figura 2, el esquema del dispositivo que permite almacenar los agentes químicos de tratamiento y de aclimatación del D.I.U. tratado;
- en la figura 3, una vista en corte de una parte del D.I.U. que contiene inclusiones;
- 15 - en la figura 4, el porcentaje en peso de acrilato de etilenglicol en función de la dosis en Mrad para diversas temperaturas sobre un substrato de polietileno;
- en la figura 5, el porcentaje en peso de cobre almacenado en las inclusiones;
- 20 - en la figura 6, un D.I.U. que contiene una hoja delgada soldada en una parte de la armadura;
- en la figura 7, una vista despiezada de un D.I.U. que contiene dos hojas delgadas soldadas, con una solución de agentes químicos y de aclimatación
- 25

en el volumen delimitado por la armadura y las dos hojas delgadas.

5 Como se ha indicado ya, el D.I.U. de acuerdo con la invención mejora tres cualidades fundamentales del D.I.U. clásico: inocuidad, eficacia y aceptabilidad.

10 En la figura 1, se ha representado un esquema del dispositivo de injerto y de polimerización de las inclusiones en los substratos hidrófobos que constituyen los D.I.U. El recipiente 2 contiene una solución 4 de monómeros vinílicos 6 en presencia de substratos hidrófobos tales como 8. La extremidad superior del recipiente está unida por una tubuladura 10 y una válvula a un sistema de bombeo no representado en la figura.

15 Las fuentes de radiaciones 12, 14 y 16 son fuentes de radiación  $\gamma$ . Una llave de paso 11 permite el vaciado del recipiente.

20 El funcionamiento del dispositivo es el siguiente: se ponen en presencia substratos hidrófobos tales como 8, en la solución 4 que contiene monómeros vinílicos que se insertan entre las cadenas largas del polímero hidrófobo. Antes de la aplicación de la fuente de radiaciones, se desgasifica la solución abriendo la

25 válvula 10, que permite hacer el vacío por encima de la solución 4. A continuación, las fuentes de radiaciones

se ponen en acción para polimerizar las inclusiones ví-  
níticas contenidas en el interior del substrato hidró-  
fobo.

5 En la figura 2, se ha representado el re-  
cipiente 16 que contiene un substrato hidrófobo que po-  
see inclusiones hidrófilas obtenidas utilizando el dis-  
positivo de la figura 1. La solución 20 contiene en so-  
lución las sustancias que se desan difundir por perfusión,  
a través del substrato hidrófobo, hacia las inclusiones  
10 hidrófilas. Las sustancias en solución en 20 son, por  
ejemplo, agentes anticonceptivos y agentes de aclimata-  
ción del D.I.U. en el útero.

15 En la figura 3, se ha representado una vis-  
ta en corte de una porción del D.I.U.; el substrato hi-  
drófobo 24 contiene las inclusiones de sustancia hidró-  
fila polimerizada 26. Estas inclusiones contienen en es-  
tado de solución o en estado anhidro agentes químicos de  
tratamiento, agentes anticonceptivos o agentes de accli-  
matación.

20 En la figura 4, se han representado diversas  
curvas que indican el porcentaje en peso de acrilato de  
etilenglicol en función de la dosis de irradiación en  
Mrad de radiaciones, y esto para diversas temperaturas  
de la solución. Se ve que para una dosis de radiación  
25 de 1 Mrad a una temperatura de la solución de 60°C, el

40% en peso de la pared del D.I.U. está constituido por las inclusiones hidrófilas, de acrilato de etilenglicol en este caso (el sustrato es un copolímero de etileno y de acetato de vinilo).

5

En la tabla siguiente se han representado los porcentajes en peso de inclusiones injertadas de diferentes sustancias hidrófilas en sustratos que constituyen el medio esterilizante para las condiciones operativas que se indican.

