



19 ES	11 NUMERO 442.017	10 A1
	21 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES: 21 NUMERO 517.454	22 FECHA 24 de octubre de 1974	23 PAIS NORTEAMERICA
---	-----------------------------------	-------------------------

24 FECHA DE PUBLICIDAD	25 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61J, A61K	26 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

27 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DISPOSITIVOS DE SUMINISTRO FARMACEUTICAMENTE MICROSELLABLE

28 SOLICITANTE (ES) G.D. SEARLE & CO.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE P.O.Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.
--

29 INVENTOR (ES)

30 TITULAR (ES)

31 REPRESENTANTE D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET
--

POOR
QUALITY

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de dispositivos de suministro farmacéuticos que comprenden un recipiente de polímero biológicamente aceptable y una matriz interior de polímero de silicona biológicamente aceptable, contenida dentro del recipiente de polímero biológicamente aceptable, teniendo la matriz interior de polímero de silicona biológicamente aceptable compartimentos microsellados en toda su extensión, conteniendo dichos compartimentos microsellados un producto farmacéutico en un sistema de disolvente hidrofílico, en el que la relación del coeficiente de partición del producto farmacéutico entre el sistema de disolvente hidrofílico y la matriz interior de polímero de silicona biológicamente aceptable a la solubilidad del producto farmacéutico en el sistema de disolvente hidrofílico es entre 1 y 10^{-4} ml/mcg, siendo el producto farmacéutico difusible a través de la matriz interior de polímero de silicona biológicamente aceptable y el recipiente de polímero biológicamente aceptable a una velocidad constante y terapéuticamente efectiva cuando el dispositivo de suministro farmacéuticamente microsellado se encuentra en un medio ambiente acuoso, siendo el sistema de disolvente hidrofílico no difusible a través de la matriz interior de polímero de silicona biológicamente aceptable y el recipiente de polímero biológicamente aceptable.

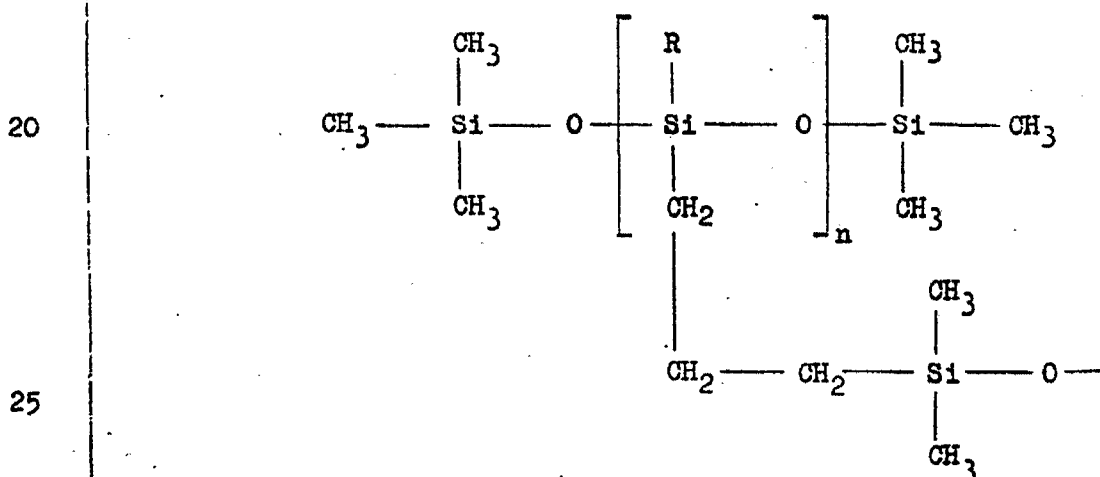
Recipientes de polímero biológicamente aceptables son recipientes adaptados en tamaño y forma para su implantación en una cavidad del cuerpo o por cirugía por debajo o sobre la piel de un humano o animal que requiera la administración prolongada de un producto farmacéutico. Por ejemplo, los recipientes de polímero biológicamente aceptables comprendidos por la presente invención pueden ser adaptados para servir como una inserción va

ginal o intrauterina; puede adaptarse como dispositivo de suministro medicinal oftálmico para su inserción en los lugares estrechos entre el globo del ojo y la cavidad ocular; puede ser insertado por cirugía para su administración parenteral, y puede ser adaptado para la administración de productos farmacéuticos a la región gastrointestinal. El recipiente de polímero biológicamente aceptable puede estar sellado o no, y en el segundo de estos casos se distingue bastante de membranas de polímero que rodean una matriz interior de polímero según se describe en la Patente U.S.A. No. 3.710.795. Por ejemplo, el recipiente puede consistir de una longitud de tubo flexible de polímero biológicamente aceptable que está sellada o no y que puede también tener perforaciones adicionales en la pared del tubo de modo que hasta un 40 % de la matriz interior de silicona biológicamente aceptable esté expuesta.

Los materiales utilizados para formar el recipiente de polímero biológicamente aceptable son aquellos capaces de formar paredes finas o revestimientos a través de los cuales pueden pasar productos farmacéuticos a una relación controlada. Polímeros apropiados son aquellos biológica y farmacéuticamente compatibles, no alergénicos, e insoluble en y no irritable a los fluidos ni tejidos corporales con los cuales hace contacto el dispositivo. El uso de polímeros solubles debe evitarse debido a que la disolución o erosión del dispositivo afectaría la relación de liberación del producto farmacéutico, así como la capacidad del dispositivo de mantenerse en el mismo sitio para su extracción conveniente. Materiales muy preferidos para la fabricación del recipiente de polímero biológicamente aceptable incluye polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de acrilato de etileno/etilo, copolímeros de acetato

de etileno/vinilo, cauchos de silicona, especialmente los poli-
dimetilsiloxanos, cauchos de neopreno, polietileno clorado, y
cloruro de polivinilo de grado medicinal; copolímeros de cloru-
ro de vinilo con acetato de vinilo, polímero (hidrogel) de poli-
5 metacrilato, cloruro de vinilideno, etileno y propileno; teref-
talato de polietileno; caucho de butilo; cauchos de epiclorohi-
drina; copolímeros de alcohol de etileno/vinilo; terpolímeros de
alcohol de etileno/vinilo acetato/vinilo; copolímeros de etile-
no/viniloxietanol; y similares. Para la obtención de mejores
10 resultados, el recipiente de polímero biológicamente aceptable
debe seleccionarse de los polímeros de las clases arriba detalla-
das con temperaturas de transición vitria inferiores a la tempe-
ratura ambiente. Aunque no necesariamente, el polímero puede
tener un grado de cristalinidad a temperatura ambiente.

