

SISTEMA PARA PROPORCIONAR CONTROL DE LA NATALIDAD

CAMPO

5 La presente descripción se relaciona con un sistema vaginal para prevenir el embarazo comprendido por una progestina, tal como acetato de segesterona, y un estrógeno, tal como etinilestradiol, que se configura para trece ciclos de uso de producto de 28 días.

10

ANTECEDENTES

 El uso de anticonceptivo oral está generalizado en la población femenina. Pero la necesidad de recordar una
15 píldora diaria y el inconveniente de tener que obtener recargas frecuentes pueden reducir el cumplimiento, poniendo en peligro su eficacia.

 El uso de implantes subdérmicos en brazo superior y dispositivos intrauterinos (DIU) como un medio de
20 administración de anticonceptivo se ve como una forma de superar estos inconvenientes ya que permanecen eficaces durante más de un año. Sin embargo, estos dispositivos tienen sus propias desventajas ya que la inserción y eliminación de implantes y los DIU requieren de un profesional médico, tal
25 como un doctor, enfermero o asistente de médico.

Los anillos intravaginales son artículos de forma anular que contienen agentes farmacéuticos (fármacos) que pueden introducirse en la vagina de manera simple sin ayuda médica. Por ejemplo, NuvaRing® se diseñó para usarse durante ciclos de 28 días únicos. NuvaRing® se descarta a los 21 días y un nuevo anillo se inserta al principio del siguiente ciclo de 28 días. Si bien el producto proporciona un mes de anticoncepción sin tener que recordar una píldora diaria, todavía existe la necesidad de recargas de recetas regulares durante el año.

SUMARIO

En un primer aspecto, la presente descripción proporciona un sistema vaginal reusable para prevenir el embarazo que comprende: un cuerpo de anillo de elastómero de silicona, y dos núcleos, los núcleos que contienen, en total, aproximadamente 103 mg de acetato de segesterona, y aproximadamente 17,4 mg de etinilestradiol;

en donde el sistema se configura para liberar un promedio aproximado de 0,15 mg/día de acetato de segesterona y un promedio aproximado de 0,013 mg/día de etinilestradiol, o cantidades bioequivalentes de estos, durante hasta 13 ciclos de 21 días cada uno, y

en donde aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 % del etinilestradiol es recuperable del sistema

después de aproximadamente 18 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa.

En una primera modalidad del primer aspecto, el sistema se configura para liberar un promedio aproximado de 0,15 mg/día de acetato de segesterona y un promedio aproximado de 0,013 mg/día de etinilestradiol, o cantidades bioequivalentes de estos, durante hasta 13 ciclos de 21 días cada uno en la vagina de un sujeto femenino que lo necesite.

En una segunda modalidad del primer aspecto, uno de los dos núcleos contiene acetato de segesterona y el otro contiene acetato de segesterona y etinilestradiol. En una tercera modalidad del primer aspecto, el núcleo que contiene acetato de segesterona y etinilestradiol se cura a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C. En una cuarta modalidad del primer aspecto, el núcleo que contiene acetato de segesterona y etinilestradiol se cura a una humedad relativa de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 %. En una quinta modalidad del primer aspecto, el núcleo que contiene acetato de segesterona y etinilestradiol se envejece durante al menos 30 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo.

En una sexta modalidad del primer aspecto, el elastómero de silicona tiene una relación de hidruro/vinilo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,3:1 antes del curado.

En una séptima modalidad del primer aspecto, el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una concentración de platino de aproximadamente 3 ppm a aproximadamente 10 ppm. En una octava modalidad del primer aspecto, el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una concentración de platino de aproximadamente 4 ppm a aproximadamente 9 ppm. En una novena modalidad del primer aspecto, el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una concentración de platino de aproximadamente 5 ppm a aproximadamente 8 ppm.

En un segundo aspecto, la presente descripción proporciona un sistema vaginal de 13 ciclos de múltiples componentes para prevenir el embarazo, el sistema comprende:

un cuerpo de anillo de elastómero de silicona adaptado para recibir un primer y un segundo núcleo que contiene fármacos, el cuerpo del anillo comprende un elastómero de silicona que tiene una concentración de platino de aproximadamente 3 ppm a aproximadamente 10 ppm;

un primer y segundo núcleo que comprenden, en total, aproximadamente 103 mg de acetato de segesterona y aproximadamente 17,4 mg de etinilestradiol;

en donde el sistema se configura para liberar un promedio aproximado de 0,15 mg/día de acetato de segesterona y un promedio aproximado de

0,013 mg/día de etinilestradiol, o una cantidad bioequivalente de cualquiera de estos o ambos, durante hasta 13 ciclos de 21 días; y en donde aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 % del etinilestradiol es recuperable del sistema después de aproximadamente 18 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa.

En una primera modalidad del segundo aspecto, el sistema se configura para liberar un promedio aproximado de 0,15 mg/día de acetato de segesterona y un promedio aproximado de 0,013 mg/día de etinilestradiol, o cantidades bioequivalentes de estos, durante hasta 13 ciclos de 21 días cada uno en la vagina de un sujeto femenino que lo necesite.

En una segunda modalidad del segundo aspecto, el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una concentración de platino de aproximadamente 4 ppm a aproximadamente 9 ppm. En una tercera modalidad del segundo aspecto, el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una concentración de platino de aproximadamente 5 ppm a aproximadamente 8 ppm.

En una cuarta modalidad del segundo aspecto, el elastómero de silicona tiene una relación de hidruro/vinilo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,3:1 antes del curado.

En una quinta modalidad del segundo aspecto, uno de los dos núcleos contiene acetato de segesterona y el otro

contiene acetato de segesterona y etinilestradiol. En una sexta modalidad del segundo aspecto, el núcleo que contiene acetato de segesterona y etinilestradiol se cura a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 5 90 °C. En una séptima modalidad del segundo aspecto, el núcleo que contiene acetato de segesterona y etinilestradiol se cura a una humedad relativa de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 %. En una octava modalidad del segundo aspecto, el núcleo que contiene acetato de segesterona y 10 etinilestradiol se envejece durante al menos 30 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo.

En un tercer aspecto, la presente descripción proporciona un sistema vaginal de múltiples componentes para prevenir el embarazo, el sistema comprende:

15 un cuerpo de anillo de elastómero de silicona adaptado para recibir un primer y un segundo núcleos que contienen fármacos, el cuerpo del anillo comprende un elastómero de silicona que tiene una relación de hidruro/vinilo de 20 aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,3:1 antes del curado y una concentración de platino de aproximadamente 3 ppm a aproximadamente 10 ppm;

un primer y segundo núcleo que comprenden, en total, aproximadamente 103 mg de acetato de 25 segesterona y aproximadamente 17,4 mg de etinilestradiol;

en donde el sistema se configura para liberar un promedio aproximado de 0,15 mg/día de acetato de segesterona y un promedio aproximado de 0,013 mg/día de etinilestradiol, o una cantidad bioequivalente de cualquiera o ambos, durante hasta 13 ciclos de 21 días; y

en donde no más de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % del etinilestradiol experimenta hidrosililación con hidrosilano sin reaccionar en el cuerpo del anillo después de aproximadamente 18 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa.

En una primera modalidad del tercer aspecto, el sistema se configura para liberar un promedio aproximado de 0,15 mg/día de acetato de segesterona y un promedio aproximado de 0,013 mg/día de etinilestradiol, o cantidades bioequivalentes de estos, durante hasta 13 ciclos de 21 días cada uno en la vagina de un sujeto femenino que lo necesite.

En una segunda modalidad del tercer aspecto, el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una concentración de platino de aproximadamente 4 ppm a aproximadamente 9 ppm. En una tercera modalidad del tercer aspecto, el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una concentración de platino de aproximadamente 5 ppm a aproximadamente 8 ppm.

En una cuarta modalidad del tercer aspecto, uno de los dos núcleos contiene acetato de segesterona y el otro contiene acetato de segesterona y etinilestradiol. En una quinta modalidad del tercer aspecto, el núcleo que contiene acetato de segesterona y etinilestradiol se cura a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C. En una sexta modalidad del tercer aspecto, el núcleo que contiene acetato de segesterona y etinilestradiol se cura a una humedad relativa de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 %. En una séptima modalidad del tercer aspecto, el núcleo que contiene acetato de segesterona y etinilestradiol se envejece durante al menos 30 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo.

En un cuarto aspecto, la presente descripción proporciona un sistema vaginal de 13 ciclos reusable para prevenir el embarazo que comprende: un cuerpo de anillo de elastómero de silicona, y dos núcleos que contienen fármacos, cada núcleo comprende acetato de segesterona, etinilestradiol o una combinación de estos;

el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una dureza A Shore de aproximadamente 25 a aproximadamente 30, una fatiga media paralela a los núcleos de aproximadamente 95 % y una fatiga media perpendicular a los núcleos de aproximadamente 98 %;

en donde el sistema se configura para liberar un promedio aproximado de 0,15 mg/día de acetato de segesterona y un promedio aproximado de 0,013 mg/día de etinilestradiol, o una cantidad bioequivalente de cualquiera o ambos, durante hasta 13 ciclos de 21 días; y en donde aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 % del etinilestradiol es recuperable del sistema después de aproximadamente 18 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa.

En una primera modalidad del cuarto aspecto, el sistema se configura para liberar un promedio aproximado de 0,15 mg/día de acetato de segesterona y un promedio aproximado de 0,013 mg/día de etinilestradiol, o cantidades bioequivalentes de estos, durante hasta 13 ciclos de 21 días cada uno en la vagina de un sujeto femenino que lo necesite.

En una segunda modalidad del cuarto aspecto, el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una fatiga media paralela a los núcleos de aproximadamente 95 %. En una tercera modalidad del cuarto aspecto, el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una fatiga media perpendicular a los núcleos de aproximadamente 98 %.

En una cuarta modalidad del cuarto aspecto, el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una concentración de platino de aproximadamente 3 ppm a aproximadamente 10 ppm. En una quinta modalidad del cuarto

aspecto, el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una concentración de platino de aproximadamente 4 ppm a aproximadamente 9 ppm. En una sexta modalidad del cuarto aspecto, el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una concentración de platino de aproximadamente 5 ppm a aproximadamente 8 ppm.

En una séptima modalidad del cuarto aspecto, el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una relación de hidruro/vinilo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,3:1 antes del curado.

En un quinto aspecto, la presente descripción proporciona un sistema vaginal de 13 ciclos de múltiples componentes para prevenir el embarazo, el sistema comprende:

un cuerpo de anillo de elastómero de silicona que comprende un elastómero de silicona que tiene una relación de hidruro/vinilo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,3:1 antes del curado y una concentración de platino de aproximadamente 3 ppm a aproximadamente 10 ppm;

un primer núcleo que comprende un segundo y tercer elastómeros de silicona, el segundo y tercer elastómeros de silicona impregnados con una primera cantidad de partículas de acetato de segesterona que tienen una distribución de tamaño de partícula: D90 de no más de 10 micrones y un D50 de no más de 5 micrones;

un segundo núcleo que comprende un cuarto elastómero de silicona, el cuarto elastómero de silicona impregnado con una segunda cantidad de partículas de acetato de segesterona y una
5 cantidad de partículas de etinilestradiol, en donde las partículas de etinilestradiol tienen una distribución de tamaño de partícula de 100 % máx. 15 micrones, 99 % máx. 12,5 micrones, 95 % máx. 10 micrones y 40 % máx. menor que o igual
10 que 1,3 micrones;
en donde el segundo, tercer y cuarto elastómeros de silicona contienen en total, aproximadamente 103 mg de acetato de segesterona y aproximadamente 17,4 mg de etinilestradiol;
15 en donde el sistema de anillo se configura para liberar un promedio de 0,15 mg/día de acetato de segesterona y un promedio de 0,013 mg/día de etinilestradiol, o una cantidad bioequivalente de uno o ambos, durante hasta 13 ciclos de 21 días, y
20 en donde no más de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % del etinilestradiol experimenta hidrosililación con el hidrosilano sin reaccionar en el cuerpo del anillo después de aproximadamente 18 meses de almacenamiento a
25 25 °C y 60 % de humedad relativa.

En una primera modalidad del quinto aspecto, el sistema se configura para liberar un promedio aproximado de 0,15 mg/día de acetato de segesterona y un promedio aproximado de 0,013 mg/día de etinilestradiol, o cantidades
5 bioequivalentes de estos, durante hasta 13 ciclos de 21 días cada uno en la vagina de un sujeto femenino que lo necesite.

En una segunda modalidad del quinto aspecto, el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una concentración de platino de aproximadamente 4 ppm a
10 aproximadamente 9 ppm. En una tercera modalidad del quinto aspecto, el cuerpo del anillo de elastómero de silicona tiene una concentración de platino de aproximadamente 5 ppm a aproximadamente 8 ppm.

En una cuarta modalidad del quinto aspecto, al
15 menos 75 % del acetato de segesterona comprende la forma Polimórfica de acetato de segesterona I.

En una quinta modalidad del quinto aspecto, el acetato de segesterona comprende hasta 25 % de forma Polimórfica de acetato de segesterona II.

20 En una sexta modalidad del quinto aspecto, el segundo núcleo se cura a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C. En una séptima modalidad del quinto aspecto, el segundo núcleo se cura a una humedad relativa de aproximadamente 1 % a 2 %. En una octava
25 modalidad del quinto aspecto, el segundo núcleo se envejece

durante al menos 30 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo.

En un sexto aspecto, la presente descripción proporciona un sistema vaginal de 13 ciclos para prevenir el embarazo, el sistema anular comprende:

un cuerpo de anillo de elastómero de silicona; partículas de acetato de segesterona que tienen una distribución de tamaño de partícula: D90, de no más de 10 micrones; D50 de no más de 5 micrones; y un D10 de no menos de 0,6 micrones; partículas de etinilestradiol que tienen una distribución de tamaño de partícula de 100 % máx. 15 micrones, 99 % máx. 12,5 micrones, 95 % máx. 10 micrones y 40 % máx. menor que o igual a 1,3 micrones;

en donde el sistema contiene, en total, aproximadamente 103 mg de acetato de segesterona y aproximadamente 17,4 mg de etinilestradiol.

En una primera modalidad del sexto aspecto, al menos 75 % del acetato de segesterona es la forma Polimórfica de acetato de segesterona I. En una segunda modalidad del sexto aspecto, al menos 95 % del acetato de segesterona es la forma Polimórfica de acetato de segesterona I.

En una tercera modalidad del sexto aspecto, hasta 25 % del acetato de segesterona es la forma Polimórfica de acetato de segesterona II.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS/FIGURAS

Las Figuras 1A y 1B son diagramas del sistema vaginal descrito en la presente descripción.

5 La Figura 2 es una comparación de XRPD del núcleo de etinilestradiol/acetato de segesterona a los patrones históricos de formas Polimórficas de acetato de segesterona I y II.

La Figura 3 es una comparación de XRPD de 10 etinilestradiol a los patrones calculados de etinilestradiol hemihidrato y etinilestradiol anhidro.

La Figura 4 es un esquema de la reacción catalizada por platino que forma el elastómero del cuerpo del anillo.

La Figura 5 es un esquema de la reacción entre 15 etinilestradiol y componentes del elastómero del cuerpo del anillo.

La Figura 6A es un espectro de NMR de estado sólido ^{13}C de 17α -etinil- $^{13}\text{C}_2$ -estradiol (20,21- $^{13}\text{C}_2$ marcado; 99,1 % de enriquecimiento isotópico)

20 La Figura 6B es un espectro de NMR de estado sólido ^{13}C de NuSil™ MED4-4224 (9:1 mezcla de Parte A: Parte B)

La Figura 7A es un espectro de NMR de estado sólido ^{13}C de una muestra de silicona EE- $^{13}\text{C}_2$ antes de la extracción de solvente.

La Figura 7B es un espectro de NMR de estado sólido ^{13}C de una muestra de silicona EE- $^{13}\text{C}_2$ después de la extracción de solvente.

La Figura 8A es un diagrama de los equipos superior e inferior usados para medir la resistencia a la tracción y el alargamiento.

La Figura 8B es un diagrama que muestra orientaciones de medición de tracción paralelas y perpendiculares al núcleo del anillo.

La Figura 8C muestra un anillo cargado para la medición de resistencia a la tracción y alargamiento paralelo a los núcleos de anillo.

La Figura 8D muestra un anillo cargado para la resistencia a la tracción y la medición de alargamiento perpendicular a los núcleos de anillo.

La Figura 9A es un diagrama que muestra orientaciones de medición de compresión paralelas y perpendiculares al núcleo del anillo.

La Figura 9B es un diagrama que muestra la aplicación de sonda de compresión del equipo de compresión.

La Figura 9C es un diagrama que muestra el equipo de compresión inferior.

La Figura 9D es un diagrama que muestra el equipo de compresión inferior que incluye la correa de nailon.

La Figura 9E muestra un anillo cargado para la medición de compresión paralelo a los núcleos de anillo.

La Figura 9F muestra un anillo cargado para la medición de compresión perpendicular a los núcleos de anillo.

La Figura 10A muestra las estructuras de los productos de degradación NES y EE identificados.

5 La Figura 10B muestra las estructuras de los productos de degradación NES y EE identificados.

La Figura 10C muestra las estructuras de los productos de degradación NES y EE identificados.

10 La Figura 10D muestra las estructuras de los productos de degradación NES y EE identificados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto
5 indique de cualquier otra manera.

Como se usa en la presente descripción, el término “o” es una disyunción lógica (es decir, y/o) y no indica una disyunción exclusiva a menos que se indique expresamente tal como con los términos “ya sea”, “a menos
10 que”, “alternativamente” y palabras de efecto similar.

Como se usa en la presente descripción, el término “aproximadamente” se refiere a + 10 % de un valor anotado, a menos que se especifique lo contrario.

El término “bioequivalente” tiene el significado
15 definido en 21 C.F.R. § 320.1(e) y se refiere a la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y el grado en que el ingrediente activo o la porción activa en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se vuelve disponible en el sitio de acción del fármaco cuando
20 se administra a la misma dosis molar en condiciones similares en un estudio diseñado adecuadamente. Cuando existe una diferencia intencional en la velocidad (p. ej., en ciertas formas de dosificación de liberación prolongada), ciertos equivalentes o alternativas farmacéuticas pueden
25 considerarse bioequivalentes si no existe una diferencia

significativa en la medida en que el ingrediente o resto activo de cada producto se encuentre disponible en el sitio de acción del fármaco. Esto se aplica solo si la diferencia en la velocidad en la que el ingrediente o resto activo se vuelve disponible en el sitio de acción del fármaco es intencional y se refleja en el etiquetado propuesto, no es esencial para lograr concentraciones eficaces de fármaco corporal en el uso crónico, y se considera médicamente insignificante para el fármaco. En la práctica, dos productos se consideran bioequivalentes si el intervalo de confianza del 90 % del AUC o $C_{\text{máx}}$ está dentro de 80,00 % a 125,00 %.

El término “compatible”, como se usa en la presente descripción, se refiere a la capacidad de dos o más artículos de composición química diferente para entrar en contacto repetido entre sí durante el curso de un período prolongado, tal como aproximadamente 1 año, sin un efecto perjudicial para ninguna de los artículos que entrarán en contacto entre sí durante el período de tiempo. Los efectos perjudiciales ilustrativos que no se producen cuando dos o más artículos son compatibles incluyen, pero no se limitan a, una reacción química entre los dos o más artículos, un aumento de la fragilidad en uno o más de los artículos, el rasgado de uno o más de los artículos, la expansión o la contracción de uno o más de los artículos, la rotura de uno o más de los artículos, el endurecimiento de uno o más de los artículos, el reblandecimiento de uno o más de los artículos, la erosión

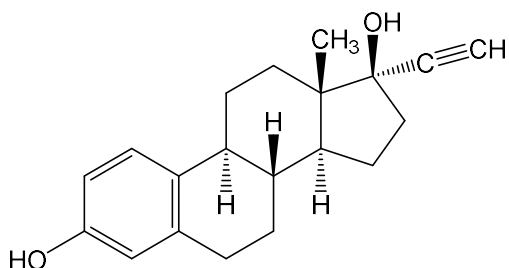
de uno o más de los artículos, y/o la funcionalidad reducida de uno o más de los elementos, tales como un cambio en la velocidad de liberación del fármaco de uno de los elementos.