10

Substrato	Inclusiones	Régimen de dosificación de las irradiaciones	Dosis total de irradiaciones	Porcentaje en peso de inclusiones injertadas
hidrófobo	hidrófilas			
15 Copolímero de acetato de vinilo y polietileno	Acrilato de etilenglicol	0,2 Mrad/h	1,4 Mrad	22,6%
Poliuretano	Acrilato de etilenglicol	0,2 Mrad/h	3,4 Mrad	17%
Polietileno	Acrilato de etilenglicol	0,4 Mrad/h	6,5 Mrad	33%
20 Polipropileno	" "	0,4 Mrad/h	6,5 Mrad	16%
Polietileno	Acido acrílico	0,14 Mrad/h	1 Mrad	13%

25

Se ve que cuando la temperatura se eleva, el monómero vinílico se inserta con mayor facilidad en las mallas de la red constituida por el polímero del subtrato.

5                    En la figura 5, se ha representado en fun  
ción del tiempo de inmersión el porcentaje en peso de co  
bre almacenado en las inclusiones. La solución de nitra  
to de cobre de concentración 5000 g/l utilizada se encon  
traba a una temperatura de 60°C.

10                   En la figura 6, se ha representado un D.I.U.  
que contiene una membrana 30 soldada en una parte de la  
pared 32 que constituye la armadura del D.I.U. Es inne-  
cesario decir que la forma particular del D.I.U. selec-  
cionada no es limitativa y que se puede utilizar cualquier  
15                   otra forma que permita una buena acomodación del D.I.U.  
en el útero. La membrana 30, del mismo modo que la ar-  
madura 32, está hecha de un substrato hidrófobo que con-  
tiene inclusiones hidrófilas en las que se han almacena-  
do agentes químicos y agentes de aclimatación.

20                   En la figura 7, se ha representado una vis-  
ta despiezada de un D.I.U. de acuerdo con la invención  
cuyas diferentes partes se han tratado para incluir en  
ellas inserciones hidrófilas en las que se almacenan  
agentes químicos en solución y agentes de aclimatación  
25                   Sobre la armadura 32 del D.I.U. se han soldado, a uno y

5 otro lado de dicha armadura, dos hojas delgadas 36 y 38. Estas hojas delgadas están soldadas entre sí según se ve en 39. En el interior de este volumen, se ha almacenado una solución 40 de agente químico y de agente de aclimatación: Para mostrar mejor el interior del D.I.U., éste se ha cortado según un plano P que pasa por la recta ZZ'.

10 Una experimentación clínica in vivo realizada con varios centenares de mujeres y durante varios meses, ha mostrado que el dispositivo intra-uterino de acuerdo con la invención lleno con sales de cobre era perfectamente aceptado por el útero sin efecto secundario traumatizante alguno tal como expulsión o hemorragias. El D.I.U. cargado de sales de cobre deja en libertad en 15 un modo de realización de la invención aproximadamente 50  $\mu$ g de cobre por día. Esta liberación puede regularse actuando, entre otras cosas, sobre la reticulación de las inclusiones hidrófilas.

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 9 de Noviembre de 1.973, bajo el número 7340003, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

## REIVINDICACIONES

=====

5                    Los puntos de invención propia y nueva,  
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud  
de Patente de Invención, por VEINTE años, son los que  
se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10                    1ª.- Un dispositivo intrauterino activo  
formado por un substrato hidrófobo de gran flexibilidad  
mecánica, caracterizado por el hecho de que dicho sub-  
strato contiene en su volumen inclusiones de cuerpos hi-  
drófilos polimerizados, injertados y reticulados, en  
15                    los cuales se han almacenado agentes químicos solubles  
en agua, difundiéndose dichos agentes químicos por per-  
fusión a través del substrato hidrófobo cuando dicho  
substrato está situado en un medio acuoso.

20                    2ª.- Un dispositivo intrauterino de acuer-  
do con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho  
de que las inclusiones de cuerpos hidrófilos encierran  
agentes anticonceptivos.