15 Polímeros particularmente preferidos para fabricar
los recipientes de polímero biológicamente aceptables, según la
presente invención tienen la siguiente fórmula:

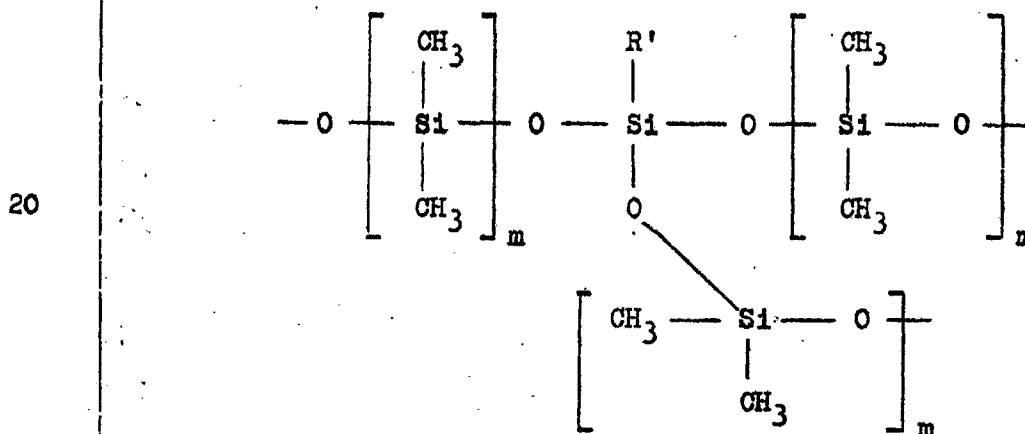


en la que n es aproximadamente 5000 y R se selecciona del grupo
consistente en el radical fenilo o alquilo que contiene de 1 a
7 átomos de carbono, o copolímeros de vinilo, de allilo o de po-
30 licarbonato de éstos. Se describen los polímeros apropiados pa

ra fabricar recipientes de polímero biológicamente aceptables en las Patentes U.S.A. Nos. 3.279.996 y 3.710.795, así como en "Plastic Materials in Surgery", por Block and Hastings, publicado por Charles Thomas, Springfield, Illinois, 2ª Edición (1972). Se caracterizan los polímeros deseables, aunque sin ser limitativo, por los siguientes parámetros físicos:

	<u>Valor de Ensayo</u>
Dureza por Durdómetro (shore A)	45 a 70
Resistencia a la tracción, kg/cm ²	77,33
Alargamiento	500 - 700 %
Resistencia al desgarro, kg/cm ²	8,44 - 11,25

Se fabrica la matriz interior de polímero de silicona biológicamente aceptable preferentemente de caucho de silicona reticulado a temperatura ambiente (polidimetilsiloxano), tal como polímeros de silicona de fórmula:



en la que R' es un radical alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, un radical alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbonofenilo, vinilo ó alilo y en la que m es aproximadamente entre 100 y 5000.

Una solución saturada de un producto farmacéutico en agua y disolvente hidrofílico se dispersa en todo el polímero de

silicona líquido por medio de agitación a alta velocidad antes del reticulado del polímero. Se reticula el polímero dejando compartimentos microsellados llenos de disolvente hidrofílico-agua- y producto farmacéutico en toda la matriz. Se puede fabricar la matriz in situ en un recipiente biológicamente aceptable preformado o se puede preformar la matriz y revestir con una membrana de polímero que sirve como un recipiente de polímero biológicamente aceptable. Procesos para revestir una matriz con polímeros biológicamente aceptables se describen en la patente USA 3.710.795. Polímeros preferentes pero no exclusivos se caracterizan por los siguientes parámetros físicos:

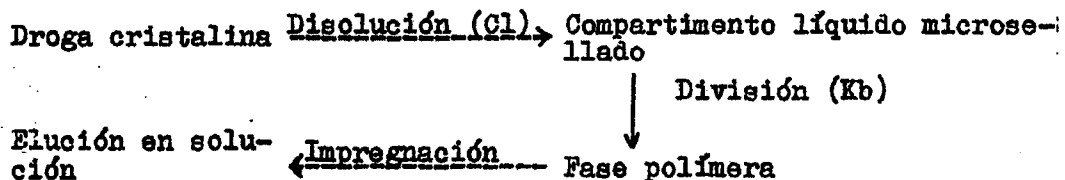
Dureza por durómetro (shore A)	45 - 100
Resistencia a la tracción	21,09 - 98,42
Alargamiento	100 - 300 %
Resistencia al desgarro	1,41 - 8,44

El sistema de disolvente hidrofílico sirve para dividir el producto farmacéutico entre los compartimentos microsellados y la matriz de polímero de silicona biológicamente aceptable. El sistema de disolvente hidrofílico debe ser compatible con el producto farmacéutico y no debe impregnar el polímero ni el recipiente de polímero de silicona biológicamente aceptable. El sistema de disolvente hidrofílico de la presente invención comprende agua y disolventes hidrosolubles que incrementan la hidrosolubilidad del producto farmacéutico. Glicoles tales como polietilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, glicerol formal, y glicofurol son disolventes apropiados, preferentemente con polietilenglicol de peso molecular de aproximadamente 400. Amidas tales como dimetilacetamida y N-(β -hidroxietil)lactamida también son útiles como disolventes; lactato etílico, dioxolanos representan otros disolventes hidromiscibles, farmacéuticamente

compatibles y preferentes. Agentes de superficie activa tanto iónicos como neutros, en concentraciones acuosas superiores a la concentración de mezclas críticas son sistemas disolventes hidrofílicos efectivos. P.H. Elworthy, A.T. Florence, y Macfarlane, Solubilization by Surface Active Agents (Solubilización por Agentes de Superficie Activa), Chapman and Hall, 1968 describe el uso y selección de agentes de superficie activa en química farmacéutica. Los agentes de superficie activa preferentes se ejemplifican por dodecilsulfato de sodio, polisorbatos, bromuros de cetil trimetilamonio, y cloruro de cetil-piridinio.

Productos farmacéuticos impregnables por la matriz interior de polímero de silicona biológicamente aceptable y recipiente polimérico biológicamente aceptable y cumpliendo con los requerimientos sobre solubilidad anteriormente definidos puede administrarse efectivamente a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. El Esquema I ilustra la relación de solubilidad requerida entre el producto farmacéutico, el sistema de disolvente hidrofílico y la matriz de polímero de silicona biológicamente aceptable.

ESQUEMA I



La solubilidad de un producto farmacéutico (Cl) se mide por agitación constante durante 24 horas de una cantidad en exceso del producto farmacéutico en polvo en 10 ml. de un sistema de disolvente hidrofílico a 37°C. Se filtra la solución y se mide el contenido del producto farmacéutico.

El coeficiente de división (Kb) se mide sumergiendo

un área de superficie conocida de material de matriz de polímero de silicona biológicamente aceptable en una solución del producto farmacéutico en el sistema de disolvente hidrofílico con agitación constante durante 24 horas y a continuación midiendo la cantidad de producto farmacéutico que queda en el sistema de disolvente.

$$K_b = \frac{C_i - C_l}{C_l}$$

C_i = concentración inicial del producto farmacéutico.
 C_l = concentración de equilibrio del producto farmacéutico.

La Tabla I ilustra la relación entre C_l , K_b relación de desprendimiento, y cinética de desprendimiento de 3,17-diacetato de 17 β -etnil-4-estreno-3 β , 17 β -diol (diacetato de etinodiol) en un sistema disolvente hidrofílico de polietilenglicol con un peso molecular de aproximadamente 400.

