

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



00 81712

**SOLICITUD DE
ENTE DE
NCION**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 6391712
Fecha (RAD): 2020-11-30 15:53:22
Trámite: 632 PATENTES D. I. REGISTRO/ 411 FREE
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 7

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social LEIRAS OY
No. de Identificación _____
Representante Legal (Persona Jurídica) _____
País de Domicilio FINLANDIA
Departamento o Estado _____
Dirección _____
Ciudad TURKU Teléfono _____

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE
Dirección y Domicilio CRA. 11A No. 94-78. OFICINA 305
Ciudad SANTAFÉ DE BOGOTÁ Teléfono 6 162851/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es) 1. HARRI JUKARAINEN: 2. TOMMI MARKKULA: 3. JUHA ALA-BORVARI:
4. MATTI LEHTINEN: 5. JARKKO RUOHONEN.
Identificación _____
Dirección 1. TURKU, FINLANDIA: 2. CHESHIRE, GRAN BRETAÑA: 3. TURKU,
FINLANDIA: 4. PISPANRISTI, FINLANDIA: 5. VANHALINNA, FINLANDIA.
Ciudad _____
Teléfono _____

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención DEPOSITIVOS PARA EL SUMINISTRO DE FÁRMACOS QUE TIENEN PROPIEDADES
ANTIPOGESTINICAS.

PRIORIDAD REIVINDICADA: SÍ ☒ NO TIPO DE PRIORIDAD: ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Fecha DICIEMBRE 23, 1992 (31) No. Solicitud 82/472.126

Para publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61 2328/P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Proveer un dispositivo para la liberación controlada, durante un periodo de tiempo prolongado, de un fármaco que tiene propiedades antiprogestínicas, comprendiendo dicho dispositivo:

- un núcleo que comprende dicho fármaco,
- opcionalmente una membrana que encierra dicho núcleo, en el que dicho núcleo y/o membrana están hechos de una composición de elastómero basada en siloxano que comprende al menos un elastómero y posiblemente un polímero no entre cruzado, caracterizado dicho dispositivo por que
- la composición de elastómero comprende grupos poli (óxido de alquileo) y por que los grupos poli (óxido de alquileo) están presentes en el elastómero o polímero como iniertos terminados con alcoxi de unidades de polisiloxano, o como bloques, estando unidos dichos iniertos o bloques a las unidades de polisiloxano por enlaces silicio-carbono, o como mezcla de estas formas.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 18.698 ☒

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 18.698 ☒

Recibo de la tasa respectiva No. 24061 ☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación ☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud ☐

Traducción oficial ☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud: ☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple ☐

Capítulo descriptivo ☒

Dibujos planos necesarios ☐

Capítulo reivindicatorio ☒

Tarjeta archivo propiedad según formato ☒

Tarjeta archivo temático según formato ☒

Extracto para publicación según formato ☒

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms ☐

Otros documentos ☐

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA
NOMBRE


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 38.779.452 Uruquén.

T.P. No. 68.228

SUPERINTENDENCIA Y CIENCIA
Radicación : C2201712 C2200000 Folios: 74
Fecha (RCR): 2000-11-30 15:53:22
Trámite : C22 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVOS CRECIMIENTOS

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 74,061
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2000

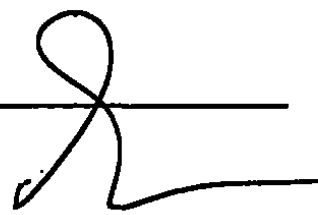
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	1717366	608,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



DISPOSITIVOS PARA EL SUMINISTRO DE FÁRMACOS QUE TIENEN PROPIEDADES ANTIPROGESTÍNICAS.

CAMPO DE LA INVENCION.

5

Esta invención se refiere a dispositivos para la liberación controlada de fármacos que tienen propiedades anti-progestínicas, en particular a dispositivos implantables, dispositivos intrauterinos o intravaginales, o dispositivos transcutáneos para la administración de dicho fármaco a una velocidad deseable durante un periodo de tiempo prolongado.

FUNDAMENTO DE LA INVENCION.

15

Las publicaciones y demás material empleado en el presente texto para esclarecer el fundamento de la invención, y en particular, casos para proporcionar detalles adicionales relativos a la puesta en práctica, se incorporan como referencia.

20

El uso de dispositivos de suministro de fármacos, que proporcionan una liberación lenta de un fármaco al organismo, a una velocidad controlada durante un periodo de tiempo prolongado, para conseguir un efecto fisiológico o farmacológico deseado, ha demostrado ser beneficioso en muchas áreas terapéuticas. Una importante ventaja de emplear composiciones de liberación retardada es que, de no ser así, muchos agentes terapéuticos serían rápidamente metabolizados o aclarados del sistema del paciente, necesitándose así una frecuente administración del fármaco para mantener una concentración terapéuticamente efectiva.

30

Se han descrito en la bibliografía varios métodos, incluyendo la modificación fisiológica de la absorción o la excreción, la modificación del disolvente, la modificación química del fármaco, la absorción del fármaco en un vehículo insoluble, o el uso de suspensiones y píldoras de implantación. Otros métodos incluyen mezclar el fármaco con un vehi-

35

culo, tal como ceras, aceites, grasas y polímeros solubles, que gradualmente van siendo desintegrados por el entorno produciendo la liberación del fármaco. Se ha dirigido mucha atención al tipo de reservorio del dispositivo, es decir, un
5 dispositivo en el que un fármaco está encerrado dentro de un recipiente polimérico, con o sin un disolvente o vehículo, que permite el paso de fármaco desde el reservorio.

Otro tipo más de dispositivo de suministro de fármaco es aquél en el que un fármaco está dispersado en un polímero
10 y desde el cual el fármaco es liberado bien sea por degradación del polímero o por paso del fármaco a través de la membrana de polímero.

En principio puede usarse cualquier polímero como vehículo, siempre y cuando sea biocompatible. Sin embargo, la
15 cinética de liberación de un fármaco desde un sistema de suministro de polímero depende del peso molecular, la solubilidad, la difusividad y la carga de la sustancia activa, así como de las características del polímero, el porcentaje de carga de fármaco, la distancia que ha de recorrer el fármaco por difusión a través del cuerpo del dispositivo hasta
20 alcanzar su superficie, y las características de cualquier matriz o recubrimiento de membrana. La importancia de estos factores, junto con la farmacología, toxicología y objetivos terapéuticos específicos, hace que el diseño de un dispositivo polimérico para un agente específico haya de ser ideado
25 minuciosamente.

Los ejemplos de materiales poliméricos usados comúnmente incluyen elastómeros tales como polisiloxanos, copolímeros de etileno/acetato de vinilo (EVA) y copolímeros de di-
30 metilsiloxanos y metilvinilsiloxanos. La integridad estructural del material puede ser mejorada por la adición de un material en partículas tal como sílice o tierra de diatomeas.

Los dispositivos confeccionados a partir de EVA adolecen de ciertos inconvenientes. Los materiales son más bien
35 rígidos y no flexibles y por tanto son bastante incómodos de

llevar como implantes bajo la piel.

Los polisiloxanos, en particular el poli(dimetilsiloxano) (PDMS), son altamente adecuados para ser usados como membrana o matriz reguladora de la velocidad de permeación de fármacos en varias formas de fármacos, en particular en
5 implantes, dispositivos intrauterinos y anillos vaginales.

Los polisiloxanos son fisiológicamente inertes, y un amplio grupo de fármacos son capaces de atravesar las membranas de polisiloxano, que también tienen las propiedades
10 de resistencia requeridas.

Por la bibliografía se sabe que la adición de grupos de poli(óxido de etileno), es decir grupos PEO, a un polímero de PDMS puede incrementar la velocidad de permeación de los fármacos. La publicación de Ullman et al., Journal of Controlled Release 10 (1989) 251-260 describe membranas a partir de un copolímero de bloques que contiene PEO y PMDS y la penetración de varios esteroides a través de estas membranas. Se ha de observar que una mayor cantidad de PEO en el copolímero de bloques tiende a incrementar la penetración de
15 esteroides hidrofílicos, mientras que disminuye la penetración de esteroides lipofílicos. Sin embargo, el copolímero de bloques descrito en la publicación es muy complicado en su estructura y preparación, y por tanto no sería fácil en una producción técnica más amplia.

25 Los implantes subcutáneos anticonceptivos son conocidos en la técnica y se describen, p. ej., en las patentes de EE. UU. números 4.957.119, 5.088.505, 5.035.891, 5.565.443 y 5.633.000. En la bibliografía se describen implantes de tipo matriz producidos a partir de polidimetil-siloxanos (Nash, Robertson y colaboradores, Contraception 18, 1978, 367).
30

El sistema Norplant® disponible comercialmente es un implante que tiene un núcleo que contiene la progestina sintética levonorgestrel como sustancia activa, y en el que el implante está rodeado por una membrana de un elastómero de
35 silicona de poli(dimetilsiloxano). Una especial preparación de este tipo es Jadelle®, en la que el núcleo es una matriz

basada en poli(dimetilsiloxano), con levonorgestrel disperso en el mismo. La membrana es un elastómero hecho de PDMS y carga de sílice, que, además de dar a la membrana las propiedades de resistencia necesarias, también retarda la permeación del agente activo a través de dicha membrana.

La patente de EE.UU. n° 3.279.996 (Long et al.) describe un implante que contiene una sustancia activa encerrada por una membrana de polisiloxano.

La patente holandesa n° 167.850 (Zaffaroni) describe un implante en el que la sustancia activa está contenida en un polímero y este polímero cargado con sustancia activa está encerrado por una membrana de polímero, que controla completamente la velocidad de liberación. Sin embargo, las dimensiones, el grado de rigidez y la duración de la liberación de la sustancia contraceptiva para estos implantes no son prácticos.

La patente de EE.UU. n° 3.854.480 describe un dispositivo para el suministro de fármacos, p. ej. un implante, para liberar un fármaco a una velocidad controlada durante un periodo de tiempo prolongado. El dispositivo tiene una matriz de núcleo en la que está dispersado el fármaco. El núcleo está rodeado por una membrana que es insoluble en los fluidos corporales. La matriz de núcleo, así como la membrana, son permeables al fármaco por difusión. Los materiales del núcleo y de la membrana se eligen de forma que el fármaco difunda a través de la membrana a menor velocidad que a través de la matriz del núcleo. Así, la membrana controla la velocidad de liberación de fármaco. Como polímero adecuado para la matriz del núcleo se menciona el poli(dimetil-siloxano) y como polímeros adecuados para la membrana se mencionan el polietileno y un copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA).

La patente de EE.UU. n° 5.660.848 describe un dispositivo de suministro de fármacos implantable subcutáneamente, que contiene un núcleo central que se extiende en dirección axial y que tiene una superficie externa y extremos opues-

tos. El núcleo incluye una matriz con una cantidad terapéu-
ticamente efectiva de un fármaco administrable subcutánea-
mente, dispersado uniformemente en un material base polimé-
rico, una capa polimérica intermedia cubriendo la superficie
5 externa del núcleo central, y una capa polimérica externa
cubriendo la capa intermedia, en la que la capa intermedia
controla la velocidad de difusión del fármaco desde el nú-
cleo central hasta la capa externa. En realizaciones prefe-
ridas, el fármaco es un agente anticonceptivo; el material
10 polimérico de base y la capa polimérica externa contienen
cada uno de ellos un polidimetilsiloxano y la capa interme-
dia contiene un material poroso tal como celulosa.

Se han descrito numerosos tipos de anillos vaginales en
patentes y otro tipo de bibliografía, p. ej. las patentes de
15 EE.UU. números 4.012.496 y 4.155.991 (ambas de Schopflin et
al.), 4.292.965 (Nash), 3.545.439 (Duncan), 3,290.805 (Rose-
man), 3.991.760 y 3.995.634 (ambas de Drobish et al.),
3.995.633 (Gougen), 4.250.611 y 4.286.587 (ambas de Wong),
4,596.576 (de Nijs); el documento WO 95/00199 (Lehtinen et
20 al.), Contraception 19:507-516 (1979) (Jackanicz).

Implantes o dispositivos intravaginales para la admi-
nistración de antiprogestinas han sido descritos de un modo
general en las patentes de EE.UU. n° 5.516.769, 5.521.166,
5.439.913, 5.622.943 y 5.681.817.

25

OBJETO Y SUMARIO DE LA INVENCION.

El objeto de esta invención es proporcionar un disposi-
tivo para el suministro de ciertos fármacos que tienen pro-
30 piedades antiprogestínicas para la administración de tales
fármacos a una velocidad deseable durante un periodo de
tiempo prolongado.

El objeto de esta invención es especialmente proporcio-
nar un dispositivo para el suministro de fármacos, en forma
35 de un implante, un dispositivo intravaginal, un dispositivo
intracervical o intrauterino o un parche trascutáneo desti-

nado a la administración de dicho fármaco.

El objeto es particularmente proporcionar un dispositivo para la liberación fármacos flexible y suave, que tiene una sección transversal pequeña y que es fácil de introducir y cómodo de llevar.

Además, el objeto es particularmente proporcionar un dispositivo con el cual la velocidad de liberación del fármaco puede ser ajustada fácilmente a un nivel deseado.

La invención se basa en el hecho de que las composiciones de elastómeros con grupos poli(óxido de alquileo) en el polisiloxano liberan el agente activo a una velocidad mayor que los polisiloxanos que no tienen tales grupos. Así puede conseguirse una velocidad deseable de suministro del agente activo empleando una composición de elastómero (como matriz, o membrana, o ambos) que tenga una cantidad apropiada de grupos poli(óxido de alquileo).

Así pues, la presente invención se refiere a un dispositivo para la liberación controlada, durante un periodo de tiempo prolongado, de un fármaco que tiene propiedades anti-progestínicas, comprendiendo dicho dispositivo:

- un núcleo que comprende dicho fármaco,
- opcionalmente, una membrana que encierra a dicho núcleo,

en donde dicho núcleo y/o membrana está hecho con una composición de elastómero basado en siloxano que comprende al menos un elastómero y posiblemente un polímero no entrecruzado. De acuerdo con la invención la composición de elastómero comprende grupos poli(óxido de alquileo), en los que los grupos poli(óxido de alquileo) están presentes en el elastómero o polímero como injertos terminados con alcoxi de unidades de polisiloxano, o como bloques, estando dichos injertos o bloques unidos a las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono. La composición de elastómero puede ser también una mezcla de las formas antes mencionadas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS.

La Figura 1 muestra la liberación diaria *in vitro* de una antiprogestina desde los implantes descritos en el Ejemplo 11 (rombos: núcleo de 5 mm de longitud basado en PDMS; cuadrados: núcleo de 5 mm de longitud basado en la nueva composición de elastómero; triángulos: núcleo de 13 mm de longitud basado en la nueva composición de elastómero).

La Figura 2 muestra la liberación diaria *in vitro* de una antiprogestina desde los DIUs descritos en el Ejemplo 12 (rombos: núcleo de 19 mm de longitud basado en PDMS; cuadrados: núcleo de 19 mm de longitud basado en la nueva composición de elastómero).

La Figura 3 muestra la liberación diaria *in vitro* de una antiprogestina desde los implantes descritos en el Ejemplo 13 (rombos: núcleo de 15 mm de longitud basado en PDMS; cuadrados: núcleo de 15 mm de longitud basado en la nueva composición de elastómero).

La Figura 4 muestra la liberación diaria *in vitro* de una antiprogestina desde los DIUs descritos en el Ejemplo 14 (rombos: núcleo de 19 mm de longitud basado en PDMS; cuadrados: núcleo de 19 mm de longitud basado en la nueva composición de elastómero).