25                    3ª.- Un dispositivo intrauterino de acuer-  
do con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho  
de que las inclusiones de cuerpos hidrófilos encierran  
agentes químicos seleccionados de entre el grupo cons-

tituido por los antibióticos y las cortisonas.

5 4ª.- Un dispositivo intrauterino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2ª y 3ª, caracterizado por el hecho de que las inclusiones de cuerpos hidrófilos encierran además sustancias que permiten la aclimatación del dispositivo intrauterino en el útero.

10 5ª.- Un dispositivo intrauterino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado por el hecho de que el substrato hidrófobo está hecho, a base de un polímero orgánico seleccionado de entre el grupo de los termoplásticos constituido por el acetato de vinilo, el polietileno, el polipropileno, las poliamidas, el poli(tereftalato de etilenglicol), el 15 el poli(cloruro de vinilo), el poli(cloruro de formaldehído), los policarbonatos, los copolímeros de etileno, un poliéster, un poliuretano, un poliacrilonitrilo y el politetrafluoretileno.

20 6ª.- Un dispositivo intrauterino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado por el hecho de que el substrato hidrófobo está constituido por un copolímero orgánico de acetato de vinilo y de polietileno.

25 7ª.- Un dispositivo intrauterino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª,

5                    caracterizado por el hecho de que el cuerpo hidrófilo que forma las inclusiones se selecciona de entre el grupo constituido por el acrilato de etilenglicol, el metacrilato de etilenglicol, la acrilamida, la metacrilamida, la metilol-acrilamida, la diacetona-acrilamida, el ácido maleico, el ácido acrílico, el ácido metacrílico, el ácido fumárico, el ácido itacónico, el acrilato de propilenglicol y el metacrilato de propilenglicol.

10                    8ª.- Un dispositivo intrauterino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado por el hecho de que los agentes anticonceptivos encerrados en las inclusiones se seleccionan de entre el grupo que comprende las sales de cobre, de zinc, de cobalto, de plomo y de cadmio.

15                    9ª.- Un dispositivo intrauterino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, caracterizado por el hecho de que las inclusiones contienen un agente anticonceptivo seleccionado de entre el grupo constituido por los agentes progestativos, los agentes espermicidas y los agentes estrogénicos solubles.

20                    10ª.- Un dispositivo intrauterino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, que contiene en las inclusiones sustancias que permiten una aclimatación del dispositivo intra-uterino en el útero, caracterizado por el hecho de que dichas inclusio

nes contienen al menos una sustancia seleccionada de entre el grupo que comprende los analgésicos, la vitamina K, el ácido  $\epsilon$ -amino-caproico, la ergotamina, la diosmina, el sulfato de hierro, el calcio y la ergotina.

5

11<sup>a</sup>.- Un dispositivo intrauterino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 10<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho de que está constituido por una armadura plástica flexible y dotada de una gran memoria elástica en una parte de la cual está soldada una hoja delgada hendida, estando hecho uno al menos de los materiales que constituyen la hoja y la armadura de una sustancia hidrófoba dotada de inclusiones hidrófilas, estando llenas las inclusiones de agentes químicos de tratamiento y de sustancias que permiten la aclimatación del dispositivo intrauterino en el útero.

10

15

12<sup>a</sup>.- Un dispositivo intrauterino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 11<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho de que está constituido por una armadura plástica flexible y dotada de una gran memoria elástica sobre una parte de la cual están soldadas dos hojas delgadas las cuales están soldadas a su vez por su periferia definiendo un volumen libre y derrado entre dichas hojas delgadas, estando formado al menos uno de los materiales que constituyen las dos hojas y la armadura por una sustancia hidrófoba dotada de inclusio-

20

25

nes hidrófilas, estando llenas las inclusiones de agentes químicos de tratamiento y de sustancias que permiten la aclimatación del dispositivo intrauterino en el útero.