T A B L A I

Compartimentos de líquido microsellados	Solubilidad farmacéutica	Coefficiente de división	K_b/C_l (ml/mcg)	Relación de liberación farmacéutica	Cinética
100% PEG 400	45600	0,032	$7,0 \times 10^{-7}$	(gm/10 ⁶ cm ²) 1095/día ^{1/2}	Q-t ^{1/2}
80% PEG 400	4460	0,332	$7,4 \times 10^{-5}$	1203/día ^{1/2}	Q-t ^{1/2}
60% PEG 400	437	3,385	$7,8 \times 10^{-3}$	319,4 día	Q-t
50% PEG 400	156	9,48	$6,1 \times 10^{-2}$	315,6 día	Q-t
30% PEG 400	64,6	22,9	0,355	297,8 día	Q-t

Q - relación $t^{1/2}$ (procedimiento de matriz controlada) indica que la cantidad de producto farmacéutico liberado disminuye con el tiempo y la relación Q-t (procedimiento de división controlada)

da) indica que una cantidad constante de producto farmacéutico se libera independientemente del tiempo.

Una amplia variedad de productos farmacéuticos pueden administrarse a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Es-
5 tiroides, alcaloides, ácidos grasos y vitaminas lípido-solubles
son agentes farmacéuticos típicos que pueden incorporarse al in-
terior de los compartimentos microsellados del presente disposi-
tivo de suministro farmacéutico. Productos farmacéuticos repre-
sentativos que se administran ventajosamente por el presente dis-
10 positivo de suministro son:

Estrógenos: mestranol, estradiol etinílico, estrono, estradiol,
watradiol-3-metiléter, dietilestilbestrol, y estrógenos relacio-
nados así como derivados de éster de estos.

Progestinas: progesterona, diacetato de 17α -etinil-4-estren- 3β ,
15 17β -diol, 3,17-diacetato de 17α -etinil- 11β -metil-4-estren- 3β ,
 17β -diol, 17α -acetoxi- 11β -metil-19-norpregn-4-en-3-ona, 3,17-
-diacetato de dl- 17α -etinil- 13β -etil- 11β -metilgon-4-en- 3β , 17β -
-diol, y progestinas relacionadas así como derivados de las mis-
mas.

Andrógenos: testosterona, propionato de testosterona, fenilaceta-
20 to de testosterona y andrógenos relacionados así como derivados
de éster de los mismos.

Hormonas _____: acetato de desoxicorticosterona,
prednisolona, y derivados de estos.

Diuréticos (agentes de bloqueo de mineralcorticoide): γ -lactona
25 de ácido 7α -etoxicarbonil-17-hidroxi-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21-
-carboxílico, γ -lactona de ácido 17-hidroxi- 7β -metoxicarbonil-
-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21-carboxílico, y diuréticos relacionados
así como derivados de éstos.

Vitaminas: vitamina E, vitamina K y derivados de éstos.
30

Agentes anti-protozoales: nitroimidazoles, tal como metronidazol.

Además, derivados sencillos de los productos farmacéuticos (tal como éteres, ésteres, amidas, etc.) que tienen solubilidad polímera deseable y características de desprendimiento, pero que son fácilmente hidrolizados por fluidos corporales, enzimas, etc., pueden ser empleados.

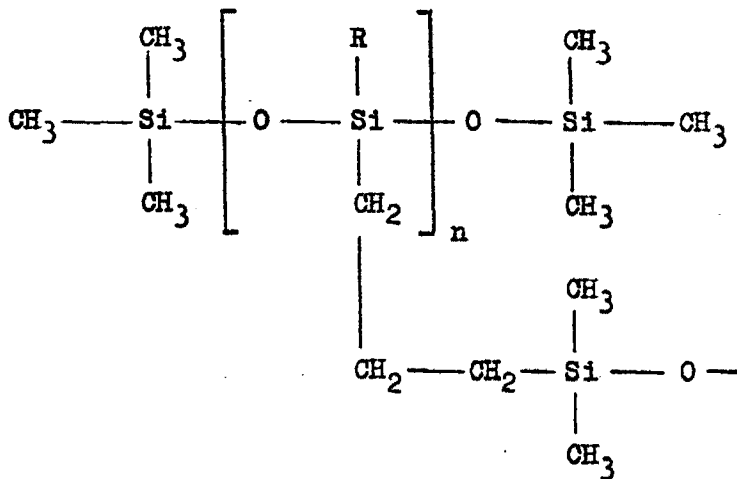
La cantidad de droga incorporada en el dispositivo de suministro de droga varía según la droga particular, el efecto terapéutico deseado, y el tiempo durante el cual el dispositivo proporciona terapia. Debido a que se requieren una variedad de dispositivos en una variedad de tamaños y formas para proporcionar regímenes de dosificación para terapia destinada a una variedad de males, no existe un límite crítico superior en cuanto a la cantidad de droga incorporada en el dispositivo. El límite inferior, también, dependerá de la actividad de la droga y el tiempo requerido para su desprendimiento del dispositivo. Así, no es práctico definir una gama para la cantidad terapéuticamente efectiva de droga a incorporar en o para desprenderse del dispositivo.

Los expertos en la materia farmacéutica sabrán como determinar los niveles tóxicos de un producto farmacéutico determinado, y la mínima dosis efectiva. Con esta información se puede preparar una forma de dosificación apropiada midiendo la relación in vivo de elución de un producto farmacéutico determinado por técnicas analíticas convencionales, por ejemplo, análisis espectral o radio inmunocomprobación. La difusión in vitro de un producto farmacéutico determinado de un dispositivo de suministro puede determinarse por el método "Chenin and Lambert", J. Pharm. Sci., 63, 365 (1974) o por procedimientos descritos en

la patente USA 3.710.795.

Una modalidad preferente de la presente invención es un dispositivo de suministro farmacéutico microsellado que comprende un recipiente polímero biológicamente aceptable construido de una membrana polimérica alargada, termoencogida, molecularmente orientada, que tiene una reserva de fuerza de recuperación elástica, una matriz de polímero de silicona interior biológicamente aceptable de caucho de silicona reticulada en el que la matriz de polímero silástico biológicamente aceptable tiene compartimentos microsellados de 10 - 200 micrones distribuidos en todo su espacio, dichos compartimentos microsellados conteniendo un producto farmacéutico en un sistema disolvente hidrofílico consistente en agua y 20-70 % de polietilenglicol, formándose dichos compartimentos microsellados por reticulación in situ de caucho de silicona después de mezclarse con el sistema disolvente hidrofílico que contiene un producto farmacéutico, siendo el producto farmacéutico difusible a través de la matriz de polímero de silicona interior, biológicamente aceptable y el recipiente polímero biológicamente aceptable a una relación constante terapéuticamente efectiva cuando el dispositivo de suministro farmacéutico microsellado está en un ambiente acuoso, siendo dicho disolvente hidrofílico no difusible a través de la matriz de polímero de silicona biológicamente aceptable y el recipiente polímero biológicamente aceptable.