La Figura 5 muestra la liberación diaria *in vitro* de una antiprogestina desde los DIUs descritos en el Ejemplo 15 (rombos: núcleo de 15 mm de longitud basado en PDMS; cuadrados: núcleo de 15 mm de longitud basado en la nueva composición de elastómero).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION.

Descripción general de la composición de elastómero.

La expresión "composición de elastómero" puede equivaler a un sólo elastómero, en cuyo caso las unidades de polisiloxano que contienen grupos poli(óxido de alquilenos) están presentes en dicho elastómero.

De acuerdo con otra realización, la composición de elastómero puede estar constituida por dos elastómeros que están entrelazados, uno dentro del otro. En este caso el primer elastómero comprende grupos poli(óxido de alquilenos) de forma que los grupos poli(óxido de alquilenos) están presentes en dicho elastómero como injertos terminados con alcoxi de unidades de polisiloxano o bien como bloques, estando unidos dichos injertos o bloques a las unidades de polisiloxano por enlaces silicio-carbono. Los poli(óxidos de alquilenos) pueden también estar presentes como mezcla de las opciones mencionadas. El segundo elastómero puede ser un elastómero basado en siloxano, adecuadamente un elastómero basado en poli(dimetil-siloxano). Dicho segundo elastómero puede también comprender posiblemente grupos poli(óxido de alquilenos). Estos grupos poli(óxido de alquilenos) pueden también estar presentes como injertos terminados con alcoxi de unidades de poli(dimetil-siloxano) o bien como bloques, estando unidos dichos injertos o bloques a las unidades de poli(dimetil-siloxano) por enlaces silicio-carbono. Los poli(óxidos de alquilenos) pueden, también en este elastómero, estar presentes como mezcla de las opciones mencionadas anteriormente.

De acuerdo con una tercera realización, la composición de elastómero puede ser una mezcla que comprende un elastómero basado en siloxano, que está formado, por ejemplo, por PDMS, y al menos un copolímero lineal de polisiloxano que comprende grupos poli(óxido de alquilenos). En este caso los grupos poli(óxido de alquilenos) están presentes en dicho polímero como injertos terminados con alcoxi de unidades de polisiloxano o bien como bloques, estando unidos dichos injertos o bloques a las unidades de polisiloxano por enlaces silicio-carbono. Los grupos poli(óxido de alquilenos), desde luego, pueden también estar presentes en el polímero como mezcla de las formas mencionadas. En esta realización, también el elastómero basado en siloxano puede comprender grupos poli(óxido de alquilenos) en cuyo caso estos grupos poli-

(óxido de alquileo) están presentes en el elastómero como injertos terminados con alcoxi de unidades de polisiloxano o bien como bloques, estando unidos dichos injertos o bloques a las unidades de polisiloxano por enlaces silicio-carbono.

5 Los grupos poli(óxido de alquileo) pueden también estar presentes como mezcla de las formas mencionadas.

Desde luego, la composición de elastómero puede también estar constituida por dos elastómeros entrelazados uno dentro de otro, como antes, y al menos un copolímero lineal de
10 polisiloxano que comprende grupos poli(óxido de alquileo).

Los grupos poli(óxido de alquileo) de la composición de elastómero pueden ser adecuadamente, por ejemplo, grupos poli(óxido de etileno) (grupos PEO).

Las unidades de polisiloxano de la composición de elastómero son preferentemente grupos que tienen la fórmula
15



en la que algunos de los sustituyentes R' y R'' son

20 - grupos libres, que son iguales o diferentes y que son un grupo alquilo inferior, o un grupo fenilo, en cuyo caso dichos grupos alquilo o fenilo pueden ser sustituidos o no sustituidos, o grupos poli(óxido de alquileo) terminado con alcoxi que tienen la fórmula $\text{R}_3\text{-O-(CRH-CH}_2\text{-O)}_m\text{-alk}$, en la que
25 alk es un grupo alquilo inferior, adecuadamente metilo, R es hidrógeno o un alquilo inferior, m es 1 a 30, y R₃ es un grupo alquileo C₂-C₆ lineal o ramificado,

- enlaces, formados a partir del hidrógeno o de los grupos alquileo, con otras cadenas de polímero en el elastómero, y
30

- opcionalmente grupos sin reaccionar, tales como hidrógeno, vinilo o alquileo terminado con vinilo, y

- q es 1 a 3000.

La expresión "alquilo inferior" quiere decir aquí y, de
35 un modo general en la descripción de la composición de elastómero, grupos alquilo C₁-C₆.

Los grupos libres R' y R" antes mencionados son adecuadamente un grupo alquilo inferior, preferentemente metilo.

La expresión "grupo poli(óxido de alquilenos)" significa que dicho grupo comprende al menos dos grupos alquil-éter
5 conectados sucesivamente entre sí.

De acuerdo con una realización preferida, los grupos poli(óxido de alquilenos) están presentes en el elastómero en forma de bloques de poli(óxido de alquilenos) que tienen la fórmula

10



15 en la que R es hidrógeno, un alquilo inferior o un fenilo, R₁ es hidrógeno o un alquilo inferior, y es 2 a 6, y m es 1 a 30.

La composición de elastómero contiene adecuadamente una carga, tal como sílice, para que la membrana adquiriera una
20 resistencia suficiente.

La palabra "membrana" significa lo mismo que película.

Descripción general del método para la preparación de la composición de elastómero.

25

De acuerdo con una realización preferida, el nuevo elastómero se prepara entrecruzando, en presencia de un catalizador, un componente de polímero vinilo-funcional y un componente de siloxano hidruro-funcional.

30 Por entrecruzar se entiende la reacción de adición del componente siloxano hidruro-funcional con el doble enlace carbono-carbono del componente de polímero vinilo-funcional.

De acuerdo con otra realización, el elastómero se prepara entrecruzando el polímero en presencia de un catalizar
35 de peróxido. En este caso los grupos vinilo y metilo reaccionan entre ellos y forman enlaces carbono-carbono. También

puede formarse un entrecruzamiento entre dos grupos metilo o entre dos grupos vinilo.

Para el entrecruzamiento, las cantidades de los componentes se eligen preferentemente de forma que la relación de las cantidades molares de los hidruros reactivos y los dobles enlaces reactivos sea al menos 1.

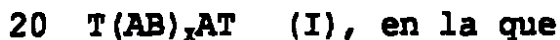
El componente de polímero vinilo-funcional puede ser

a) un polisiloxano vinilo-funcional que tiene la fórmula



en la que R' y R'' son iguales o diferentes y son un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo, en cuyo caso dicho grupo alquilo o fenilo puede ser sustituido o no sustituido, y en la que algunos de los sustituyentes R' y/o R'' han sido sustituidos por grupos vinilo y r es de 1 a 27000, o

b) un copolímero de bloques basado en polisiloxano terminado con alquenilo, que tiene la fórmula



A = $-(SiR'R''O)_qSiR'R''-$, en donde R' y R'' son iguales o diferentes y son un grupo alquilo inferior o un fenilo, en cuyo caso dicho grupo alquilo o fenilo puede ser sustituido o no sustituido;

B es un poli(óxido de alquilenos) que tiene la fórmula



30



y T es

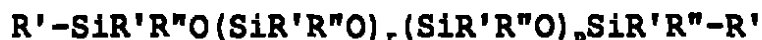




en donde

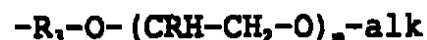
R es hidrógeno, un alquilo inferior o fenilo, R_1 es hidrógeno
5 o un alquilo inferior, R_2 y R_3 son iguales o diferentes y son
grupos alquilenos C_2-C_6 lineal o ramificado, R^{11} es un grupo
alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado, m es 1 a 30, q es 1 a
3000 y x es 0 a 100, ó

c) un copolímero de polisiloxano vinilo-funcional al azar
10 o de bloques, que tiene la fórmula



- en la que en la primera unidad repetida R' y R'' son
15 iguales o diferentes y son un grupo alquilo inferior o un
grupo fenilo, en cuyo caso dicho grupo alquilo o fenilo
puede ser sustituido o no sustituido, y en la que algunos de
los sustituyentes R' y/o R'' han sido sustituidos por grupos
vinilo y r es de 1 a 27000, y

20 - en la que la segunda unidad repetida R' es un grupo
alquilo inferior, o un grupo poli(óxido de alquilenos) termi-
nado con alcoxi que tiene la fórmula



25

en la que alk es un grupo alquilo inferior, adecuadamente
metilo, R es hidrógeno o un alquilo inferior, R_3 es un alqui-
leno C_2-C_6 lineal o ramificado y m es 1 a 30, o R' es un gru-
po fenilo, en cuyo caso dicho grupo alquilo o fenilo puede
30 ser sustituido o no sustituido, y R'' es un grupo alquilo
inferior o fenilo, en cuyo caso dicho grupo alquilo o fenilo
puede ser sustituido o no sustituido, y p es 1 a 5000, ó

d) α,ω -dialquenil-poli(óxido de alquilenos) que tiene la
fórmula

35



en la que R^{11} y R^{12} son grupos alqueno C_2-C_6 , iguales o diferentes, lineales o ramificados, R es hidrógeno o un alquilo inferior, y m es 1 a 30, o

5 e) una mezcla de al menos dos de los componentes a) a d) anteriormente mencionados.

Si la fórmula del copolímero de polisiloxano vinilo-funcional es, de acuerdo con la anterior descripción, $R'-SiR'R''O(SiR'R''O)_q(SiR'R''O)_pSiR'R''-R'$, debe observarse que la fórmula es un tipo de fórmula en bruto, en la que los bloques en los paréntesis sucesivos pueden aparecer en cualquier orden en relación entre ellos. Además, es preferible que tanto un grupo vinilo como el grupo poli(óxido de alqueno) terminado con alcoxi anteriormente mencionado no estén unidos al mismo átomo de Si.

15 El componente hidruro-funcional puede ser

a) un siloxano hidruro-funcional, que puede ser lineal, estrellado, ramificado o cíclico, o

b) un copolímero de bloques basado en siloxano terminado con hidruro que tiene la fórmula

20

$T(BA)_x BT$ (II), en la que

$T = H-SiR'R''O(SiR'R''O)_qSiR'R''-$,

25 $A = -SiR'R''O(SiR'R''O)_qSiR'R''-$, en donde R' y R'' son iguales o diferentes y son un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo, en cuyo caso dicho grupo alquilo o fenilo puede ser sustituido o no sustituido;

B es un poli(óxido de alqueno) que tiene la fórmula

30 $-R_3-O(CRHCH_2O)_nR_4-$, o

$-CH_2CR_1HCOO(CRHCH_2O)_nCOCR_1HCH_2-$

35 en la que R es hidrógeno, un alquilo inferior o un fenilo, R_2 es hidrógeno o un alquilo inferior, R_3 y R_4 son iguales o diferentes y son grupos alquilo C_2-C_6 lineales o ramificados,

m es 1 a 30, q es 1 a 3000, y x es 0 a 100, o
 c) una mezcla de los componentes a) y b) anteriormente mencionados.

De acuerdo con una realización, el copolímero de siloxano hidruro-funcional puede ser lineal, en cuyo caso su fórmula es



10 en la que R' y R'' son iguales o diferentes y son un grupo alquilo inferior, o un grupo fenilo, en cuyo caso dicho grupo alquilo o fenilo puede ser sustituido o no sustituido, y en donde algunos de los sustituyentes R' y/o R'' han sido sustituidos por hidrógeno, y r es 1 a 27000.

15 El componente de polímero vinilo-funcional puede contener una carga, adecuadamente sílice.

El catalizador a usar en el entrecruzamiento es adecuadamente un catalizador de metal noble, lo más normalmente un complejo de platino en alcohol, xileno, divinil-siloxano o
 20 vinilo cíclico-siloxano. Un catalizador especialmente adecuado es un complejo de Pt(O)-divinil-tetrametil disiloxano.

La composición de elastómero constituida por dos elastómeros se prepara de manera que inicialmente se forme un primer elastómero, después de lo cual se forma un segundo
 25 elastómero por entrecruzamiento en presencia del primer elastómero. Así el segundo elastómero penetrará a través del primer elastómero.

La composición de elastómero que comprende un elastómero y un polímero lineal se prepara, por ejemplo, mezclando
 30 un componente de polímero vinilo-funcional, un componente hidruro-funcional y un polímero que no tiene grupos vinilo ni hidruro. En el entrecruzamiento, el componente de polímero vinilo-funcional y el componente hidruro-funcional forman un elastómero, pero el componente de polímero que no contiene
 35 dichos grupos funcionales no tomará parte en la reacción de entrecruzamiento sino que quedará, en forma no entrecru-

zada, dentro del elastómero.

Diferentes tipos de dispositivos.

El dispositivo puede ser cualquier dispositivo adecuado
5 para suministrar el agente activo a una velocidad controlada
durante un periodo de tiempo prolongado. Así, el dispositivo
puede adoptar diversas configuraciones y formas para admi-
nistrar el agente activo a velocidades controladas a distin-
tas zonas del cuerpo. La invención incluye dispositivos de
10 suministro de fármacos externos e internos, tales como par-
ches transcutáneos, implantes para liberar un agente tera-
péuticamente activo en los tejidos corporales, anillos in-
travaginales y dispositivos intracervicales e intrauterinos.

De acuerdo con una realización preferida, el dispositi-
15 vo es un implante para uso transcutáneo, un anillo intrava-
ginal o un dispositivo intrauterino (DIU). De acuerdo con
las realizaciones más preferidas, el dispositivo es un im-
plante para uso subcutáneo o un dispositivo intrauterino.

20 **Construcción del núcleo.**

El núcleo del dispositivo puede consistir en antipro-
gestina activa como tal, p. ej. en forma líquida o cristali-
zada, opcionalmente en combinación con otros agentes tera-
péuticamente activos. Alternativamente, el núcleo puede con-
25 sistir en el agente o agentes activos mezclados con exci-
pientes aceptables farmacéuticamente. Preferentemente el nú-
cleo es una matriz de elastómero en la que está dispersado
el fármaco.

De acuerdo con una realización particularmente preferi-
30 ble, el núcleo está hecho de una composición de elastómero
basada en siloxano que comprende al menos un elastómero y
posiblemente un polímero no entrecruzado. La composición de
elastómero comprende grupos poli(óxido de alquileno) en los
que los grupos poli(óxido de alquileno) están presentes en
35 el elastómero o en el polímero como injertos terminados con
alcoxi de unidades de polisiloxano, o como bloques, estando

dichos injertos o bloques unidos a la unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono. La composición de elastómero puede ser también una mezcla de estas formas.

Aunque el dispositivo, por ejemplo el implante, puede ser un núcleo simple que consiste en la matriz de elastómero con el agente o agentes activos dispersados en la misma, el núcleo está preferentemente encerrado en una membrana. Normalmente la membrana está hecha de un elastómero.

De acuerdo con una realización preferida, también la membrana está hecha de una composición de elastómero basada en siloxano que comprende al menos un elastómero y posiblemente un polímero no entrecruzado. La composición de elastómero comprende grupos poli(óxido de alquileo) en los que los grupos poli(óxido de alquileo) están presentes en el elastómero o el polímero como injertos terminados con alcoxi de unidades de polisiloxano, o como bloques, estando unidos dichos injertos o bloques a la unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono. La composición de elastómero puede ser también una mezcla de estas formas.

De acuerdo con otra alternativa, la matriz puede estar hecha de la composición de elastómero antes mencionada mientras que la membrana está hecha de PDMS normal [es decir, PDMS que no contiene poli(óxido de alquileo)]. Alternativamente, la membrana puede estar hecha de la composición de elastómero anteriormente mencionada mientras que la matriz está hecha de PDMS normal.

Confección de implantes.