Como se usa en la presente descripción, la frase
5 “dos horas acumulativas” se refiere a múltiples períodos de tiempo que juntos totalizan 2 horas.

El término “día”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un período de 24 horas.

El término “alargamiento”, como se usa en la
10 presente descripción, es la cantidad de aumento de longitud que ocurre antes de que una sustancia se rompa bajo tensión. El procedimiento usado para medir el alargamiento del anillo vaginal sujeto se describe en el Ejemplo 5 de la presente descripción.

15 “Einilestradiol” y “EE”, como se usan en la presente descripción, se refieren al compuesto con el nombre establecido 19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-ine-3,17-diol, fórmula molecular C₂₀H₂₄O₂, que tiene la estructura:



20

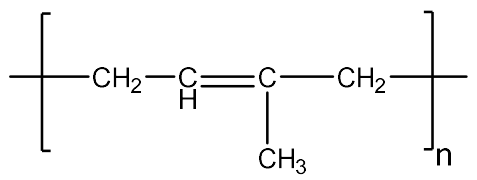
La forma física del compuesto es un polvo cristalino blanco a ligeramente amarillento. El compuesto es prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en alcohol y se disuelve en solución alcalina. En ciertas
5 modalidades, el EE comprende una forma cristalina que funde de aproximadamente 181 °C a aproximadamente 186 °C. En algunas modalidades, el EE comprende una forma cristalina que funde de aproximadamente 141 a aproximadamente 146 °C.

Como se usa en la presente descripción, el
10 término “fatiga” se refiere al debilitamiento de un material causado por cargas aplicadas repetidamente. El procedimiento usado para medir la fatiga del anillo vaginal descrito en esta descripción se describe en el Ejemplo 6 de la presente descripción.

15 Como se usa en la presente descripción, la frase “primer periodo” se refiere a los 21 días que el sistema vaginal descrito en la presente descripción está dentro de la vagina de un sujeto durante un ciclo de uso de producto.

El término “hidrosilación”, como se usa en la
20 presente descripción, se refiere a la adición catalizada de enlaces Si-H a través de enlaces insaturados.

El término “poliisopreno”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un polímero de isopreno, el polímero tiene la estructura:



La frase “ciclo de uso de producto”, como se usa en la presente descripción, se refiere a la cantidad combinada de días del primer período y el segundo período. En una
 5 modalidad de la presente descripción, el ciclo de uso de producto del sistema vaginal descrito en la presente descripción es de 28 días.

El término “humedad relativa”, como se usa en la
 10 presente descripción, se refiere a la cantidad de vapor de agua presente en el aire, expresada como un porcentaje de la cantidad necesaria para la saturación a la misma temperatura.

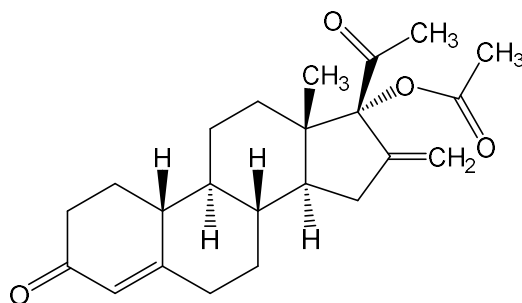
El término “potencial reproductivo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a la capacidad de
 15 una mujer para producir descendencia.

La frase “temperatura ambiente”, como se usa en la presente descripción, se refiere a una temperatura de 15 °C y 30 °C.

Como se usa en la presente descripción, la frase
 20 “segundo periodo” se refiere a los 5-7 días que el sistema vaginal está fuera de la vagina de un sujeto durante un ciclo de uso de producto. El segundo período es un período no superpuesto inmediatamente después del primer período

y es un intervalo “libre de dosis”. Es decir, el sujeto no recibe SA ni EE durante este período.

“Acetato de segesterona”, “SA” y “NES”, como se usan en la presente descripción, se refieren al compuesto con el nombre establecido 16-metilen-17 α -acetoxi-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona, fórmula molecular C₂₃H₃₀O₄, que tiene la estructura:



10

La forma física del compuesto es un polvo blanco, blanco o amarillento. El compuesto es ligeramente soluble en n-hexano, soluble en acetato de etilo y metanol, y libremente soluble en acetona (clasificación USP). El acetato de segesterona se vende con el nombre comercial de NESTORONE®.

El término “sujeto”, como se usa en la presente descripción, se refiere a una mujer humana de potencial reproductivo.

El término “sustancialmente puro”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un polimorfo de un compuesto que es mayor que aproximadamente 90 % puro. Esto significa que el polimorfo no contiene más de

aproximadamente 10 % de cualquier otro compuesto o cualquier otra forma del compuesto.

El término “resistencia a la tracción”, como se usa en la presente descripción, se refiere a la resistencia de una sustancia a la tensión a lo largo, medida en fuerza por unidad de área en sección transversal, por la mayor carga que se tira en la dirección de longitud que una sustancia dada puede apoyarse sin desgarrarse. El procedimiento usado para medir la resistencia a la tracción se describe en el Ejemplo 5 de la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, el término “ráfaga de EE inaceptable” se refiere a una ráfaga de EE mayor que o igual a aproximadamente 0,13 mg (es decir, mayor que o igual a aproximadamente diez veces la cantidad promedio de EE liberada por día por el sistema vaginal).

El término “sistema vaginal”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un dispositivo que se inserta en la vagina y previene el embarazo. En una modalidad de la presente descripción, el sistema vaginal comprende un anillo vaginal. En otra modalidad de la presente descripción, el sistema vaginal comprende un anticonceptivo hormonal combinado (CHC, por sus siglas en inglés) de progestina/estrógeno. En otra modalidad de la presente descripción, el sistema vaginal es un sistema de acetato de segesterona y etinilestradiol.

En modalidades típicas, cada sistema vaginal se envasa individualmente en una bolsa de aluminio. Típicamente, la bolsa consiste en un material laminado que comprende, desde el interior hasta el interior, poliéster, papel de aluminio, y polietileno. Un caso compacto que es inerte al sistema vaginal puede proporcionarse para pacientes para almacenar el sistema.

En algunas modalidades, el sistema vaginal descrito en la presente descripción contiene de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 120 mg de acetato de segesterona (SA). En algunas modalidades, el sistema vaginal descrito en la presente descripción contiene de aproximadamente 95 mg a aproximadamente 115 mg de SA. En algunas modalidades, el sistema vaginal descrito en la presente descripción contiene de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 110 mg de SA. En algunas modalidades, el sistema vaginal descrito en la presente descripción contiene aproximadamente 103 mg de SA. En algunas modalidades, el sistema vaginal descrito en la presente descripción contiene 103 mg de SA.

En algunas modalidades, el sistema vaginal descrito en la presente descripción contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg de etinilestradiol (EE). En algunas modalidades, el sistema vaginal descrito en la presente descripción contiene de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg de EE. En

algunas modalidades, el sistema vaginal descrito en la presente descripción contiene aproximadamente 17,4 mg de EE. En algunas modalidades, el sistema vaginal descrito en la presente descripción contiene 17,4 mg de EE.

5 En algunas modalidades, el sistema vaginal descrito en la presente descripción contiene 103 mg de SA y 17,4 mg de EE. En ciertas modalidades, el sistema puede liberar un promedio aproximado de 0,15 mg/día de SA y 0,013 mg/día de EE en la vagina durante un período de 21
10 días de cada ciclo de uso de producto para hasta 13 ciclos de uso de producto (total de 273 días). Cada ciclo de uso de producto es de 28 días y comprende un primer período de 21 días y un segundo período de 7 días. Típicamente, el sistema vaginal se autoinserta por el sujeto en la vagina
15 durante el primer período y se retira durante el segundo período. El día de la semana cuando el sistema vaginal se inserta por primera vez en el primer período, es decir, el día 1, es el día cambio del sistema vaginal. El día de la semana cuando el sistema vaginal se retira por el comienzo
20 del segundo período, es decir, el día 22, se denomina de la misma manera como el día de cambio del sistema vaginal. Cada sistema vaginal está diseñado para ser usado por hasta 13 ciclos de uso de producto (1 año), antes de desecharse.

 En algunas modalidades, el sistema vaginal
25 descrito en la presente descripción puede liberar un promedio

aproximado de 0,15 mg/día de SA y un promedio aproximado de 0,013 mg/día de EE, o cantidades bioequivalentes de estos.

Aunque el sistema vaginal proporciona SA y EE en las velocidades aproximadas descritas anteriormente, SA y EE pueden difundirse fuera del sistema vaginal con velocidades de liberación que varían con el tiempo. En ciertas modalidades, las velocidades liberación *in vitro* de SA y EE son mayores durante cada 24-48 horas inicial de uso en un ciclo de uso de producto dado, logrando un estado estacionario algo más bajo con el uso continuo durante los días posteriores en cada ciclo de uso de producto. Basado en la cantidad residual de fármaco en sistemas vaginales usados en ensayos clínicos durante 13 ciclos de uso de producto, se libera un total de aproximadamente 41,3 mg de SA y aproximadamente 3,4 mg de EE durante este período. Por lo tanto, aproximadamente el 60 % del SA y aproximadamente el 80 % del EE permanece en el sistema vaginal al final de los 13 ciclos de uso de producto. Por las razones explicadas más adelante en esta descripción, fue sorprendente que se requirió una cantidad proporcional mayor de EE para el sistema vaginal en comparación con el SA.

Estructura del sistema vaginal

En general, el sistema vaginal descrito en la presente descripción es una estructura de tamaño adecuado y forma adecuada para la inserción en la vagina. El sistema

comprende, típicamente, al menos dos partes: un cuerpo de anillo y uno o más núcleos. Los núcleos pueden tener una forma adecuada para contener dentro del anillo. El cuerpo del anillo se prepara, típicamente, a partir de uno o más materiales poliméricos, tales como uno o más elastómeros de silicona, y se adapta, generalmente, para recibir, o coextrudir con al menos un núcleo que contiene un fármaco. El al menos un núcleo que contiene fármacos puede prepararse a partir del mismo o diferentes materiales poliméricos que el cuerpo del anillo. El núcleo puede contener ingredientes activos, tales como EE, SA, o una combinación de estos, disueltos, dispersados (es decir, como un sólido), o disueltos y dispersos a través del al menos un núcleo. Cuando se combina, el cuerpo del anillo y al menos un núcleo proporcionan los ingredientes activos al usuario a través de una velocidad de liberación suficiente para proporcionar un control eficaz del nacimiento durante trece ciclos de uso del producto.

En algunas modalidades, el sistema vaginal de la presente descripción libera un promedio aproximado de 0,15 mg/día de SA y 0,013 mg/día de EE en la vagina durante un período de 21 días de cada ciclo de uso de producto para hasta 13 ciclos de uso de producto (total de 273 días). En algunas modalidades, el sistema libera un promedio aproximado de 0,15 mg/día de SA y 0,013 mg/día de EE en la vagina durante un período de 21 días de cada ciclo

de uso de producto durante hasta 13 ciclos de uso de producto (total de 273 días) y comprende un núcleo. En otras modalidades, el sistema libera un promedio aproximado de 0,15 mg/día de SA y 0,013 mg/día de EE en la vagina durante un período de 21 días de cada ciclo de uso de producto durante hasta 13 ciclos de uso de producto (total de 273 días) y comprende múltiples núcleos. En algunas modalidades, el sistema libera un promedio aproximado de 0,15 mg/día de SA y 0,03 mg/día de EE en la vagina durante un período de 21 días de cada ciclo de uso de producto durante hasta 13 ciclos de uso de producto (total de 273 días) y comprende dos, tres o cuatro núcleos. En determinadas modalidades, el sistema libera un promedio aproximado de 0,15 mg/día de SA y 0,013 mg/día de EE en la vagina durante un período de 21 días de cada ciclo de uso de producto durante hasta 13 ciclos de uso de producto (total de 273 días) y comprende dos núcleos.

Si bien el cuerpo del anillo se puede fabricar sin agentes activos, tales como SA o EE, antes de un primer ciclo de uso de producto, en ciertas modalidades, el cuerpo del anillo puede prepararse de manera tal que incluya SA, EE o ambos además de o en lugar de los núcleos, siempre que el sistema vaginal en su totalidad libere un promedio aproximado de 0,15 mg/día de SA y 0,013 mg/día de EE en la vagina durante un período de 21 días de cada ciclo de uso de producto para hasta 13 ciclos de uso de producto (total de 273 días). Sin

embargo, se entiende que cuando el cuerpo del anillo se fabrica sin agentes activos, ya sea agente activo o ambos agentes activos pueden difundirse desde los núcleos hacia el cuerpo del anillo antes del primer ciclo de uso de producto.

5 En ciertas modalidades, el sistema vaginal de la presente descripción tiene forma de anillo, que tiene un diámetro total (exterior), un diámetro interior y un diámetro en sección transversal. En algunas modalidades, el anillo tiene un diámetro total (exterior) de aproximadamente 40 mm
10 a aproximadamente 70 mm. En otras modalidades, el anillo tiene un diámetro total de aproximadamente 45 mm a aproximadamente 65 mm. En otras modalidades, el anillo de anillo tiene un diámetro total de aproximadamente 50 mm a aproximadamente 60 mm. En otras modalidades, el anillo tiene
15 un diámetro total de aproximadamente 53 mm a aproximadamente 59 mm. En algunas modalidades, el anillo tiene un diámetro total de aproximadamente 56 mm.

 En ciertas modalidades, el anillo tiene un diámetro interior de aproximadamente 25 mm a
20 aproximadamente 55 mm. En otras modalidades, el anillo tiene un diámetro interior de aproximadamente 30 mm a aproximadamente 50 mm. En otras modalidades, el anillo tiene un diámetro interior de aproximadamente 35 mm a aproximadamente 45 mm. En algunas modalidades, el anillo
25 tiene un diámetro interior de aproximadamente 40 mm.

En ciertas modalidades, el sistema vaginal de la presente descripción tiene forma de anillo y tiene un diámetro en sección transversal de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 10 mm. En otras modalidades, el anillo tiene un diámetro en sección transversal de aproximadamente 3,5 mm a aproximadamente 9,5 mm. En otras modalidades, el anillo tiene un diámetro en sección transversal de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 9 mm. En otras modalidades, el anillo tiene un diámetro en sección transversal de aproximadamente 5 a aproximadamente 9 mm. En otras modalidades, el anillo tiene un diámetro en sección transversal de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 mm. En otras modalidades, el anillo tiene un diámetro en sección transversal de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 mm. En otras modalidades, el anillo tiene un diámetro en sección transversal de aproximadamente 8 a aproximadamente 9 mm. En algunas modalidades, el anillo tiene un diámetro en sección transversal de aproximadamente 8,4 mm.

El tamaño del sistema vaginal es un componente importante en el diseño del sistema. A medida que el sistema se inserta en la vagina de una mujer, el sistema vaginal no puede ser demasiado grande ni demasiado pequeño para hacer la inserción y/o recuperación más difícil. De manera similar, el diámetro en sección transversal del sistema vaginal es otro componente de diseño que se puede adaptar para proporcionar un suministro óptimo de fármaco y comodidad de

manera que el sistema no se considere estéticamente “voluminoso” o se detecte dentro de la vagina por la mujer.

El sistema vaginal adopta, típicamente, la forma del cuerpo del anillo de tal manera que, y solo a manera de ejemplo, cuando el cuerpo del anillo está en forma de anillo, el sistema vaginal tiene forma de anillo. Aunque el sistema vaginal puede tener forma de anillo, en algunas modalidades, el sistema vaginal puede ser un torus elíptico u oblongo, un domo bohemán, forma de limón, una “superficie de ocho,” un elipsoide, una superficie de corazón, una esfera, un esferoide o cualquier otra forma adecuada para insertarse en la vagina del sujeto. En algunas modalidades, el sistema vaginal puede ser circular o esférico. En algunas modalidades, el sistema vaginal puede tener la forma de un polígono. En algunas modalidades, el sistema vaginal puede ser rectangular, triangular, hexagonal, pentagonal, romboide, prisma triangular o esférico. Puede seleccionarse o usarse cualquier forma que sea apropiada para la inserción en una vagina para proporcionar máxima comodidad al usuario sin desviarse de las enseñanzas proporcionadas en esta descripción.

Independientemente de su forma, y en ciertas modalidades, el sistema vaginal comprende uno o más canales adaptados para recibir al menos un núcleo. Cuando el cuerpo del anillo comprende más de un núcleo, los canales adaptados para recibir los núcleos pueden estar en lados opuestos del

cuerpo del anillo. En otras modalidades, los canales adaptados para recibir los núcleos están más cerca entre sí. En algunas modalidades, los canales adaptados para recibir los núcleos son adyacentes entre sí dentro del cuerpo del anillo. En algunas modalidades, los canales adaptados para recibir los núcleos colindan entre sí. En algunas modalidades, los canales adaptados para recibir los núcleos están ubicados en la misma mitad del cuerpo del anillo.

La velocidad de liberación del agente o agentes contenidos dentro de los núcleos se ve afectada por la longitud del trayecto que el agente o los agentes deben difundirse a través para salir del sistema al sujeto. Por ejemplo, un trayecto de difusión más corto dentro del cuerpo del anillo puede proporcionar una mayor velocidad de liberación, mientras que un trayecto de difusión más largo puede proporcionar una velocidad de liberación disminuida. Como tal, la cantidad de agente activo o agentes contenidos dentro de los núcleos debe equilibrarse contra la longitud del trayecto de difusión, entre otras consideraciones. En algunas modalidades, los canales adaptados para recibir los núcleos tienen una longitud de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 40 mm. En otras modalidades, los canales adaptados para recibir los núcleos tienen una longitud de aproximadamente 15 mm a aproximadamente 35 mm. En otras modalidades, los canales adaptados para recibir los núcleos tienen una longitud de aproximadamente 20 mm a

aproximadamente 35 mm. En otras modalidades, los canales adaptados para recibir los núcleos tienen una longitud de aproximadamente 25 mm a aproximadamente 30 mm. En otras modalidades, los canales adaptados para recibir los núcleos
5 tienen una longitud de aproximadamente 27 mm.

El canal o canales adaptados para recibir al menos un núcleo pueden ser de cualquier forma adecuada. Por ejemplo, en algunas modalidades, el canal o canales adaptados para recibir los núcleos pueden ser un orificio,
10 tal como una perforación cilíndrica adaptada para recibir un núcleo cilíndrico o esférico de forma adecuada. En otras modalidades, el canal o canales pueden adaptarse para recibir un núcleo o núcleos formados como un prisma rectangular que incluye, por ejemplo, un prisma cuadrado,
15 o un núcleo o núcleos conformados como un cono, un prisma triangular, una pirámide triangular, una pirámide rectangular, un prisma pentagonal, un prisma hexagonal, un prisma heptagonal o cualquier otra forma tridimensional adecuada para fabricar. En algunas modalidades, el canal o
20 canales pueden adaptarse para recibir un núcleo o núcleos que tienen forma de disco. En ciertas modalidades, el canal o los canales pueden adaptarse para recibir un cilíndrico o núcleo con forma de prisma rectangular.