Una modalidad preferida de la presente invención es un dispositivo de suministro farmacéutico microsellado que comprende un recipiente polímero biológicamente aceptable, fabricado a partir de polímeros de silicona, de fórmula:

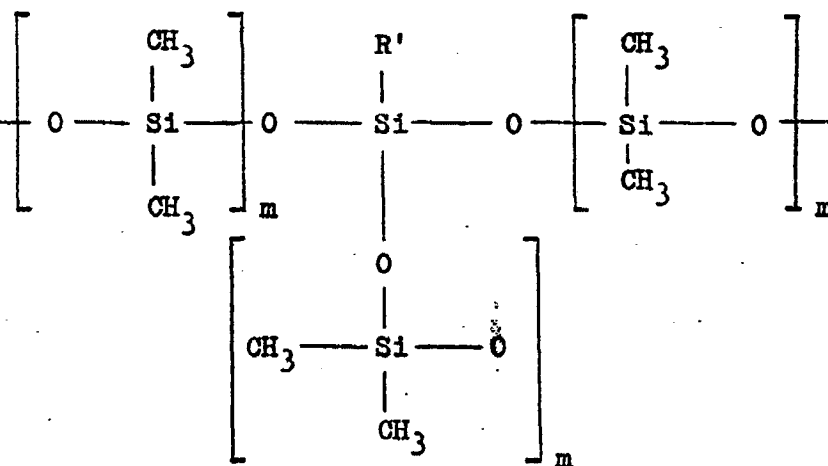


5

10

en la que n es aproximadamente 5000 y R es un radical fenilo, alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, copolímeros de vinilo ó de allilo ó de policarbonato de estos, una matriz de polímero de silicona biológicamente aceptable interior de polímero de silicona reticulado, de fórmula:

15



20

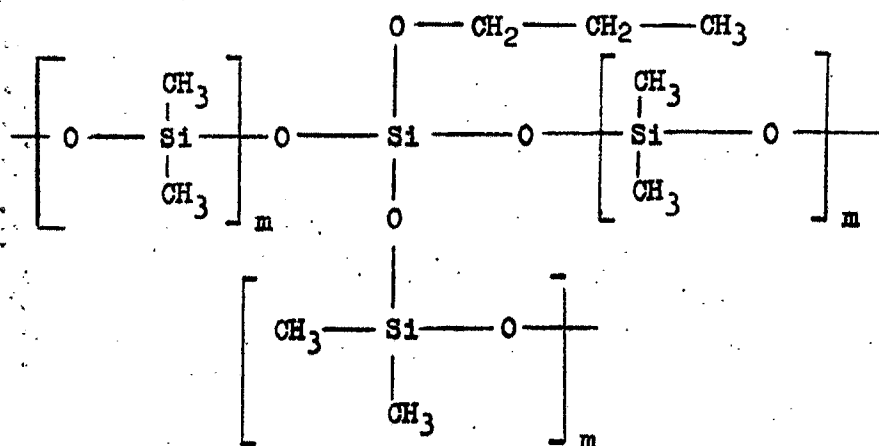
25

en la que R' es un radical alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, radical alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, fenilo, vinilo ó alilo, y en la que m es aproximadamente entre 100 y 5000 y en donde la matriz interior de polímero de silicona biológicamente aceptable tiene compartimentos microsellados que contienen un producto farmacéutico en un sistema de

30

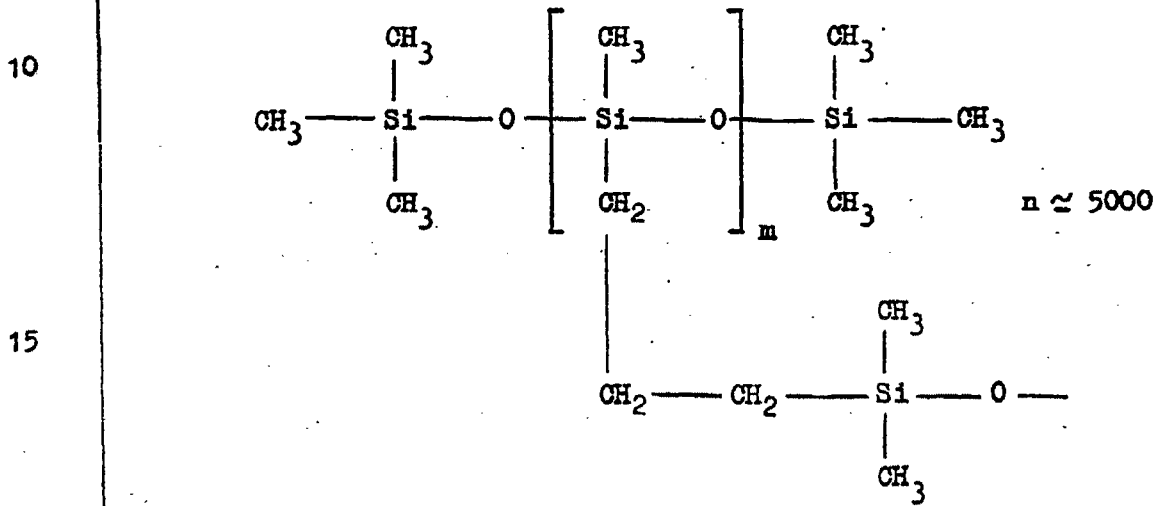
disolvente hidrofílico consistente en agua y 20 - 70 % de etilenglicol, estando formados dichos compartimentos microsellados por reticulación in situ del polímero de silicona líquido después de haberse emulsificado con el sistema de disolvente hidrofílico que contiene el producto farmacéutico, siendo el producto farmacéutico difusible a través de la matriz interior de polímero de silicona biológicamente aceptable, y el recipiente de polímero biológicamente aceptable a una velocidad constante terapéuticamente efectiva cuando el dispositivo de suministro farmacéutico microsellado se encuentra en un ambiente acuoso, siendo dicho disolvente hidrofílico no difusible a través de la matriz interior de polímero de silicona biológicamente aceptable y del recipiente de polímero biológicamente aceptable.