Los implantes de acuerdo con esta invención pueden ser confeccionados de acuerdo con técnicas estándar. El agente terapéuticamente activo se mezcla con el polímero de la matriz del núcleo, tal como PDMS o los componentes que forman la composición de elastómero como se definió antes, y se elabora a la forma deseada mediante moldeo, colado, extrusión u otros métodos apropiados. La capa de la membrana puede aplicarse sobre el núcleo de acuerdo con métodos conoci-

dos tales como estiramiento mecánico, hinchamiento o inmersión. Se hace referencia a las patentes de EE.UU. números 3.832.252, 3.854.480 y 4.957.119. Un método especialmente adecuado para la preparación de los implantes se describe en la patente finlandesa FI 97947. Esta patente describe una tecnología de extrusión en la que barras prefabricadas que contienen el ingrediente activo son recubiertas por una membrana externa. Cada una de estas barras es seguida, por ejemplo, por otra barra sin ingrediente activo alguno. La cadena formada se corta en las barras que no contienen ingrediente activo. De esta forma no es necesario un sellado especial de los extremos del implante.

Dispositivos intrauterinos e intracervicales.

El dispositivo intrauterino puede hacerse de acuerdo con una tecnología bien conocida. Un dispositivo intrauterino (DIU) preferible o dispositivo cervical de uso común es un cuerpo en forma de T hecho de material plástico tal como polietileno. El cuerpo consiste en un elemento alargado (vástago) que tiene en un extremo un elemento transversal que comprende dos alas. El elemento alargado y el elemento transversal forman una pieza sustancialmente en forma de T cuando el dispositivo se sitúa en el útero. El dispositivo tiene un hilo unido suficientemente largo para sobresalir del canal cervical cuando el dispositivo está colocado en el útero. Los DIUs liberadores de fármacos tienen un reservorio de fármaco ajustado alrededor del elemento alargado. Este reservorio de fármaco es preferentemente una matriz que consiste en la matriz de elastómero con el agente o agentes activos dispersados en la misma. Preferentemente, la matriz está encerrada en una membrana. La membrana está normalmente hecha de un elastómero.

El reservorio de fármaco ajustado alrededor del vástago del cuerpo en forma de T puede ser confeccionado como el implante como se describió antes. Alternativamente, la matriz puede ser aplicada primero sobre el vástago después de lo

cual la matriz es encerrada por una membrana.

La matriz y la membrana del reservorio de fármaco en el DIU pueden hacerse de los mismos elastómeros que los implantes descritos anteriormente.

5

Fármacos.

Como compuestos antiprogestínicos útiles en esta invención se han de entender compuestos que, al menos hasta cierto punto, compiten con la progesterona por su receptor y que por tanto contrarrestan el efecto de la progesterona a nivel del receptor. Estos compuestos pueden ser antiprogestinas relativamente puras, es decir, compuestos sin otra actividad hormonal significativa. Estos compuestos pueden ejercer también un cierto grado de otras actividades hormonales, por ejemplo actividad antiandrogénica y/o antigluco- corticoide. Para los propósitos de esta invención son también adecuados compuestos con actividades antiprogestínicas que en sí mismos incorporan cierto grado de actividad gestagénica y que están caracterizados por tests de McPhail intermedios entre los de las antiprogestinas sin actividad gestagénica inherente y los de las progestinas. Se sabe también que compuestos con propiedades antiprogestínicas pueden poseer inherentemente cierta actividad estrogénica.

Los compuestos antiprogestínicos útiles en esta invención pueden ser de origen esteroide o no esteroide.

Ejemplos de antiprogestinas que pueden ser empleadas en esta invención son

11beta-[(4-(dimetilamino)fenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(1-propinil)-4,9-estradien-3-ona (mifepristona);
11beta-[(4-(Dimetilamino)fenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(1-propinil)-18-homoestra-4,9-dien-3-ona;
11beta-[(4-(Dimetilamino)fenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(1-propinil)-17a-homoestra-4,9,16-trien-3-ona;
y otros compuestos correspondientes, descritos en las patentes de EE.UU. números 4.386.085, 4.447.424, 4.519.969 y

- 4.634.695;
11beta-[(4-(dimetilamino)fenil)-17alfa-hidroxi-17beta-(3-hidroxiopropil)-13alpha-metil-estra-4,9-dien-3-ona (onapristona) y los otros compuestos descritos en la patente de EE.UU. número 4.780.461 y en el documento EP 129499;
- 5 (Z)-11beta-[(4-(dimetilamino)fenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(3hidroxi-1-propenil)estra-4,9-dien-3-ona (lilopristona) y los otros compuestos descritos en la patente de EE.UU. n° 4.609.651;
- 10 11beta-(4-acetilfenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona,
(Z)-11beta-(4-acetilfenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-1-propenil)estra-4,9-dien-3-ona,
- 15 y los otros compuestos descritos en la patente de EE.UU. n° 5.089.635 y en el documento EP 190759;
- 11beta-(4-metoxifenil)-17beta-hidroxi-17alfa-etinil-4,9-estradien-3-ona
- 20 y los otros compuestos descritos en Steroids 37 (1981), 361-382;
- (Z)-11beta-[(4-(dimetilamino)fenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-1-propenil)estr-4-en-3-ona
- 25 y los otros compuestos descritos en el documento EP 404283 y en la patente de EE.UU. n° 5.728.689 así como los derivados 11beta-aril-estireno descritos en las patentes de EE.UU. números 5.843.933 y 5.843.931;
- 30 4-[17beta-metoxi-17alpha-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11beta-il]benzaldehído-1-(E)-oxima,
4-[17beta-hidroxi-17alpha-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11beta-il]benzaldehído-1-(E)-oxima,
- y los otros compuestos descritos en la patente de EE.UU. n°
- 35 5.693.628 y en el documento EP 648778;

- 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etilamino)carbonil]oxima,
 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etoxi)carbonil]oxima,
 5 y los otros compuestos descritos en la patente de EE.UU. n° 5.576.310 y en el documento EP 648779;
- 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etiltio)carbonil]oxima,
 10 4-[17 β -metoxi-17 α -(etoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]-benzaldehído-1-(E)-[O-(etiltio)carbonil]oxima,
 4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(n-propiltio)carbonil]oxima,
 y los otros compuestos descritos en los documentos DE
 15 19809845 y WO 99/45023;
- (Z)-6'-(4-cianofenil)-9,11 α -dihidro-17beta-hidroxi-17 α -[4-(1-oxo-3-metilbutoxi)-1-butenil]4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estr-4-en-3-ona,
 20 (Z)-6'-(4-cianofenil)-9,11 α -dihidro-17beta-hidroxi-17 α -[3-(1-oxo-3-metilbutoxi)-1-propenil]4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estra-4,15-dien-3-ona,
 y los otros compuestos descritos en los documentos DE 196 52 408 y WO98/24803, así como en los documentos DE 4434488, DE
 25 4216003 y DE 4216004;
- (Z)-6'-(4-cianofenil)-9,11 α -dihidro-17beta-hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propenil)-4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estra-4,15-dien-3-ona,
 30 (Z)-6'-(3-piridinil)-9,11 α -dihidro-17beta-hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propenil)-4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estra-4,15-dien-3-ona,
 11 β -(4-acetilfenil)-17beta-hidroxi-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona,
 35 6'-(acetiloxi)-9,11 α -dihidro-17 β -hidroxi-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estr-4-en-3-ona,

9,11 α -dihidro-17 β -hidroxi-6'-(hidroximetil)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estr-4-en-3-ona, y los otros compuestos descritos en el documento WO 98/34947;

5

11beta-(4-acetilfenil)-19,24-dinor-17,23-epoxi-17alfa-cola-4,9,20-trien-3-ona,

11beta-(4-metoxifenil)-19,24-dinor-17,23-epoxi-17alfa-cola-4,9,20-trien-3-ona,

10 y los otros compuestos descritos en la patente de EE.UU. n° 5.292.878;

(Z)-11beta,19-[4-(3-piridinil)-o-fenileno]-17beta-hidroxi-17 α -[3-hidroxi-1-propenil]-4-androsten-3-ona,

15 (Z)-11beta,19-[4-(4-cianofenil)-o-fenileno]-17beta-hidroxi-17 α -[3-hidroxi-1-propenil]-4-androsten-3-ona,

y los otros documentos descritos en el documento WO 93/23020 y en la patente de EE.UU. n° 5.439.913;

20 11beta-[4-(1-metiletetil)fenil]-17 α -hidroxi-17beta-(3-hidroxipropil)-13 α -estra-4,9-dien-3-ona,

11beta-[4-(3-furanil)fenil]-17 α -hidroxi-17beta-(3-hidroxipropil)-13 α -estra-4,9-dien-3-ona,

y los otros documentos descritos en el documento EP 349481 y

25 en la patente de EE.UU. n° 5.446.036;

4',5'-dihidro-11beta-[4-(dimetilamino)fenil]-6beta-metilespiro[estra-4,9-dien-17beta,2'(3'H)-furan]-3-ona,

4',5'-dihidro-11beta-[4-(dimetilamino)fenil]-7beta-metilespiro[estra-4,9-dien-17beta,2'(3'H)-furan]-3-ona,

30 y los otros documentos descritos en la patente de EE.UU. n° 4.921.845 y en el documento EP 321010;

4-beta,17 α -dimetil-17beta-hidroxi-3-oxo-4 α ,5-epoxi-5 α -androstan-2 α -carbonitrilo,

35

7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra -
1,3,5(10)-trien-3,17beta-diol.

Ejemplos adicionales de fármacos son

- 5
11-beta-aril-estradienos descritos en las patentes de EE.UU. números 4.829.060, 4.814.327 y 5.089.488;
- 10
11beta-aril-4,9-gonadienos y 11beta-aril-13-alquil-4,9-gonadienos descritos p. ej. en las patentes de EE.UU. números 5.739.125, 5.407.928 y 5.273.971.
- 15
11beta-aril-6-alquil (o alquenil, o alquinil) esteroides descritos p. ej. en el documento EP 289073;
- 20
esteroides puenteados en 10beta,11beta descritos p. ej. en la patente de EE.UU. n° 5.093.507;
- 25
11beta-aril-14-beta-esteroides descritos p. ej. en la patente de EE.UU. n° 5.244.886 y EP 277676;
- 30
esteroides puenteados en 19,11beta descritos p. ej. en las patentes de EE.UU. números 5.095.129, 5.446.178, 5.478.956, 5.232.915 y en los documentos EP 559690 y EP 283428;
- 35
Como ejemplos de compuestos no esteroides cabe mencionar
1-arilsulfonil, arilcarbonil y arilfosfonil-3-fenil-1,4,5,6-tetrahidropirazinas tales como
3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-yodobencenosulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropirazina;
(R,S) 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-yodobencenosulfonil)-6-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazina;
3-(3,4-diclorofenil)-1-(3,5-diclorobenzoil)-1,4,5,6-tetrahidropirazina;
3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,5-diclorobencenosulfonil)-1,4,5,6-

tetrahidropirazina;

y los otros compuestos descritos en la patente de EE.UU. n° 5.684.151;

- 5 derivados 1-arilsulfonil, arilcarbonil y ariltiocarbonil piridazino tales como

7,8-dibromo-3,4-diazo-1,2,3,10,10a-hexahidro-3-(4-yodobencenosulfonil)fenantreno,

- 10 7-cloro-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahidro-3-(2,5-diclorobencenosulfonil)fenantreno,

y los otros compuestos descritos en la patente de EE.UU. n° 5.753.655;

- 15 compuestos no esteroides que son moduladores (es decir, agonistas y antagonistas) de receptores de esteroides, tales como

derivados de 1,2-dihidro-[1,2-g]quinoleína

- 20 derivados de 1,2-dihidro-cromeno-[3,4f]quinoleína

y los compuestos descritos en las patentes de EE.UU. números 5.688.808, 5.693.646, 5.693.647, 5.696.127, 5.696.130 y 5.696.133.

- 25 Los compuestos más preferidos son los expresamente mencionados por los nombres anteriores.

Enfermedades o estados típicos a tratar mediante los compuestos que tienen propiedades antiprogestínicas.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) en el documento WO 98/34947 son antagonistas competitivos de la progesterona, que impiden que la progesterona se una a sus receptores. Al mismo tiempo, no existen o son mínimos otros efectos endocrinológicos colaterales tales como la actividad androgénica, 35 estrogénica o antiglucocorticoide. Los compuestos pueden usarse en anticoncepción, para tratar irregularidades hormo-

nales, para iniciar el ciclo menstrual y para iniciar el parto. Otras indicaciones son la terapia de sustitución de hormonas (WO-A 94/18983), el tratamiento del dolor unido a la dismenorrea o a la endometriosis (EP-A 0 266 303), así como el tratamiento de miomas.

Los compuestos descritos en esta invención son también adecuados para tratar carcinomas hormono-dependientes. Además, combinados con otras sustancias activas tales como antiestrógenos, los compuestos descritos en esta invención pueden ser usados para tratar tumores hormono-dependientes (documento EP-A 0 310 542) y en anticoncepción (documento WO 96/19997). Sin limitar el alcance de esta invención, el antiestrógeno puede ser p. ej. tamoxifén, ICI 182.780, antiestrógenos descritos en PCT/EP97/04517 e inhibidores de la aromatasa, tales como fadrozol, formestan, letrozol, anastrozol o atamestan, o cualquier otra sustancia terapéuticamente activa con propiedades antiestrogénicas.

Muchos compuestos antiprogéstínicos son también útiles para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis.

Las antiprogestinas combinadas, p. ej., con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina pueden ser usadas para tratar una condición dependiente de estrógeno ovárico tal como la endometriosis, el leiomioma uterino, PMS (síndrome premenstrual) o DUB (hemorragia uterina disfuncional), un método sin pérdida rápida de densidad ósea como con análogos de GnRH solo (patente de EE.UU. n° 5.681.817). Las antiprogestinas combinadas con inhibidores de la síntesis de progesterona son adecuadas para el tratamiento de la endometriosis, dismenorrea y tumores hormono-dependientes (p. ej., patente de EE.UU. n° 5.795.881). Las antiprogestinas en combinación con estrógenos son útiles en la terapia de sustitución de hormonas en mujeres.

Las antiprogestinas pueden usarse también en combinación con otras hormonas, progestinas, mesogestinas u otros compuestos terapéuticamente activos tales como flutamida, hidroxiflutamida, prostaglandinas, glucocorticoides, etc.

La dosis requerida de los compuestos antiprogestinicos se describe en la técnica. El margen de dosis adecuadas variará con el estado concreto que se ha de tratar, la gravedad del mismo, la duración del tratamiento, la vía de administración y el compuesto específico que se esté empleando.

Como ejemplos cabe mencionar:

- compuestos de la patente de EE.UU. n° 5.753.655 para anticoncepción, menopausia, endometriosis, cáncer de mama, sincronía del ciclo, interrupción del embarazo, inducción del parto u osteoporosis, lo más presumiblemente anticoncepción, endometriosis y osteoporosis: 1 a 500 mg/kg, preferentemente 10 a 100 mg/kg/día.
- mifepristona (0,05 a 10 mg/kg, pref. 0,5 a 5,0 mg/kg al día),
- compuestos de la patente de EE.UU. n° 5.516.769 para el control de la fertilidad sin evitar la ovulación: oral, liberación prolongada, 0,01 a 1 mg, 0,05 a 0,5 mg.
- compuestos de la patente de EE.UU. n° 5.439.913 para anticoncepción (inhibiendo la formación de ganglios endometriales y el crecimiento del epitelio resulta imposible la implantación en el útero de un huevo fertilizado, menos que la dosis inhibidora de la ovulación y menos que la dosis de inducción de la absorción): 0,25 a 50 mg dosis diaria/implante, anillo vaginal.