5

13ª.- Un dispositivo intrauterino de acuerdo con la reivindicación 12ª, caracterizado por el hecho de que el volumen situado entre las dos hojas delgadas está lleno de una solución que comprende agentes anticonceptivos y sustancias que permiten la aclimatación del dispositivo intrauterino en el útero.

10

14ª.- Un dispositivo intrauterino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9ª a 12ª, caracterizado por el hecho de que el substrato hidrófobo que constituye la o las hojas delgadas soldadas sobre la armadura plástica está hecho de un polímero cuadrado.

15

15ª.- Un dispositivo intrauterino.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

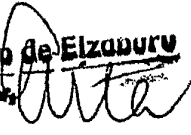
20

La presente Memoria consta de veintiocho  
hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

19 DIC. 1974

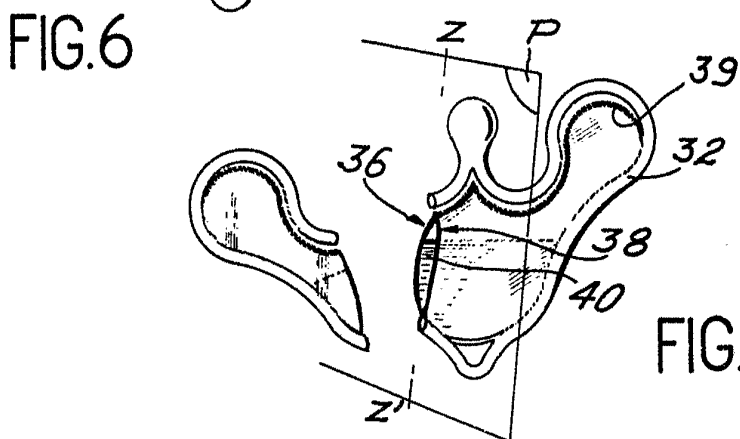
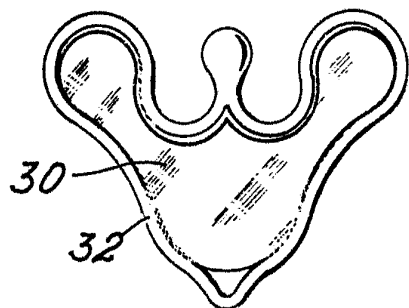
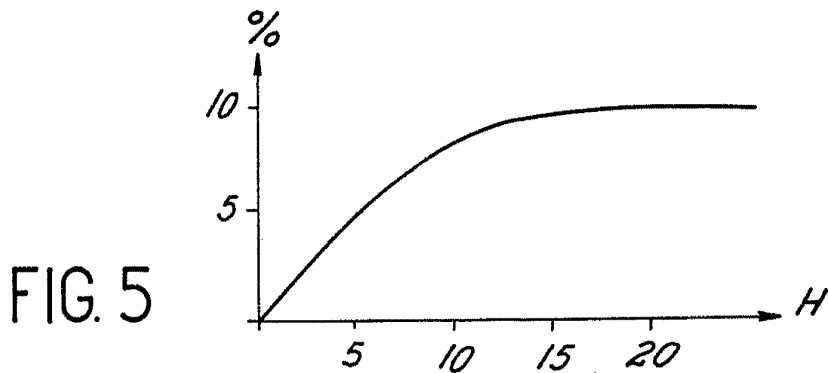
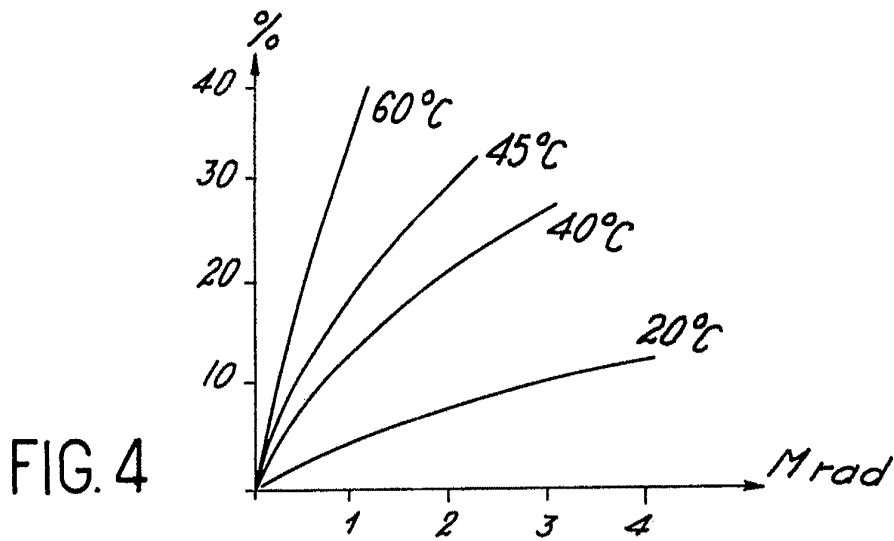
P.A.