Una matriz de polímero de silicona biológicamente aceptable que contiene un producto farmacéutico en un sistema de disolvente hidrofílico se prepara según se detalla a continuación: 2 partes de un polietilenglicol al 40 % (peso molecular 380-420) en agua se satura con 2 partes de deacetato de etinodiol a 37°C por agitación vigorosa durante 10 minutos. A esta mezcla se añaden 6 partes de polímero de silicona líquido, de fórmula:



vendido como Silastic® Medical Grade 382 Elastomer, por Dow-Cor

ning y esta combinación se agita con un mezclador mecánico a 1000 rpm durante 28 minutos. Se añade 0,015 parte de un agente de reticulación (octanato estanoso) a la combinación y se continúa la agitación durante 2 minutos. Se pone la combinación en un tubo de caucho de silicona (I.D. 3,18 mm, O.D. 6,35 mm vendido por Dow-Corning como Tubería Silástica de Grado para la Medicina, No. 601-365). Este tubo es un polímero de silicona, de fórmula:

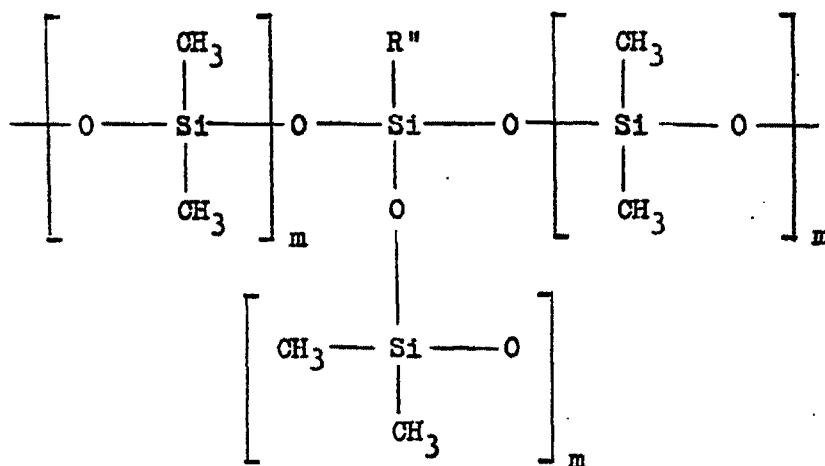


Se permite que el sistema se reticule durante 1 hora y a continuación se corta el tubo en secciones para proporcionar dispositivos de suministro farmacéutico con la cantidad deseada de producto farmacéutico. Los extremos de las secciones pueden sellarse o dejarse abiertos y se pueden hacer aperturas adicionales en las paredes del tubo para facilitar velocidades de suministro más elevadas pero todavía constantes. Este dispositivo suelta 315,6 mcg/cm² por día de diacetato de etinodiol. El reemplazo del diacetato de etinodiol con 2 partes de uno de los siguientes productos farmacéuticos proporciona la velocidad de suministro indicada:

	<u>Velocidad de Suministro mcg/cm² por día</u>
	17 α -acetoxi-11 β -metil-19-norpregn-4-ene-3,20-diona
	51,89
	Acetato de desoxicorticosterona
	55,1
5	γ -lactona del ácido 17-hidroxi-7 β -metoxicarbonil-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21-carboxílico
	63,08
	γ -lactona del ácido 7 α -acetiltio-17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21-carboxílico
	18,25
	metronidazol
	4,23

10 La presente invención incluye un procedimiento de distribución de un producto farmacéutico a través de todo un polímero de silicona biológicamente aceptable, que comprende: (a) emulsificar una mezcla de polímero de silicona líquido biológicamente aceptable y un sistema de disolvente hidrofílico que
15 contiene un producto farmacéutico, y (b) reticular in situ el polímero de silicona líquido biológicamente aceptable para formar una matriz de polímero de silicona biológicamente aceptable, teniendo la matriz de polímero de silicona biológicamente aceptable compartimentos microsellados de entre 10 y 200 micrones en
20 toda su extensión, dichos compartimentos microsellados conteniendo el producto farmacéutico y el sistema de disolvente hidrofílico.

25 Preferentemente el presente invento comprende un método para distribuir un producto farmacéutico en toda la extensión de un polímero de silicona biológicamente aceptable, que comprende:
de:
(a) emulsificar una mezcla de un polímero de silicona líquido biológicamente aceptable, de fórmula:



en la que R'' es un radical alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, un radical alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, o alilo y m es aproximadamente de 100 a 5000, con un producto farmacéutico en un sistema de disolvente hidrofílico de entre 20 y 70 % de polietilenglicol en agua; y

(b) reticular, in situ, el polímero de silicona líquida biológicamente aceptable para formar una matriz de polímero de silicona biológicamente aceptable que contiene compartimentos microsellados de entre 10 y 200 micrones en toda su extensión, conteniendo dichos compartimentos microsellados el producto farmacéutico en el sistema de disolvente hidrofílico.

Así, la presente invención comprende una mejora en dispositivos de suministro farmacéuticos, la mejora comprendiendo una matriz de polímero biológicamente aceptable conteniendo compartimentos microsellados de entre 10 y 200 micrones en toda su extensión, conteniendo los compartimentos microsellados un producto farmacéutico en un sistema de disolvente hidrofílico, proporcionando la mejora el control de la velocidad de suministro del producto farmacéutico como función del tiempo.

Se conoce un número de dispositivos de suministro far-

macéuticos en los que se encierra un producto farmacéutico en un polímero. La Patente de los EE.UU. de A. No. 3.279.996 describe un producto de implantación que comprende un dispositivo de suministro farmacéutico que comprende un producto farmacéutico en un polímero de silicona. El presente dispositivo es particularmente único en que el producto farmacéutico en un sistema de disolvente hidrofílico en compartimentos microsellados distribuidos en toda la extensión de la matriz de polímero de silicona. La Patente U.S.A. 3.279.996 describe una polimerización in situ de un polímero de silicona líquido que contiene un producto farmacéutico in vivo, pero no existe disolvente hidrofílico para controlar la velocidad de suministro farmacéutico o para la formación de compartimentos microsellados. La presencia de compartimentos microsellados fué establecida reemplazando el producto farmacéutico con un tinte hidrofílico y observar visualmente, con la ayuda de un microscopio, la localización del tinte en hubicaciones microselladas discretas. También se ha observado que los productos farmacéuticos, que son altamente solubles en polímero de silicona, tal como diacetato de etinodiol, tienen una velocidad de suministro de productos de implantación de caucho de silicona proporcional a la raíz cuadrada del tiempo ($T^{1/2}$) en ausencia de compartimentos microsellados conteniendo un disolvente hidrofílico apropiado. Una cápsula de caucho de silicona, conteniendo una droga cristalina en su interior, según se describe en la Patente U.S.A. 3.279.996, igualmente tiene una velocidad de suministro proporcional a $T^{1/2}$ y tiene un peligro inherente de una sobredosis debido a la posible ruptura de una cápsula. Tal peligro no existe en el presente dispositivo de suministro farmacéutico.

La Patente U.S.A. 3.710.795 describe un dispositivo de

suministro farmacéutico que comprende una matriz interior de polímero con un producto farmacéutico cristalino distribuido en toda su extensión y una membrana exterior de polímero que rodea la matriz interior de polímero. El presente dispositivo es particularmente distinto en el sentido de que el producto farmacéutico en un disolvente hidrofílico está contenido en compartimentos microsellados en toda la extensión de la matriz interior de polímero. El sistema de suministro descrito en la Patente U.S.A. 3.710.795 suministra producto farmacéutico a velocidades proporcionales a la raíz cuadrada del tiempo ($T^{1/2}$) mientras que en el sistema de suministro de la presente invención la velocidad de suministro de droga puede alterarse entre $T^{1/2}$ y T^0 (independiente del tiempo), ajustando las características de solubilidad del sistema de disolvente hidrofílico (Tabla I). El uso de 30-60 % de polietilenglicol resulta en una velocidad de suministro independiente del tiempo (T^0) mientras que el uso de porcentajes superiores de polietilenglicol resulta en una velocidad de suministro proporcional a $T^{1/2}$. Así, en el sistema actual, la relación entre la velocidad de suministro y el tiempo puede controlarse mediante una selección de un disolvente apropiado. También se ha apreciado que los dispositivos de suministro de la presente invención no tienen que estar rodeados de una membrana exterior. De hecho, hasta un 40 % de la matriz interior está expuesta. Exponiendo la matriz interior ventajosamente incrementa la velocidad de suministro del producto farmacéutico sin alterar la relación entre la velocidad de suministro y el tiempo, es decir, en un dispositivo de suministro de velocidad constante, la exposición de la matriz interior resulta en una velocidad de suministro superior aunque constante.