La dosis diaria de fármaco *in vivo* deseada para un estado a tratar, un fármaco y una vía de administración en concreto, puede conseguirse con el dispositivo de acuerdo con la invención, particularmente variando la composición del elastómero de la matriz o la membrana o ambas, de forma que contenga una cantidad apropiada de grupos poli(óxido de alquilenos). Una concentración creciente de tales grupos en el dispositivo incrementará la permeación del fármaco. Además de la cantidad de grupos poli(óxido de alquilenos) en el elastómero, otros parámetros tales como el tamaño y la forma del dispositivo, la carga de fármaco, etc., influirán en la

dosis diaria liberada desde ese dispositivo. Se necesitará algo de experimentación, pero no excesiva, para encontrar los parámetros más adecuados para cada combinación. Los ejemplos descritos en el texto que sigue ofrecerán la guía
5 necesaria para tal experimentación.

La invención se describe a continuación con mayor detalle con ayuda de ejemplos.

SECCIÓN EXPERIMENTAL.

10

Los Ejemplos 1 a 10 describen la preparación de membranas hechas a partir de diferentes composiciones de elastómero.

Se prepararon composiciones de elastómero de distintos
15 tipos (A a J). De la mayor parte de los tipos de composición se prepararon diferentes composiciones que diferían unas de otras respecto a la cantidad de PEO. Las membranas de elastómero que representan las diferentes composiciones se ensayaron con relación a las velocidades de permeación de varios
20 fármacos.

Composiciones de elastómero preparadas.

En las composiciones de elastómero A a H descritas más adelante, se usó para el entrecruzamiento una reacción de
25 adición entre grupos vinilo y grupos hidruro de silicio, es decir, para producir una estructura reticular. El polímero de siloxano hidruro-funcional que sirve de agente de entrecruzamiento contenía al menos dos grupos Si-H, que reaccionaron con el doble enlace carbono-carbono del polímero a entrecruzar. Las membranas hechas de composiciones de elastó-
30 mero I y J fueron preparadas usando peróxido como catalizador para el entrecruzamiento, en cuyo caso reaccionaron los grupos vinilo o metilo, formando enlaces carbono-carbono. En todos los tipos de composición, excepto en los tipos de
35 composición A, D, F y H, primero se preparó una mezcla una mezcla de polímero básico, en cuyo caso fueron mezclados to-

dos los polímeros que contienen vinilo y las cargas, o polí-
meros que contienen vinilo que contenían una carga. La carga
usada fue sílice. Los tipos de composición A, D, F y H te-
nían solamente un polímero que contiene vinilo cada uno, y
5 así ellos mismos eran polímeros básicos. La mezcla de polí-
meros básicos se dividió en las porciones I y II. El catali-
zador se añadió a la porción I y el agente de entrecruza-
miento y el inhibidor a la porción II. Las porciones I y II
se juntaron inmediatamente antes del entrecruzamiento. La
10 mezcla obtenida se entrecruzó a una temperatura que era más
alta que la temperatura de descomposición del inhibidor y a
la cual la reacción de entrecruzamiento tuvo lugar a la ve-
locidad deseada.

Puede hacerse una mezcla de las composiciones también
15 directamente en una etapa, en cuyo caso los ingredientes
pueden ser añadidos por el orden siguiente: polímeros que
contienen vinilo, inhibidor, catalizador y agente de entre-
cruzamiento.

La tabla que sigue describe membranas de elastómero de
20 diferentes tipos de composición, y sus componentes inicia-
les.

Tabla 1

5	Tipo de composición	Polímeros que contienen vinilo en la mezcla de polímeros básicos	Agente de entrecruzamiento
	A	Copolímero multi-bloques α,ω -divinil éter poli(óxido de etileno)-poli(dimetil-siloxano) (PEO-(PDMS-PEO) _n)	Siloxano hidruro-funcional
	B	PEO-(PDMS-PEO) _n y un polímero de siloxano que contiene una carga	Siloxano hidruro-funcional
	C	PEO-(PDMS-PEO) _n separadamente o junto con un polímero de siloxano que contiene o no contiene una carga	Copolímero de multibloques α,ω -bis(dimetil silil hidruro)-poli(dimetilsiloxano)-poli(óxido de etileno) (PDMS-(PEO-PDMS) _n) separadamente o junto con un siloxano hidruro-funcional
10	D	α,ω -divinil éter poli(óxido de etileno) (PEODIVI)	Siloxano hidruro-funcional
	E	PEODIVI y un polímero de siloxano que contiene o no contiene una carga	Siloxano hidruro-funcional
	F	Copolímero dimetil siloxano injertado con PEO-metil vinil siloxano (copolímero de injerto PDMS-PEO)	Siloxano hidruro-funcional
	G	Copolímero de injerto PDMS-PEO y un polímero de siloxano que contiene o no una carga	Siloxano hidruro-funcional
	H	Copolímero multibloques α,ω -dialil éter poli(óxido de etileno)-poli(dimetil-siloxano) (APEO-(PDMS-APEO) _n)	Siloxano hidruro-funcional
15	I	(PEO-(PDMS-PEO) _n y un polímero de siloxano que contiene o no una carga	Peróxido
	J	Copolímero de injerto PDMS-PEO separadamente o junto con un polímero de siloxano que contiene o no una carga	Peróxido

EJEMPLO 1

Membrana de elastómero preparada a partir de la composición de tipo A.

5

Ingredientes usados para la preparación de la membrana de elastómero:

- copolímero de bloques α,ω -divinil éter PEO-PDMS en el que la cantidad de PEO era 27,0% en peso y el contenido de vinilo era 0,186 mmoles/g.
- catalizador de platino Silopren U Katalysatoren Pt-D (Bayer AG), que tenía un complejo de platino-siloxano y una matriz de siloxano que contiene vinilo. El contenido de platino era 1% en peso y el contenido de vinilo era 0,5 mmoles/g.
- Agente de entrecruzamiento copolímero α,ω -di(trimetilsilil) dimetil siloxano-hidrometil siloxano (DMS-HMS) Silopren U Vernetzer 730 (Bayer AG) que tiene un contenido de Si-H de 7,1 mmoles/g, una masa molar de 2800 g/mol y una relación de grupos DMS a grupos HMS de 1:1.
- Inhibidor 1-etinil-1-ciclohexanol (ETCH, Aldrich) que tiene una temperatura de descomposición de +40°C.

15

20

El PEO(-PDMS-PEO)_n que se usó como sustancia inicial se preparó como sigue:

- En un matraz de tres bocas se pesaron 50 g de α,ω -divinil éter poli(óxido de etileno) (PEODIVI) anhidro que tiene una masa molar de 268 g/mol. Además, se pesaron en el mismo recipiente 129,87 g de α,ω -bis(dimetil silil hidruro) poli-(dimetilsiloxano) (PDMSDIH), $M_n = 717$ g/mol) y 30% en peso de tolueno secado por destilación. Como los grupos vinilo estaban presentes en exceso (3% en moles) en la mezcla de reacción, en el producto final se obtuvieron grupos vinilo en ambos extremos, lo que era esencial para el posterior entrecruzamiento. La solución de reacción se agitó en una placa de agitación magnética a 200 rpm, y se dirigió oxígeno seco a través de la solución con el fin de evitar la desactivación del catalizador. La solución de reacción se calentó a

25

30

35

50°C, después de lo cual el catalizador (complejo de Pt(0) divinil-tetrametil disiloxano) se añadió a la solución a través del septo. La cantidad de platino fue 30 ppm, calculada a partir de la cantidad de sustancias reaccionantes. A
5 continuación la polimerización se controló por medio de IR hasta que las reacciones fueron completas (pérdida del pico de Si-H a 2130 cm⁻¹), lo que llevó aproximadamente 4 horas. Después de la polimerización, el tolueno se separó de la solución por destilación subiendo la temperatura a 65°C y
10 bajando la presión a 5 mbares durante un periodo de 1 hora.

En la preparación del elastómero, se prepararon primero dos mezclas, las porciones I y II. La porción I contenía PEO-(PDMS-PEO)_n y el catalizador de platino. La porción II contenía PEO-(PDMS-PEO)_n, el agente de entrecruzamiento y el
15 inhibidor. Las porciones I y II se reunieron mezclándolas inmediatamente antes del entrecruzamiento.

Las cantidades de los ingredientes en el ejemplo de composición en la mezcla final a entrecruzar fueron las siguientes:

- 20 - Polímero básico PEO-(PDMS-PEO)_n 94,87% en peso
- Catalizador de platino 0,1% en peso
- Agente de entrecruzamiento 5,00% en peso
- Inhibidor 0,03% en peso

La porción I se preparó usando un mezclador de cámara.
25 Se pesaron en la cámara de mezcla 5,489 g del polímero básico y 0,011 g del catalizador de platino. Los ingredientes se agitaron hasta que la mezcla fue homogénea.

El agente de entrecruzamiento y el inhibidor se combinaron antes de mezclarse con la porción II. La mezcla de
30 agente de entrecruzamiento y de inhibidor se preparó pesando 0,059 g de ETCH y 9,941 g de Silopren U Vernetzer (agente de entrecruzamiento) 730 en un recipiente de vidrio y agitando la mezcla en un baño de agua a +37°C hasta que el ETCH se
35 hubo disuelto completamente en el agente de entrecruzamiento. La cantidad de inhibidor en la mezcla era 0,59% en peso.

La porción II fue preparada usando un mezclador de cá-

mara. La camisa del mezclador de cámara fue enfriada mediante circulación de agua hasta un punto por debajo de la temperatura ambiente, con lo que el aumento de temperatura debido a la fricción no hizo que ésta subiese hasta la temperatura de descomposición del inhibidor. Se pesaron en la
5 cámara de mezcla 4,947 g de copolímero de bloques de PEO-PDMS y 0,553 g de la mezcla del agente de entrecruzamiento e inhibidor. Los ingredientes se agitaron hasta que la mezcla fue homogénea.

10 Las porciones I y II se combinaron inmediatamente antes del entrecruzamiento, añadiendo 5 gramos de porción I y 5 gramos de porción II en la cámara de mezcla del mezclador de cámara. Los ingredientes se agitaron hasta que la mezcla fue homogénea. La mezcla se recuperó y se puso bajo vacío para
15 eliminar las burbujas de aire. Se pesaron cuatro tandas de 2 g de la mezcla y se entrecruzaron sucesivamente en una prensa caliente.

La mezcla pesada se puso entre dos membranas de liberación de FEP en el centro de un molde metálico redondo que
20 tiene un espesor de 0,4 mm y un diámetro interior de 8 cm. La mezcla, junto con los moldes y las membranas de FEP, se puso entre las superficies de compresión de la prensa caliente, las cuales superficies habían sido calentadas de antemano a +115°C. Las superficies se prensaron entre sí y
25 se mantuvieron prensadas a una presión de 200 bares durante 5 minutos. La presión se liberó y se dejó que la membrana se endureciese a temperatura ambiente durante 24 horas. Se cortaron de las membranas mediante un troquel piezas de ensayo redondas que tenían un diámetro de 22 mm.

30

EJEMPLO 2.

Membrana de elastómero preparada a partir de la composición de tipo B.

35

Ingredientes usados para la preparación de la membrana de

elastómero:

- El PEO(-PDMS-PEO)_n fue el mismo que en el Ejemplo 1, exceptuando que la cantidad de PEO había sido incrementada a 28,0% en peso y el contenido de vinilo a 0,24 mmoles/g incrementando la proporción de PEODIVI en la síntesis del copolímero de bloques.
- El catalizador, el agente de entrecruzamiento y el inhibidor eran los mismos que en el Ejemplo 1.

El polímero de siloxano que contenía carga era un copolímero de dimetil siloxano-vinil metil siloxano (DMS-VMS) que contiene una carga de sílice, y que tiene una masa molar de $M_n = 400.000$ g/mol. El contenido de vinilo de la mezcla era 0,011 mmoles/g. Había un 36% en peso de sílice mezclada en el polímero, y la sílice se trató en superficie con α, ω -bis(dimetil hidroxisilil)poli(dimetil siloxano) ($M = 520$ g/mol), que estaba presente en una cantidad de 12% en peso en la mezcla.

Las cantidades de ingredientes en el ejemplo de composición fueron las siguientes:

- PEO(-PDMS-PEO)_n 32,8% en peso
- Copolímero de DMS-VMS que contiene una carga de sílice, 60,9% en peso
- Catalizador de platino 0,1% en peso
- Agente de entrecruzamiento 6,19% en peso
- Inhibidor 0,03% en peso

Primero se preparó la mezcla de polímero básico en un mezclador de cámara. Se pesaron en la cámara de mezcla 4,2 gramos del copolímero de bloques de PEO(-PDMS-PEO)_n y 7,8 gramos del copolímero DMS-VMS que contiene una carga de sílice. Los ingredientes se agitaron hasta que la mezcla era homogénea.

La porción I se preparó como en el Ejemplo 1.

La combinación del agente de entrecruzamiento y el inhibidor se hizo, como en el Ejemplo 1, antes de mezclar con la porción II, excepto que el ETCH se pesó en una cantidad de 0,048 g y el Silopren U Vernetzer 730 en una cantidad de

9,952 g. La cantidad de inhibidor en la mezcla fue 0,48% en peso.

La porción II se preparó como en el Ejemplo 1, excepto que la mezcla de polímero básico se pesó en una cantidad de 4,816 gramos y la mezcla del agente de entrecruzamiento y el inhibidor en una cantidad de 0,684 gramos.

Las porciones I y II se combinaron como en el Ejemplo 1. Se pesaron cuatro tandas de 2,1 g de la mezcla y se entrecruzaron sucesivamente en una prensa caliente, como en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3.

Membrana de elastómero preparada a partir de la composición de tipo C.

Ingredientes usados en la preparación de la membrana de elastómero:

- El PEO(-PDMS-PEO)_n fue el mismo que en el Ejemplo 2. El catalizador y el inhibidor fueron los mismos que en los Ejemplos 1 y 2.

- El copolímero de dimetil siloxano-vinil metil siloxano (DMS-VMS) que contiene una carga de sílice fue el mismo que en el Ejemplo 2.

- El agente de entrecruzamiento usado fue un copolímero PDMS-(-PEO-PDMS)_n que tiene un contenido de Si-H de 0,26 mmoles/g, y la cantidad de PEO en el mismo era 23,6% en peso.

Dicho agente de entrecruzamiento se preparó como sigue:

En un matraz de tres bocas se pesaron 40 g de α,ω -divinil éter poli(óxido de etileno) (PEODIVI) anhidro que tiene una masa molar de 246,3 g/mol. Además, se pesaron en el mismo recipiente 129,4 g de α,ω -bis(dimetil silil hidruro) poli(dimetilsiloxano) (PDMSDIH), $M_n = 717$ g/mol) y 30% en peso de tolueno secado por destilación. Como los grupos di-

metil silil hidruro estaban presentes en exceso (10% en moles) en la mezcla de reacción, en el producto final se obtuvieron grupos dimetil silil hidruro en ambos extremos. La solución de reacción se agitó durante la noche en una
5 placa de agitación magnética a 200 rpm, y se dirigió oxígeno seco a través de la solución con el fin de evitar la desactivación del catalizador. La solución de reacción se calentó a 50°C, después de lo cual el catalizador (complejo de Pt(0) divinil-tetrametil disiloxano) se añadió a la solución a
10 través del septo. La cantidad de platino fue 30 ppm, calculada a partir de la cantidad de sustancias reaccionantes. A continuación la polimerización se controló por medio de IR hasta que las reacciones fueron completas (pérdida del pico de vinilo a 1600 cm⁻¹), lo que llevó aproximadamente 4 horas.
15 Después de la polimerización, el tolueno se eliminó de la solución por destilación subiendo la temperatura a 65°C y bajando la presión a 5 mbares durante un periodo de 1 hora.