**Alberio de Elzaburu**  
Por Poder, 

14.12.74

JGM/.

- 28 -



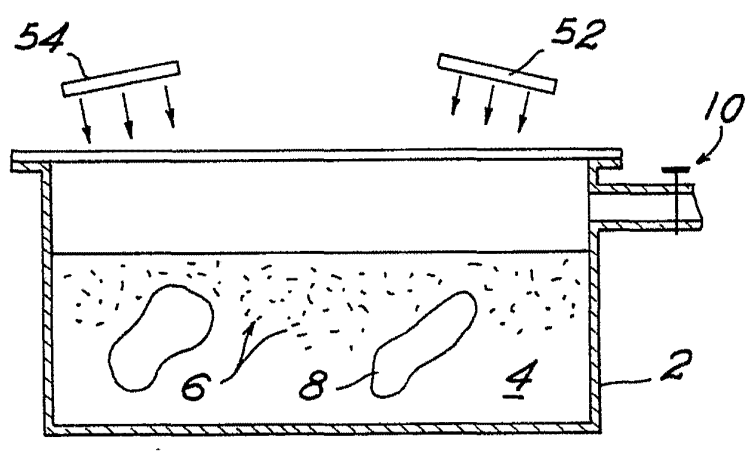


FIG. 1

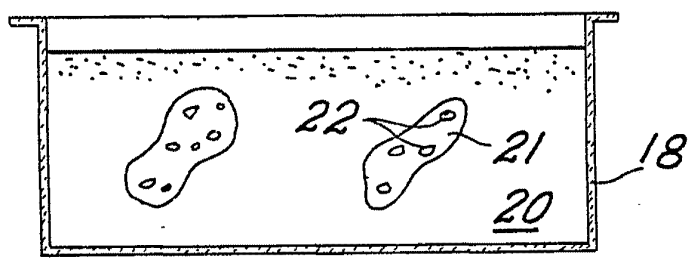


FIG. 2

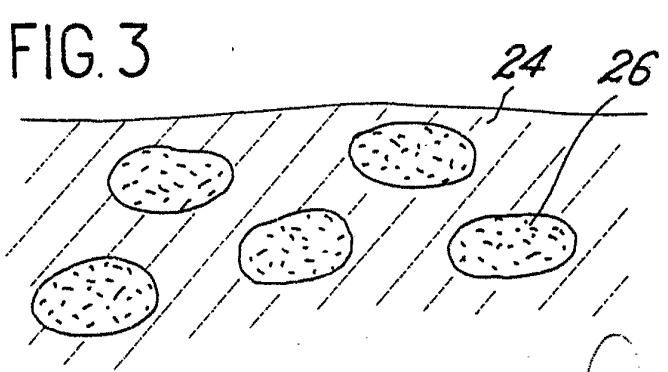


FIG. 3

Alberto de Eizabere  
Per Fader