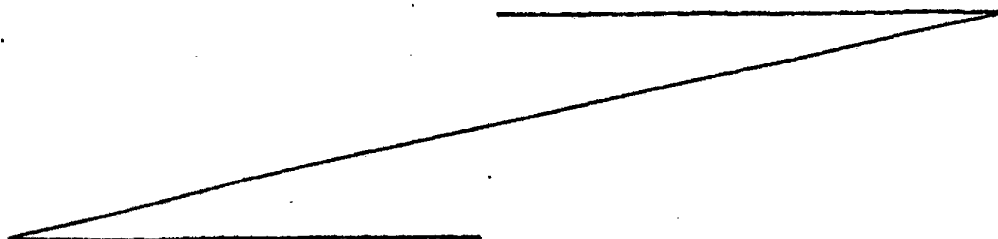
La Patente U.S.A. 3.545.439 describe dispositivos de

5 suministro farmacéuticos preparados mezclando el producto farmacéutico con un caucho de silicona líquida y, a continuación, se reticula in situ, el caucho silástico líquido a temperatura ambiente. El perfil de la velocidad de suministro de producto farmacéutico de estos dispositivos se relaciona con $T^{1/2}$. Los dispositivos actuales son ventajosos en que la relación entre la velocidad de suministro y el tiempo puede controlarse según se detalla más arriba.

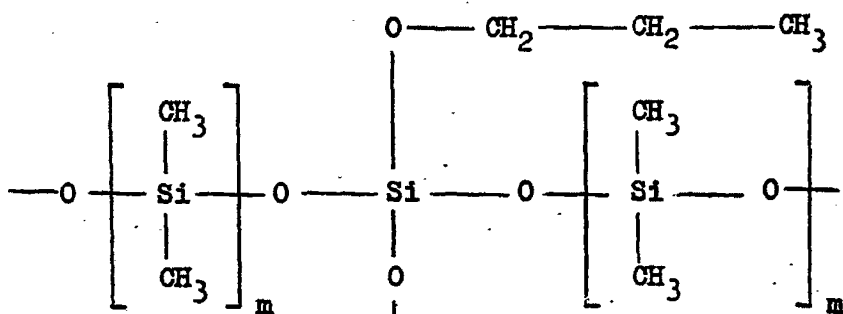
10 Se presentan los siguientes ejemplos para ilustrar la presente invención, y no se deben entender como limitativos del espíritu ni de la cobertura de la invención. Seré aparente a los estendidos en la materia que muchas modificaciones, tanto en materiales cuanto en procesos, pueden practicarse sin desviarse del objeto y fin de la presente invención. En todos
15 los ejemplos aquí detallados, las temperaturas se indican en grados centígrados (0°C) y las cantidades relativas de materiales en partes en peso, salvo que se indique lo contrario. La relación entre las partes en peso y las partes en volumen es igual al existente entre gramos y mililitros.

20 EJEMPLO 1

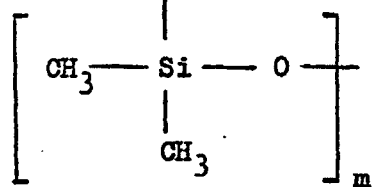
25 2 partes de un polietilenglicol al 40 % (peso molecular 380 - 420) en agua se satura con 2 partes de diacetato de etinodiol a 37°C por agitación vigorosa durante 10 minutos. A esta mezcla se añaden 6 partes de polímero de silicona, de fórmula:



5



10

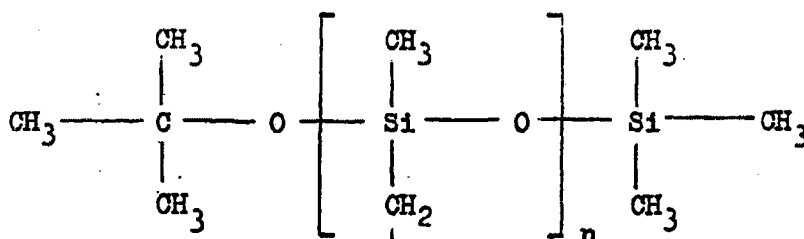


$m \approx 100-5000$

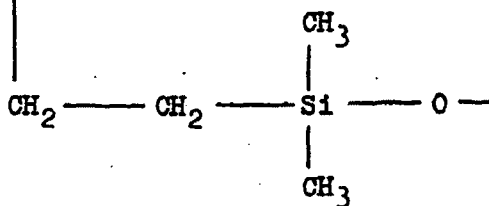
15

vendida como Silastic[®] Medical Grade 382 Elastomer, por Dow-Corning y esta combinación se agita con un mezclador mecánico a 1000 rpm durante 28 minutos. Se añade 0,015 parte de un agente de reticulación, octanoato estano, a la combinación y se continúa la agitación durante 2 minutos. Se pone la combinación en un tubo de polímero de silicona (I.D. 3,18 mm, O.D. 6,35 mm vendido por Dow-Corning como tubos Medical Grade Silastic[®] No. 601-365). Este tubo es un polímero de silicona, de fórmula:

20



25



30

$n \approx 5000$

Se permite que el sistema repose durante 1 hora y se corta el tubo para proporcionar dispositivos de suministro farmacéuticos con la cantidad deseada de producto farmacéutico.

EJEMPLO 2

5 Se retira el tubo silástico de la matriz interior de polímero biológicamente aceptable, preparado en el Ejemplo 1, y se dispone alrededor de la matriz interior, utilizando una práctica de estampación de metal convencional, una película de polietileno termocontraible, bi-axialmente orientado molecularmente, de un grosor de 0,0508 mm. Entonces se dispone la matriz de polímero de silicona entre dos piezas de polietileno termocontraible en las secciones sobresalientes de modo que la matriz
10 fué completamente cubierta por la película. Entonces se sella la película con calor y se corta alrededor de la matriz. La matriz recubierta se calienta, a continuación, durante 3 segundos a aproximadamente 149°C, resultando en la contracción de la película y efectuándose un contacto apretado e íntimo de la película con la matriz de polímero de silicona que contiene el producto farmacéutico.

15 La película de polietileno termocontraído puede retirarse parcialmente para exponer la matriz interior de polímero, para proporcionar un suministro algo superior pero de velocidad constante.