Las cantidades de los ingredientes en el ejemplo de composición fueron las siguientes:

- 20 - PEO(-PDMS-PEO)_n 1,10% en peso
- DMS-VMS que contiene una carga de sílice, 85,50% en peso
- Catalizador de platino 0,10% en peso
- Agente de entrecruzamiento α,ω -bis(dimetil silil hidruro) PEO-PDMS 13,27% en peso.
- 25 - Inhibidor 0,03% en peso.

Primero la mezcla de polímero básico se preparó en un mezclador de cámara. Se pesaron en la cámara de mezcla 0,15 gramos del copolímero de bloques α,ω -divinil éter PEO-PDMS y 11,85 gramos del copolímero de DMS-VMS que contiene una
30 carga de sílice. Los ingredientes se agitaron hasta que la mezcla fue homogénea.

La porción I se preparó como en el Ejemplo I. La combinación del agente de entrecruzamiento y el inhibidor se hizo, como en el Ejemplo 1, antes de mezclar con la porción
35 II, excepto que el ETCH se pesó en una cantidad de 0,022 g y el copolímero de bloques PDMS-(PEO-PDMS)_n en una cantidad de

9,978 g en vez del Vernetzer 730. La cantidad de inhibidor en la mezcla fue 0,22% en peso.

La porción II se preparó como en el Ejemplo 1, excepto que la mezcla de polímero básico se pesó en una cantidad de 4,04 gramos y la mezcla del agente de entrecruzamiento y el inhibidor en una cantidad de 1,46 gramos.

Las porciones I y II se combinaron como en el Ejemplo 1. Se pesaron cuatro tandas de 2,1 g de la mezcla y se entrecruzaron sucesivamente en una prensa caliente, como en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 4.

Membrana de elastómero preparada a partir de composición tipo D.

Ingredientes usados para la preparación de la membrana de elastómero.

- α,ω -divinil éter poli(óxido de etileno) (PEODIVI) (polietilenglicol divinil éter, Aldrich, $M_n = 240$ g/mol). La cantidad de vinilo obtenida por valoración fue 7,4 mmoles/g.
- Catalizador Gelest SIP 6831.0, complejo de platino-siloxano en xileno, contenido de platino 2,25% en peso.
- El agente de entrecruzamiento y el inhibidor fueron los mismos que en el Ejemplo 1.

Las cantidades de los ingredientes en el ejemplo de composición fueron las siguientes:

- PEODIVI 52,231 % en peso
- Catalizador de platino 0,045% en peso
- Agente de entrecruzamiento 47,694% en peso
- Inhibidor 0,030% en peso

Primero se preparó una mezcla de agente de entrecruzamiento e inhibidor como en el Ejemplo 1, con la excepción de que el inhibidor se pesó en una cantidad de 0,0063 gramos y el agente de entrecruzamiento en una cantidad de 9,9937 gramos. La cantidad de inhibidor en la mezcla fue 0,063% en

peso.

Se mezclaron en un recipiente de vidrio 5,2231 gramos de PEODIVI y 0,0045 gramos de catalizador de platino. Se mezclaron con ello 4,772 gramos de la mezcla de agente de
5 entrecruzamiento e inhibidor.

Se pesaron ocho tandas de 0,8 g de la mezcla en moldes de aluminio de fondo plano que tienen un diámetro de 5 cm y que tienen una membrana de FPE en el fondo. Los moldes se pusieron bajo un vacío de 100 mbares a 115°C durante un
10 periodo de 15 minutos. Se cortaron piezas de ensayo del elastómero obtenido.

EJEMPLO 5.

15 **Membrana de elastómero preparada a partir de composición tipo E.**

Ingredientes usados para la preparación de la membrana de elastómero.

- 20 - PEODIVI, el mismo que en el Ejemplo 4
- Copolímero DMS-VMS, el mismo que en Ejemplo 2.
- El catalizador, el agente de entrecruzamiento y el inhibidor fueron los mismos que en el Ejemplo 1.

Las cantidades de los ingredientes en el ejemplo de
25 composición fueron las siguientes:

- PEODIVI 11,37 % en peso
- Copolímero de DMS-VMS 64,46% en peso
- Catalizador de platino 0,1% en peso
- Agente de entrecruzamiento 24,03% en peso
30 - Inhibidor 0,03% en peso

Primero se preparó una mezcla de agente de entrecruzamiento e inhibidor como en el Ejemplo 1, con la excepción de que el inhibidor se pesó en una cantidad de 0,0125 gramos y el agente de entrecruzamiento en una cantidad de 9,9875 gra-
35 mos. La cantidad de inhibidor en la mezcla fue 0,125% en peso.

Se mezclaron en un mezclador de cámara 1,138 gramos de PEODIVI y 6,446 gramos de copolímero de DMS-VMS. Se añadieron 0,01 gramos de catalizador de platino y la mezcla se agitó hasta hacerse homogénea. Se añadieron 2,406 gramos de la mezcla de agente de entrecruzamiento e inhibidor, y la mezcla se agitó hasta hacerse homogénea.

Cuatro tandas de 2,1 g de la mezcla se pesaron y se entrecruzaron sucesivamente en una prensa caliente como en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 6

Membrana de elastómero preparada a partir de la composición de tipo F.

Ingredientes usados para la preparación de la membrana de elastómero:

- Copolímero de injerto de PDMS-PEO que tiene una concentración de vinilo de 0,0743 mmoles/g y un contenido de PEO de 1,28% en peso,
- El catalizador, el agente de entrecruzamiento y el inhibidor eran los mismos que en la composición A.

El copolímero de injerto de PDMS-PEO usado se preparó de la forma siguiente:

- Se pesaron 600 g de octametil-ciclotetrasiloxano (D_4), 9,28 g de copolímero de injerto de poli(dimetilsiloxano)-poli(óxido de etileno) (Gelest, DBE-821, que contiene 80% en peso de PEO), 6,18 g de PDMS con extremo bloqueado con dimetil-vinil-sililo (bloqueante de extremos, Bayer Silopren U2), y 3,1 g de tetrametil-tetravinil-ciclotetrasiloxano. El reactor fue purgado con nitrógeno, los productos químicos pesados se vertieron en el mismo y se puso en marcha la agitación. La temperatura dentro del reactor se subió a 135°C y se añadió el catalizador (siloxanolato potásico, 0,9 ml, 20 ppm de K^+) a la solución de reacción. La viscosidad de la solución de reacción comenzó a aumen-

tar intensamente, y al cabo de 1 hora de la adición de catalizador fue posible desactivarlo aumentando la presión en el reactor a 2 bares durante un periodo de 15 minutos, por medio de dióxido de carbono. A continuación los compuestos cíclicos ligeros (13% en peso) se eliminaron de la solución de reacción por destilación (10 mbares, 30 minutos, 135°C). M_n del producto = 190.000 g/ mol.

Las cantidades de los ingredientes en el ejemplo de composición fueron las siguientes:

- 10 - Polímero básico copolímero de injerto PDMS-PEO 96,10% en peso.
- Catalizador de platino 0,5% en peso.
- Agente de entrecruzamiento 3,06% en peso.
- Inhibidor 0,34% en peso.

15 La combinación del agente de entrecruzamiento y el inhibidor se hizo como en el Ejemplo 1, excepto que se pesó ETCH en una cantidad de 1,0 g y Silopren U Vernetzer 730 en una cantidad de 9,0 g. La cantidad de inhibidor en la mezcla fue 10% en peso.

20 Se mezclaron 9,61 gramos del copolímero de injerto de PDMS-PEO y 0,05 gramos del catalizador de platino. Se añadieron 0,34 gramos de la mezcla del agente de entrecruzamiento y el inhibidor, y la mezcla se agitó hasta homogeneidad.

25 Se pesaron cuatro tandas de 2,1 g de la mezcla y se entrecruzaron sucesivamente en una prensa caliente como en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 7

30

Membrana de elastómero preparada a partir de la composición de tipo G.

Ingredientes usados para la preparación de la membrana de elastómero:

- 35 - El copolímero de injerto de PDMS-PEO fue el mismo que

en el Ejemplo 6.

- El copolímero DMS-VMS fue el mismo que en el Ejemplo 2.

- El catalizador, el agente de entrecruzamiento y el inhibidor fueron los mismos que en el Ejemplo 1.

Las cantidades de los ingredientes en el ejemplo de composición fueron las siguientes:

- Copolímero de injerto PDMS-PEO 26,75% en peso.

- Copolímero DMS-VMS 72,31% en peso.

10 - Catalizador de platino 0,10% en peso.

- Agente de entrecruzamiento 0,81% en peso.

- Inhibidor 0,03% en peso.

La combinación del agente de entrecruzamiento y el inhibidor se hizo como en el Ejemplo 1, excepto que se pesó el ETCH en una cantidad de 0,36 g y el Silopren U Vernetzer 730 en una cantidad de 9,64 g. La cantidad de inhibidor en la mezcla fue 3,6% en peso.

Se mezclaron 2,675 gramos del copolímero de injerto de PDMS-PEO y 7,231 gramos del copolímero de DMS-VMS que contiene una carga. Se añadieron 0,01 gramos del catalizador de platino y la mezcla se agitó hasta homogeneidad. Se añadieron 0,084 gramos de la mezcla de agente de entrecruzamiento e inhibidor, y la mezcla se agitó hasta homogeneidad.

25 Se pesaron cuatro tandas de 2,1 g de la mezcla y se entrecruzaron sucesivamente en una prensa caliente como en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 8

30

Membrana de elastómero preparada a partir de la composición de tipo H.

Ingredientes usados para la preparación de la membrana de elastómero:

35

- APEO-(-PDMS-APEO), en donde la cantidad de PEO era

10,3% en peso y el contenido de vinilo 0,063 mmoles/g.

- El catalizador, fue el mismo que en el Ejemplo 4.

- El inhibidor fue el mismo que en el Ejemplo 1.

- El agente de entrecruzamiento fue un copolímero de
5 DMS-HMS que contenía 22,5% en peso de grupos hidruro de metilo siloxano (Gelest).

El APEO-(-PDMS-APEO)_n usado se preparó de la forma siguiente:

En un matraz de tres bocas se pesaron α,ω -dialil
10 poli(óxido de etileno) (PEODIAL) que tenía una masa molar de 520 g/mol y que fue preparado adaptando el procedimiento descrito en la publicación de Mei-Hui, Yang, Laing-Jong, Li y Tsang-Feng, Ho, Synthesis and Characterization of polimetilsiloxane/poli(ethylene glycol)monomethyl ether
15 copolymers, J. Ch. Colloid and Interface Soc. 3(17), 1994, 19-28 y α,ω -bis(dimetil silil hidruro) poli(dimetilsiloxano) (PDMSHDIH, $M_n = 6000$ g/mol). La masa de PEODIAL era 1,38 g ($M_n = 520$ g/mol, 5,28 mmoles de grupos alilo) y la masa de PDMSDIH era 12 g (4,8 mmoles de grupos hidruro),
20 siendo la cantidad de grupos alilo un 10% mayor que la de grupos hidruro. Así se aseguró un producto final bloqueado terminalmente con α,ω -dialilo.

Además, se pesó tolueno en el recipiente de reacción en una cantidad del 45% en peso (7,2 g). La mezcla de
25 reacción se agitó en una placa de agitación magnética a 200 rpm, y se burbujeó oxígeno seco a través de la mezcla con el fin de evitar la desactivación del catalizador. La temperatura de la mezcla de reacción se subió a 60°C. A continuación se añadió el catalizador (complejo de Pt(0)
30 divinil tetrametil disiloxano) a la solución de reacción a través del septo, con cuidado, de gota en gota. La cantidad de platino fue 50 ppm, calculada a partir de las sustancias reaccionantes. Se dejó que tuviese lugar la polimerización durante aproximadamente 6 horas, después de
35 lo cual se confirmó que la polimerización era completa por IR (pérdida del pico de Si-H a 2130 cm^{-1}). Para la elimina-

ción del disolvente por destilación, se subió la temperatura hasta 65°C y se bajó la presión a 5 mbares durante un periodo de 30 minutos.

Las cantidades de los ingredientes del ejemplo de
5 composición fueron las siguientes:

- APEO-(-PDMS-APEO)_n, 94,68% en peso
- Catalizador de platino 0,5% en peso
- Agente de entrecruzamiento 4,7% en peso
- Inhibidor 0,12% en peso.

10 Se mezclaron 3,0 gramos de APEO-(-PDMS-APEO)_n, 0,0158 gramos de catalizador, 0,0038 g de inhibidor, y 0,1489 g de agente de entrecruzamiento. Las burbujas de aire se eliminaron de la mezcla y la mezcla se entrecruzó en una prensa caliente a 110°C durante 15 minutos y se curó a
15 110°C durante 15 minutos.

EJEMPLO 9.

20 **Membrana de elastómero preparada a partir de la composición de tipo I.**

Ingredientes usados para la membrana de elastómero:

- PEO-(PDMS-PEO)_n, en donde la cantidad de PEO fue 5,0% en peso y el contenido de vinilo fue 0,04 mmoles/g.
- 25 - El copolímero de DMS-VMS que contiene una carga de sílice fue el mismo que en el Ejemplo 2.
- Peróxido de diclorobenzoílo (Perkadox PD50 S).

El PEO-(PDMS-PEO)_n usado se preparó de la forma siguiente:

30 En un matraz de tres bocas se pesaron 0,528 g de α,ω -divinil-éter poli(óxido de etileno) (PEODIVI) que tiene una masa molar de 240 g/mol. En el mismo recipiente se pesaron 10 g de α,ω -bis(dimetil silil hidruro)poli(dimetil silil siloxano) (PDMSDIIH) que tiene una masa molar de
35 6000 g/mol. El PDMSDIIH contenía grupos hidruro en una cantidad de 0,04% en peso, y así la cantidad de grupos

hidruro en 10 gramos era 4 mmoles y la cantidad de grupos vinilo PEODIVI era 4,4 mmoles. Como los grupos vinilo estaban presentes en exceso (10% en moles) en la mezcla de reacción, se obtuvieron grupos vinilo en ambos extremos del producto final, hecho que es esencial para el subsiguiente entrecruzamiento. Además, para facilitar el mezclado y para evitar que la reacción tenga lugar de forma demasiado vigorosa, se añadió a la mezcla de reacción tolueno secado por destilación de forma que la proporción de tolueno fue del 30% en peso (4,5 g). La solución de reacción se agitó en una placa de agitación magnética a 200 rpm, y se dirigió oxígeno seco a través de la solución; esto evitó que el catalizador se convirtiese en la forma metálica y evitó así la desactivación del catalizador. La solución de reacción se calentó a 50°C, después de lo cual se añadió el catalizador (complejo de Pt(0) divinil tetrametil disiloxano) a la mezcla a través del septo. La cantidad de platino fue 50 ppm, calculada a partir de la cantidad de las sustancias reaccionantes. El catalizador se añadió gota a gota, evitándose puntos calientes en el reactor. Después de añadir el catalizador, se dejó que la reacción tuviese lugar durante 2 horas. A continuación se confirmó mediante IR (pérdida del pico de Si-H a 2130 cm⁻¹) que la reacción era completa. Después de la polimerización, la mezcla de reacción se calentó a 65°C y el tolueno se eliminó por destilación bajo vacío (5 mbares) en el curso de 30 minutos.

Las cantidades de ingredientes en el ejemplo de composición fueron las siguientes:

- 30 - PEO-(PDMS-PEO)_n 4,9% en peso
- Copolímero de DMS-VMS cargado con sílice, 93,9% en peso
- Peróxido de diclorobenzoílo (Perkadox PD50 S), 1,2 % en peso.

Se mezclaron 0,5 gramos de PEO-(PDMS-PEO)_n y 9,5 g de copolímero de DMS-VMS que contiene una carga. Se mezclaron con la mezcla homogénea 0,12 g del catalizador de peróxido

y la mezcla se endureció a una temperatura de +115°C y una presión de 200 bares durante 5 minutos, y se curó a +150°C durante 2 horas.