En algunas modalidades, el canal o canales
25 adaptados para recibir al menos un núcleo se adaptan para recibir un núcleo cilíndrico que tiene un diámetro de

aproximadamente 1 mm a aproximadamente 7 mm. En otras modalidades, el canal o canales adaptados para recibir al menos un núcleo se adaptan para recibir un núcleo cilíndrico que tiene un diámetro de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 6 mm. En otras modalidades, el canal o canales adaptados para recibir al menos un núcleo se adaptan para recibir un núcleo cilíndrico que tiene un diámetro de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 5 mm. En otras modalidades, el canal o canales adaptados para recibir al menos un núcleo se adaptan para recibir un núcleo cilíndrico que tiene un diámetro de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 4 mm. En otras modalidades, el canal o canales adaptados para recibir al menos un núcleo se adaptan para recibir un núcleo cilíndrico que tiene un diámetro de aproximadamente 3 mm.

En algunas modalidades, los núcleos se coextruden con los elastómeros del cuerpo del anillo. En otras modalidades, los núcleos pueden extruirse o formarse mediante moldeo por inyección, dejarse curar y los elastómeros corporales de anillo extruirse de una manera para encerrar los núcleos.

En ciertas modalidades, el sistema vaginal de la presente descripción tiene forma de anillo y es de 56 mm en diámetro total y tiene un diámetro en sección transversal de 8,4 mm. En algunas modalidades, contiene dos canales, cada uno de los cuales tiene aproximadamente

3 mm de diámetro y aproximadamente 27 mm de longitud, cada uno de los cuales está adaptado para recibir un núcleo que contiene esteroides de tamaño adecuado y forma. Un ejemplo de tal modalidad se muestra en las Figuras 1A y 1B.

5 Se entiende que en ciertas modalidades, los canales se forman en el anillo en el momento en que se prepara el cuerpo del anillo, ya sea mediante moldeo por inyección o extrusión. En otras modalidades, los canales se forman alrededor de los núcleos durante el moldeo por
10 inyección o extrusión del cuerpo del anillo.

Núcleos

En ciertas modalidades, el sistema vaginal contiene de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mg de
15 SA y de aproximadamente 5 a aproximadamente 35 mg de EE que se distribuyen a través de uno o más núcleos. En ciertas modalidades, el sistema vaginal contiene de aproximadamente 75 a aproximadamente 125 mg de SA y de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg de EE que se
20 distribuyen a través de uno o más núcleos. En ciertas modalidades, el sistema vaginal contiene de aproximadamente 90 a aproximadamente 115 mg de SA y de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg de EE que se distribuyen a través de uno o más núcleos. En algunas
25 modalidades, el sistema vaginal contiene aproximadamente 103 mg de SA y aproximadamente 17,4 mg de EE que se

distribuyen a través de uno o más núcleos. En ciertas modalidades, el sistema vaginal contiene de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mg de SA y de aproximadamente 5 a aproximadamente 35 mg de EE que se

5 distribuyen a través de un único núcleo. En ciertas modalidades, el sistema vaginal contiene de aproximadamente 75 a aproximadamente 125 mg de SA y de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg de EE que se distribuyen a través de un único núcleo. En ciertas

10 modalidades, el sistema vaginal contiene de aproximadamente 90 a aproximadamente 115 mg de SA y de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg de EE que se distribuyen a través de un único núcleo. En algunas modalidades, el sistema vaginal contiene aproximadamente

15 103 mg de SA y aproximadamente 17,4 mg de EE que se distribuyen a través de un único núcleo. En ciertas modalidades, el sistema vaginal contiene de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mg de SA y de aproximadamente 5 a aproximadamente 35 mg de EE que se

20 distribuyen a través de múltiples núcleos. En ciertas modalidades, el sistema vaginal contiene de aproximadamente 75 a aproximadamente 125 mg de SA y de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg de EE que se distribuyen a través de múltiples núcleos. En ciertas

25 modalidades, el sistema vaginal contiene de aproximadamente 90 a aproximadamente 115 mg de SA y de

aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg de EE que se distribuyen a través de múltiples núcleos. En algunas modalidades, el sistema vaginal contiene aproximadamente 103 mg de SA y aproximadamente 17,4 mg de EE que se distribuyen a través de múltiples núcleos. En algunas modalidades, el SA se distribuye a lo largo de un núcleo y el EE se distribuye a través de un núcleo separado. En algunas modalidades, el SA se distribuye a lo largo de un núcleo y el EE se distribuye a través de múltiples núcleos.

En algunas modalidades, el SA se distribuye a través de múltiples núcleos y el EE se distribuye a través de un núcleo separado. En ciertas modalidades, el sistema vaginal contiene de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mg de SA y de aproximadamente 5 a aproximadamente 35 mg de EE que se distribuyen en dos o más núcleos, es decir, cada núcleo en el sistema contiene SA y EE. En ciertas modalidades, el sistema vaginal contiene de aproximadamente 75 a aproximadamente 125 mg de SA y de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg de EE que se distribuyen en dos o más núcleos, es decir, cada núcleo en el sistema contiene SA y EE. En ciertas modalidades, el sistema vaginal contiene de aproximadamente 90 a aproximadamente 115 mg de SA y de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 mg de EE que se distribuyen en dos o más núcleos, es decir, cada núcleo en el sistema contiene SA y EE. En aun otra modalidad, el sistema vaginal contiene

aproximadamente 103 mg de SA y aproximadamente 17,4 mg de EE que se distribuyen cada uno en dos o más núcleos, es decir, cada núcleo en el sistema contiene SA y EE.

En una modalidad particular, el sistema vaginal
5 comprende dos núcleos que contienen colectivamente 103 mg de SA y 17,4 mg de EE. En una de tales modalidades, un núcleo contiene 17,4 mg de EE y una porción de la carga de fármaco SA. El otro núcleo, en esta modalidad, contiene el resto de la carga de fármaco SA. Por supuesto, ambos núcleos
10 pueden contener ambos activos. En algunas modalidades, la carga de fármaco EE está contenida en un primer núcleo y la carga de fármaco SA se divide entre dos o más núcleos.

En algunas modalidades, el sistema vaginal contiene aproximadamente 103 mg de SA distribuido a través
15 de dos núcleos y aproximadamente 17,4 mg de EE distribuidos a través de uno solo de los dos núcleos, de manera tal que un núcleo contiene solo SA, mientras que el otro núcleo contiene SA y EE. En ciertas modalidades, el SA se distribuye entre los dos núcleos en una relación de
20 aproximadamente 90:10 a aproximadamente 10:90. En otras modalidades, el SA se distribuye entre los dos núcleos en una relación de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 20:80. En otras modalidades, el SA se distribuye entre los dos núcleos en una relación de aproximadamente 70:30 a
25 aproximadamente 30:70. En otras modalidades, el SA se distribuye entre los dos núcleos en una relación de

aproximadamente 60:40 a aproximadamente 40:60. En otras modalidades, el SA se distribuye entre los dos núcleos en aproximadamente una relación 50:50. En ciertas modalidades, el SA se distribuye entre los dos núcleos en una relación de aproximadamente 55:45 a aproximadamente 45:55. En algunas modalidades, el SA se distribuye entre los dos núcleos en aproximadamente una relación 55:45.

En modalidades típicas, el EE está presente en un núcleo y está sustancial o completamente ausente del segundo núcleo. Sin embargo, en otras modalidades, el EE se distribuye entre los dos núcleos en una relación de aproximadamente 99:1 a aproximadamente 1:99. En otras modalidades, el EE se distribuye entre los dos núcleos en una relación de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 5:95. En ciertas modalidades, el EE se distribuye entre los dos núcleos en una relación de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 10:90. En otras modalidades, el EE se distribuye entre los dos núcleos en una relación de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 20:80. En otras modalidades, el EE se distribuye entre los dos núcleos en una relación de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 30:70. En otras modalidades, el EE se distribuye entre los dos núcleos en una relación de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 40:60. En otras modalidades, el EE se distribuye entre los dos núcleos en una relación de aproximadamente 50:50.

En algunas modalidades, el sistema vaginal comprende un primer núcleo que contiene de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % de SA en masa. En algunas modalidades, el primer núcleo contiene de aproximadamente 45 % a aproximadamente 55 % de SA en masa. En ciertas modalidades, el primer núcleo contiene aproximadamente 50 % de SA en masa.

En algunas modalidades, el primer núcleo es de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 5 mm de diámetro. En algunas modalidades, el primer núcleo es de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 4 mm de diámetro. En algunas modalidades, el primer núcleo tiene aproximadamente 3 mm de diámetro. En ciertas modalidades, el primer núcleo es de aproximadamente 9 mm a aproximadamente 13 mm de longitud. En ciertas modalidades, el primer núcleo es de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 12 mm de longitud. En algunas modalidades, el primer núcleo tiene aproximadamente 11 mm de longitud.

En algunas modalidades, el sistema vaginal comprende un segundo núcleo que contiene de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 % de SA en masa. En algunas modalidades, el segundo núcleo contiene de aproximadamente 35 % a aproximadamente 45 % de SA en masa. En algunas modalidades, el segundo núcleo contiene aproximadamente 40 % de SA en masa. En algunas modalidades, el segundo núcleo también contiene de aproximadamente 5 % a aproximadamente

20 % de EE en masa. En algunas modalidades, el segundo núcleo contiene de aproximadamente 10 % a aproximadamente 14 % de EE en masa. En algunas modalidades, el segundo núcleo contiene aproximadamente 12 % de EE en masa. En algunas modalidades, el segundo núcleo es de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 5 mm de diámetro. En algunas modalidades, el segundo núcleo es de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 4 mm de diámetro. En algunas modalidades, el segundo núcleo tiene aproximadamente 3 mm de diámetro. En algunas modalidades, el segundo núcleo es de aproximadamente 16 mm a aproximadamente 20 mm de longitud. En algunas modalidades, el segundo núcleo tiene de aproximadamente 17 mm a aproximadamente 19 mm de longitud. En algunas modalidades, el segundo núcleo tiene aproximadamente 18 mm de longitud.

En ciertas modalidades, los núcleos del sistema vaginal comprenden uno o más polímeros. En ciertas modalidades, los núcleos del sistema vaginal comprenden uno o más polímeros seleccionados de un poliestireno, un polímero termoplástico (que incluye, pero no se limita a, poli(metacrilato de metilo), acrilonitrilo butadieno estireno, nailon, ácido poliláctico, polibenimidazol, policarbonato, poliéter sulfona, polioximetileno, polietercetona, polieterimida, polietileno, óxido de polifenileno, sulfuro de polifenileno, polipropileno, poliestireno, cloruro de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, y teflón), y elastómeros (que incluyen,

pero no se limitan a, poliisopreno natural y sintético, polibutadieno, cloropreno, caucho butílico (que incluye derivados halogenados de estos), estireno-butadieno, caucho de nitrilo (que incluye derivados halogenados de estos), cauchos de etileno/propileno (que incluyen ambas mezclas de fusión y mezclas de reactores (copolímeros de bloque) de etileno y propileno), caucho de epiclorhidrina, caucho poliacrílico, un elastómero de silicona, caucho de fluorosilicona, un fluoroelastómero (p. ej., VITON, TECNOFLON, FLUOREL, AFAS, y DAI-EL), un perfluoroelastómero, una amida de bloque de poliéter, etileno vinilacetato ("EVA")). En algunas modalidades, los núcleos comprenden EVA. En algunas modalidades, los núcleos comprenden uno o más elastómeros, en donde los elastómeros son elastómeros de silicona. En algunas modalidades, los núcleos comprenden una mezcla de silicona y otros elastómeros. En algunas modalidades, los núcleos del sistema vaginal comprenden un único elastómero de silicona. En otras modalidades, los núcleos del sistema vaginal están compuestos de múltiples elastómeros de silicona. En algunas modalidades, uno o más de los núcleos comprenden un solo elastómero de silicona y uno o más de los núcleos comprende múltiples elastómeros de silicona.

En algunas modalidades, los elastómeros de silicona comprenden uno o más agentes para aumentar la viscosidad. En algunas modalidades, el uno o más agentes para

aumentar la viscosidad pueden ser tierra de diatomeas, celulosa, talco y/o sílice (p. ej., sílice ahumada o sílice coloidal). En algunas modalidades, el agente para aumentar la viscosidad es tierra de diatomeas.

5 En algunas modalidades, el sistema vaginal descrito en la presente descripción comprende núcleos elastoméricos de silicona de curado por condensación. En algunas modalidades, el sistema vaginal comprende núcleos elastoméricos de silicona de curado adicionales. En
10 algunas modalidades, el sistema vaginal comprende uno o más núcleos elastoméricos de silicona curados por condensación y uno o más núcleos elastoméricos de silicona de curado por condensación.

 En algunas modalidades, el sistema vaginal
15 comprende un primer núcleo que comprende uno o más elastómeros de silicona de curado por condensación. En algunas modalidades, el primer núcleo comprende dos elastómeros de silicona de curado por condensación. En algunas modalidades, uno o ambos elastómeros de silicona
20 de curado por condensación pueden contener uno o más agentes para aumentar su viscosidad. En algunas modalidades, el uno o más agentes para aumentar la viscosidad pueden ser tierra de diatomeas, celulosa, talco y/o sílice (p. ej., sílice ahumada o sílice coloidal). En algunas modalidades, el
25 agente para aumentar la viscosidad es tierra de diatomeas.

En algunas modalidades, el elastómero de silicona de curado por condensación puede ser NuSil™ MED-6381. En ciertas modalidades, este elastómero de silicona de curado por condensación puede prepararse a partir de tres componentes, “Parte A”, “Parte B” y un catalizador de estaño. En algunas modalidades, la Parte A comprende >90 % de dimetilsiloxanos con terminación hidroxilo y dimetilsiliconas (CAS núm. 70131-67-8). En algunas modalidades, la Parte B comprende >90 % de ortosilicato de tetrapropilo (núm. CAS 682-01-9). En ciertas modalidades, el catalizador de estaño puede ser di-n-butilbutoxiestaño, dibutildiacetoxiestaño, dilaurato de dibutilestaño, dimetildineodecanoatetina, dioctildilaaurilestaño, tetrametilestaño, dioctilbis(2-etilhexilmaleato)estaño u octanoato de estaño. En algunas modalidades, el catalizador de estaño es dilaurato de estaño o dilaurato de dibutilestaño.

En ciertas modalidades, el elastómero de silicona de curado por condensación puede ser NuSil™ MED-6382. En ciertas modalidades, este elastómero de silicona de curado por condensación puede prepararse a partir de dos componentes, “Parte A” y un catalizador de estaño. En algunas modalidades, la Parte A comprende siloxanos, siliconas y <1 % de sílice libre de cristalina, ahumada, amorfa (CAS núm. 112945-52-5). En ciertas modalidades, el catalizador de estaño puede ser di-n-butilbutoxiestaño,

dibutildiacetoxiestaño, dilaurato de dibutilestaño, dimetildineodecanoatetina, dioctildilaaurilestaño, tetrametilestaño, dioctilbis(2-etilhexilmaleato)estaño u octanoato de estaño. En algunas modalidades, el catalizador de estaño es dilaurato de estaño o dilaurato de dibutilestaño.

En modalidades adicionales, el elastómero de silicona de curado por condensación puede ser NuSil™ MED-6603 (anteriormente conocido como DDU-4352). En ciertas modalidades, este elastómero de silicona de curado por condensación puede prepararse a partir de dos componentes, “Parte A” y un catalizador de estaño. En algunas modalidades, la Parte A comprende siloxanos y siliconas. En ciertas modalidades, el catalizador de estaño puede ser di-n-butilbutoxiestaño, dibutildiacetoxiestaño, dilaurato de dibutilestaño, dimetildineodecanoatetina, dioctildilaaurilestaño, tetrametilestaño, dioctilbis(2-etilhexilmaleato)estaño u octanoato de estaño. En algunas modalidades, el catalizador de estaño es dilaurato de estaño o dilaurato de dibutilestaño.

En modalidades adicionales, el elastómero de silicona de curado por condensación puede ser MED 3-6603 de NuSil™. En ciertas modalidades, este elastómero de silicona de curado por condensación puede prepararse a partir de tres componentes, “Parte A”, “Parte B” y un catalizador de estaño. En algunas modalidades, la Parte A comprende una cadena

principal de polidimetilsiloxano. En algunas modalidades, la Parte B comprende el agente de reticulación. En ciertas modalidades, el catalizador de estaño puede ser di-n-butilbutoxiestaño, dibutildiacetoxiestaño, dilaurato de dibutilestaño, dimetildineodecanoatetina, dioctildilaurilestaño, tetrametilestaño, dioctilbis(2-etilhexilmaleato)estaño u octanoato de estaño. En algunas modalidades, el catalizador de estaño es dilaurato de estaño o dilaurato de dibutilestaño.

En algunas modalidades, el elastómero de silicona de curado por condensación puede ser NuSil™ MED-6385. En ciertas modalidades, este elastómero de silicona de curado por condensación puede prepararse a partir de dos componentes, "Parte A" y un catalizador de estaño. En algunas modalidades, la Parte A comprende dimetilsiloxanos, dimetilsiliconas (CAS núm. 70131-67-8), 20-25 % de tierra de diatomeas (CAS núm. 68855-54-9), < 5 % de ácido silícico, tetrapropil éster (CAS núm. 682-01-9) y < 1 % de sílice libre cristalina amorfa, ahumada (CAS núm. 112945-52-5). En ciertas modalidades, el catalizador de estaño puede ser di-n-butilbutoxiestaño, dibutildiacetoxiestaño, dilaurato de dibutilestaño, dimetildineodecanoatetina, dioctildilaurilestaño, tetrametilestaño, dioctilbis (2-etilhexilmaleato) estaño o octanoato de estaño. En algunas modalidades, el catalizador de estaño es dilaurato de estaño o dilaurato de dibutilestaño.

En otras modalidades adicionales, el elastómero de silicona de curado por condensación puede ser NuSil™ MED3-6385. En ciertas modalidades, este elastómero de silicona de curado por condensación puede prepararse a partir de tres componentes, “Parte A”, “Parte B” y un catalizador de estaño. En algunas modalidades, la Parte A comprende la cadena principal de polímero de polidimetilsiloxano y tierra de diatomeas. En algunas modalidades, la Parte B comprende el agente de reticulación. En ciertas modalidades, el catalizador de estaño puede ser di-n-butilbutoxiestaño, dibutildiacetoxiestaño, dilaurato de dibutilestaño, dimetildineodecanoatetina, dioctildilaaurilestaño, tetrametilestaño, dioctilbis (2-etilhexilmaleato) estaño u octanoato de estaño. En algunas modalidades, el catalizador de estaño es dilaurato de estaño o dilaurato de dibutilestaño.

Cada uno de estos polímeros está comercialmente disponible y se hace referencia en uno o más archivos maestros de fármacos.

En ciertas modalidades, el primer elastómero de silicona del primer núcleo es NuSil™ MED-6385. En algunas modalidades, el segundo elastómero de silicona del primer núcleo es NuSil™ MED-6603 (anteriormente conocido como DDU-4352). En algunas modalidades, el catalizador de estaño es dilaurato de dibutilestaño.

En ciertas modalidades, el primer núcleo comprende SA homogéneamente disperso o distribuido en un elastómero de silicona que comprende al menos dos elastómeros de silicona de curado por condensación. En ciertas modalidades, el núcleo puede prepararse al combinar el primer elastómero de silicona y el segundo elastómero de silicona, al agregar el SA, y mezclar la mezcla resultante. En ciertas modalidades, el SA puede añadirse en lotes. Después de mezclar suficiente, se puede agregar un agente de curado, y la mezcla resultante se puede mezclar. En algunas modalidades, el agente de curado puede ser un catalizador de estaño. En ciertas modalidades, el catalizador de estaño puede ser di-n-butilbutoxiestaño, dibutildiacetoxiestaño, dilaurato de dibutilestaño, dimetildineodecanoatetina, di-octildilaaurilestaño, tetrametilestaño, dioctilbis (2-etilhexilmaleato) estaño u octanoato de estaño. En algunas modalidades, el catalizador de estaño es dilaurato de estaño o dilaurato de dibutilestaño. En algunas modalidades, el agente de curado puede ser dilaurato de dibutilestaño. En algunas modalidades, el agente de curado es NuSil™ MED-6603 Parte B. En algunas modalidades, la mezcla combinada, también denominada mezcla previa al núcleo, puede conformarse en una cadena y someterse a condiciones de curado.