EJEMPLO 3

25 Una emulsión de 2 partes de polietilenglicol al 40 % (peso molecular 380-420) en agua se satura con 2 partes de 17 α -acetoxi-11 β -metil-19-norpregn-4-ene-3,20-diona a 37°C por agitación vigorosa durante 10 minutos. A esta mezcla se añaden 6 partes de polímero de silicona para vulcanizar, a temperatura
30 ambiente, vendido como elastómero de Silastic® Medical Grade

382, por Dow-Corning y se agitó esta combinación con un mezclador mecánico a 1000 rpm durante 28 minutos. Se añade 0,015 partes de un agente reticulante (octoato estanoso) a la combinación y se continúa la agitación durante 2 minutos. La emulsión resultante se pone en un tubo termocontraible compuesto por un copolímero de etileno y acetato de vinilo, de 82 % de etileno y 18% de acetato de vinilo. El tubo es del tipo hecho termocontraible por reticulación intermolecular seguido por orientación molecular según se ha descrito anteriormente. Se pueden sellar los extremos del tubo por calor o por inserción de unos tapones. Se termocontrae el tubo por exposición a aire calentado a aproximadamente 138°C durante 5-15 segundos. Se puede cortar el tubo en secciones y dejar los extremos abiertos o cerrarlos.

EJEMPLO 4

Siguiendo el procedimiento detallado en el Ejemplo 2, una matriz de polímero silástico biológicamente aceptable, conteniendo 2 partes de progesterona en vez de diacetato de etinodiol, fué recubierto de una película de hidrocloreuro de caucho termocontraible, de 0,0254 mm de espesor, mediante la envoltura de la matriz de polímero de silicona biológicamente aceptable, pre-fabricado, con una película de hidrocloreuro de caucho termocontraído molecularmente orientado, y termocontrayendo a aproximadamente 149°C durante 5 segundos.

EJEMPLO 5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se preparó un dispositivo conteniendo 17 α -acetoxi-11 β -metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona, utilizando 2 partes del compuesto en vez de diacetato de etinodiol. Este dispositivo proporciona 17 α -acetoxi-11 β -metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona a una velocidad de 51,89 mcg/cm² por día.

EJEMPLO 6

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se preparó un dispositivo conteniendo acetato de desoxicorticosterona utilizando 2 partes de dicho compuesto en vez de diacetato de etinodiol. Este dispositivo proporciona acetato de desoxicorticosterona a una velocidad de 55,1 mcg/cm² por día.

EJEMPLO 7

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se preparó un dispositivo conteniendo α -lactona del ácido 17-hidroxi-7 β -metoxicarbonil-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21-carboxílico, utilizando 2 partes de dicho compuesto en vez de diacetato de etinodiol. Este dispositivo suministra la γ -lactona del ácido 17-hidroxi-7 β -metoxicarbonil-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21-carboxílico a una velocidad de 63,08 mcg/cm² por día.

EJEMPLO 8

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se preparó un dispositivo conteniendo γ -lactona del ácido 7 α -acetiltio-17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21-carboxílico utilizando 2 partes de dicho compuesto en vez de diacetato de etinodiol. Este dispositivo proporciona δ -lactona del ácido 7 α -acetiltio-17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21-carboxílico a una velocidad de 18,25 mcg/cm² por día.

EJEMPLO 9

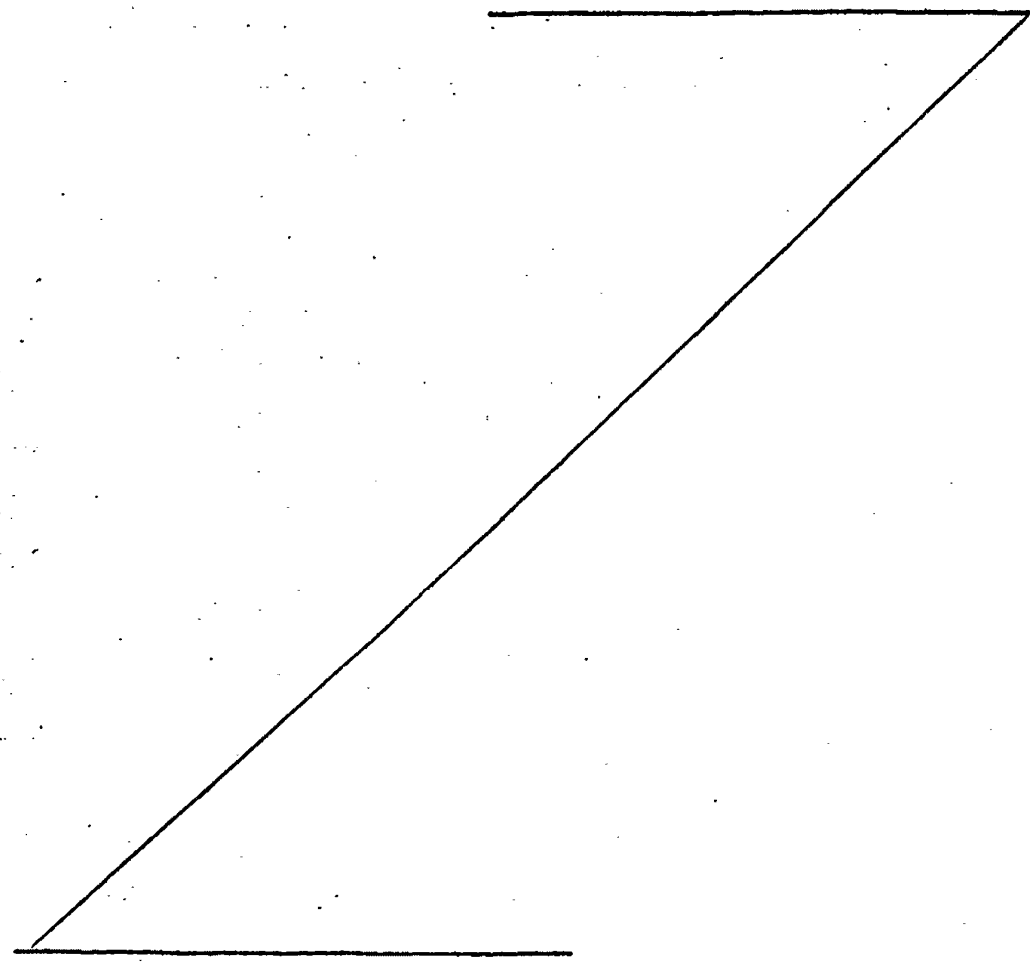
25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se preparó un dispositivo de suministro farmacéutico a partir de 6 partes de polímero de silicona líquido, vendido como Silastic[®] Medical Grade MDX-4 4210, por Dow-Corning, y 1,9 partes de diacetato de etinodiol y 0,1 parte de mestrabol en 2 partes de polietilenglicol al 40 % (peso molecular 400) en agua.