5 EJEMPLO 10

Membrana de elastómero preparada a partir de la composición de tipo J.

- 10 Ingredientes usados para la membrana de elastómero:
- Copolímero de injerto PDMS-PEO el mismo que en el Ejemplo 6.
 - Peróxido de diclorobenzoílo Perkadox PD50 S.

Las cantidades de ingredientes en el ejemplo de composición fueron las siguientes:

- 15
- Copolímero de injerto PDMS-PEO 98,8% en peso
 - Peróxido de diclorobenzoílo (Perkadox PD50 S), 1,2 % en peso.

Se mezclaron 10 gramos del copolímero de injerto PDMS-PEO y 0,12 gramos de Perkadox PD50 S. La mezcla se endureció a una temperatura de +115°C y una presión de 200 bares durante 5 minutos, y se curó a +150°C durante 2 horas.

- 25 Los Ejemplos 11 a 15 que siguen muestran diferentes dispositivos para la liberación de antiprogestinas. Estos ejemplos muestran la liberación de fármaco modificada desde diferentes membranas y matrices de elastómero. En estas preparaciones se usaron elastómeros de tipos de composición diferentes (A-C, E y G) y poli-(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) con o sin carga de sílice.
- 30

EJEMPLO 11.

- 35 Los implantes descritos en este Ejemplo, así como en el Ejemplo 13, constan de tres partes: un núcleo con el

fármaco en una matriz de polímero, una membrana que cubre el núcleo y remates terminales adhesivos de silicona.

5 **a) Implante que contiene antiprogestina basado en la nueva composición de elastómero.**

Este implante contiene dos tipos diferentes de composición de elastómero (B y E) y poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano).

Membrana:

10 En un molino de 2 rodillos se mezclaron 26 partes de composición de elastómero tipo B, 71 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) cargado con sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de reacción), 0,03 partes de inhibidor (etinil-ciclohexanol) y aproximadamente
15 te 2 partes de agente de entrecruzamiento de poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano). La mezcla se extruyó con la forma de un tubo con un espesor de pared de 0,2 mm, y se curó mediante calor.

Núcleo:

20 En un molino de 2 rodillos se mezclaron 29 partes de composición de elastómero tipo E, 29 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de reacción), 0,02 partes de inhibidor (etinil-ciclohexanol) y aproximadamente 2,4 partes de
25 agente de entrecruzamiento de poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano), y se añadieron 39 partes de la anti-progestina señalada como compuesto 4 en la Tabla 2, más adelante. La mezcla fue colada en un molde de acero inoxidable recubierto con PTFE, que fue calentado a 115°C du-
30 rante 30 minutos. Los núcleos se sacaron, se enfriaron y se cortaron a la longitud deseada (5 mm).

Preparación del implante:

Los tubos de membrana (50 mm de longitud) se hincharon con ciclohexano y se insertaron los núcleos. Se dejó
35 evaporar el ciclohexano y se cerraron los extremos con un adhesivo de silicona. Después de 24 horas los extremos se

cortaron para dar remates terminales de 2 mm.

b) **Implante que contiene antiprogestina basado en la nueva composición de elastómero.**

5 Este implante era el mismo que el descrito en a), exceptuando que la longitud del núcleo era 13 mm.

c) **Implante que contiene antiprogestina basado en el uso de PDMS.**

10 **Membrana:**

La membrana de silicona corresponde a una membrana comercial de poli(dimetilsiloxano) cargado con sílice y se preparó de la forma siguiente:

15 Se mezclaron 99 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) cargado con sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de reacción) y 0,03 partes de inhibidor (etinil-ciclohexanol) y aproximadamente 0,6 partes de agente de entrecruzamiento de poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de dos rodillos.

20 La mezcla se extruyó con forma de tubo con un espesor de pared de 0,2 mm y se curó en una estufa de choque. La membrana en forma de tubo se cortó en trozos de 50 mm.

Núcleo:

25 En un molino de dos cámaras se mezclaron 59,3 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) comercial, 0,4 partes de agente de entrecruzamiento de poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano, 0,02 partes de inhibidor (etinil-ciclohexanol) y 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de reacción) en vinil-metil-siloxano. Se
30 añadieron 40 partes de la antiprogestina señalada como compuesto 4 en la Tabla 2, más adelante, y la mezcla se mezcló en un mezclador de dos cámaras. La mezcla fue colada en un molde de acero inoxidable recubierto con PTFE, que fue calentado a 115°C durante 30 minutos. Los núcleos
35 se sacaron, se enfriaron y se cortaron a la longitud deseada (5 mm).

Preparación del implante:

Los tubos de membrana (50 mm de longitud) se hincharon con ciclohexano y se insertaron los núcleos. Se dejó evaporar el ciclohexano y se cerraron los extremos con un adhesivo de silicona. Después de 24 horas los extremos se cortaron para dar remates terminales de 2 mm.

EJEMPLO 12.

El dispositivo intrauterino (DIU) descrito en este Ejemplo y en los Ejemplos 14 y 15 consta de tres partes: un núcleo con el fármaco en una matriz de polímero, una membrana que cubre el núcleo y un cuerpo de polietileno en forma de T sobre el cual se aplica el núcleo rodeado por la membrana.

a) DIU que contiene antiprogestina basado en la nueva composición de elastómero.

El DIU contiene dos tipos diferentes de composición de elastómero (B y E) y poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano).

Membrana:

La membrana era la misma que en el Ejemplo 11a.

Núcleo:

En un molino de 2 rodillos se mezclaron 29 partes de composición de elastómero tipo E, 29 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de reacción), aproximadamente 0,02 partes de inhibidor (etinil-ciclohexanol) y aproximadamente 2,4 partes de agente de entrecruzamiento de poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano), y se añadieron 39 partes de la antiprogestina señalada como compuesto 4 en la Tabla 2, más adelante. La mezcla fue extruida con la forma de un tubo con un espesor de pared de 0,8 mm y se curó mediante calor. Los núcleos se enfriaron y se cortaron a la longitud deseada (19 mm).

Preparación del DIU:

Los tubos de membrana (50 mm de longitud) y los núcleos se hincharon con ciclohexano y se aplicaron sobre el cuerpo de polietileno en forma de T del dispositivo. Se dejó evaporar el ciclohexano.

b) DIU que contiene antiprogestina basado en el uso de PDMS**Membrana:**

La membrana era la misma que en el Ejemplo 11 c) anterior.

Núcleo:

En un molino de dos cámaras se mezclaron 100 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) comercial, 0,4 partes de agente de entrecruzamiento de poli(hidrógeno metilsiloxano-co-dimetilsiloxano), 0,02 partes de inhibidor etinil-ciclohexanol y 0,06 de catalizador de Pt en vinil-metil-siloxano. Se añadieron 67 partes de la antiprogestina señalada como compuesto 4 en la Tabla 2, más adelante, y la mezcla se mezcló en un mezclador de dos cámaras. La mezcla fue colada en un molde de acero inoxidable recubierto con PTFE, que fue calentado a 115°C durante 30 minutos. Los núcleos se sacaron, se enfriaron y se cortaron a la longitud deseada (19 mm).

DIU:

Los tubos de membrana (longitud 50 mm) y los núcleos se hincharon con ciclohexano y se aplicaron sobre el cuerpo de polietileno en forma de T del dispositivo. Se dejó evaporar el ciclohexano.

30

EJEMPLO 13.**a) Implanta que contiene antiprogestina basado en la nueva composición de elastómero.**

Este implante contiene dos tipos diferentes de composición de elastómero (B y E) y poli(dimetilsiloxano-co-

vinilmetilsiloxano).

Membrana:

La membrana fue la misma que se describió en el Ejemplo 11 a).

5 Núcleo:

En un molino de 2 rodillos se mezclaron 50 partes de composición de elastómero tipo E, 50 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de reacción), 0,02 partes de inhibidor (etinil-ciclohexanol) y aproximadamente 2,4 partes de agente de entrecruzamiento de poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano). Se añadieron 67 partes de la antiprogestina señalada como compuesto 1 en la Tabla 2, más adelante. La mezcla fue colada en un molde de acero inoxidable recubierto con PTFE, que fue calentado a 115°C durante 30 minutos. Los núcleos se sacaron, se enfriaron y se cortaron a la longitud deseada (15 mm).

Preparación del implante:

Los tubos de membrana (50 mm de longitud) se hincharon con ciclohexano y se insertaron los núcleos. Se dejó evaporar el ciclohexano y se cerraron los extremos con un adhesivo de silicona. Después de 24 horas los extremos se cortaron para dar remates terminales de 2 mm.

25 **b) Implante que contiene antiprogestina basado en el uso de PDMS.**

Membrana:

La membrana fue la misma que se describió en el Ejemplo 11 c).

30 Núcleo:

En un molino de dos cámaras se mezclaron 100 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) comercial, 0,4 partes de agente de entrecruzamiento de poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano), 0,02 partes de inhibidor etinil-ciclohexanol y 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de reacción) en vinil-metil-siloxano. Se

añadieron 67 partes de la antiprogestina señalada como compuesto 1 en la Tabla 2, más adelante, y la mezcla se mezcló en un mezclador de dos cámaras. La mezcla fue colada en un molde de acero inoxidable recubierto con PTFE, que fue calentado a 115°C durante 30 minutos. Los núcleos se sacaron, se enfriaron y se cortaron a la longitud deseada (15 mm).

Preparación del implante:

Los tubos de membrana (50 mm de longitud) se hincharon con ciclohexano y se insertaron los núcleos. Se dejó evaporar el ciclohexano y se cerraron los extremos con un adhesivo de silicona. Después de 24 horas los extremos se cortaron para dar remates terminales de 2 mm.

15 EJEMPLO 14.

a) DIU que contiene antiprogestina basado en la nueva composición de elastómero.

El DIU contiene dos tipos diferentes de composición de elastómero (B, E) y poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano).

Membrana:

La membrana fue la misma que en los Ejemplos 11 a) y 12 a).

25 Núcleo:

En un molino de 2 rodillos se mezclaron 50 partes de composición de elastómero tipo E, 50 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de reacción), aproximadamente 0,02 partes de inhibidor (etinil-ciclohexanol) y aproximadamente 2,4 partes de agente de entrecruzamiento de poli(hidrógenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano), y se añadieron 67 partes de la antiprogestina señalada como compuesto 1 en la Tabla 2, más adelante. La mezcla fue extruida con la forma de un tubo con un espesor de pared de 0,8 mm y se curó mediante calor. Los núcleos se enfriaron y se corta-

ron a la longitud deseada (19 mm).

Preparación del DIU:

Los tubos de membrana (50 mm de longitud) y los núcleos se hincharon con ciclohexano y se aplicaron sobre el cuerpo de polietileno en forma de T del dispositivo. Se dejó evaporar el ciclohexano.

b) DIU que contiene antiprogestina basado en el uso de PDMS.

10 Membrana:

La membrana fue la misma que se describió en el Ejemplo 11 c) anterior.

Núcleo:

En un molino de dos cámaras se mezclaron 100 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) comercial, 0,4 partes de agente de entrecruzamiento de poli(hidrógeno metilsiloxano-co-dimetilsiloxano), 0,02 partes de inhibidor etinil-ciclohexanol y 0,06 partes de catalizador de Pt en vinil-metil-siloxano. Se añadieron 67 partes de la antiprogestina señalada como compuesto 1 en la Tabla 2, más adelante, y la mezcla se mezcló en un mezclador de dos cámaras. La mezcla fue colada en un molde de acero inoxidable recubierto con PTFE, que fue calentado a 115°C durante 30 minutos. Los núcleos se sacaron, se enfriaron y se cortaron a la longitud deseada (19 mm).

DIU:

Los tubos de membrana (50 mm de longitud) y los núcleos se hincharon con ciclohexano y se aplicaron sobre el cuerpo en forma de T de polietileno del dispositivo. Se dejó evaporar el ciclohexano.

EJEMPLO 15.

a) DIU que contiene antiprogestina basado en la nueva composición de elastómero.

El DIU es el mismo que se describe en el Ejemplo 14

a), con la excepción de que la antiprogestina es el compuesto 2 de la Tabla 2, más adelante, y la longitud del núcleo es 15 mm.

5 **b) DIU que contiene antiprogestina basado en el uso de PDMS.**

El DIU es el mismo que se describe en el Ejemplo 14 b), con la excepción de que la antiprogestina es el compuesto 2 de la Tabla 2, más adelante, y la longitud del
10 núcleo es 15 mm.

Ensayos de permeación usando membranas de la nueva composición de elastómero.

Se prepararon varias composiciones, en las variaba
15 que la cantidad de grupos PEO, de los tipos de composición A a J anteriormente mencionados. Los tipos de composición A y B se ensayaron en cuanto a las velocidades de permeación de ciertas antiprogestinas.

En los ensayos se utilizó el aparato de ensayo descrito en la publicación de Yie W. Chien, Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker Inc., Nueva York y Basilea 1987, página 173.
20

Los flujos de fármaco (permeaciones) a través de las membranas se midieron con una célula de difusión de dos
25 compartimientos a 37°C (célula de difusión Side-bi-Side™, Crown Glass Company). El aparato consistía en dos células concéntricas (compartimientos de donante y de receptor) que estaban separadas por la membrana de elastómero a investigar. Los compartimientos de donante y de receptor estaban ambos encamisados y termostatizados mediante un baño
30 de circulación externa y cada compartimiento tenía un agitador magnético. En los compartimientos de donante y de receptor se añadió una solución de fármaco y el disolvente (sin fármaco). En cada intervalo de tiempo predeterminado,
35 se sacaron muestras del compartimiento de receptor y se reemplazaron con el mismo volumen de disolvente. La canti-

dad de fármaco que permeaba a través de la membrana se midió mediante HPLC. En todas las medidas, el espesor (0,4 mm) de la membrana y el área de las mismas fueron constantes.

- 5 En los ensayos descritos anteriormente, se midieron las velocidades de permeación de dos fármacos diferentes a través de una membrana de elastómero de 0,4 mm de espesor usando el aparato de ensayo descrito anteriormente. Las tablas que siguen muestran el efecto de la concentra-
- 10 ción de grupos PEO (tanto por ciento en peso de dichas composiciones) sobre las velocidades de permeación de los diferentes fármacos para elastómeros preparados a partir de diferentes tipos de composición. Las tablas muestran la permeación relativa en comparación con un elastómero co-
- 15 mercial entrecruzado de dimetil siloxano-vinil metil siloxano (M_n aproximadamente 400.000 g/mol) que contiene una carga de sílice.

Los compuestos relacionados en la Tabla 2 fueron sometidos a este ensayo de permeación.