En ciertas modalidades, la mezcla previa al núcleo puede conformarse en cadenas mediante moldeo por

inyección. En algunas modalidades, la mezcla previa al núcleo puede conformarse en cadenas mediante extrusión. En ciertas modalidades, las cadenas pueden curarse a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 140 °C. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 135 °C. En ciertas modalidades, las cadenas pueden curarse a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 130 °C. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse a una temperatura de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 125 °C. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 120 °C.

En algunas modalidades, la cantidad de tiempo en que se curan las cadenas aumenta con la disminución de la temperatura de curado. En ciertas modalidades, las cadenas pueden curarse durante de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 70 minutos. En ciertas modalidades, las cadenas pueden curarse durante de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 60 minutos. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse durante de aproximadamente 25 minutos a aproximadamente 50 minutos. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 45 minutos. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse durante aproximadamente 30 minutos. En algunas modalidades, las

cadenas pueden curarse durante aproximadamente 45 minutos.
En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse a
aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 30 minutos.
En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse a
5 aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 45 minutos.

En algunas modalidades, el producto curado puede
curarse posteriormente a temperatura ambiente durante al
menos 2 días. En algunas modalidades, el producto curado
puede curarse posteriormente a temperatura ambiente
10 durante al menos 3 días. En algunas modalidades, el
producto curado puede curarse posteriormente a temperatura
ambiente durante al menos 4 días. En algunas modalidades,
el producto curado puede curarse posteriormente a
temperatura ambiente durante al menos 5 días. En algunas
15 modalidades, el producto curado puede curarse
posteriormente a temperatura ambiente durante al menos 6
días. En algunas modalidades, el producto curado puede
curarse posteriormente a temperatura ambiente durante al
menos 7 días. En algunas modalidades, el producto curado
20 se cura posteriormente a temperatura ambiente durante al
menos 8 días. En algunas modalidades, el producto curado
puede curarse posteriormente a temperatura ambiente
durante al menos 9 días. En algunas modalidades, el
producto curado puede curarse posteriormente a temperatura
25 ambiente durante al menos 10 días.

En ciertas modalidades, las cadenas se pueden cortar después de la curado para proporcionar núcleos adecuados para proporcionar las velocidades de liberación de SA y EE deseadas como se describe en la presente descripción.

5 A medida que la longitud y el diámetro del núcleo pueden afectar la velocidad de liberación de los agentes, la cantidad de un agente particular agregado a un núcleo particular debe equilibrarse contra la longitud y el diámetro de ese núcleo para asegurar que se alcancen las velocidades

10 de liberación descritas en la presente descripción. En algunas modalidades, las cadenas pueden cortarse a una longitud de aproximadamente 8 mm a aproximadamente 14 mm. En algunas modalidades, las cadenas pueden cortarse a una longitud de aproximadamente 9 mm a aproximadamente 13 mm. En

15 algunas modalidades, las cadenas pueden cortarse a una longitud de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 12 mm. En algunas modalidades, las cadenas pueden cortarse a una longitud de aproximadamente 11 mm. En algunas modalidades, el peso del primer núcleo puede ser de aproximadamente 70 a

20 aproximadamente 120 mg. En algunas modalidades, el peso del primer núcleo puede ser de aproximadamente 80 a aproximadamente 100 mg. En algunas modalidades, el peso del primer núcleo puede ser de aproximadamente 85 mg a aproximadamente 95 mg. En algunas modalidades, el peso del

25 primer núcleo es de aproximadamente 90 mg.

En ciertas modalidades, el primer núcleo puede
contener de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 75 mg de
SA. En algunas modalidades, el primer núcleo puede contener
de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 65 mg de SA En
5 algunas modalidades, el primer núcleo puede contener de
aproximadamente 40 mg a aproximadamente 50 mg de SA. En
algunas modalidades, el primer núcleo contiene
aproximadamente 45 mg de SA o de 43 mg a 47 mg de SA.

Se ha descubierto que el acetato de segesterona
10 existe en al menos dos formas polimórficas no solvatadas
(forma Polimórfica I y forma Polimórfica II). Las formas
polimórficas I y II pueden obtenerse mediante
cristalización en condiciones conocidas en la técnica (ver
las modificaciones A y B, respectivamente, en la patente
15 de Hungría HU0004967). Los patrones de XRPD para cada forma
polimórfica se muestran en la Figura 2, que compara un
núcleo representativo que contiene tanto EE como SA a los
patrones históricos de cada una de las formas I y II.

En algunas modalidades, el SA usado en el sistema
20 vaginal descrito en la presente descripción puede ser una
forma polimórfica sencilla o sustancialmente pura, tal como
la forma Polimórfica I o la forma Polimórfica II. En algunas
modalidades, sin embargo, el SA usado en el sistema vaginal
descrito en la presente descripción puede comprender una
25 mezcla de formas polimórficas. Por ejemplo, y en algunas
modalidades, la SA puede comprender de aproximadamente 60 %

a aproximadamente 99 % de la forma Polimórfica I, en peso, y el resto es la otra forma polimórfica conocida, SA amorfa, o una combinación de estos. En algunas modalidades, el SA puede comprender de aproximadamente 70 % a aproximadamente 5 99 % de la forma Polimórfica I. En algunas modalidades, el SA puede comprender de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99 % de la forma Polimórfica I. Cada uno de los porcentajes especificados es por ciento en peso.

En algunas modalidades, el SA contenido dentro de 10 cada núcleo del sistema vaginal puede comprender de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 %, en peso, de forma Polimórfica II, y el resto es la otra forma polimórfica conocida, SA amorfa, o una combinación de estos. En algunas modalidades, el SA puede comprender de aproximadamente 1 % a 15 aproximadamente 30 % de forma Polimórfica II. En algunas modalidades, el SA puede comprender de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % de forma Polimórfica II. En algunas modalidades, la SA puede comprender una cantidad detectable de forma Polimórfica II, pero menos de 10 % de forma 20 Polimórfica II. Todos los porcentajes mencionados anteriormente son porcentajes en peso.

Los solicitantes han descubierto, sorprendentemente, que el tamaño de partícula de SA es importante para obtener mezclas de núcleo elastómero, es 25 decir, mezclas de núcleo previo, que son adecuadas para extrusión y moldeo por inyección. Si las partículas de SA

son demasiado grandes, la mezcla de núcleo previo resultante es demasiado blanda y, por lo tanto, no es adecuada para el moldeo por extrusión y/o inyección. Alternativamente, si el tamaño de partícula SA es demasiado pequeño, la mezcla previa
5 al núcleo resultante es demasiado rígida para moldeo por inyección y/o extrusión. El tamaño de partícula también influye en la velocidad a la que el compuesto se solubiliza en el núcleo y, en última instancia, afecta el perfil de liberación del SA del sistema al paciente.

10 En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo del sistema vaginal descrito en la presente descripción puede micronizarse. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener una distribución de tamaño de partícula de tal manera que al
15 menos 95 % de las partículas tengan un tamaño de partícula de aproximadamente 0,1 micrones a aproximadamente 25 micrones, de aproximadamente 0,1 micrones a aproximadamente 24 micrones, de aproximadamente 0,1 micrones a aproximadamente 23 micrones, de
20 aproximadamente 0,1 micrones a aproximadamente 22 micrones, de aproximadamente 0,1 micrones a aproximadamente 21 micrones, o de aproximadamente 0,1 micrones a aproximadamente 20 micrones.

En algunas modalidades, el SA contenido dentro de
25 cada núcleo puede tener una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente el 90 % de las partículas

tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 0,5 micrones a aproximadamente 15 micrones, de aproximadamente 0,5 micrones a aproximadamente 14 micrones, de aproximadamente 0,5 micrones a aproximadamente 13 micrones, de aproximadamente 0,5 micrones a aproximadamente 12 micrones, de aproximadamente 0,5 micrones a aproximadamente 11 micrones, o de aproximadamente 0,5 micrones a aproximadamente 10 micrones.

En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente 50 % de las partículas tengan un tamaño de partícula de aproximadamente 0,5 micrones a aproximadamente 10 micrones, de aproximadamente 0,5 micrones a aproximadamente 9 micrones, de aproximadamente 0,5 micrones a aproximadamente 8 micrones, de aproximadamente 0,5 micrones a aproximadamente 7 micrones, de aproximadamente 0,5 micrones a aproximadamente 6 micrones, o de aproximadamente 0,5 micrones a aproximadamente 5 micrones.

En ciertas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener una distribución de tamaño de partícula de tal manera que no menos del 99 % de las partículas sean menores que 100 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener una distribución de tamaño de partícula de tal manera que no menos del 99 % de las partículas sean menores que

90 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener una distribución de tamaño de partícula de tal manera que no menos del 99 % de las partículas sean menores que 80 micrones. En algunas

5 modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener una distribución de tamaño de partícula de tal manera que no menos del 99 % de las partículas sean menores que 70 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener una distribución de tamaño de

10 partícula de tal manera que no menos del 99 % de las partículas sean menores que 60 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener una distribución de tamaño de partícula de tal manera que no menos del 99 % de las partículas sean menores que

15 50 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener una distribución de tamaño de partícula de tal manera que no menos del 99 % de las partículas sean menores que 40 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede

20 tener una distribución de tamaño de partícula de tal manera que no menos del 99 % de las partículas sean menores que 30 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener una distribución de tamaño de

25 partículas sean menores que 20 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede

tener una distribución de tamaño de partícula de tal manera que no menos del 99 % de las partículas sean menores que 10 micrones.

En ciertas modalidades, el SA contenido dentro de
5 cada núcleo puede tener un D90 menor que o igual a aproximadamente 100 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor que o igual a aproximadamente 90 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede
10 tener un D90 menor que o igual a aproximadamente 80 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor que o igual a aproximadamente 70 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor
15 que o igual a aproximadamente 60 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor que o igual a aproximadamente 50 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor que o igual a
20 aproximadamente 40 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor que o igual a aproximadamente 30 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor que o igual a
25 20 micrones. En ciertas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor que o igual a

aproximadamente 15 micrones. En ciertas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor que o igual a aproximadamente 12 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor que o igual a aproximadamente 10 micrones. En ciertas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor que o igual a aproximadamente 8 micrones. En ciertas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor que o igual a aproximadamente 6 micrones.

En ciertas modalidades, el SA puede tener un D50 menor que o igual a aproximadamente 75 micrones. En ciertas modalidades, el SA puede tener un D50 menor que o igual a aproximadamente 65 micrones. En ciertas modalidades, el SA puede tener un D50 menor que o igual a aproximadamente 55 micrones. En ciertas modalidades, el SA puede tener un D50 menor que o igual a aproximadamente 45 micrones. En ciertas modalidades, el SA puede tener un D50 menor que o igual a aproximadamente 35 micrones. En ciertas modalidades, el SA puede tener un D50 menor que o igual a aproximadamente 25 micrones. En ciertas modalidades, el SA puede tener un D50 menor que o igual a aproximadamente 15 micrones. En algunas modalidades, el SA puede tener un D50 menor que o igual a aproximadamente 10 micrones. En algunas modalidades, el SA puede tener un D50 menor que o igual a aproximadamente 8 micrones. En algunas

modalidades, el SA puede tener un D50 menor que o igual a aproximadamente 5 micrones. En algunas modalidades, el SA puede tener un D50 menor que o igual a aproximadamente 3 micrones. En algunas modalidades, el SA puede tener un
5 D50 menor que o igual a aproximadamente 2 micrones.

En ciertas modalidades, el SA puede tener un D10 mayor que o igual a aproximadamente 50 micrones. En algunas modalidades, el SA puede tener un D10 mayor que o igual a aproximadamente 40 micrones. En algunas modalidades, el SA
10 puede tener un D10 mayor que o igual a aproximadamente 30 micrones. En algunas modalidades, el SA puede tener un D10 mayor que o igual a aproximadamente 20 micrones. En algunas modalidades, el SA puede tener un D10 mayor que o igual a aproximadamente 10 micrones. En algunas modalidades,
15 el SA puede tener un D10 mayor que o igual a aproximadamente 5 micrones. En algunas modalidades, el SA puede tener un D10 mayor que o igual a aproximadamente 3 micrones. En algunas modalidades, el SA puede tener un D10 mayor que o igual que aproximadamente 1 micrón. En algunas modalidades, el SA puede
20 tener un D10 mayor que o igual a aproximadamente 0,6 micrones. En algunas modalidades, el SA puede tener un D10 mayor que o igual a aproximadamente 0,5 micrones. En algunas modalidades, el SA puede tener un D10 mayor que o igual a aproximadamente 0,4 micrones.

25 En ciertas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor o igual a

aproximadamente 80 micrones, un D50 menor que o igual a aproximadamente 45 micrones y un D10 mayor que o igual a aproximadamente 10 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor o
5 igual a aproximadamente 40 micrones, un D50 menor que o igual a aproximadamente 25 micrones y un D10 mayor que o igual a aproximadamente 5 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor o igual a aproximadamente 20 micrones, un D50 menor
10 que o igual a aproximadamente 15 micrones y un D10 mayor que o igual a aproximadamente 1 micrón. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor o igual a aproximadamente 10 micrones, un D50 menor que o igual a aproximadamente 5 micrones y un D10 mayor que
15 o igual a aproximadamente 0,6 micrones. En algunas modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor o igual a aproximadamente 8 micrones, un D50 menor que o igual a aproximadamente 3 micrones y un D10 mayor que o igual a aproximadamente 0,4 micrones. En algunas
20 modalidades, el SA contenido dentro de cada núcleo puede tener un D90 menor o igual a aproximadamente 6 micrones, un D50 menor que o igual a aproximadamente 2 micrones y un D10 mayor que o igual a aproximadamente 0,2 micrones.

En ciertas modalidades, el sistema vaginal
25 comprende un segundo núcleo que comprende SA y EE. En algunas modalidades, el segundo núcleo comprende uno o más

elastómeros de silicona de curado por condensación. En algunas modalidades, el segundo núcleo comprende un único elastómero de silicona curado por condensación. En algunas modalidades, el elastómero de silicona de curado por condensación se selecciona del grupo que consiste en NuSil™ MED-6603 (anteriormente conocido como DDU-4352), NuSil™ MED3-6603, NuSil™ MED-6381, NuSil™ MED-6382, y NuSil™ MED-6385, como se describe en otra parte de la presente descripción. En ciertas modalidades, el segundo núcleo comprende NuSil™ MED-6603 (anteriormente conocido como DDU-4352). Este material está comercialmente disponible.

En ciertas modalidades, el segundo núcleo comprende un único elastómero, SA y EE. En algunas modalidades, el segundo núcleo puede prepararse al mezclar el elastómero y el EE. En algunas modalidades, se agrega SA a la mezcla en lotes. En algunas modalidades, la mezcla resultante que contiene el elastómero, EE y SA puede dividirse en lotes más pequeños antes del tratamiento con un agente de curado. En algunas modalidades, el agente de curado puede ser un catalizador de estaño. En algunas modalidades, el agente de curado puede ser dilaurato de dibutilestaño. En algunas modalidades, el agente de curado es NuSil™ MED-6603 Parte B. En algunas modalidades, la mezcla resultante puede extruirse en cadenas después de la adición del agente de curado.

Los solicitantes han descubierto, sorprendentemente, que la temperatura y la humedad relativa a la cual se cura el segundo núcleo puede ser importante para la velocidad a la cual el EE se libera el Día 1 del primer ciclo de uso del producto. Temperaturas de curado más altas y humedad relativa superior durante el proceso de curado causan una ráfaga de EE inaceptable el Día 1. Este efecto no se observó en el núcleo que contiene solo SA. En ciertas modalidades, las cadenas que contienen EE y SA pueden curarse a una temperatura por debajo de aproximadamente 120 °C. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 115 °C. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 110 °C. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse a una temperatura de aproximadamente 90 °C. En algunas modalidades, el proceso de secado puede tener lugar a una temperatura de aproximadamente 60 °C.

En algunas modalidades, la cantidad de tiempo en que se curan las cadenas aumenta con una disminución de la temperatura de curado. En ciertas modalidades, las cadenas pueden curarse durante de aproximadamente 5 minutos a

aproximadamente 60 minutos. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse durante de aproximadamente 25 minutos a aproximadamente 50 minutos. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse durante 5 aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 45 minutos. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse durante de aproximadamente 30 minutos. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 10 minutos. En algunas modalidades, las 10 cadenas pueden curarse a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 15 a aproximadamente 20 minutos.

En ciertas modalidades, las cadenas pueden curarse a una humedad relativa menor que aproximadamente 5 %. En ciertas modalidades, las cadenas pueden curarse a 15 una humedad relativa menor que aproximadamente 4 %. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse a una humedad relativa menor que aproximadamente 3 %. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse a una humedad relativa menor que aproximadamente 2 %. En algunas 20 modalidades, las cadenas pueden curarse a una humedad relativa de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 %. En algunas modalidades, las cadenas pueden curarse a una humedad relativa de aproximadamente 1,8 %.

En algunas modalidades, el producto curado puede 25 curarse posteriormente a temperatura ambiente durante al menos 2 días. En algunas modalidades, el producto curado

puede curarse posteriormente a temperatura ambiente durante al menos 3 días. En algunas modalidades, el producto curado puede curarse posteriormente a temperatura ambiente durante al menos 4 días. En algunas modalidades, el producto curado puede curarse posteriormente a temperatura ambiente durante al menos 5 días. En algunas modalidades, el producto curado puede curarse posteriormente a temperatura ambiente durante al menos 6 días. En algunas modalidades, el producto curado puede curarse posteriormente a temperatura ambiente durante al menos 7 días. En algunas modalidades, el producto curado puede curarse posteriormente a temperatura ambiente durante al menos 8 días. En algunas modalidades, el producto curado puede curarse posteriormente a temperatura ambiente durante al menos 9 días. En algunas modalidades, el producto curado puede curarse posteriormente a temperatura ambiente durante al menos 10 días.

En algunas modalidades, las cadenas pueden cortarse después del período de curado posterior para proporcionar los núcleos. En algunas modalidades, las cadenas pueden cortarse a una longitud de aproximadamente 15 mm a aproximadamente 21 mm. En algunas modalidades, las cadenas pueden cortarse a una longitud de aproximadamente 16 mm a aproximadamente 20 mm. En algunas modalidades, las cadenas pueden cortarse a una longitud de aproximadamente 17 mm a aproximadamente 19 mm. En algunas modalidades, las

cadenas se cortan a una longitud de aproximadamente 18 mm. En ciertas modalidades, el peso del segundo núcleo puede ser de aproximadamente 115 mg a aproximadamente 175 mg. En ciertas modalidades, el peso del segundo núcleo puede ser de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 165 mg. En algunas modalidades, el peso del segundo núcleo puede ser de aproximadamente 135 mg a aproximadamente 155 mg. En algunas modalidades, el peso del segundo núcleo puede ser de aproximadamente 145 mg.

10 En ciertas modalidades, el segundo núcleo puede contener de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg de SA. En ciertas modalidades, el segundo núcleo puede contener de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 70 mg de SA. En algunas modalidades, el segundo núcleo puede contener de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 60 mg de SA. En algunas modalidades, el segundo núcleo puede contener de aproximadamente 55 mg a aproximadamente 60 mg de SA. En algunas modalidades, el segundo núcleo puede contener aproximadamente 58 mg de SA, o de 56 a 60 mg de SA.