EJEMPLO 10

30

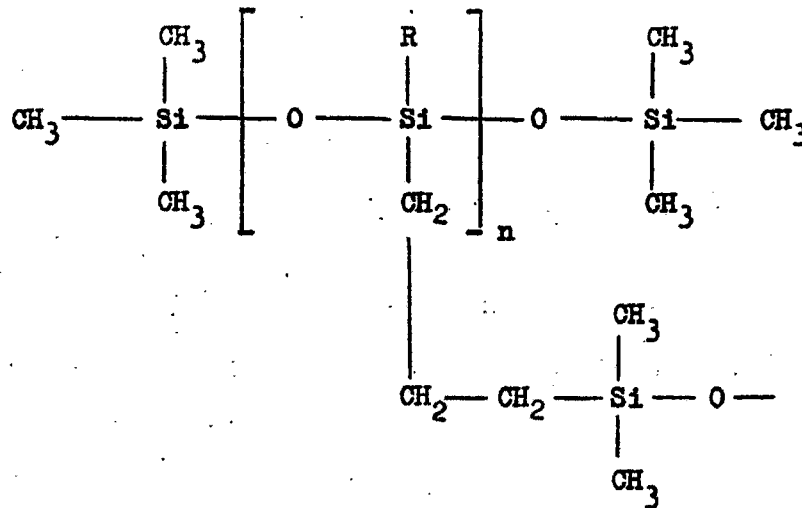
5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se preparó un dispositivo de suministro farmacéutico utilizando 6 partes de polímero de silicona líquido, vendido como Silastic[®] Medical Grade MDX-4 4210, por Dow-Corning, y 2 partes de 3,17-diacetato de dl-17 α -etinil-13 β -etil-11 β -metilgon-4-eno-3 β , 17 β -diol en 2 partes de polietilenglicol al 40 % (peso molecular 400) en agua.

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

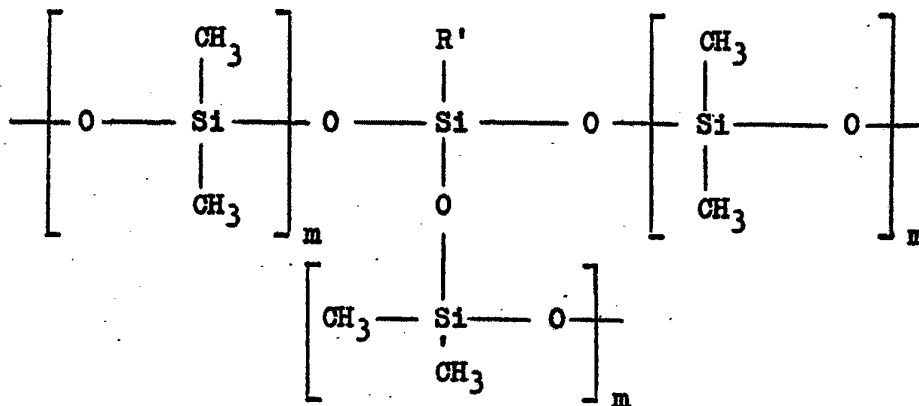


REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la producción de dispositivos de suministro farmacéuticamente microsellados que comprende un recipiente de polímero biológicamente aceptable construido de tubos huecos de polímero de silicona, de grado medicinal, flexible, de fórmula:



en la que n es aproximadamente 5000 y R es fenilo, un radical alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, vinilo, alilo o copolímeros de policarbonatos de estos, con tantas perforaciones en la pared del tubo al estar abierto en cada extremo para dejar expuesto hasta un 40 % de una matriz interior de polímero de silicona biológicamente aceptable, de fórmula:



en la que R' es un radical alcoxi que contiene entre 1 y 7 átomos de carbono, un radical alquilo que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, fenilo, vinilo ó allilo y m es aproximadamente de 100 a 5000, dicha matriz interior de polímero de silicona biológicamente aceptable que contiene compartimentos microsella-
5 dos de 10 - 200 micrones en toda su extensión, dichos compartimentos microsellados conteniendo un sistema de disolvente hidrofílico saturado con un producto farmacéutico en el que la relación de coeficiente de partición del producto farmacéutico entre el sistema de disolvente hidrofílico y la matriz interior
10 del polímero de silicona biológicamente aceptable a la solubilidad del producto farmacéutico en el sistema de disolvente hidrofílico es de entre 1 y 10^{-4} (ml/mcg), dicho producto farmacéutico siendo difusible a través de la matriz interior de polímero
15 de silicona biológicamente aceptable y el recipiente de polímero biológicamente aceptable a una relación constante cuando el dispositivo de suministro farmacéuticamente microsellado está en un medio ambiente acuoso, dicho sistema de disolvente hidrofílico siendo no difusible a través de la matriz interior de polí-
20 mero de silicona biológicamente aceptable y el recipiente de polímero biológicamente aceptable, caracterizado porque comprende las etapas de: (a) emulsificar el sistema de disolvente hidrofílico que contiene el polímero líquido de silicona farmacéutica y biológicamente aceptable; (b) reticular, in situ, dicho polí-
25 mero líquido de silicona biológicamente aceptable para formar la matriz de polímero de silicona biológicamente aceptable con compartimentos microsellados de 10 - 20 micrones en toda su extensión; y (c) introducir dicha matriz de polímero de silicona biológicamente aceptable en el recipiente de polímero biológicamente
30 camente aceptable.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende permitir que la matriz de polímero de silicona biológicamente aceptable repose in situ dentro del recipiente de polímero biológicamente aceptable, que comprende una longitud seccionada sin sellar de tubo flexible de polímero de silicona de grado medicinal.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende permitir que la matriz de polímero de silicona biológicamente aceptable repose dentro del recipiente de polímero biológicamente aceptable, que comprende una longitud seccionada sin sellar de tubo flexible de polímero de silicona de grado medicinal introduciendo en su interior una emulsión bien agitada de polietilenglicol al 30-60 % farmacéuticamente saturada, peso molecular 380-420, en agua como sistema de disolvente hidrofílico, un elastómero de polímero de silicona de vulcanización a temperatura ambiente y grado medicinal, y el agente de reticulación octanoato estanoso.

4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto farmacéutico es una progestina.

5^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto farmacéutico es un estrógeno.

6^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto farmacéutico es un esteroide adrenocortical.

7^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto farmacéutico es un diurético.

8^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto farmacéutico es diacetato de etinodiol.

9^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto farmacéutico es 17α -acetoxi- 11β -me-

til-19-norpregn-4-en-3,20-diona.

10^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto farmacéutico es progesterona.

5 11^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto farmacéutico es desoxicorticosterona.

10 12^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto farmacéutico es γ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 β -metoxicarbonil-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21-carboxílico.

13^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto farmacéutico es γ -lactona de ácido 7 α -acetiltio-17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21-carboxílico.

15 14^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto farmacéutico es una combinación de diacetato de etinodiol y mestranol o etinilestradiol.

15^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto farmacéutico es metronidazol.

20 16^a.- Procedimiento para la producción de dispositivos de suministro farmacéuticamente microsellados, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 27 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 22 FEB. 1977

G. D. SEARKE AND CO.

GOMEZ ACEBU Y MOUDEV
D. P. Firmador L. Gaeta Fernández