Tabla 2
Antiprogestinas sometidas a ensayos de permeación:

5	Comp. n°	Nombre químico
	1	4-[17β-metoxi-17α-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído-1-(E)-oxima
	2	4-[17β-metoxi-17α-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído-1-[O-(etilamino) carbonil]oxima
	3	11β-[17β-metoxi-17α-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etil-tio) carbonil]oxima
10	4	11β-(4-acetilfenil)-17β-hidroxi-17α-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
	5	estr-4-en-3-ona, 11-[4-(dimetilamino) fenil]-17-hidroxi-17-(3-hidroxi-1-propenil)-, [11.beta., 17.beta., 17(Z)]-(9CI)
	6	(Z)-6'-(4-cianofenil)-17β-hidroxi-17-α-(3-iso-valeriloxi-1-propenil))-9,11-α-dihidro-4'-H-naft[3',2',1':10,9,11]estr-4-en-3-ona

Resultados de los ensayos de permeación:

15 Compuesto 1:

	Tipo de composición	Concentración de PEO % en peso	Permeación relativa
	Referencia	0	1
	A	4,7	3,5
20	A	5,1	5,3

Compuesto 2:

	Tipo de composición	Concentración de PEO % en peso	Permeación relativa
	Referencia	0	1
5	A	4,7	4,1
	A	5,1	7,6
	B	3,1	3,7
	B	4,1	4,1
	B	5,0	5,8
10	B	7,5	11,5
	B	9,8	17,3

Compuesto 3:

	Tipo de composición	Concentración de PEO % en peso	Permeación relativa
	Referencia	0	1
15	B	1,4	2,1
	B	9,8	6,4

20 Compuesto 4

	Tipo de composición	Concentración de PEO % en peso	Permeación relativa
	Referencia	0	1
	B	7,5	16,4
25	B	9,8	27,6

Compuesto 5:

	Tipo de composición	Concentración de PEO % en peso	Permeación relativa
	Referencia	0	1
5	A	4,7	4,1
	B	3,1	6,0
	B	4,1	6,7
	B	5,0	10,7
	B	7,5	18,7
10	B	9,8	37,2

Compuesto 6:

	Tipo de composición	Concentración de PEO % en peso	Permeación relativa
15	Referencia	0	1
	A	4,7	2,9
	A	5,3	5,9

Los ensayos de permeación realizados indican que una concentración creciente de PEO en la membrana hace aumentar la velocidad de permeación de cada tipo de composición y para cada fármaco ensayado.

Ensayos de la liberación de fármacos desde los dispositivos (implantes o DIUs).

La velocidad de liberación del fármaco desde el implante o el DIU se midió *in vitro* de la forma siguiente:

Los implantes o DIUs se fijaron a un soporte de acero inoxidable en posición vertical y los soportes con los implantes se pusieron en frascos de vidrio que contenían 75 ml de un medio de disolución. Las botellas de vidrio se agitaron en un baño de agua con sacudidora a 100 rpm a 37°C. El medio de disolución se retiró y se reemplazó por medio nuevo a intervalos de tiempo predeterminados, y el

fármaco liberado se analizó mediante HPLC. La concentración del medio de disolución en el momento del cambio de medio (retirada y sustitución) de eligieron de forma que se mantuvieron condiciones de inmersión durante el ensayo.

5 La liberación diaria de fármaco *in vitro* desde los dispositivos se muestra en las Figuras 1 a 5. Los experimentos demuestran claramente el aumento de la velocidad de liberación cuando se usa, para la matriz y la membrana, una composición de elastómero con grupos poli(óxido de
10 alquilenos) en el polisiloxano.

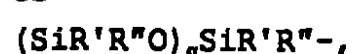
Se apreciará que los métodos de la presente invención pueden ser incorporados en forma de diversas realizaciones, de las que solamente unas pocas se describen en el
15 presente texto. Será evidente para un experto en la técnica que existen otras realizaciones y que no se apartan de la esencia de la invención. Así pues, las realizaciones descritas son ilustrativas y no han de considerarse restrictivas.

20

REIVINDICACIONES

- 1ª. Un dispositivo para la liberación controlada, durante un periodo de tiempo prolongado, de un fármaco que
5 tiene propiedades antiprogestínicas, comprendiendo dicho dispositivo
- un núcleo que comprende dicho fármaco,
 - opcionalmente una membrana que encierra dicho núcleo, en el que dicho núcleo y/o membrana están hechos de una
10 composición de elastómero basada en siloxano que comprende al menos un elastómero y posiblemente y polímero no entrecruzado, caracterizado dicho dispositivo porque
 - la composición de elastómero comprende grupos poli(óxido de alquileo) y porque los grupos poli(óxido de alquileo)
15 están presentes en el elastómero o polímero como injertos terminados con alcoxi de unidades de polisiloxano, o como bloques, estando unidos dichos injertos o bloques a las unidades de polisiloxano por enlaces silicio-carbono, o como mezcla de estas formas.
- 20
- 2ª. El dispositivo según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el núcleo es una matriz de elastómero, opcionalmente hecha de la composición de elastómero según se define en la reivindicación 1ª.
- 25
- 3ª. El dispositivo según la reivindicación 2ª, caracterizado porque la membrana o matriz está hecha de un elastómero basado en unidades de polisiloxano que comprenden grupos poli(óxido de alquileo).
- 30
- 4ª. El dispositivo según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en la composición de elastómero los grupos poli(óxido del alquileo) son grupos poli(óxido de etileno) (grupos PEO).
- 35
- 5ª. El dispositivo según la reivindicación 1ª, ca-

racterizado porque la fórmula de los grupos polisiloxano es



en la que algunos de los sustituyentes R' y R'' son

- 5 - grupos libres que son iguales o diferentes y que son un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo, en cuyo caso dicho grupo alquilo o fenilo puede ser sustituido o no sustituido, o grupos poli(óxido de alquilenos) terminados con alcoxi que tienen la fórmula $-\text{R}_3\text{O}(\text{CRH}-\text{CH}_2-\text{O})_m-\text{alk}$, en
- 10 la que alk es un grupo alquilo inferior, adecuadamente metilo, R es hidrógeno o alquilo inferior, R_3 es un alquilenos C_2-C_6 lineal o ramificado y m es 1 a 30,
- enlaces formados a partir del hidrógeno o los grupos alquilenos con otras cadenas de polímero en el elastómero,
- 15 y
- opcionalmente grupos no reaccionados tales como hidrógeno, vinilo o alquilenos terminados con vinilo, y
- q es 1 a 3000.

20 6°. El dispositivo según la reivindicación 5°, caracterizado porque los grupos R' y R'' libres son grupos alquilo inferior, preferentemente metilo.

25 7°. El dispositivo según la reivindicación 1°, caracterizado porque los grupos poli(óxido de alquilenos) están presentes en el elastómero en forma de bloques de poli(óxido de alquilenos) que tienen la fórmula



en la que R es hidrógeno, un alquilo inferior o fenilo, R_1 es hidrógeno o alquilo inferior, R_3 y R_4 son iguales o

35 diferentes y son alquilenos C_2-C_6 lineal o ramificado y m es 1 a 30.

8^a. El dispositivo según la reivindicación 1^a, caracterizado porque la composición de elastómero está formada por dos elastómeros entrelazados uno dentro del otro, en cuyo caso

- 5 - el primer elastómero comprende grupos poli(óxido de alquileo) y que los grupos poli(óxido de alquileo) están presentes en dicho elastómero como injertos terminados con alcoxi de unidades de polisiloxano, o como bloques, en cuyo caso dichos injertos o bloques están unidos a las
10 unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono, o como mezcla de estas formas, y
- el segundo elastómero es un elastómero basado en siloxano.

- 15 9^a. El dispositivo según la reivindicación 8^a, caracterizado porque el segundo elastómero es un elastómero basado en poli(dimetil siloxano) que posiblemente comprende grupos poli(óxido de alquileo).

- 20 10^a. El dispositivo según la reivindicación 9^a, caracterizado porque los posibles grupos poli(óxido de alquileo) del segundo elastómero basado en poli(dimetil siloxano) están presentes en forma de injertos terminados con alcoxi de unidades de poli(dimetil siloxano), o como
25 bloques, en cuyo caso dichos injertos o bloques están unidos a las unidades de poli(dimetil siloxano) por enlaces silicio-carbono, o como mezcla de estas formas.

- 30 11^a. El dispositivo según la reivindicación 1^a, caracterizado porque la composición de elastómero es una mezcla que comprende

- un elastómero basado en siloxano y
- un copolímero de polisiloxano lineal que comprende grupos poli(óxido de alquileo) en cuyo caso los grupos
35 poli(óxido de alquileo) están presentes en dicho polímero como injertos terminados con alcoxi de unidades de polisi-

loxano, o como bloques, en cuyo caso dichos injertos o bloques están unidos a las unidades de polisiloxano por enlaces silicio-carbono, o como una mezcla de estas formas.

5

12ª. El dispositivo según la reivindicación 2ª, caracterizado porque la matriz está encerrada en una membrana.

10

13ª. El dispositivo según la reivindicación 12ª, caracterizado porque la matriz y la membrana están hechas ambas de una composición de elastómero que comprende grupos poli(óxido de alquilenos) en donde los grupos poli(óxido de alquilenos) están presentes en el elastómero o polímero como injertos terminados con alcoxi de unidades de polisiloxano, o como bloques, estando dichos injertos o bloques unidos a las unidades de polisiloxano por enlaces silicio-carbono, o como una mezcla de estas formas.

15

20

14ª. El dispositivo según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el dispositivo es un implante, un dispositivo intrauterino o intracervical, un dispositivo intravaginal o un parche transcutáneo.

25

15ª. El dispositivo según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la antiprogestina es un compuesto elegido entre un grupo formado por

11beta-[(4-(dimetilamino)fenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(1-propinil)-4,9-estradien-3-ona (mifepristona);

30

11beta-[(4-(Dimetilamino)fenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(1-propinil)-18-homoestra-4,9-dien-3-ona;

11beta-[(4-(Dimetilamino)fenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(1-propinil)-17a-homoestra-4,9,16-trien-3-ona;

11beta-[(4-(dimetilamino)fenil)-17alfa-hidroxi-17beta-(3-hidroxipropil)-13a-metil-estra-4,9-dien-3-ona (onapristona);

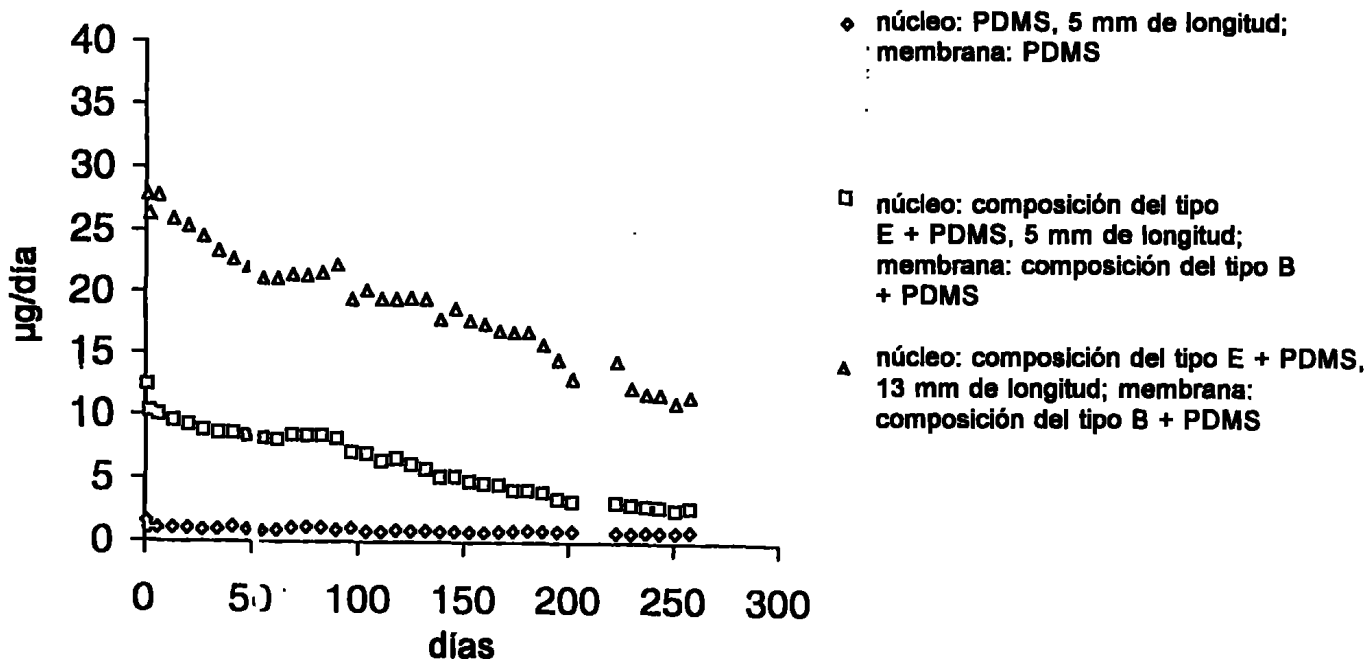
35

- (Z)-11beta-[(4-(dimetilamino)fenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(3hidroxi-1-propenil)estra-4,9-dien-3-ona (lilopristona);
11beta-(4-acetilfenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(1-propenil)-
estra-4,9-dien-3-ona;
- 5 (Z)-11beta-(4-acetilfenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-1-propenil)estra-4,9-dien-3-ona;
11beta-(4-metoxifenil)-17beta-hidroxi-17alfa-etinil-4,9-
estradien-3-ona;
- (Z)-11beta-[(4-(dimetilamino)fenil)-17beta-hidroxi-17alfa-
10 (3-hidroxi-1-propenil)estr-4-en-3-ona;
4-[17β-metoxi-17α-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-
il]benzaldehído-1-(E)-oxima;
4-[17β-hidroxi-17α-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-
il]benzaldehído-1-(E)-oxima;
- 15 4-[17β-metoxi-17α-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-
il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etilamino)carbonil]oxima;
4-[17β-metoxi-17α-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-
il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etoxi)carbonil]oxima;
4-[17β-metoxi-17α-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-
20 il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etiltio)carbonil]oxima;
4-[17β-metoxi-17α-(etoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-
il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etiltio)carbonil]oxima;
4-[17β-hidroxi-17α-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-
il]benzaldehído-1-(E)-[O-(n-propiltio)carbonil]oxima;
- 25 (Z)-6'-(4-cianofenil)-9,11α-dihidro-17beta-hidroxi-17α-[4-
(1-oxo-3-metilbutoxi)-1-butenil]4'H-nafto[3',2',1';10,9,
11] estr-4-en-3-ona;
(Z)-6'-(4-cianofenil)-9,11α-dihidro-17beta-hidroxi-17α-[3-
(1-oxo-3-metilbutoxi)-1-propenil]4'H-nafto[3',2',1';10,9,
30 11]estra-4,15-dien-3-ona;
(Z)-6'-(4-cianofenil)-9,11α-dihidro-17beta-hidroxi-17α-(3-
hidroxi-1-propenil)-4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estra-4,15-
dien-3-ona;
- (Z)-6'-(3-piridinil)-9,11α-dihidro-17beta-hidroxi-17α-(3-
35 hidroxi-1-propenil)-4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estra-4,15-
dien-3-ona;

- 11 β -(4-acetilfenil)-17beta-hidroxi-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona;
 6'-(acetiloxi)-9,11 α -dihidro-17 β -hidroxi-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estr-4-en-3-ona;
 5 9,11 α -dihidro-17 β -hidroxi-6'-(hidroximetil)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estr-4-en-3-ona;
 11beta-(4-acetilfenil)-19,24-dinor-17,23-epoxi-17alfa-
 10 cola-4,9,20-trien-3-ona;
 11beta-(4-metoxifenil)-19,24-dinor-17,23-epoxi-17alfa-
 cola-4,9,20-trien-3-ona;
 (Z)-11beta,19-[4-(3-piridinil)-o-fenileno]-17beta-hidroxi-
 17 α -[3-hidroxi-1-propenil]-4-androsten-3-ona;
 15 (Z)-11beta,19-[4-(4-cianofenil)-o-fenileno]-17beta-hidroxi-
 17 α -[3-hidroxi-1-propenil]-4-androsten-3-ona;
 11beta-[4-(1-metiletetil)fenil]-17 α -hidroxi-17beta-(3-hidroxipropil)-13 α -estra-4,9-dien-3-ona;
 11beta-[4-(3-furanil)fenil]-17 α -hidroxi-17beta-(3-hidroxi-
 20 propil)-13 α -estra-4,9-dien-3-ona;
 4',5'-dihidro-11beta-[4-(dimetilamino)fenil]-6beta-metilespiro[estra-4,9-dien-17beta,2'(3'H)-furan]-3-ona;
 4',5'-dihidro-11beta-[4-(dimetilamino)fenil]-7beta-metilespiro[estra-4,9-dien-17beta,2'(3'H)-furan]-3-ona;
 25 4-beta,17 α -dimetil-17beta-hidroxi-3-oxo-4 α ,5-epoxi-5 α -androstan-2 α -carbonitrilo;
 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17beta-diol;
 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-yodobencenosulfo-
 30 nil)-1,4,5,6-tetrahidropirazina;
 (R,S) 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-yodobencenosulfonyl)-6-metil-1,4,5,6-tetrahidropirazina;
 3-(3,4-diclorofenil)-1-(3,5-diclorobenzoil)-1,4,5,6-tetrahidropirazina;
 35 3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,5-diclorobencenosulfonyl)-1,4,5,6-tetrahidropirazina;

7,8-dibromo-3,4-diazo-1,2,3,10,10a-hexahidro-3-(4-yodobencenosulfonil) fenantreno; y
7-cloro-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahidro-3-(2,5-diclorobencenosulfonil) fenantreno.