20 En algunas modalidades, el segundo núcleo puede contener de aproximadamente 14 mg a aproximadamente 25 mg de EE. En algunas modalidades, el segundo núcleo puede contener de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg de EE. En algunas modalidades, el segundo núcleo puede contener de aproximadamente 16 mg a aproximadamente 19 mg de EE. En algunas modalidades, el segundo núcleo puede contener de

aproximadamente 15 mg a aproximadamente 18 mg de EE. En algunas modalidades, el segundo núcleo puede contener de aproximadamente 16 mg a aproximadamente 18 mg de EE. En algunas modalidades, el segundo núcleo puede contener
5 aproximadamente 17,4 mg de EE, o de 17,2 a 17,6 mg de EE.

Las formas cristalinas de EE y múltiples hidratos de EE cristalinos se conocen en la literatura (ver, por ejemplo, Pheasant, R., "Polymorphism of 17-Ethinylestradiol", *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72 (9), págs.
10 4303-4304 y Guguta, C. et al., *Cryst. Growth Des.* 2008, 8 (3), págs. 823-831 que se incorporan en su totalidad en la presente descripción como referencia. Una comparación del patrón de XRPD del API EE con respecto a los patrones de XRPD calculados de EE. UU. hemihidrato y EE anhidro se
15 muestra en la Figura 3. En algunas modalidades, el EE contenido dentro del segundo núcleo comprende una o más formas anhidras. En algunas modalidades, el EE contenido dentro del segundo núcleo comprende una o más formas hemihidratadas. En algunas modalidades, el EE contenido
20 dentro del segundo núcleo comprende una mezcla de una o más formas anhidras y una o más formas hemihidratadas. En ciertas modalidades, el EE contenido dentro del segundo núcleo comprende una forma cristalina que se funde de aproximadamente 181 °C a aproximadamente 186 °C. En
25 algunas modalidades, el EE comprende una forma cristalina que funde de aproximadamente 141 a aproximadamente 146 °C.

En otra modalidad adicional, el EE contenido dentro del segundo núcleo comprende una mezcla de una forma cristalina que se funde de aproximadamente 181 °C a aproximadamente 186 °C y una forma cristalina que se funde de aproximadamente 141 a aproximadamente 146 °C, en donde la relación de estas formas cristalinas varía de aproximadamente 99:1 a aproximadamente 1:99, en peso.

Como se analiza en la presente descripción, el tamaño de partícula influye en la velocidad a la que el compuesto solubiliza en el núcleo y, en última instancia, afecta el perfil de liberación del EE desde el sistema al paciente. En algunas modalidades, el EE contenido dentro del segundo núcleo del sistema vaginal puede micronizarse. En algunas modalidades, el EE contenido dentro del segundo núcleo puede tener un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 10 micrones a aproximadamente 20 micrones. En algunas modalidades, el EE contenido dentro del segundo núcleo puede tener un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 11 micrones a aproximadamente 19 micrones. En algunas modalidades, el EE contenido dentro del segundo núcleo puede tener un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 12 micrones a aproximadamente 18 micrones. En algunas modalidades, el EE contenido dentro del segundo núcleo puede tener un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 13 micrones a aproximadamente 17 micrones. En algunas modalidades, el EE contenido dentro del segundo

núcleo puede tener un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 14 micrones a aproximadamente 16 micrones. En algunas modalidades, el EE puede tener un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 15 micrones.

5 En algunas modalidades, el EE puede tener una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente 99 % de las partículas tienen un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 11 micrones a aproximadamente 15 micrones. En algunas modalidades, el EE puede tener una
10 distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente 99 % de las partículas tienen un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 12 micrones a aproximadamente 14 micrones. En algunas modalidades, el EE puede tener una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente
15 99 % de las partículas tienen un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 12 micrones a aproximadamente 13 micrones. En algunas modalidades, el EE puede tener una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente 99 % de las partículas tienen un tamaño de partícula máximo
20 de aproximadamente 12,5 micrones. En algunas modalidades, el EE puede tener una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente 95 % de las partículas tienen un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 8 micrones a aproximadamente 13 micrones. En algunas modalidades, el EE
25 puede tener una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente 95 % de las partículas tienen un tamaño de

partícula máximo de aproximadamente 9 micrones a aproximadamente 12 micrones. En algunas modalidades, el EE puede tener una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente 95 % de las partículas tienen un tamaño de

5 partícula máximo de aproximadamente 9 micrones a aproximadamente 11 micrones. En algunas modalidades, el EE puede tener una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente 95 % de las partículas tienen un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 10,0 micrones. En algunas

10 modalidades, el EE puede tener una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente 50 % de las partículas tienen un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 1 micrón a aproximadamente 4 micrones. En algunas modalidades, el EE puede tener una distribución de tamaño de partícula en

15 donde aproximadamente 50 % de las partículas tienen un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 2 micrones a aproximadamente 4 micrones. En algunas modalidades, el EE puede tener una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente 50 % de las partículas tienen un tamaño de

20 partícula máximo de aproximadamente 3 micrones. En algunas modalidades, el EE puede tener una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente 40 % o menos de las partículas tienen un tamaño de partícula menor o igual a aproximadamente 2 micrones. En algunas modalidades, el EE

25 puede tener una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente 40 % o menos de las partículas tienen un

tamaño de partícula menor o igual que aproximadamente 1,5 micrones. En algunas modalidades, el EE puede tener una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente 40 % o menos de las partículas tienen un tamaño de partícula menor o igual que aproximadamente 1,3 micrones.

Sorprendentemente, se ha descubierto que la edad del segundo núcleo después de ensamblarse en el cuerpo del anillo afecta la ráfaga inicial de EE el Día 1. Por ejemplo, se demostró que los núcleos más nuevos proporcionan una ráfaga de EE inaceptable el Día 1. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 8 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 10 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 12 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 14 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 16 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 18 días antes de

ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 20 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas

5 modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 21 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 22 días antes de

10 ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 23 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos

15 pueden almacenarse durante al menos 24 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 25 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas

20 modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 26 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 27 días antes de

25 ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos

pueden almacenarse durante al menos 28 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 29 días antes de
5 ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 30 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos
10 pueden almacenarse durante al menos 31 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 32 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas
15 modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 33 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 34 días antes de
20 ensamblarse en el cuerpo del anillo. En ciertas modalidades, después del curado, uno o más de los núcleos pueden almacenarse durante al menos 35 días antes de ensamblarse en el cuerpo del anillo.

En ciertas modalidades, la forma de la mezcla
25 previa al núcleo, el corte de los núcleos resultantes y/o el almacenamiento de los núcleos resultantes puede

realizarse a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C. En ciertas modalidades, la forma de la mezcla previa al núcleo, el corte de los núcleos resultantes y/o el almacenamiento de los núcleos resultantes puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C. En ciertas modalidades, la forma de la mezcla previa al núcleo, el corte de los núcleos resultantes y/o el almacenamiento de los núcleos resultantes puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C. En algunas modalidades, la forma de la mezcla previa al núcleo, el corte de los núcleos resultantes y/o el almacenamiento de los núcleos resultantes puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C.

En algunas modalidades, la forma de la mezcla previa al núcleo, el corte de los núcleos resultantes y/o el almacenamiento de los núcleos resultantes puede realizarse a una humedad relativa mayor que o igual a aproximadamente 10 %. En algunas modalidades, la forma de la mezcla previa al núcleo, el corte de los núcleos resultantes y/o el almacenamiento de los núcleos resultantes puede realizarse a una humedad relativa mayor que o igual a aproximadamente 20 %. En algunas modalidades, la forma de la mezcla previa al núcleo, el corte de los núcleos resultantes y/o el almacenamiento de los núcleos resultantes puede realizarse a una humedad relativa mayor

que o igual a aproximadamente 30 %. En algunas modalidades, la forma de la mezcla previa al núcleo, el corte de los núcleos resultantes y/o el almacenamiento de los núcleos resultantes puede realizarse a una humedad relativa mayor
5 que o igual a aproximadamente 40 %.

En algunas modalidades, los núcleos del sistema vaginal descritos en la presente descripción corresponden a las pautas descritas en la US Pharmacopeial Convention, incorporada en la presente descripción como referencia, y
10 en particular USP <905>.

Cuerpo de anillo

El cuerpo del anillo del sistema vaginal comprende, típicamente, uno o más polímeros. En ciertas modalidades, el
15 cuerpo del anillo comprende uno o más polímeros seleccionados de un poliestireno, un polímero termoplástico (que incluye, pero no se limita a, poli(metacrilato de metilo), acrilonitrilo butadieno estireno, nailon, ácido poliláctico, polibenimidazol, policarbonato, poliéter sulfona,
20 polioximetileno, polietercetona, polieterimida, polietileno, óxido de polifenileno, sulfuro de polifenileno, polipropileno, poliestireno, cloruro de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, y teflón), y elastómeros (que incluyen, pero no se limitan a, poliisopreno natural y sintético,
25 polibutadieno, cloropreno, caucho butílico (que incluye derivados halogenados de estos), estireno-butadieno, caucho

de nitrilo (que incluye derivados halogenados de estos),
cauchos de etileno/propileno (que incluyen ambas mezclas de
fusión y mezclas de reactores (copolímeros de bloque) de
etileno y propileno), caucho de epiclorhidrina, caucho
5 poliacrílico, un elastómero de silicona, caucho de
fluorosilicona, un fluoroelastómero (p. ej., VITON,
TECNOFLON, FLUOREL, AFAS, y DAI-EL), un perfluoroelastómero,
una amida de bloque de poliéter, etileno vinilacetato
("EVA")). En algunas modalidades, el cuerpo del anillo
10 comprende EVA. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo
comprende uno o más elastómeros en donde los elastómeros son
elastómeros de silicona. En algunas modalidades, el cuerpo
del anillo comprende una mezcla de silicona y otros
elastómeros. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo
15 comprende un solo elastómero de silicona. En otras
modalidades, el cuerpo del anillo comprende múltiples
elastómeros de silicona. En algunas modalidades, el cuerpo
del anillo comprende un elastómero de silicona curado por
condensación. En otras modalidades, el cuerpo del anillo
20 comprende un elastómero de silicona de curado por adición.

En algunas modalidades, el cuerpo del anillo
comprende un elastómero curado por adición de silicona. Los
sistemas de curado por adición de elastómeros de silicona
incluyen, típicamente, polímeros de silicona terminado en
25 vinilo, un catalizador de platino y un reticulador de cloruro
de sililo. Generalmente, los elastómeros curados por adición

de silicona se suministran como sistemas de dos partes que deben mezclarse íntimamente para iniciar el curado. Dicho esto, y en otras modalidades, los elastómeros de silicona de curado de adición pueden suministrarse premezclados como
5 materiales de partida no polimerizados, con un catalizador separado, o en tres partes de componentes distintos que posteriormente se mezclan en una relación adecuada.

En ciertas modalidades, el cuerpo del anillo comprende un elastómero de silicona de curado por adición
10 de grado médico que tiene una concentración de platino de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 15 ppm. En ciertas modalidades, el cuerpo del anillo comprende un elastómero de silicona de curado por adición de grado médico que tiene una concentración de platino de aproximadamente 2 ppm a
15 aproximadamente 12 ppm. En ciertas modalidades, el cuerpo del anillo comprende un elastómero de silicona de curado por adición de grado médico que tiene una concentración de platino de aproximadamente 2 ppm a aproximadamente 10 ppm. En algunas modalidades, el elastómero de silicona de curado
20 por adición puede ser un elastómero de polisiloxano que comprende aproximadamente 2 ppm a aproximadamente 10 ppm de platino. En algunas modalidades, el elastómero de polisiloxano puede ser un elastómero de diorganopolisiloxano que comprende aproximadamente 2 ppm a
25 aproximadamente 10 ppm de platino. En algunas modalidades, el elastómero de diorganopolisiloxano puede ser un

elastómero de dimetilpolisiloxano que comprende aproximadamente 2 ppm a aproximadamente 10 ppm de platino. Como se discutirá con mayor detalle a continuación, se ha descubierto sorprendentemente que se cree que la
5 concentración de platino en el cuerpo del anillo desempeña una función en el control de la velocidad de liberación de EE en el sistema vaginal. Las concentraciones de platino por encima o por debajo de los rangos especificados pueden conducir a mayores velocidades de secuestro EE, mientras
10 que insuficiente platino puede conducir a la liberación de demasiado EE, y los efectos secundarios concomitantes asociados con demasiado estradiol.

Además de tener la concentración de platino especificada, el elastómero de silicona de curado por
15 adición también puede comprender uno o más agentes de opacidad, uno o más pigmentos, uno o más antidegradantes, uno o más rellenos, o combinaciones de estos.

En ciertas modalidades, el elastómero de silicona de curado por adición que tiene la concentración
20 de platino especificada puede prepararse a partir de dos componentes, "Parte A" y "Parte B". En algunas modalidades, la primera parte (Parte A), contiene polímeros de silicona terminados en vinilo sin curar y un catalizador de platino que actúa como un agente de curado. En algunas modalidades,
25 la segunda parte (Parte B) contiene polímeros de silicona terminados en vinilo sin curar y un reticulante de hidruro.

En ciertas modalidades, la relación de reticulador de hidruro (“hidruro”) con respecto al polímero terminado en vinilo (“vinilo”) dentro de ambas la Parte A y la Parte B es de aproximadamente 1:2 A aproximadamente 5:1. En algunas 5 modalidades, la relación hidruro/vinilo es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 4:1. En algunas modalidades, la relación hidruro/vinilo es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 3:1. En algunas modalidades, la relación hidruro/vinilo es de 10 aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 2:1. En algunas modalidades, la relación hidruro/vinilo es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1,5:1. En algunas modalidades, la relación hidruro/vinilo es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1,3:1. En algunas 15 modalidades, la relación hidruro/vinilo es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1,2:1.

Se ha encontrado que el aumento de la relación de Parte A a Parte B aumenta tanto la resistencia a la tracción como el alargamiento del elastómero curado sin afectar la 20 dureza Shore A. Por consiguiente, las relaciones apropiadas de la Parte A y la Parte B pueden seleccionarse para proporcionar un elastómero que tenga suficiente flexibilidad como para ser fácil de insertar y eliminar, pero que sea lo suficientemente durable para soportar el esfuerzo físico de 25 uso. En ciertas modalidades, el elastómero del cuerpo del anillo puede prepararse mezclando una relación de

aproximadamente 8:1 a aproximadamente 12:1 de la Parte A a la Parte B. En ciertas modalidades, el elastómero de silicona de curado por adición puede prepararse mezclando una relación de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 11:1 de la Parte A a la Parte B. En ciertas modalidades, el elastómero de silicona de curado por adición puede prepararse mezclando una relación de aproximadamente 9,5:1 a aproximadamente 10,5:1 de la Parte A a la Parte B. En ciertas modalidades, el elastómero de silicona de curado por adición puede prepararse mezclando una relación de aproximadamente 10:1 de la Parte A a la Parte B.

En algunas modalidades, el elastómero de silicona de curado por adición que tiene la concentración de platino indicada puede ser NuSil™ MED-4870. NuSil™ MED-4870 puede prepararse al mezclar dos componentes, “Parte A” y “Parte B”. Además de siloxanos y siliconas, la Parte A en esta modalidad puede comprender 30-40 % de trimetilsililsilanamina (CAS núm. 68909-20-6). En esta modalidad, la Parte B puede comprender dimetilsiloxanos y dimetilsiliconas, así como trimetilsililsilanamina al 30-40 % (CAS núm. 689-20-6) y un catalizador de platino.

En algunas modalidades, el elastómero de silicona de curado por adición que tiene una concentración de platino dentro de los rangos especificados puede ser NuSil™ DDU-4320. Al igual que otros elastómeros de silicona de curado por adición, puede prepararse NuSil™ DDU-4320 al mezclar las

relaciones adecuadas de dos componentes, "Parte A" y "Parte B". En esta modalidad, la Parte A puede comprender 40-50 % de dimetilsiloxanos terminados en vinilo y dimetilsiliconas (CAS núm. 68952-0001), 10-20 % de sílice libre de cristales, ahumada, amorfa (CAS núm. 112945-52-5), y <1 % hidroxil- 1 % de dimetil terminado en vinilo y metilvinilsiloxanos y siliconas (CAS núm. 67923-19-7). En algunas modalidades, la Parte B comprende 40-50 % de dimetilsiloxanos terminados en vinilo y dimetilsiliconas (CAS núm. 68952-0001), 30-40 % de sílice modificada con etenildimetilsililoxi- y trimetilsililoxisilano (CAS núm. 68988-89-6), 10-20 % de sílice libre de cristales, ahumada, amorfa (CAS núm. 112945-52-5), <1 % de éster de tetraetilo de ácido silícico (CAS núm. 68988-57-8), <1 % de 1-etinilciclohexanol (CAS núm. 78-27-3), y <1 % de dimetil terminado en hidroxilo y vinilsiloxanos de metilo y siliconas (CAS núm. 67923-19-7).

En algunas modalidades, el elastómero de silicona de curado por adición que tiene una concentración de platino dentro de los rangos especificados puede ser MED 4-4224 (conocido previamente como DDU-4331). Como se mencionó anteriormente, este elastómero de silicona de curado por adición puede prepararse al mezclar las relaciones adecuadas de dos componentes, "Parte A" y "Parte B". En esta modalidad, la Parte A comprende 65-75 % dimetilsiloxanos terminados en mono (grupo vinilo) y dimetilsiliconas (CAS núm. 68952-00-1), 15-20 % sílice libre de cristales,

ahumada, amorfa (CAS núm. 112945-52-5) y <5 % dióxido de titanio (CAS núm. 137463-67-7). En esta modalidad, la Parte B comprende 65-75 % dimetilsiloxanos terminados en mono(grupo vinilo) y dimetilsiliconas (CAS núm. 68952-00-1), 10-15 % siloxanos y siliconas (dimetil y metil) (CAS núm. 68037-59-2) y un catalizador de platino.

En algunas modalidades, el elastómero de silicona es NuSil™ MED 4-4224 (conocido previamente como DDU-4331). En algunas modalidades, además de los componentes indicados anteriormente, el NuSil™ MED 4-4224 comprende uno o más agentes de opacidad. En algunas modalidades, el agente de opacidad es dióxido de titanio. En algunas modalidades, el NuSil™ MED 4-4224 comprende aproximadamente 4 % de TiO₂ en peso.

En algunas modalidades, el cuerpo del anillo puede formarse cuando las partes componentes del elastómero de silicona de curado por adición se mezclan y, después, se moldean en cuerpos de anillo y se someten a condiciones de curado. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo pueden curarse a una temperatura de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 180 °C. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo pueden curarse a una temperatura de aproximadamente 130 °C a aproximadamente 170 °C. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo pueden curarse a una temperatura de aproximadamente 140 °C a aproximadamente 160 °C. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo se curarán a una

temperatura de aproximadamente 145 °C a aproximadamente 155 °C. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo pueden curarse de aproximadamente 20 a aproximadamente 210 segundos. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo pueden curarse de aproximadamente 30 a aproximadamente 200 segundos. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo pueden curarse de aproximadamente 40 a aproximadamente 190 segundos. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo pueden curarse de aproximadamente 50 a aproximadamente 190 segundos. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo pueden curarse de aproximadamente 60 a aproximadamente 180 segundos. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo pueden curarse durante aproximadamente 180 segundos.

En ciertas modalidades, el cuerpo del anillo de elastómero curado tiene una gravedad específica de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo de elastómero curado tiene una gravedad específica de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,4. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo de elastómero curado tiene una gravedad específica de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,3. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo de elastómero curado tiene una gravedad específica de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,25. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo de elastómero curado tiene una gravedad específica de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,20.

En algunas modalidades, el cuerpo del anillo de elastómero curado tiene una gravedad específica de aproximadamente 1,07 a aproximadamente 1,17. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo de elastómero curado tiene una gravedad
5 específica de aproximadamente 1,08 a aproximadamente 1,11.

En ciertas modalidades, los cuerpos de anillo pueden retirarse del molde y dejarse reposar antes de insertar los núcleos. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo pueden reposarse a una temperatura de
10 aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo pueden reposarse a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo pueden reposarse a una temperatura de aproximadamente 15 °C a
15 aproximadamente 30 °C. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo pueden reposarse a una temperatura de aproximadamente 19 °C a aproximadamente 25 °C. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo pueden reposarse durante un período de aproximadamente 10 a aproximadamente 45 días.
20 En algunas modalidades, los cuerpos de anillo pueden reposarse durante un período de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 días. En algunas modalidades, los cuerpos de anillo se reposan durante aproximadamente 30 días.

Como se indica en otra parte de la presente
25 descripción, el cuerpo del anillo contiene uno o más canales adaptados para recibir los núcleos impregnados de activo.

En ciertas modalidades, los canales adaptados para recibir los núcleos pueden crearse dentro de los cuerpos de anillo durante el proceso de moldeo. Alternativamente, también puede usarse cualquier medio adecuado para crear el canal
5 después de completar el proceso de moldeo. Por ejemplo, y en algunas modalidades, los canales pueden prepararse mediante láser o usando un mecanismo de corte adecuado, tal como una cuchilla de metal o agua de alta presión. En algunas modalidades, los canales pueden crearse mediante
10 perforación. En algunas modalidades, los canales pueden crearse por perforación. Puede seleccionarse un mecanismo adecuado para introducir uno o más canales en el cuerpo del anillo dependiendo de la colocación y el tamaño del canal y otros factores. Como se indica en otra parte de la
15 presente descripción, el canal o canales adaptados para recibir los núcleos pueden ser un orificio, tal como una perforación cilíndrica adaptada para recibir un núcleo cilíndrico o esférico de forma adecuada. En otras modalidades, el canal o canales pueden adaptarse para
20 recibir un núcleo o núcleos formados como un prisma rectangular que incluye, por ejemplo, un prisma cuadrado, o un núcleo o núcleos conformados como un cono, un prisma triangular, una pirámide triangular, una pirámide rectangular, un prisma pentagonal, un prisma hexagonal, un
25 prisma heptagonal o cualquier otra forma tridimensional adecuada para fabricar. En algunas modalidades, el canal o

canales pueden adaptarse para recibir un núcleo o núcleos que tienen forma de disco. En ciertas modalidades, el canal o los canales pueden adaptarse para recibir un cilíndrico o núcleo con forma de prisma rectangular.

5 El curado resulta en el endurecimiento del cuerpo del anillo resultante. En ciertas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una media de alargamiento paralelo a los núcleos de entre aproximadamente 350 y aproximadamente 550 %. En algunas modalidades, el cuerpo
10 del anillo curado tiene una media de alargamiento paralelo a los núcleos de entre aproximadamente 375 y aproximadamente 525 %. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene un alargamiento medio paralelo a los núcleos de entre aproximadamente 400 y aproximadamente
15 500 %. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una media de alargamiento paralelo a los núcleos de aproximadamente 418 %. En ciertas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene un alargamiento medio perpendicular a los núcleos de entre aproximadamente 350
20 y aproximadamente 550 %. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene un alargamiento medio perpendicular a los núcleos entre aproximadamente 375 y aproximadamente 525 %. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene un alargamiento medio
25 perpendicular a los núcleos de entre aproximadamente 400 y aproximadamente 500 %. En algunas modalidades, el cuerpo

del anillo curado tiene un alargamiento medio perpendicular a los núcleos de aproximadamente 474 %.

En ciertas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una resistencia a la tracción media paralela a los núcleos de aproximadamente 9000 N/mm² a aproximadamente 10.000 N/mm². En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una resistencia a la tracción media paralela a los núcleos de aproximadamente 9100 N/mm² a aproximadamente 9.750 N/mm². En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una resistencia a la tracción media paralela a los núcleos de aproximadamente 9200 N/mm² a aproximadamente 9.500 N/mm². En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una resistencia a la tracción media paralela a los núcleos de aproximadamente 9300 N/mm² a aproximadamente 9.400 N/mm². En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una media de resistencia a la tracción paralela a los núcleos de aproximadamente 9312 N/mm². En ciertas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una resistencia a la tensión media perpendicular a los núcleos de aproximadamente 10.000 N/mm² a aproximadamente 11.000 N/mm². En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una resistencia a la tensión media perpendicular a los núcleos de aproximadamente 10.100 N/mm² a aproximadamente 10.750 N/mm². En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una resistencia a la tensión media perpendicular a los núcleos de aproximadamente

10.200 N/mm² a aproximadamente 10.500 N/mm². En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una resistencia a la tensión media perpendicular a los núcleos de aproximadamente 10.300 N/mm² a aproximadamente 5 10.400 N/mm². En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una media de resistencia a la tracción perpendicular a los núcleos de aproximadamente 10.369 N/mm².

En ciertas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una fatiga media paralela a los núcleos entre 10 aproximadamente 80 y aproximadamente 110 %. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una fatiga media paralela a los núcleos entre aproximadamente 85 y aproximadamente 105 %. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una fatiga media paralela a los 15 núcleos entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una fatiga media paralela a los núcleos de aproximadamente 95 %. En ciertas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una fatiga media perpendicular a los núcleos entre 20 aproximadamente 80 y aproximadamente 100 %. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una fatiga media perpendicular a los núcleos entre aproximadamente 85 y aproximadamente 100 %. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado tiene una fatiga media perpendicular a 25 los núcleos entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. En algunas modalidades, el cuerpo del anillo curado

tiene una fatiga media perpendicular a los núcleos de aproximadamente 98 %.

En algunas modalidades, el elastómero curado tiene un dureza shore A de aproximadamente 10 a aproximadamente 50. En algunas modalidades, el elastómero curado tiene una dureza shore A de aproximadamente 15 a aproximadamente 45. En algunas modalidades, el elastómero curado tiene una dureza shore A de aproximadamente 20 a aproximadamente 40. En algunas modalidades, el elastómero curado tiene un dureza shore A de aproximadamente 25 a aproximadamente 35. En algunas modalidades, el elastómero curado tiene una dureza shore A de aproximadamente 25 a aproximadamente 30.

Ensamble del sistema vaginal

Dependiendo de la configuración, el sistema vaginal puede completarse al insertar una cantidad apropiada de núcleos adecuadamente envejecidos en canales u otras estructuras dentro del cuerpo del anillo adaptado para recibir el o los núcleos. En algunas modalidades, se pueden agregar uno o más adhesivos médicos adecuados para asegurar los núcleos en el cuerpo del anillo. En algunas modalidades, el adhesivo médico se puede agregar antes de agregar los núcleos. En algunas modalidades, el adhesivo médico puede agregarse después de agregar los núcleos y, en ciertas modalidades, el adhesivo médico puede agregarse antes y después de agregar los núcleos. En ciertas

modalidades, el adhesivo médico puede ser un sistema de curado reticulado de acetoxi(alquiltriacetoxisilano) o alcohol (alcoxi) reticulado de una parte. Estos adhesivos de una parte se curan en presencia de humedad ambiental.

5 En algunas modalidades, el sistema de curado de acetoxi utiliza un catalizador de estaño, mientras que en otras modalidades, el sistema de curado de acetoxi no utiliza un catalizador de estaño. En otras modalidades, el adhesivo médico puede ser un adhesivo de curado por UV (sin

10 solvente). Tales adhesivos son conocidos en la técnica y comprenden un fotoiniciador que inicia la reticulación después de la exposición a radiación UV entre 200 y 500 nm.

Los adhesivos médicos se pueden adquirir de proveedores tales como NuSil y Elkem. En algunas modalidades,

15 el adhesivo médico usado puede ser NuSil™ MED-1134, que comprende 15-25 % trimetilsilanamina (CAS núm. 68909-20-6) y <5 % triacetato de metilsilanotriol (CAS núm. 4253-34-3). En algunas modalidades, los canales pueden sellarse con adhesivo médico adicional. En ciertas modalidades, y en un cuerpo de

20 anillo que contiene dos canales, el anillo se puede ensamblar agregando adhesivo médico a cada canal, al insertar un núcleo, generalmente un núcleo envejecido, en cada canal, y al agregar adhesivo médico adicional a los canales una vez que se agregan los núcleos.

25 En algunas modalidades, el anillo puede ensamblarse a una temperatura de aproximadamente 10 °C a

aproximadamente 35 °C. En algunas modalidades, los montajes de anillo pueden realizarse a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C. En ciertas modalidades, la unidad de anillo puede realizarse a una
5 humedad relativa de aproximadamente 40 % a aproximadamente 95 %. En ciertas modalidades, la unidad de anillo puede realizarse a una humedad relativa de aproximadamente 45 % a aproximadamente 90 %. En algunas modalidades, la unidad de anillo puede realizarse a una humedad relativa de
10 aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %. En algunas modalidades, la unidad de anillo puede realizarse a una humedad relativa de aproximadamente 50 % a aproximadamente 75 %. En algunas modalidades, la unidad de anillo puede realizarse a una humedad relativa de aproximadamente 50 % a
15 aproximadamente 65 %. En algunas modalidades, la unidad de anillo puede realizarse a una humedad relativa de aproximadamente 55 %.

En algunas modalidades, el sistema vaginal puede ensamblarse mediante la extrusión del cuerpo del anillo
20 alrededor de uno o más núcleos.

En algunas modalidades, el sistema vaginal ensamblado puede curarse a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 14 días. En algunas modalidades, el sistema vaginal ensamblado se puede
25 curar a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 días. En algunas

modalidades, el sistema vaginal ensamblado se puede curar durante un período de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 días.

En ciertas modalidades, el sistema vaginal ensamblado tiene un peso total de aproximadamente 6 gramos a aproximadamente 15 gramos. En algunas modalidades, el sistema vaginal ensamblado tiene un peso total de aproximadamente 6 gramos a aproximadamente 10 gramos. En algunas modalidades, el sistema vaginal ensamblado tiene un peso total de aproximadamente 8 gramos a aproximadamente 10 gramos. En algunas modalidades, el sistema vaginal ensamblado tiene un peso total de aproximadamente 9 gramos.

En ciertas modalidades, el sistema vaginal ensamblado puede envasarse en una bolsa. En algunas modalidades, la bolsa comprende aluminio. En algunas modalidades, el anillo puede envasarse a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. En algunas modalidades, el embalaje pueden realizarse a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C. En algunas modalidades, el embalaje puede realizarse a una humedad relativa mayor que o igual a 40 %. En algunas modalidades, el embalaje puede realizarse a una humedad relativa de aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %. En algunas modalidades, el embalaje puede realizarse a una humedad relativa de aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %. En algunas modalidades, el embalaje puede realizarse a una

humedad relativa de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %. En algunas modalidades, el embalaje puede realizarse a una humedad relativa de aproximadamente 55 %.

En otras modalidades, el sistema vaginal embalado puede madurarse a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. En ciertas modalidades, el sistema vaginal embalado puede madurarse a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C. En ciertas modalidades, el tiempo de maduración puede ser de aproximadamente 15 a aproximadamente 60 días. En ciertas modalidades, el tiempo de maduración puede ser de aproximadamente 25 a aproximadamente 40 días. En algunas modalidades, el tiempo de maduración puede ser de aproximadamente 28 a aproximadamente 35 días.

En algunas modalidades, el sistema vaginal descrito en la presente descripción opera cuando el EE y SA se solubilizan parcialmente en los núcleos en los que están contenidos, después se difunden desde los núcleos hacia el cuerpo del anillo y finalmente fuera del cuerpo del anillo y hacia el paciente. El sistema es complejo, ya que la velocidad de solubilización debe controlarse para suministrar la cantidad adecuada de cada agente para cada uno de los trece ciclos de uso del producto de 28 días. Si los agentes son demasiado solubles en cualquiera de los núcleos o el cuerpo del anillo, se libera demasiado agente, y si demasiado poco EE o SA se solubilizan en el núcleo o el cuerpo del anillo,

se liberará una cantidad insuficiente. También es esencial la estabilidad de los anillos durante períodos prolongados de tiempo. Es decir, los sistemas poliméricos elegidos deben ser compatibles con SA y EE, de tal manera que permanezcan disponibles suficientes cantidades de SA y EE en cantidades suficientes para proporcionar la velocidad de liberación deseada de ambos agentes activos sobre trece ciclos de uso del producto, especialmente a medida que el sistema vaginal se expone repetidamente a períodos de veintiún días de calor y humedad una vez colocado en la vagina.

Sorprendentemente, se descubrió que mientras la cantidad de SA recuperable desde el sistema vaginal durante 24 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa permaneció esencialmente constante, la cantidad de EE recuperable del sistema disminuyó de una manera dependiente del tiempo. Esto fue bastante sorprendente ya que no se observó una tendencia similar durante los estudios de estabilidad a largo plazo en los núcleos antes del ensamblaje. De hecho, se descubrió que la cantidad total de EE es recuperable desde el núcleo por extracción aun después de un almacenamiento prolongado.

Sin limitarse a una teoría particular, se cree que el platino dispersado en todo el cuerpo del anillo cataliza una reacción entre el hidrosilano en exceso/sin reaccionar presente en el elastómero de cuerpo del anillo curado y el grupo acetileno terminal en el EE a medida que

se difunde en el cuerpo del anillo durante la maduración del sistema. Como este proceso une el EE al elastómero del cuerpo del anillo, no está disponible para la liberación del anillo, lo que causa una disminución en la cantidad recuperable de EE a lo largo del tiempo. Esto se muestra esquemáticamente en las Figuras 4 y 5. La Figura 4, por ejemplo, muestra el proceso mediante el cual un elastómero de silicona de curado por adición ilustrativo usado para preparar el cuerpo del anillo se forma en condiciones catalíticas. Aunque este proceso está generalmente completo bajo las condiciones descritas en la presente descripción, el elastómero de silicona que resulta de la reacción catalizada por platino resulta en un elastómero que tiene un catalizador de platino dispersado a lo largo, junto con una cantidad de hidrosilanos sin reaccionar presentes en la cadena principal polimérica. Sin desear estar limitados por la teoría, se cree que estos hidrosilanos están dispersos aleatoriamente por todo el cuerpo del anillo, junto con el catalizador de platino, que se dispersa más uniformemente, ya que no se cree que esté vinculado al propio polímero. El EE, algunas de las cuales se disuelven en el núcleo, y algunas de las cuales se disuelven en el núcleo durante la vida del sistema vaginal, migra desde el núcleo a través del cuerpo del anillo. La mayoría de EE migra exitosamente fuera del cuerpo del anillo en la vagina de un sujeto y proporciona

EE durante el transcurso de múltiples ciclos de uso de producto. Sin embargo, un cierto número de moléculas de EE interactúan con el catalizador de platino dispersado por todo el cuerpo del anillo y un hidrosilano, lo que da como
5 resultado la estructura mostrada en la Figura 5.

Para determinar si la cantidad de hidruro residual en el elastómero del cuerpo del anillo contribuyó a este fenómeno, el efecto de la relación hidruro/vinilo del elastómero no curado en la liberación *in vitro* se
10 estudió la liberación de EE el Día 1 a los 6 meses y a los 12 meses. Los resultados mostraron que las relaciones de hidruro/vinilo más altas ($> 1:1$) proporcionaron liberaciones de EE inferiores del Día 1 que relaciones de hidruro/vinilo más bajas ($<1:1$). Sorprendentemente, los
15 solicitantes descubrieron que las relaciones de hidruro/vinilo <1 condujeron a “ráfagas” de EE que proporcionaron inaceptablemente alta liberación el Día 1 a los 6 meses y 12 meses. Alternativamente, las relaciones de hidruro/vinilo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente
20 1,3:1 proporcionaron perfiles aceptables de liberación de EE durante el mismo período de tiempo.

En algunas modalidades, una relación hidruro/vinilo de $<1:1$ proporciona una liberación el Día 1 después de seis meses de almacenamiento a 25 °C y 60 %
25 de humedad relativa de aproximadamente 25 % a aproximadamente 85 % más alta que la liberación del Día 1

antes del almacenamiento. En algunas modalidades, una relación hidruro/vinilo de <1:1 proporciona una liberación el Día 1 después de seis meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa de aproximadamente 25 % a
5 aproximadamente 80 % más alta que la liberación del Día 1 antes del almacenamiento. En algunas modalidades, una relación hidruro/vinilo de <1:1 proporciona una liberación el Día 1 después de seis meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa de aproximadamente 30 % a
10 aproximadamente 75 % más alta que la liberación del Día 1 antes del almacenamiento. En algunas modalidades, una relación hidruro/vinilo de <1:1 proporciona una liberación el Día 1 después de seis meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa de aproximadamente 35 % a
15 aproximadamente 65 % más alta que la liberación del Día 1 antes del almacenamiento. En algunas modalidades, una relación hidruro/vinilo de <1:1 proporciona una liberación el Día 1 después de seis meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa de aproximadamente 35 % a
20 aproximadamente 60 % más alta que la liberación del Día 1 antes del almacenamiento. En algunas modalidades, una relación hidruro/vinilo de <1:1 proporciona una liberación el Día 1 después de seis meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa de aproximadamente 35 % a
25 aproximadamente 55 % más alta que la liberación del Día 1 antes del almacenamiento. En algunas modalidades, una

relación hidruro/vinilo de <1:1 proporciona una liberación el Día 1 después de seis meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa de aproximadamente 35 % a aproximadamente 50 % más alta que la liberación del Día 1
5 antes del almacenamiento. En algunas modalidades, una relación hidruro/vinilo de <1:1 proporciona una liberación el Día 1 después de seis meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa de aproximadamente 40 % a aproximadamente 45 % más alta que la liberación del Día 1
10 antes del almacenamiento.

En algunas modalidades, una relación hidruro/vinilo de >1:1 proporciona una liberación el Día 1 después de seis meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa de aproximadamente 15 % más baja que
15 aproximadamente 25 % más alta que la liberación del Día 1 antes del almacenamiento. En algunas modalidades, una relación hidruro/vinilo de >1:1 proporciona una liberación el Día 1 después de seis meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa de aproximadamente 10 % más baja
20 que aproximadamente 20 % más alta que la liberación del Día 1 antes del almacenamiento. En algunas modalidades, una relación hidruro/vinilo de >1:1 proporciona una liberación el Día 1 después de seis meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa de aproximadamente 5 % más baja
25 que aproximadamente 15 % más alta que la liberación del Día 1 antes del almacenamiento. En algunas modalidades, una

relación hidruro/vinilo de >1:1 proporciona una liberación el Día 1 después de seis meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa de aproximadamente 2 % más baja que aproximadamente 19 % más alta que la liberación del Día 1 antes del almacenamiento. En algunas modalidades, una relación hidruro/vinilo de >1:1 proporciona una liberación el Día 1 después de seis meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % más alta que la liberación del Día 1 antes del almacenamiento. En algunas modalidades, una relación hidruro/vinilo de >1:1 proporciona una liberación el Día 1 después de seis meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % más alta que la liberación del Día 1 antes del almacenamiento. Por lo tanto, e inesperadamente, alguna hidrosilación de EE parece ser necesaria para lograr un perfil de liberación de EE aceptable durante el transcurso de trece ciclos de uso de producto.

Además se ha descubierto, sorprendentemente, que cuando se usa NuSil™ MED 4-4224, una relación 10:1 de componentes de partes A y B debe tener un rango estrecho de relación de hidruro/vinilo para obtener una liberación consistente de EE a lo largo de los trece ciclos de uso de producto. En ciertas modalidades, esta relación hidruro/vinilo puede ser de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 5:1. En algunas modalidades, la relación

hidruro/vinilo es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 4:1. En algunas modalidades, la relación hidruro/vinilo es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 3:1. En algunas modalidades, la relación hidruro/vinilo es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 2:1. En algunas modalidades, la relación hidruro/vinilo es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1,5:1. En algunas modalidades, la relación hidruro/vinilo es de 1:1 a 1,3:1. En algunas modalidades, la relación hidruro/vinilo es de 1:1 a 1,2:1. La relación de hidruro a vinilo puede ajustarse al especificar la cantidad de dimetilsiloxanos terminados en vinilo y dimetilsiliconas en el elastómero previamente curado cuando se realiza el pedido.

Como se analizó anteriormente, hay factores adicionales que contribuyen a la cantidad de EE que se libera del sistema el Día 1 de cada ciclo de uso de producto. El tamaño de partícula del EE influye en la velocidad a la que el compuesto solubiliza en el núcleo y, en última instancia, afecta el perfil de liberación del fármaco del sistema. Además, se descubrió sorprendentemente que la temperatura y la humedad relativa a la que se cura el núcleo que contiene EE afecta la cantidad de EE liberada el Día 1. Las temperaturas de curado de 120 °C proporcionaron cantidades de liberación inaceptablemente excesivas. Los niveles de humedad también causaron efectos impredecibles a medida que ciertas temperaturas de curado

requieren una baja humedad relativa para asegurar una cantidad aceptable de liberación de EE el Día 1.

La combinación del tamaño de partícula, las condiciones en las cuales el núcleo se cura, y la relación hidruro/vinilo en el elastómero del cuerpo del anillo contribuyen a la velocidad de liberación de EE desde el sistema vaginal sobre los trece ciclos de uso del producto y también contribuyen a la estabilidad del sistema durante períodos prolongados de tiempo. Por lo tanto, cada uno de estos factores debe armonizarse para asegurar un perfil de liberación adecuado sobre los trece ciclos de uso del producto y para garantizar la estabilidad adecuada a largo plazo. Una cantidad excesiva de hidruro dentro del elastómero del cuerpo del anillo reduce la cantidad de EE que está disponible en el sistema, particularmente después del almacenamiento a largo plazo. Por el contrario, muy poco hidruro, altas temperaturas de curado y alta humedad durante el curado con núcleo proporcionan ráfagas excesivamente altas de EE el Día 1.

El sistema vaginal descrito en la presente descripción es reusable para trece ciclos de uso de producto y es suficientemente estable durante al menos 18 meses de almacenamiento a 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En ciertas modalidades, aproximadamente 80 a aproximadamente 95 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación se pueden recuperar del sistema después de aproximadamente

6 a aproximadamente 18 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En algunas modalidades, aproximadamente 81 a aproximadamente 94 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación se pueden recuperar del sistema después de aproximadamente 6 a aproximadamente 18 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En algunas modalidades, aproximadamente 82 a aproximadamente 93 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación se pueden recuperar del sistema después de aproximadamente 6 a aproximadamente 18 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En algunas modalidades, aproximadamente 83 a aproximadamente 92 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación se pueden recuperar del sistema después de aproximadamente 6 a aproximadamente 18 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En algunas modalidades, aproximadamente 84 a aproximadamente 91 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación se pueden recuperar del sistema después de aproximadamente 6 a aproximadamente 18 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En algunas modalidades, aproximadamente 85 a aproximadamente 90 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación se pueden recuperar del sistema después de aproximadamente

6 a aproximadamente 18 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa.

En ciertas modalidades, aproximadamente 80 a aproximadamente 90 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación pueden recuperarse del sistema después de aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17 o aproximadamente 18 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En modalidades particulares, aproximadamente 80 a aproximadamente 90 % del EE incorporado en el sistema durante la fabricación puede recuperarse del sistema después de aproximadamente 6, aproximadamente 12 y/o aproximadamente 18 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En algunas modalidades, aproximadamente 80 a aproximadamente 90 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación se pueden recuperar del sistema después de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En algunas modalidades, aproximadamente 80 a aproximadamente 90 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación pueden recuperarse del sistema después de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 meses de

almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En algunas modalidades, aproximadamente 80 a aproximadamente 90 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación se pueden recuperar del sistema

5 después de aproximadamente 6 a aproximadamente 15 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En algunas modalidades, aproximadamente 80 a aproximadamente 90 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación se pueden recuperar del sistema

10 después de aproximadamente 6 a aproximadamente 18 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En algunas modalidades, aproximadamente 80 a aproximadamente 90 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación pueden recuperarse del sistema

15 después de aproximadamente 12 a aproximadamente 15 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En algunas modalidades, aproximadamente 80 a aproximadamente 90 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación se pueden recuperar del sistema

20 después de aproximadamente 12 a aproximadamente 18 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En algunas modalidades, aproximadamente 80 a aproximadamente 90 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación se pueden recuperar del sistema

25 después de aproximadamente 15 a aproximadamente 18 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de

humedad relativa. En otras modalidades adicionales, aproximadamente 80 a aproximadamente 90 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación pueden recuperarse del sistema después de aproximadamente 18 a aproximadamente 24
5 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En aun otras modalidades, aproximadamente 80 a aproximadamente 90 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación se pueden recuperar del sistema después de aproximadamente 24 a aproximadamente
10 30 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. Y aun en otras modalidades, aproximadamente 80 a aproximadamente 90 % de EE incorporado en el sistema durante la fabricación se pueden recuperar del sistema después de aproximadamente 24 a aproximadamente
15 36 meses de almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a 60 % de humedad relativa. En particular, o las modalidades preferidas, después de 18 meses de almacenamiento, se puede recuperar una cantidad suficiente de EE para asegurar la liberación de un promedio aproximado de 0,013 mg/día sobre
20 los trece ciclos de uso de producto.

Aunque se cree que la reacción de EE con hidrosilano sin reaccionar es responsable de la mayoría del EE no recuperado en cualquiera de los períodos de tiempo especificados anteriormente, tanto EE como SA son
25 susceptibles a la degradación durante cualquiera de los períodos de tiempo mencionados anteriormente. Como

resultado, el cuerpo y los núcleos del anillo pueden
contener una cierta cantidad de productos de degradación que
incluyen, pero no se limitan a, 6α -OH-EE, 6β -OH-EE, 6α -OH-
NES, 6β -OH-NES, 17β -estradiol, NES ST-alcohol, NES iso-ST-
5 alcohol, 6,7-didehidro-EE, 9,11-didehidro-EE, estrona, Δ^6 -
NES, Iso-NES, 3-enolacetato-NES, y 3-metoxi-NES. Las
estructuras de estos compuestos se muestran en las Figuras
10A-10D. Dicho esto, y en ciertas modalidades, el porcentaje
total de productos de degradación de EE y SA después de 18
10 meses de almacenamiento es detectable pero no más de 5 %
según se mide mediante HPLC (es decir, porcentaje de área
de cromatografía líquida o "LCAP"). En ciertas modalidades,
el porcentaje total de productos de degradación de EE y SA
después de 18 meses de almacenamiento se detecta, pero no
15 más de 4 LCAP. En algunas modalidades, el porcentaje total
de productos de degradación de EE y SA después de 18 meses
de almacenamiento se detecta, pero no más de 3 LCAP. En
algunas modalidades, el porcentaje total de productos de
degradación de EE y SA después de 18 meses de almacenamiento
20 se detecta, pero no más de 2 LCAP. En algunas modalidades,
el porcentaje total de productos de degradación de EE y SA
después de 18 meses de almacenamiento se detecta, pero no
más de 1 LCAP. El Ejemplo 8 describe el procedimiento para
determinar el porcentaje de productos de degradación.

25 En ciertas modalidades, el porcentaje total de
productos de degradación de EE y SA después de 24 meses de

almacenamiento se detecta, pero no más de 5 LCAP. En ciertas modalidades, el porcentaje total de productos de degradación de EE y SA después de 24 meses de almacenamiento se detecta, pero no más de 4 LCAP. En algunas modalidades, el porcentaje total de productos de degradación de EE y SA después de 24 meses de almacenamiento no es mayor que 3 LCAP. En algunas modalidades, el porcentaje total de productos de degradación de EE y SA después de 24 meses de almacenamiento se detecta, pero no más de 2 LCAP. En algunas modalidades, el porcentaje total de productos de degradación de EE y SA después de 24 meses de almacenamiento se detecta, pero no más de 1 LCAP.

En ciertas modalidades, el porcentaje total de productos de degradación de EE y SA después de 36 meses de almacenamiento se detecta, pero no más de 5 LCAP. En ciertas modalidades, el porcentaje total de productos de degradación de EE y SA después de 36 meses de almacenamiento se detecta, pero no más de 4 LCAP. En algunas modalidades, el porcentaje total de productos de degradación de EE y SA después de 36 meses de almacenamiento se detecta, pero no más de 3 LCAP. En algunas modalidades, el porcentaje total de productos de degradación de EE y SA después de 36 meses de almacenamiento se detecta, pero no más de 2 LCAP. En algunas modalidades, el porcentaje total de productos de degradación de EE y SA después de 36 meses de almacenamiento se detecta, pero no más de 1 LCAP. Las modalidades descritas en la presente descripción minimizan la cantidad de impurezas contenidas

dentro del sistema vaginal después de aproximadamente 18 a aproximadamente 36 meses de almacenamiento.

Además de los diversos aspectos del sistema de anillo vaginal descrito en la presente descripción, los
5 aspectos adicionales del sistema de anillo vaginal se describen en la Patente de los Estados Unidos núm. 16/265.222, cuya totalidad se incorpora en la presente descripción como referencia, que incluye, en particular párrafos [0006], [0007], [0009] - [0016], [0020] - [0025],
10 [0027] - [0038], [0040], [0062] - [0069], y reivindicaciones 1-14 de esta.

El sistema vaginal descrito en la presente descripción se detalla adicionalmente con referencia a los ejemplos que se muestran a continuación. Estos ejemplos se
15 proporcionan con fines de ilustración solamente y las modalidades descritas en la presente descripción no se deben interpretar, de ninguna manera, como limitadas a estos ejemplos. Más bien, las modalidades deben interpretarse para abarcar cualquiera y todas las
20 variaciones que se harán evidentes como resultado de las enseñanzas proporcionadas en la presente descripción.

Ejemplos

Ejemplo 1: Estudios de XRPD

Los patrones de XRPD se recolectaron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD usando un haz incidente de radiación de Cu producido usando una fuente Optix larga, de foco fino. Se usó un espejo multicapa graduado elípticamente para enfocar los rayos X de Cu K α a través de la muestra y sobre el detector. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640e) para verificar la posición observada del pico Si 111 es consistente con la posición certificada por NIST. Las muestras de núcleo se prepararon para análisis mediante el corte en discos delgados usando una cuchilla de rasuradora. Una muestra de la muestra se intercaló entre películas de 3 micrones de espesor y se analizó en geometría de transmisión. Se usó un tope de haz, una extensión corta de antidispersión, un borde de cuchillo antidispersión para minimizar el fondo generado por el aire. Se usaron cortes Soller para el incidente y haces difractados para minimizar la ampliación de divergencia axial. Los patrones de difracción se recolectaron usando un detector sensible a la posición de escaneo (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra y el software Data Collector v. 2.2b. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se muestran por encima de la imagen en la sección de datos de este informe que incluye el corte de divergencia (DS) antes del espejo. Los patrones de XRPD se obtuvieron en el rango $2\theta \sim 7^{\circ}$ – 26° .

Las Figuras etiquetadas “Image por PatternMatch v3.0.4” se generaron usando un software no validado.

Ejemplo 2: Fabricación de muestras de elastómero de
silicona EE-¹³C₂ para estudios de NMR

5

MED4-4224 (conocida previamente como DDU-4331) fue suministrada por NuSil™ Technology LLC (Carpininteria, CA, EE. UU.). 17 α -etinil-¹³C₂-estradiol no micronizado (20,21-¹³C₂ etiquetado; 99,1 % de enriquecimiento isotópico) (EE-¹³C₂) se
10 adquirió de Cambridge Isotope Laboratories, Inc. (Andover, MA, EE. UU.). La reducción del tamaño de partícula de EE-¹³C₂ se logró mediante molienda manual en un mortero y maja.

Se prepararon mezclas de elastómero de silicona sin EE mezclando íntimamente la Parte A y la Parte B (9:1)
15 en un DAC150 FVK-Z Speedmixer™ (3000 rpm, 30 s). Las mezclas de elastómero de silicona cargadas con EE-¹³C₂ (2 % p/p) se prepararon similarmente, excepto con mezclado prolongado a 3000 rpm durante 60 segundos para lograr una dispersión del polvo de fármaco en el elastómero de silicona. La mezcla de
20 elastómero se vertió sobre placas de vidrio equipadas con un forro de liberación de acetato de celulosa y espaciadores de 1 mm. Después del vertido, se fijó un segundo revestimiento de liberación de acetato y una placa de vidrio en la parte superior y la mezcla se comprimió para formar
25 películas viscosas delgadas. Las muestras de elastómero de silicona no medicadas se curaron en un horno a 150 °C durante

10 min. A pesar de los ajustes a las condiciones de curado (temperatura final 130 °C durante >20 h), las muestras de silicona cargadas con EE- $^{13}\text{C}_2$ solamente curadas parcialmente para formar materiales de consistencia tipo goma debido a la inhibición de EE de la reacción de curado.

Ejemplo 3: Extracción de solvente de EE a partir de muestras de elastómero de silicona de EE- $^{13}\text{C}_2$ curadas

Para aumentar la sensibilidad de detección para cualquier EE unido usando NMR de estado sólido ^{13}C , la fracción de EE no unido se extrajo de la muestra de elastómero de silicona. Las muestras de elastómero se colocaron en frascos de vidrio etiquetados individualmente. Se agregó CDCl_3 o acetona (10-40 ml, dependiendo de la carga de EE) a cada frasco de extracción. Los frascos se sellaron y almacenaron a temperatura ambiente durante 24 horas con agitación manual periódica. Este protocolo de extracción se repitió tres veces usando volúmenes frescos de solvente para asegurar la extracción completa del EE no unido. Las muestras de elastómero se retiraron del solvente y se secaron durante la noche mediante evaporación de solvente en preparación para el análisis de NMR en estado sólido ^{13}C .

Ejemplo 4: Espectros de NMR de muestras de elastómero de silicona que contienen EE- $^{13}\text{C}_2$

25

La Figura 7A muestra el espectro de NMR de estado sólido ^{13}C para una muestra de silicona EE- $^{13}\text{C}_2$ antes de la extracción de solvente. Los cambios químicos asociados con los grupos etinilo etiquetados con ^{13}C son visibles a 75 y 87 ppm. Se observa un segundo conjunto de señales intensas a 125 y 153 ppm. Estas señales a 125 y 153 ppm no se observan en el EE- $^{13}\text{C}_2$ o los espectros de referencia de elastómero (Figuras 6A y 6B, respectivamente) y se atribuyen a los carbonos de vinileno recién formados producidos a partir de la reacción de hidrosilación entre los grupos etinilo del EE- $^{13}\text{C}_2$ y los grupos hidrosilano dentro del elastómero de silicona (Figura 4). El análisis del EE- $^{13}\text{C}_2$ más material elastómero después de la extracción de acetona mostró que las señales de etinilo (75 y 87 ppm) asociadas con el EE- $^{13}\text{C}_2$ no unido ya no eran visibles en la muestra posterior a la extracción (Figura 7B), lo que confirma que la fracción de EE- $^{13}\text{C}_2$ no unido se eliminó exitosamente mediante extracción por solvente. Más interesantemente, las nuevas señales de vinileno a 125 y 153 ppm todavía se observaron y no mostraron reducción de intensidad cuando se compararon con la muestra no extraída (Figura 7A), lo que indica claramente que no pudieron eliminarse del elastómero de silicona mediante extracción por solvente y, por lo tanto, deben atribuirse a EE unido. Por lo tanto, las Figuras 7A y 7B proporcionan evidencia directa para la formación del enlace covalente

irreversible entre los grupos etinilo de $\text{EE-}^{13}\text{C}_2$ y los grupos hidrosilano del elastómero de silicona de curado por adición.

Ejemplo 5: Prueba de resistencia a la tracción y alargamiento

5

La prueba de resistencia a la tracción y el alargamiento se realizó en un analizador de textura Stable Micro Systems TA.XTPlus calibrado equipado con un equipo de tracción TEXTURE1-1 (Figura 8A) usando un programa de software Texture Exponent 32 y una celda de carga de 50 kg (PL/CEL5). Los parámetros del instrumento usados para la prueba de resistencia a la tracción se muestran en la Tabla 1.

15 Tabla 1: Configuraciones del instrumento para el análisis de resistencia a la tracción y alargamiento

Parámetros	Configuraciones
Configuraciones de T.A.	Ciclo hasta el conteo (Distancia)
Modo de prueba	Tracción
Celda de carga	50 kg
Velocidad de prueba	8,5 mm/s
Modo objetivo	Distancia
Distancia	400 mm
Tipo de disparador	Auto (fuerza)
Fuerza del disparador	10 g
Número de mediciones por anillo	1
Número de muestras (anillos)	10
Temperatura	Ambiente

Los cuerpos de anillo que no contenían núcleos se equilibraron a temperatura ambiente antes de la prueba. El diámetro de la sección transversal y el diámetro interno de 10 anillos se midieron con fines de cálculo.

5 Diez anillos se midieron paralelos a los canales del núcleo, a lo largo de la línea de 0° y diez anillos adicionales se midieron perpendicular a los canales del núcleo, a lo largo de la línea de 90° (Figura 8B). Se inició el instrumento y se montó una celda de carga de
10 50 kg en el instrumento de acuerdo con el procedimiento descrito en el manual de instrucciones del instrumento, asegurándose de que se usen tornillos correctos para unir el soporte del equipo negro al instrumento. Los tornillos tenían al menos 30 mm de largo y se colocaron completamente
15 en los orificios avellanados en el soporte del equipo (Figura 8C). Se realizó una calibración de fuerza y/o control diario de acuerdo con los procedimientos descritos en el manual de instrucciones. El equipo superior se bajó a una posición justo por encima de la plataforma inferior,
20 asegurándose de que la plataforma superior e inferior estuvieran alineadas. La calibración de la altura se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el manual de instrucciones del instrumento.

Para las mediciones paralelas a los núcleos, se
25 colocó un solo anillo en el equipo superior e inferior de acuerdo con las instrucciones de la máquina, con la

abertura del canal que apunta hacia arriba. Una abertura de canal fue visible en cada lado del equipo superior (Figura 8C). La medición se realizó de acuerdo con las instrucciones del instrumento y el proceso se repitió en
5 los nueve anillos restantes.

Para las mediciones perpendiculares a los núcleos, un solo anillo se colocó en el equipo superior e inferior de acuerdo con las instrucciones de la máquina, con la abertura del canal que apunta hacia afuera, hacia
10 el operador. Ambas aberturas de canal fueron visibles en la configuración (Figura 8D). La medición se realizó de acuerdo con las instrucciones del instrumento y el proceso se repitió en los nueve anillos restantes.

La resistencia a la tracción, σ , se calculó para
15 cada anillo de acuerdo con la fórmula:

$$\sigma = (F \times 4) \div (2 \times \pi \times d^2)$$

en donde F es la fuerza de rotura (N) y d es el diámetro en
20 sección transversal promedio del cuerpo del anillo (mm) medido para 10 anillos.

La circunferencia interna del anillo, C_{int} (nm) se calculó de acuerdo con la fórmula:

25

$$C_{int} = d_i \times \pi$$

en donde d_i es el diámetro interno promedio del anillo (mm) medido de 10 anillos como se describe en la presente descripción.

El alargamiento a la rotura, E , se calcula para
5 cada anillo de acuerdo con:

$$E = (2l + 2r + C_{roll} - C_{int}) \div C_{int} \times 100$$

en donde:

10 l es la distancia final entre el equipo superior
e inferior (mm);

r es la distancia entre el centro de los rodillos
en la calibración de altura (15 mm);

C_{roll} es la circunferencia de los rodillos
15 (47 mm); y

C_{int} es la circunferencia interna del anillo (mm).

Los resultados de la prueba de resistencia a la
tracción se muestran en la Tabla 2. Los resultados de los
estudios de alargamiento se muestran en la Tabla 3.

20 Tabla 2: Resultados de la prueba de resistencia a la
tracción

Núm. de anillo	F (N) Perpendicular a los núcleos	F (N) Paralelo a los núcleos	Área en sección transversal (mm ²)	Resistencia a la tracción (σ) perpendicular a los núcleos (N/mm ²)	Resistencia a la tracción (σ) paralela a los núcleos (N/mm ²)
1	353,327	340,608	54,60	9645,6	9298,3
2	398,655	319,397	54,60	10883,0	8719,3
3	399,192	368,062	54,60	10897,6	10047,8
4	395,33	343,358	54,60	10792,2	9373,4
5	397,763	322,092	54,60	10858,6	8792,9
6	388,947	298,22	54,60	10618,0	8141,2
7	395,988	287,767	54,60	10810,2	7855,8
8	374,297	378,507	54,60	10218,0	10333,0
9	348,705	311,893	54,60	9519,4	8514,4
10	346,007	441,245	54,60	9445,7	12045,7
Media	379,821	341,115	54,60	10368,8	9312,2
Min.	346,007	287,767	54,60	9445,7	7855,8
Máx.	399,192	441,245	54,60	10897,6	12045,7
Desviación estándar	22,31	45,37	0,00	609,15	1238,67

Tabla 3: Resultados de la prueba de alargamiento

Núm. de anillo	l (mm) paralelo a los núcleos	E (%) paralelo a los núcleos	l (mm) perpendicular a los núcleos	E (%) perpendicular a los núcleos
1	289,052	420,2	301,614	440,2
2	279,900	405,7	324,448	476,4
3	301,707	440,3	320,150	469,6
4	288,697	419,7	319,627	468,8
5	277,890	402,5	328,794	634,6
6	271,784	392,8	319,377	468,4
7	259,451	373,2	322,550	473,4
8	304,030	444,0	306,151	447,4

9	273,986	396,3	292,725	426,1
10	331,482	487,6	296,655	432,3
Media	287,798	418,2	313,209	473,7
Mín.	259,451	373,2	292,725	426,1
Máx.	331,482	487,6	328,794	634,6
Desviación estándar	20,49	32,54	12,74	59,41

Ejemplo 6: Prueba de fatiga

La fuerza de compresión, la fatiga y la prueba de integridad de sellado se realizaron en un analizador de textura Stable Micro Systems TA.XTPlus calibrado equipado con un equipo de compresión TEXTURE1-2 con un corte de 9 mm y un equipo de compresión inferior con una correa de nailon de 202 mm x 4,8 mm (Figuras 9A, 9B y 9C). Se usó una celda de carga de 5 kg (PL/CEL5), una sonda de compresión de 75 mm (SMS P/75) y una plataforma de gran rendimiento (HDP/90) además del software Texture Exponent 32. Los parámetros del instrumento usados para el análisis de compresión se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Configuraciones del instrumento para el análisis de compresión

Parámetro	Configuración
T.A. Configuración	Ciclo hasta el conteo (distancia)
Modo de prueba	Compresión
Celda de carga	5 kg
Velocidad de prueba	40,0 mm/s

Velocidad antes de la prueba	2,0 mm/s
Modo objetivo	Distancia
Distancia	30,0 mm
Fuerza del disparador	0,1 N
Número de mediciones por anillo	1000
Número de muestras (anillos)	10
Límite de fuerza	10 N
Rango de fuerza	50 N
Temperatura	Ambiente

Los cuerpos de anillo que no contenían núcleos se equilibraron a temperatura ambiente al menos tres horas antes de la prueba. Diez anillos se midieron paralelos a los canales del núcleo, a lo largo de la línea de 0° y diez anillos adicionales se midieron perpendiculares a los canales del núcleo, a lo largo de la línea de 90° (Figura 9D). Se inició el instrumento y se montó una celda de carga de 5 kg en el instrumento. El equipo de compresión se montó de acuerdo con el manual de instrucciones del instrumento. Se realizó una calibración y/o control diario de acuerdo con el manual de instrucciones del instrumento. La sonda de compresión se bajó justo por encima del equipo inferior para asegurar que los cortes en el dispositivo de sonda y el equipo inferior estuvieran alineados. Alternativamente, la plataforma de gran rendimiento se ajustó para asegurar la alineación.

Para la medición paralela a los núcleos, se montó un solo anillo como se muestra en la Figura 9E y se aseguró con la abertura del canal que apunta hacia arriba y el anillo

se ajustó en los cortes. El anillo se aseguró por la correa, pero fue posible rotarlo. Una abertura de canal fue visible en cada lado de la sonda de compresión. Fue importante que el anillo se montara perpendicularmente al equipo. La placa de compresión se bajó cuidadosamente hasta justo por encima del anillo sin comprimirla. La medición se realizó y el proceso se repitió en los nueve anillos restantes.

Para la medición perpendicular a los núcleos, se montó un solo anillo como se muestra en la Figura 9F, con la abertura del canal que apunta hacia afuera y el anillo se ajustó en los cortes. El anillo se aseguró por la correa, pero fue posible rotarlo. Ambas aberturas de canal fueron visibles en la configuración. Fue importante que el anillo se montara perpendicularmente al equipo. La sonda de compresión se bajó cuidadosamente hasta justo por encima del anillo sin comprimirla. La medición se realizó y el proceso se repitió en los nueve anillos restantes.

Para cada conjunto de diez anillos, se calculó la fuerza promedio en Newton (N) para la 1^{era} compresión y para la 1000^o compresión.

Se calculó la fatiga (porcentaje de cadena en fuerza de compresión) debido a la carga del ciclo ΔF_c para cada anillo de acuerdo con la fórmula:

$$\Delta F_c = 100 \times F_{1000} \div F_1$$

en donde F_1 es la fuerza de compresión para la 1^{era} compresión y F_{1000} es la fuerza de compresión para la 1000^o compresión.

No se observó ningún impacto en la integridad del sello para los anillos probados.

5 Los resultados de los estudios de prueba de fatiga se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de prueba de fatiga

Núm. de anillo	Fuerza (N) después de la 1. ^o compresión (F_1) paralela a los núcleos	Fuerza (N) después de la 1000. ^o compresión (F_{1000}) paralela a los núcleos	ΔF_c (%)	Fuerza (N) después de la 1. ^o compresión (F_1) perpendicular a los núcleos	Fuerza (N) después de la 1000. ^o compresión (F_{1000}) perpendicular a los núcleos	ΔF_c (%)
1	4,723	4,468	94,6	3,907	3,839	98,3
2	4,746	4,523	95,3	3,875	3,799	98,0
3	4,770	4,508	94,5	3,845	3,768	98,0
4	4,747	4,464	94,0	3,953	3,862	97,7
5	4,534	4,319	95,3	3,951	3,900	98,7
6	4,691	4,479	95,5	3,888	3,837	98,7
7	5,046	4,768	94,5	3,955	3,870	97,9
8	4,723	4,457	94,4	3,777	3,693	97,8
9	4,661	4,467	95,8	3,801	3,730	98,1
10	4,799	4,577	95,4	3,993	3,926	98,3
Media	4,744	4,503	94,9	3,895	3,822	98,1
Mín.	4,534	4,319	94,0	3,777	3,693	97,7
Máx.	5,046	4,768	95,8	3,993	3,926	98,7
Desviación estándar	0,13	0,11	0,59	0,07	0,07	0,35

Ejemplo 7: Procedimiento de extracción para determinar EE y
NES recuperables después del almacenamiento durante
cualquier período de tiempo

5 Soluciones:

- Diluyente: metanol/agua 58/42 v/v
- NES y EE seco antes de pesar (100-105 °C 3 h)
- Solución madre de EE: 25,0 mg de EE disuelto y diluido a 250,0 ml con metanol
10 (duplicados, EE₁ y EE₂)
- Solución madre de NES: Se disolvieron 50,0 mg de NES y se diluyeron a 100,0 ml con metanol (duplicados, NES₁ y NES₂)
- Soluciones estándares:
15
 - S1: 5,0 ml de NES₁ diluido y 4,0 ml de EE₁ a 50,0 ml con diluyente
 - S2: 6,0 ml de NES₂ diluido y 5,0 ml de EE₂ a 50,0 ml con diluyente
 - S3: 8,0 ml de NES₁ diluido y 7,0 ml de EE₁ a 50,0 ml con diluyente
20
 - S4: 10,0 ml de NES₂ diluido y 9,0 ml de EE₂ a 50,0 ml con diluyente
 - Solución de idoneidad del sistema (solución SST): 5,0 ml de acetona +
25 7,0 ml NES₁ + 6,0 ml EE₁ a 50,0 ml diluido con diluyente.

Procedimiento de extracción:

- Los anillos se cortaron en 8 piezas y cada pieza se dividió longitudinalmente y después se transfirió a un frasco Erlenmeyer.
- 5 • Se agregaron al frasco 140 ml de acetona (peso del frasco antes y después de la adición de acetona). Después, se tapó el frasco.
- El frasco se agitó durante 24 h a 180 rpm (se observó peso después de la extracción).
- 10 • Se diluyeron 2,5 ml del medio de extracción a 25,0 ml con diluyente (solución de prueba) y posteriormente se extrajo una muestra para análisis por HPLC.

15 Cromatografía en líquido

Columna

- Columna analítica: Discovery C8, 5 μm , 150 x 4,6 mm (Supelco)
- 20 • Precolumna: Supelguard, Discovery C8, 5 μm , 20 x 4,0 mm (Supelco)
- Fase estacionaria: C8 terminal (tamaño de partícula 5 μm) USP L7
- Temperatura: 30 °C
- 25 • Fase móvil: metanol/agua 58/42, elución isocrática

- *Régimen de flujo:* 1,2 ml/min
- *Detección (ensayo):* NES UV 240 nm, EE UV 280 nm
- *Detección (identidad):* PDA (detector de matriz de fotodiodos) escaneo 220-310 nm, NES 240 nm, EE 280 nm
- *Inyección:* 20 µl
- *Tiempo de ejecución:* 15 min

Idoneidad del sistema: Solución de SST

- *Precisión del área (n=5):* RSD (%) $\leq 2,0$
- *Colas de pico (T):* $0,8 \leq T \leq 1,5$
- *Inyecciones en blanco:* Sin picos interferentes:
- *Tiempos de retención:* EE aproximadamente 7 min y NES aproximadamente 9 min
- *Ensayo de resultados:* Se informa el valor promedio de tres anillos diferentes y se expresa como mg de EE/anillo y mg de NES/anillo.
- *Resultados de contenido de uniformidad:* Se calcula el valor promedio de diez anillos diferentes. Se informa con o sin observaciones de acuerdo con las pautas descritas en la US Pharmacopeial Convention, incorporada en la presente descripción como referencia, y en particular USP <905>.

- *Resultados de identidad:* Si el tiempo de retención en la prueba y la solución estándar coinciden en el ensayo y los espectros UV de EE/NES en la solución de prueba y la genoteca de PDA coinciden con el informe sin observaciones, de lo contrario, con observaciones.

Ejemplo 8: Determinación de productos de degradación de SA y EE

10

Referencias

- *Etinilestradiol (EE), estándar de referencia de trabajo*
- *Nestorone® (NES), estándar de referencia de trabajo*
- *17 β -estradiol (estructura mostrada en la Figura 10B)*
- *Estrona estradiol (estructura mostrada en la Figura 10D)*
- *Δ^6 -nestorone estradiol (estructura mostrada en la Figura 10D)*
- *NES 3 α -alcohol estradiol (estructura mostrada en la Figura 10C)*

25 Reactivos

- *Metanol, grado HPLC*

- Acetona, p.a.
- Agua, purificada
- Acetonitrilo, grado de gradiente

5 Soluciones

- NES y EE seco antes de pesar (100-105 °C 3 h)
- Solución madre de NES: 75,0 mg de NES disuelto y diluido a 50,0 ml con metanol (duplicados, SSA1 y SSA2)
- 10 • Solución madre de EE: 15,0 mg de EE disuelto y diluido a 50,0 ml con metanol (duplicados, SSB1 y SSB2)
- Soluciones estándares:
 - S5: 5,0 ml de SSA1 y 5,0 ml de SSB1 a 15 50,0 ml diluido con metanol
 - S4: 7,0 ml de S5 a 10,0 ml diluido con metanol
 - S3: 2,5 ml de SSA2 y 2,5 ml de SSB2 a 50,0 ml diluido con metanol
 - 20 • S2: 5,0 ml de S5 a 50,0 ml diluido con metanol
 - S1: 5,0 ml de S3 a 50,0 ml diluido con metanol
 - Solución madre de rechazo del área NES 25 2,5 ml de SSA1 a 50,0 ml diluido con metanol (R1).

- Solución madre de rechazo del área EE
2,5 ml de SSB1 a 50,0 ml diluido con metanol (R2).
- Solución de rechazo del área NES/EE
1,0 ml de R1 + 5,0 ml de R2 a 100,0 ml diluido con metanol. Área pico de rechazo a 254 nm: Área NES. Área pico de rechazo a 280 nm: Área de EE.
- Solución de idoneidad del sistema:
- SST1: 15,0 mg 17 β -estradiol y diluido a 50,0 ml disuelto con metanol
- SST2: 15,0 mg de estrona y diluido a 50,0 ml disuelto con metanol
- SST3: 15,0 mg Δ 6-nestorone y diluido a 10,0 ml disuelto con metanol
- SST4: 15,0 mg de NES ST-alcohol y diluido a 10,0 ml disuelto con metanol
- Solución SST: Diluir 2,5 ml SSA2 + 5,0 ml SSB2 + 5,0 ml SST1 + 5,0 ml SST2 + 2,5 ml SST3 + 2,5 ml SST4 a 50,0 ml con metanol.

Procedimiento de extracción

- Se cortó el anillo en 8 piezas y se dividió cada pieza longitudinalmente, se transfirieron al frasco Erlenmeyer.

- Se agregaron 70 ml de acetona (peso mencionado antes y después) del frasco Erlenmeyer terminado.
- Se agitó durante 24 h a 180 rpm (peso mencionado después de la extracción).
- Se transfirieron 10,0 ml de medio de extracción a un tubo de prueba y se evaporaron hasta secarse.
- Disuelto en 1,0 ml de metanol. Cuando se obtuvo una fase superior clara, se transfirió al vial de LC (solución de prueba)

Cromatografía líquida

15 Columna

- Columna analítica: SUNFIRE™ C18, 5 µm, 250 x 4,6 mm (Waters)
- Precolumna: SUNFIRE™ C18, 5 µm, 20 x 4,6 mm (Waters)
- Fase estacionaria: fase inversa terminal C18, 100 Å (5 µm), USP L1
- Temperatura: 35 °C
- Fase móvil A: Acetonitrilo, B: Agua

Tiempo (min)	Fase móvil A (%v/v)	Fase móvil B (% v/v)
0	34	66

20	34	66
23	42	58
30	42	58
35	55	45
40	55	45
51	90	10
70	90	10
75	34	66
85	34	66

- *Régimen de flujo:* 1 ml/min
- *Detección (UV):* NES 254 nm, EE 280 nm
- *Detección (PDA):* escaneo 220-310 nm
- 5 • *Inyección:* 10 µl
- *Temperatura de muestra:* 2-8 °C
- *Tiempo de ejecución:* 85 min
- *Determinación del sistema:* Solución de SST
- Resolución
- 10 • $\geq 2,0$ entre 17 β -estradiol y NES-alcohol
ST a 280 nm
- $\geq 1,5$ entre EE y estrona a 280 nm
- $\geq 4,0$ entre $\Delta 6$ -nestorone y NES a 254 nm
- *Colas de pico (T):* $0,8 \leq T \leq 1,5$
- 15 • *Precisión del área (n=5):* RSD (%) $\leq 3,0$ para el
pico NES a 254 nm, $\leq 3,0$ para el pico EE a
280 nm

<i>Sustancia relacionada</i>	<i>Cuantificación a [nm]</i>	<i>Referencia de tiempo de retención relativo (RRT)</i>	<i>RRT 30 °C</i>
6 α -OH-EE	280	17 β -estradiol	0,28
6 β -OH-EE	280	17 β -estradiol	0,29
6-ceto-EE	254	17 β -estradiol	0,53
6 α -OH-NES	254	17 β -estradiol	0,60
6 β -OH-NES	254	17 β -estradiol	0,71
17 β -estradiol	280	17 β -estradiol	1,00
NES ST-alcohol	254	17 β -estradiol	1,04
NES iso-ST-alcohol	254	17 β -estradiol	1,06
6,7-didehidro-EE y 9,11-didehidro-EE	254	17 β -estradiol	1,15
Estrona	280	17 β -estradiol	1,23
Δ 6-NES	280	NES	0,96
Iso-NES	254	NES	1,13
3-enolacetato-NES	254	NES	1,29
3-metoxi-NES	254	NES	1,36

Se apreciará que la sección Descripción detallada, y no las secciones Sumario y Resumen, está destinada a usarse para interpretar las reivindicaciones.

5 Las secciones Sumario y Resumen de la invención pueden describir una o más, pero no la totalidad, de las modalidades ilustrativas de la presente descripción según lo contemplado por el (los) inventor(es) y, por lo tanto, no pretenden limitar de ninguna manera la presente

10 descripción ni las reivindicaciones anexas.

La presente descripción se ha descrito anteriormente con la ayuda de bloques constructivos funcionales que ilustran la implementación de las funciones especificadas y las relaciones de estas. Los límites de estos

bloques constructivos funcionales se han definido arbitrariamente en la presente descripción por razones de conveniencia de la descripción. Pueden definirse límites alternativos, siempre que las funciones especificadas y las relaciones de estas se lleven a cabo adecuadamente.

La descripción anterior de las modalidades específicas revelará entonces completamente la naturaleza general de la descripción que otros podrán usar, al aplicar el conocimiento del experto en la materia, para modificar y/o adaptar fácilmente para diversas aplicaciones, sin experimentación excesiva, dichas modalidades específicas sin apartarse del concepto general de la presente descripción. Por lo tanto, estas adaptaciones y modificaciones están previstas para quedar dentro del significado y alcance de equivalentes de las modalidades descritas, de acuerdo con las enseñanzas y guía presentadas en la presente descripción. Se entenderá que la fraseología o terminología de la presente descripción tiene un propósito descriptivo y no de limitación, de tal manera que la terminología o fraseología de la presente especificación debe ser interpretada por el técnico experto a la luz de las enseñanzas y guías proporcionadas.

La amplitud y el alcance de la presente descripción no deben estar limitados por ninguna de las modificaciones fácilmente y/o adaptarse para diversas aplicaciones tales modalidades específicas, sin

experimentación indebida, sin apartarse del concepto general de la presente descripción. Por lo tanto, estas adaptaciones y modificaciones están previstas para quedar dentro del significado y alcance de equivalentes de las
5 modalidades descritas, de acuerdo con las enseñanzas y guía presentadas en la presente descripción. Se entenderá que la fraseología o terminología de la presente descripción tiene un propósito descriptivo y no de limitación, de tal manera que la terminología o fraseología de la presente
10 especificación debe ser interpretada por el técnico experto a la luz de las enseñanzas y guías proporcionadas.

La amplitud y el alcance de la presente descripción no debe quedar limitado por ninguna de las modalidades ilustrativas descritas anteriormente, sino que
15 debe definirse solo de acuerdo con las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.