FIGURA 1
VELOCIDAD DE LIBERACION IN VITRO DEL IMPLANTE (EJEMPLO 11)



1/5

16

FIGURA 2
VELOCIDAD DE LIBERACION IN VITRO DE IUS (EJEMPLO 12)

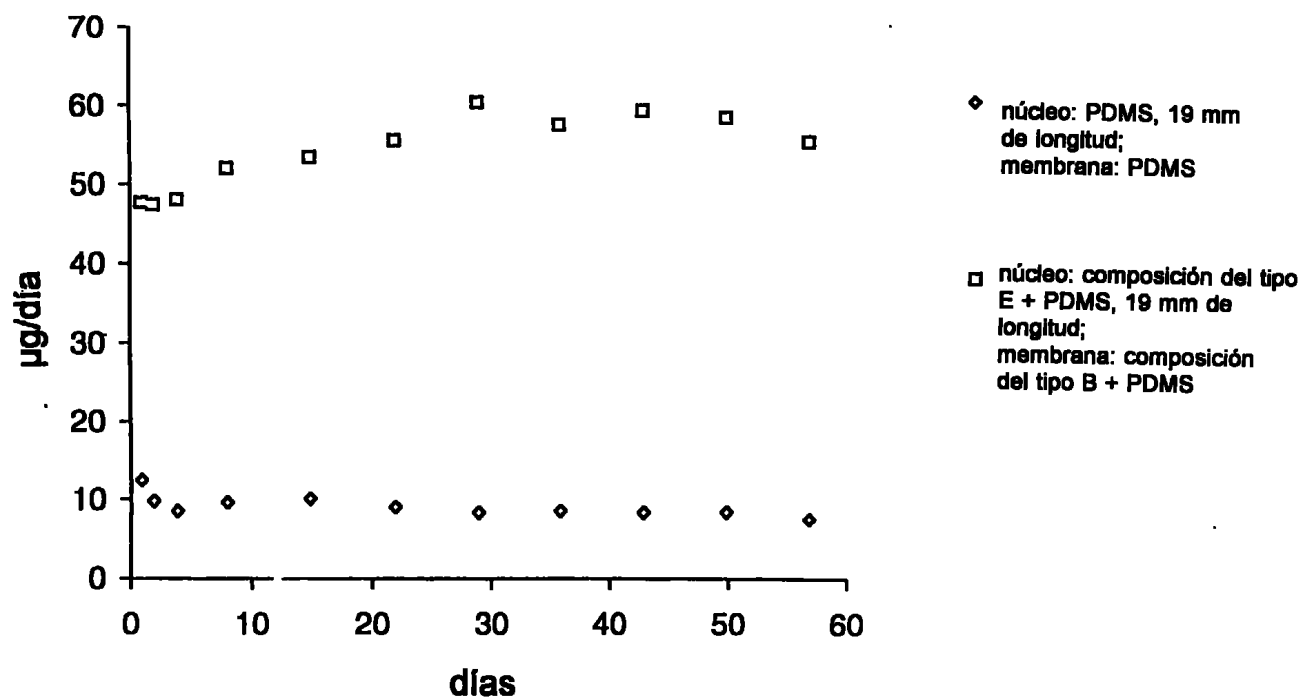


FIGURA 3
VELOCIDAD DE LIBERACION IN VITRO DEL IMPLANTE (EJEMPLO 13)

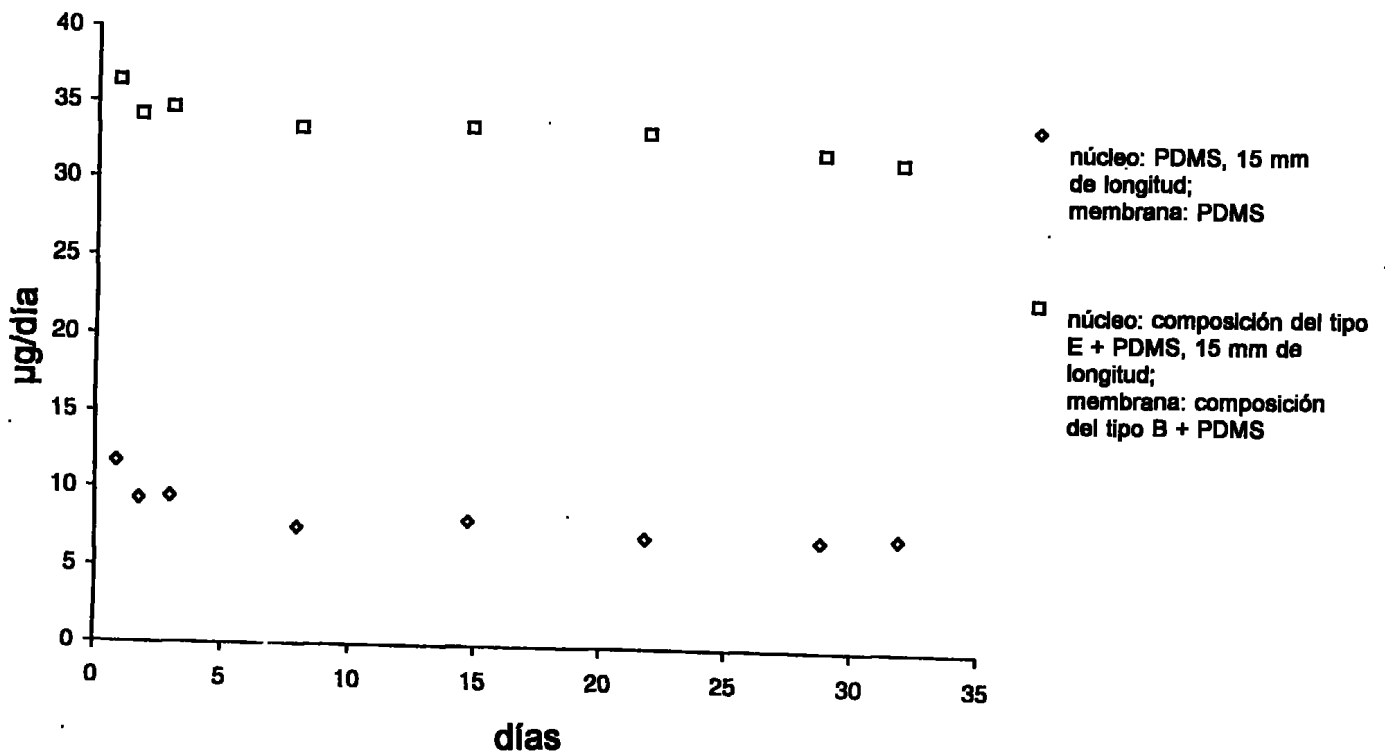
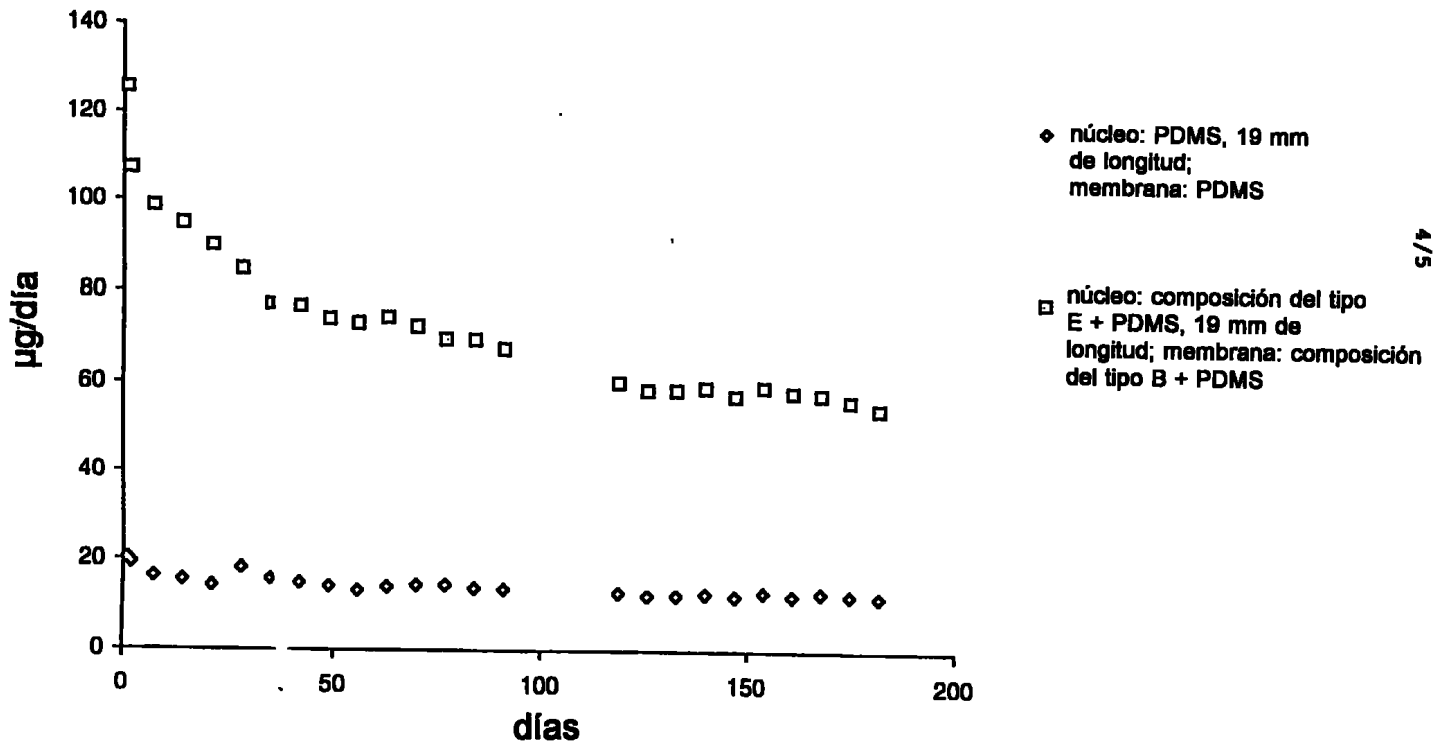
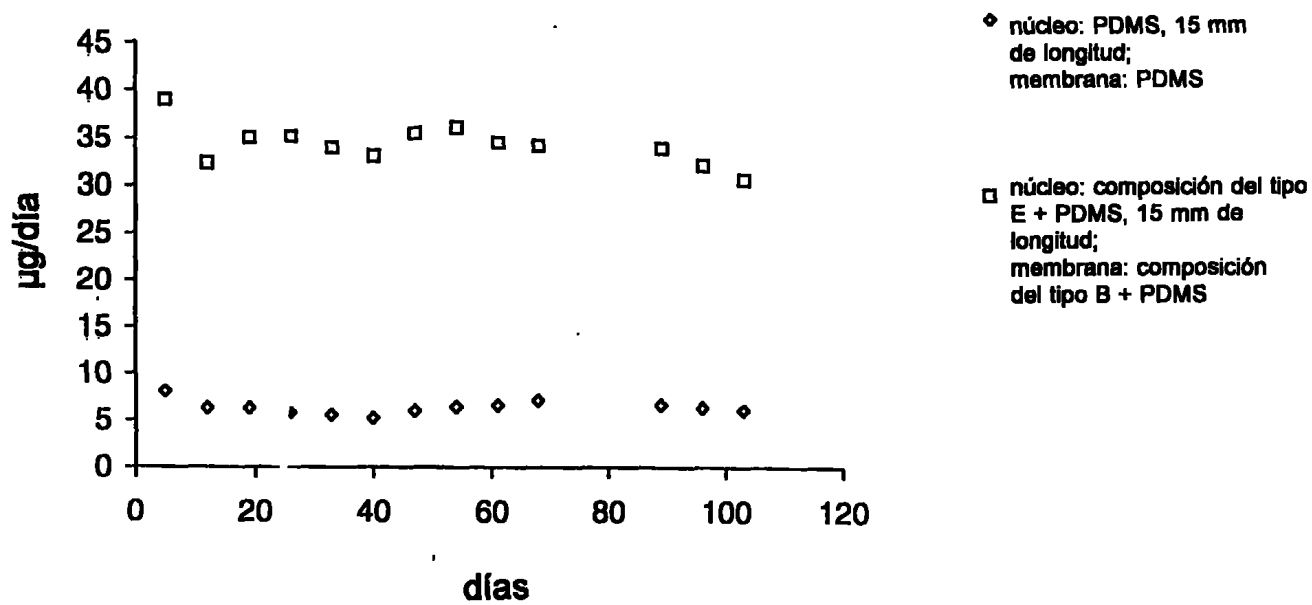


FIGURA 4
VELOCIDAD DE LIBERACION IN VITRO DE IUS (EJEMPLO 14)



70

FIGURA 5
VELOCIDAD DE LIBERACION IN VITRO DE IUS (EJEMPLO 15)



RESUMEN

Esta invención se refiere a un dispositivo para la liberación controlada durante un periodo de tiempo prolongado, de un fármaco que tiene propiedades antiprogestínicas, comprendiendo dicho dispositivo

- un núcleo que comprende dicho fármaco,
- opcionalmente una membrana que encierra dicho núcleo, en el que dicho núcleo y/o membrana están hechos de una

composición de elastómero basado en siloxano que comprende al menos un elastómero y posiblemente un polímero no entrecruzado. El dispositivo está caracterizado porque

- la composición de elastómero comprende grupos poli(óxido de alquileo) y porque los grupos poli(óxido de alquileo)

están presentes en el elastómero o polímero como injertos terminados con alcoxi de unidades de polisiloxano, o como bloques, estando unidos dichos injertos o bloques a las unidades de polisiloxano por enlaces silicio-carbono, o como mezcla de estas formas.

Folios 73 y 74
torjetas

CS

NOTA: Se retiró el folio 72
correspondiente al extracto para
publicación. 2020+6
16-X-2002



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante — 1 []
- Nombre e identificación del Inventor — 1 []
- Título o nombre de la invención — 1 []
- Descripción — 9 []
- Reivindicaciones — 59 []
- Resumen — 1 []
- Comprobante de Pago — 2 []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Fecha: Radicación: 6391712 6391712 Folios: 74
Fecha (P.M.): 2003-11-30 15:53:22
Trámite: C22 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2002 DIVISION DE NEGOS COMERCIALES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



23

70

INFORME DE PROTOCOLO**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIAExpediente 00-91712Fecha: 6 de Marzo del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 24 de septiembre de 1998,
del folio _____ al folio _____ del
libro de Protocolo N° _____, obra el poder
N° 18698 conferido por LEIRAS OY

domiciliado(a) en Turku, Finlandia

_____ al

doctor RAMIRO CASTRO DUQUE

Facultad para desistir Si.

Revisado _____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: Info@sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia