



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 310 526**

⑮ Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

C08G 77/46 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **00979701 .0**

⑯ Fecha de presentación : **21.11.2000**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1239829**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **18.09.2002**

⑭ Título: **Dispositivos para la administración de fármacos que presentan propiedades antiprogestínicas.**

⑩ Prioridad: **23.12.1999 US 472126**

⑬ Titular/es: **Bayer Schering Pharma Oy**
Pansiontie 47
20210 Turku, FI

⑮ Fecha de publicación de la mención BOP: **16.01.2009**

⑭ Inventor/es: **Jukarainen, Harri;**
Markkula, Tommi;
Ala-Sorvari, Juha;
Lehtinen, Matti;
Ruohonen, Jarkko y
Haapakumpu, Timo

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.01.2009**

⑮ Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 310 526 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivos para la administración de fármacos que presentan propiedades antiprogestínicas.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos para la liberación controlada de fármacos que presentan propiedades antiprogestínicas, particularmente a dispositivos implantables, dispositivos intrauterinos o intravaginales, o dispositivos transdérmicos para la administración de dicho fármaco a una tasa deseable durante un periodo de tiempo prolongado.

Antecedentes de la invención

Las publicaciones y otros materiales utilizados en la presente memoria para aclarar los antecedentes de la invención y, en particular, los casos para proporcionar detalles adicionales con respecto a la puesta en práctica se incorporan como referencia.

La utilización de dispositivos de administración de fármacos, que proporcionan la liberación lenta de un fármaco en el organismo a una tasa controlada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado para lograr un efecto fisiológico o farmacológico deseado, se ha demostrado beneficiosa en muchas áreas terapéuticas. Una ventaja principal de la utilización de composiciones de liberación sostenida es que de lo contrario muchos agentes terapéuticos se metabolizarían o se aclararían rápidamente del sistema del paciente que necesitaría así la administración frecuente del fármaco para mantener una concentración terapéuticamente eficaz.

Se ha descrito una variedad de métodos en la bibliografía, incluyendo la modificación fisiológica de la absorción o excreción, modificación del disolvente, modificación química del fármaco, absorción del fármaco sobre un vehículo insoluble, utilización de suspensiones y sedimentos de implantación. Otros métodos incluyen mezclar el fármaco con un vehículo tal como ceras, aceites, grasas y polímeros solubles, que se desintegran gradualmente por el entorno dando como resultado la liberación del fármaco. Se ha dirigido mucha atención al dispositivo de tipo depósito, es decir, un dispositivo en el que se reviste un fármaco con un recipiente polimérico, con o sin un disolvente o vehículo, que permite el paso del fármaco desde el depósito.

Todavía otro tipo de dispositivo de administración de fármacos es el tipo en el que un fármaco se dispersa en un polímero y a partir del cual se libera el fármaco o bien mediante degradación del polímero o bien mediante el paso del fármaco a través de la membrana de polímero.

En principio, puede utilizarse cualquier polímero como vehículo siempre que sea biocompatible. Sin embargo, la cinética de liberación de un fármaco a partir de un sistema de administración polimérico depende del peso molecular, la solubilidad, la difusividad y la carga del principio activo así como de las características del polímero, el porcentaje de carga del fármaco, la distancia que el fármaco debe difundir a través del cuerpo del dispositivo para alcanzar su superficie y de las características de cualquier recubrimiento de membrana o matriz. La importancia de estos factores acoplados con la farmacología, toxicología y los objetivos terapéuticos específicos requieren que el diseño de un dispositivo polimérico para un agente específico decazadosamente.

Los ejemplos de materiales poliméricos comúnmente utilizados incluyen elastómeros tales como polisiloxanos, copolímeros de etileno/acetato de vinilo (EVA) y copolímeros de dimetilsiloxanos y metilvinilsiloxanos. La integridad estructural del material puede potenciarse mediante la adición de un material particulado tal como sílice o tierra de diatomeas.

Los dispositivos fabricados de EVA presentan ciertas desventajas. Los materiales son bastante duros y no flexibles y por tanto resultan bastante inconvenientes de llevar como implantes por debajo de la piel.

Los polisiloxanos, en particular poli(dimetilsiloxano) (PDMS), son sumamente adecuados para su utilización como una membrana o matriz que regula la tasa de permeación de fármacos en diversas formas farmacológicas, en particular en implantes, dispositivos intrauterinos y anillos vaginales.

Los polisiloxanos son fisiológicamente inertes, y un amplio grupo de fármacos pueden penetrar membranas de polisiloxano, que también presentan las propiedades de resistencia requeridas.

Es sabido a partir de la bibliografía que la adición de grupos de poli(óxido de etileno), es decir, grupos PEO a un polímero de PDMS puede aumentar la tasa de permeación de los fármacos. La publicación Ullman *et al.* Journal of Controlled Release 10 (1989) 251-260 describe membranas de un copolímero de bloque que contiene PEO y PDMS y la penetración de diversos esteroides a través de estas membranas. Se indica que un aumento de la cantidad de PEO en el polímero de bloque tiende a aumentar la penetración de esteroides hidrófilos, mientras que la penetración de esteroides lipófilos disminuye. Sin embargo, el copolímero de bloque descrito en la publicación es muy complicado en su estructura y preparación y por tanto no resultaría de fácil consecución en una producción técnica más extensa.

Son conocidos en la técnica implantes subcutáneos anticonceptivos y se describen por ejemplo en las patentes US 4.957.119, 5.088.505, 5.035.891, 5.565.443 y 5.633.000. Se describen en la bibliografía implantes del tipo de matriz producidos a partir de polidimetilsiloxanos (Nash, Robertson y colaboradores, Contraception 18, 1978, 367 y documento EP 710 491 A).

5 El sistema comercialmente disponible Norplant^R es un implante que presenta un núcleo que contiene la progestina sintética, levonorgestrel como principio activo y en el que el núcleo está rodeado por una membrana de un elastómero de silicona de poli(dimetilsiloxano). Una preparación especial de este tipo es Jadelle^R en la que el núcleo es una matriz a base de poli(dimetilsiloxano) con levonorgestrel disperso en la misma. La membrana es un elastómero compuesto por PDMS y carga de sílice, que, además de proporcionar las propiedades de resistencia necesaria a la membrana, también retrasa la permeación del principio activo a través de la membrana.

10 La patente US nº 3.279.996 (Long *et al.*) describe un implante que contiene un principio activo revestido por una membrana de polisiloxano.

15 La patente holandesa nº 167.850 (Zaffaroni) describe un implante, en el que el principio activo está contenido en un polímero y este polímero cargado con principio activo está revestido por una membrana de polímero, que controla completamente la tasa de liberación. Sin embargo, las dimensiones, el grado de rigidez y la duración de la liberación de la sustancia anticonceptiva para estos implantes no son prácticos.

20 La patente US nº 3.854.480 describe un dispositivo de administración de fármacos, por ejemplo un implante, para liberar un fármaco a una tasa controlada durante un periodo de tiempo prolongado. El dispositivo presenta una matriz de núcleo en la que se dispersa el fármaco. El núcleo está rodeado por una membrana, que es insoluble en líquidos orgánicos. La matriz de núcleo así como la membrana son permeables al fármaco mediante difusión. Los materiales 25 del núcleo y la membrana se seleccionan de modo que el fármaco difunde a través de la membrana a una tasa menor que a través de la matriz de núcleo. Por tanto, la membrana controla la tasa de liberación del fármaco. Como polímero adecuado para la matriz de núcleo se menciona el poli(dimetilsiloxano) y como polímeros adecuados para la membrana se mencionan el polietileno y un copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA).

30 La patente US nº 5.660.848 da a conocer un dispositivo de administración de fármacos implantable por vía subdérmica que contiene un núcleo central que se extiende en una dirección axial y que presenta una superficie exterior y extremos opuestos. El núcleo incluye una matriz con una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco administrable por vía subdérmica disperso de manera sustancialmente uniforme en un material de base polimérico; una capa polimérica intermedia que recubre la superficie externa del núcleo central; y una capa polimérica externa que recubre la capa intermedia, en el que la capa intermedia controla la tasa de difusión del fármaco desde el núcleo central hasta la capa externa. En las formas de realización preferidas, el fármaco es un agente anticonceptivo; el material de base polimérico y la capa polimérica externa contienen cada uno un polidimetilsiloxano y la capa intermedia contiene un material poroso tal como celulosa.

40 Se han descrito numerosos tipos de anillos vaginales en la bibliografía de patentes y de no patentes como, por ejemplo, los documentos US 4.012.496 y 4.155.991 (ambos concedidos a Schopflin *et al.*), 4.292.965 (Nash), 3.545.439 (Duncan), 3.920.805 (Roseman), 3.991.760 y 3.995.634 (ambos concedidos a Drobish *et al.*), 3.995.633 (Gougen), 4.250.611 y 4.286.587 (ambos concedidos a Wong), 4.596.576 (de Nijs); documento W095/00199 (Lehtinen *et al.*), Contraception 19:507-516 (1979), (Jackanicz).

45 Los implantes o dispositivos intravaginales para la administración de antiprogestinas se han dado a conocer generalmente, por ejemplo, en las patentes US nº 5.516.769, 5.521.166, 5.439.913, 5.622.943 y 5.681.817.

Objetivo y sumario de la invención

50 El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un dispositivo para la administración de ciertos fármacos que presentan propiedades antiprogestínicas para la administración de dichos fármacos a una tasa deseable a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

55 El objetivo de la presente invención consiste especialmente en proporcionar un dispositivo de administración de fármacos en forma de un implante, un dispositivo intravaginal, un dispositivo intracervical o intrauterino o un parche transdérmico destinado para la administración de dicho fármaco.

60 El objetivo consiste particularmente en proporcionar un dispositivo de liberación de fármacos liso y flexible, que presenta una pequeña sección transversal y que es fácil de insertar y cómodo de llevar.

Además, el objetivo consiste particularmente en proporcionar un dispositivo con el cual puede ajustarse la tasa de liberación del fármaco fácilmente hasta un nivel deseable.

65 La invención se basa en el hecho de que las composiciones de elastómero con grupos de poli(óxido de alquíleno) en el polisiloxano liberan el agente activo a una tasa mayor que los polisiloxanos sin tales grupos. Por tanto, puede lograrse una tasa de administración deseable del agente activo mediante la utilización de una composición de elastómero (tal como una matriz o membrana o ambas) que presenta una cantidad apropiada de grupos de poli(óxido de alquíleno).

ES 2 310 526 T3

Por tanto, la presente invención se refiere a un dispositivo para la liberación controlada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, según la reivindicación 1.

Breve descripción de los dibujos

5 La figura 1 representa la liberación *in vitro* diaria de una antiprogestina a partir de los implantes descritos en el ejemplo 11 (dispositivo 1 como diamantes: núcleo de 5 mm de longitud a base de PDMS; dispositivo 2 como cuadrados: núcleo de 5 mm de longitud a base de la nueva composición de elastómero y dispositivo 3 como triángulos: núcleo de 13 mm de longitud a base de la nueva composición de elastómero).

10 La figura 2 representa la liberación *in vitro* diaria de una antiprogestina a partir de los DIU descritos en el ejemplo 12 (dispositivo 4 como diamantes: núcleo de 19 mm de longitud a base de PDMS; dispositivo 5 como cuadrados: núcleo de 19 mm de longitud a base de la nueva composición de elastómero).

15 La figura 3 representa la liberación *in vitro* diaria de una antiprogestina a partir de los implantes descritos en el ejemplo 13 (dispositivo 6 como diamantes: núcleo de 15 mm de longitud a base de PDMS; dispositivo 7 como cuadrados: núcleo de 15 mm de longitud a base de la nueva composición de elastómero).

20 La figura 4 representa la liberación *in vitro* diaria de una antiprogestina a partir de los DIU descritos en el ejemplo 14 (dispositivo 8 como diamantes: núcleo de 19 mm de longitud a base de PDMS; dispositivo 9 como cuadrados: núcleo de 19 mm de longitud a base de la nueva composición de elastómero).

25 La figura 5 representa la liberación *in vitro* diaria de una antiprogestina a partir de los DIU descritos en el ejemplo 15 (dispositivo 10 como diamantes: núcleo de 15 mm de longitud a base de PDMS; dispositivo 11 como cuadrados: núcleo de 15 mm de longitud a base de la nueva composición de elastómero).

Descripción detallada de la invención

Descripción general de la composición de elastómero

30 La expresión “composición de elastómero” puede hacer referencia a un único elastómero, en cuyo caso las unidades de polisiloxano que contienen grupos de polí(óxido de alquíleno) están presentes en dicho elastómero.

35 Según otra forma de realización, la composición de elastómero puede estar compuesta por dos elastómeros que están entrelazados uno en el interior del otro. En este caso, el primer elastómero comprende grupos de polí(óxido de alquíleno) de modo que los grupos de polí(óxido de alquíleno) están presentes en dicho elastómero o bien como injertos terminados en alcoxilo de unidades de polisiloxano o bien como bloques, estando unidos dichos injertos o bloques a las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono. Los polí(óxidos de alquíleno) también pueden estar presentes como una combinación de las opciones mencionadas. El segundo elastómero puede ser un elastómero a 40 base de siloxano, adecuadamente un elastómero a base de polí(dimetilsiloxano). Dicho segundo elastómero también puede comprender posiblemente grupos de polí(óxido de alquíleno). Estos grupos de polí(óxido de alquíleno) también pueden estar presentes o bien como injertos terminados en alcoxilo de unidades de polí(dimetilsiloxano) o como bloques, estando unidos dichos injertos o bloques a las unidades de polí(dimetilsiloxano) mediante enlaces silicio-carbono. Los polí(óxidos de alquíleno) también pueden estar presentes en este elastómero como una combinación de 45 las opciones mencionadas anteriormente.

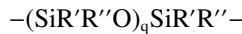
50 Según una tercera forma de realización, la composición de elastómero puede ser una combinación que comprende un elastómero a base de siloxano, que está compuesto, por ejemplo, por PDMS, y por lo menos un copolímero de polisiloxano lineal que comprende grupos de polí(óxido de alquíleno). En este caso los grupos de polí(óxido de alquíleno) están presentes en dicho polímero o bien como injertos terminados en alcoxilo de unidades de polisiloxano o bien como bloques, estando unidos dichos injertos o bloques a las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono. Por supuesto, los grupos de polí(óxido de alquíleno) también pueden estar presentes en el polímero como una combinación de las formas mencionadas. En esta forma de realización, también el elastómero a base de siloxano puede comprender grupos de polí(óxido de alquíleno), en cuyo caso estos grupos de polí(óxido de alquíleno) están presentes en el elastómero o bien como injertos terminados en alcoxilo de unidades de polisiloxano o bien como bloques, estando unidos dichos bloques o injertos a las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono. Los grupos de polí(óxido de alquíleno) también pueden estar presentes como una combinación de las formas mencionadas.

55 60 Por supuesto, la composición de elastómero también puede estar compuesta por dos elastómeros entrelazados uno en el interior del otro, como anteriormente, y por lo menos un copolímero de polisiloxano lineal que comprende grupos de polí(óxido de alquíleno).

65 Los grupos de polí(óxido de alquíleno) de la composición de elastómero pueden ser adecuadamente, por ejemplo, grupos de polí(óxido de etíleno) (grupos PEO).

ES 2 310 526 T3

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



5

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

10 - grupos libres, que son iguales o diferentes y que son un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo, en cuyo caso dichos grupos alquilo o fenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, o grupos de poli(óxido de alquileno) terminados en alcoxilo que presentan la fórmula $\text{R}_3\text{-O-(CRH-CH}_2\text{-O)}_m\text{-alq}$, en la que alq es un grupo alquilo inferior, adecuadamente metilo, R es hidrógeno o un alquilo inferior, m es 1...30 y R_3 es un grupo alquileno $\text{C}_2\text{-C}_6$ lineal o ramificado,

15 - enlaces, formados desde el hidrógeno o grupos alquenilo hasta otras cadenas poliméricas en el elastómero, y

15 - opcionalmente grupos sin reaccionar, tales como hidrógeno, vinilo o alquenilo terminado en vinilo, y

- q es 1...3000.

20 La expresión "alquilo inferior" hace referencia en la presente memoria y generalmente en la descripción a la composición de elastómero grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

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

25 La expresión "grupo de poli(óxido de alquileno)" significa que dicho grupo comprende por lo menos dos grupos de alquil éter conectados sucesivamente entre sí.

30 Según una forma de realización preferida, los grupos de poli(óxido de alquileno) están presentes en el elastómero en forma de bloques de poli(óxido de alquileno) que presentan la fórmula



35

en la que R hidrógeno, un alquilo inferior o un fenilo, R_1 es hidrógeno o un alquilo inferior, y es 2...6 y m es 1...30.

40 La composición de elastómero contiene adecuadamente una carga, tal como sílice, con el fin de que la membrana debe obtener una resistencia suficiente.

La palabra "membrana" significa lo mismo que película.

45 *Descripción general del procedimiento para la preparación de la composición de elastómero*

Según una forma de realización preferida, el elastómero novedoso se prepara mediante reticulación, en presencia de un catalizador, de un componente de polímero vinil-funcional y un componente de siloxano hidruro-funcional.

50 Por reticulación se quiere decir la reacción de adición del componente de siloxano hidruro-funcional con el doble enlace carbono-carbono del componente de polímero vinil-funcional.

55 Según otra forma de realización, el elastómero se prepara mediante reticulación del polímero en presencia de un catalizador de peróxido. En este caso, los grupos vinilo y metilo reaccionan entre sí y forman enlaces carbono-carbono. También puede formarse una reticulación entre dos grupos metilo o entre dos grupos vinilo.

Para la reticulación, las cantidades de los componentes se seleccionan preferentemente de modo que la razón de las cantidades molares de los hidruros reactivos y los dobles enlaces reactivos es por lo menos de 1.

60 El componente de polímero vinil-funcional puede ser

a) un polisiloxano vinil-funcional que presenta la fórmula



65

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

ES 2 310 526 T3

- b) un copolímero de bloque a base de polisiloxano terminado en alquenilo que presenta la fórmula



5 en la que

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

- 10 B es un poli(óxido de alquíleno) que presenta la fórmula



15 o



20 y T es



25 o



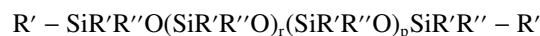
30 en la que

30 R es hidrógeno, un alquilo inferior o fenilo, R_1 es hidrógeno o un alquilo inferior, R_3 y

35 R_4 son iguales o diferentes y son grupos alquíleno C_2-C_6 lineal o ramificado,

R^{11} es un grupo alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado, m es 1...30, q es 1...3000 y x es 0...100, o

- 35 c) un copolímero de bloque o al azar de polisiloxano vinil-funcional que presenta la fórmula



40 - en la que en la primera unidad de repetición R' y R'' son iguales o diferentes y son un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo, en cuyo caso dicho grupo alquilo o fenilo puede estar sustituido o no sustituido, y en la que algunos de los sustituyentes R' y/o R'' se han sustituido por grupos vinilo, y r es 1...27000, y

45 - en la que en la segunda unidad de repetición R' es un grupo alquilo inferior, o grupo de poli(óxido de alquíleno) terminado en alcoxilo que presenta la fórmula

50 - $R_3-O-(CRH-CH_2-O)_m$ -alq, en la que alq es un grupo alquilo inferior, adecuadamente metilo, R es hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R_3 es un alquíleno C_2-C_6 lineal o ramificado, y m es 1...30, o R' es un grupo fenilo, en cuyo caso dicho grupo alquilo o fenilo puede estar sustituido o no sustituido, y R'' es un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo, en cuyo caso dicho grupo alquilo o fenilo puede estar sustituido o no sustituido, y p es 1...5000, o

- 55 d) α,ω -dialquenilo-poli(óxido de alquíleno) que presenta la fórmula



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

- 65 e) una combinación de por lo menos dos de los componentes a)-d) mencionados anteriormente.

Si la fórmula del copolímero de polisiloxano vinil-funcional es, según la descripción anterior, $R'-SiR'R''O(SiR'R''O)_r(SiR'R''O)_pSiR'R''-R'$, debe indicarse que la fórmula es una clase de fórmula molecular, en la que los bloques en paréntesis sucesivos pueden aparecer en cualquier orden en relación entre sí. Además, resulta preferido que tanto un grupo vinilo como el grupo de poli(óxido de alquíleno) terminado en alcoxilo mencionado anteriormente no estén unidos a uno y el mismo átomo de Si.

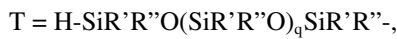
ES 2 310 526 T3

El componente hidruro-funcional puede ser:

- 5 a) un siloxano hidruro-funcional, que puede ser lineal, con forma de estrella, ramificado o cíclico, o
b) un copolímero de bloque a base de siloxano terminado en hidruro que presente la fórmula

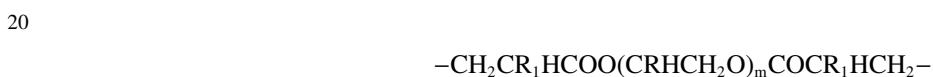


10 en la que



15 $A = -SiR'R''O(SiR'R''O)_q SiR'R''-$, en las que R' y R'' son iguales o diferentes y son un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo, en cuyo caso dicho grupo alquilo o fenilo puede estar sustituido o no sustituido;

B es un polímero de alqueno que presenta la fórmula



25 en la que R es hidrógeno, un alquilo inferior o un fenilo, R_1 es hidrógeno o un alquilo inferior, R_3 y R_4 son iguales o diferentes y son grupos alquilo C_2-C_6 lineal o ramificado, m es 1...30, q es 1...3000 y x es 0...100, o

30 c) una combinación de los componentes a) y b) mencionados anteriormente.

35 Según una forma de realización, el copolímero de siloxano hidruro-funcional puede ser lineal, en cuyo caso su fórmula es



40 en la que R' y R'' son iguales o diferentes y son un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo, en cuyo caso dicho grupo alquilo o fenilo puede estar sustituido o no sustituido, y en la que algunos de los sustituyentes R' y/o R'' se han sustituido por hidrógeno, y r es 1...27000.

45 El componente de polímero vinil-funcional puede contener una carga, adecuadamente sílice.

El catalizador que va a utilizarse en la reticulación es adecuadamente un catalizador de metal noble, lo más comúnmente un complejo de platino en alcohol, xileno, divinilsiloxano o vinilsiloxano cíclico. Un catalizador especialmente adecuado es un complejo de Pt(0)-divinil-tetrametildisiloxano.

50 La composición de elastómero compuesta por dos elastómeros se prepara de modo que se forma inicialmente un primer elastómero, tras lo cual se forma un segundo elastómero mediante reticulación en presencia del primer elastómero. Por tanto, el segundo elastómero penetrará a través del primer elastómero.

55 La composición de elastómero que comprende un elastómero y un polímero lineal se prepara, por ejemplo, combinando un componente de polímero vinil-funcional, un componente hidruro-funcional y un polímero que no presenta grupos vinilo o hidruro. En la reticulación, el componente de polímero vinil-funcional y el componente hidruro-funcional forman un elastómero, pero el componente de polímero que no contiene dichos grupos funcionales no tomará parte en la reacción de reticulación sino que permanecerá, en forma no reticulada, dentro del elastómero.

Tipos diferentes de dispositivos

60 El dispositivo puede ser cualquier dispositivo adecuado para la administración del agente activo a una tasa controlada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Por tanto, el dispositivo puede adoptar una amplia variedad formas y conformaciones para administrar el agente activo a tasas controladas a diferentes zonas del organismo. La invención incluye dispositivos de administración de fármacos internos y externos tales como parches transdérmicos, implantes para liberar un agente terapéuticamente activo en los tejidos corporales, anillos intravaginales, dispositivos intracervicales e intrauterinos.

65 Según una forma de realización preferida, el dispositivo es un implante para su utilización subcutánea, un anillo intravaginal o un dispositivo intrauterino (DIU). Según las formas de realización más preferidas, el dispositivo es un implante para su utilización subcutánea o un dispositivo intrauterino.

Construcción del núcleo

El núcleo del dispositivo puede estar constituido por la antiprogestina activa como tal, por ejemplo en forma líquida o cristalizada, opcionalmente en combinación con otros agentes terapéuticamente activos. Alternativamente, 5 el núcleo puede estar constituido por el agente o los agentes activos en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, el núcleo es una matriz de elastómero en la que se dispersa el fármaco.

10 Según una forma de realización particularmente preferida, el núcleo está compuesto por una composición de elastómero a base de siloxano que comprende por lo menos un elastómero y posiblemente un polímero no reticulado. La composición de elastómero comprende grupos de poli(óxido de alquileno) en la que los grupos de poli(óxido de alquileno) están presentes en el elastómero o polímero como injertos terminados en alcoxilo de unidades de polisiloxano, o como bloques, estando unidos dichos injertos o bloques a las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono. La composición de elastómero también puede ser una mezcla de estas formas.

Aunque el dispositivo, por ejemplo el implante, puede ser un núcleo plano constituido por la matriz de elastómero con el/los agente(s) activo(s) disperso(s) en la misma, el núcleo está revestido preferentemente por una membrana. La membrana está compuesta habitualmente por un elastómero.

20 Según una forma de realización preferida, también la membrana está compuesta por una composición de elastómero a base de siloxano que comprende por lo menos un elastómero y posiblemente un polímero no reticulado. La composición de elastómero comprende grupos de poli(óxido de alquileno) en la que los grupos de poli(óxido de alquileno) están presentes en el elastómero o polímero como injertos terminados en alcoxilo de unidades de polisiloxano, 25 o como bloques, estando unidos dichos injertos o bloques a las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono. La composición de elastómero también puede ser una mezcla de estas formas.

Según otra alternativa, la matriz puede estar compuesta por la composición de elastómero mencionada anteriormente mientras que la membrana está compuesta por PDMS normal (es decir, PDMS que no contiene poli(óxido de 30 alquileno)). Alternativamente, la membrana puede estar compuesta por la composición de elastómero mencionada anteriormente mientras que la matriz está compuesta por PDMS normal.

Fabricación de implantes

35 Los implantes según esta invención pueden fabricarse según técnicas convencionales. El agente terapéuticamente activo se mezcla con el polímero de matriz de núcleo tal como PDMS o con los componentes que forman la composición de elastómero tal como se definió anteriormente, se procesa hasta obtener la conformación deseada mediante moldeo, fundición, extrusión u otros procedimientos apropiados. La capa de membrana puede aplicarse sobre el núcleo según procedimientos conocidos tales como mediante inmersión, hinchamiento o estirado mecánico. Se hace 40 referencia a las patentes US nº 3.832.252, US 3.854.480 y 4.957.119. Un procedimiento especialmente adecuado para la preparación de los implantes se da a conocer en la patente finlandesa FI 97947. Esta patente da a conocer una tecnología de extrusión en la que se recubren varillas prefabricadas que contienen el principio activo mediante una membrana externa. A cada varilla le sigue, por ejemplo, otra varilla sin ningún principio activo. La tira formada se corta en las varillas que no contienen agente activo. De esta forma, no es necesario un sellado especial de los extremos 45 del implante.

Dispositivos intrauterinos e intracervicales

50 El dispositivo intrauterino puede prepararse según tecnología bien conocida. Un dispositivo intrauterino (DIU) o dispositivo intracervical preferido en la utilización común es un cuerpo con forma de T compuesto por material de plástico tal como polietileno. El cuerpo está constituido por un elemento alargado (vástago) que presenta en un extremo un elemento transversal que comprende dos alas. El elemento alargado y el elemento transversal forman una pieza sustancialmente con forma de T cuando se coloca el dispositivo en el útero. El dispositivo presenta un hilo unido lo suficientemente largo para sobresalir fuera del canal cervical cuando el dispositivo está en posición en el útero. Los 55 DIU que liberan fármacos presentan un depósito de fármaco ajustado alrededor del elemento alargado. Este depósito de fármaco es preferentemente una matriz que consiste en la matriz de elastómero con el/los agente(s) activo(s) disperso(s) en la misma. Preferiblemente, la matriz está revestida por una membrana. La membrana está compuesta habitualmente por un elastómero.

60 El depósito de fármaco ajustado alrededor del vástago del cuerpo con forma de T puede fabricarse como el implante tal como se describió anteriormente. Alternativamente, la matriz puede aplicarse en primer lugar sobre el vástago tras lo cual se reviste la matriz con una membrana.

65 La matriz y la membrana del depósito de fármaco sobre el DIU pueden estar compuestas por los mismos elastómeros que los implantes descritos anteriormente.

Fármacos

Como compuestos antiprogestínicos útiles en la presente invención se hace referencia a compuestos que compiten por lo menos en un cierto grado con la progesterona por su receptor y que por tanto contrarrestan el efecto de la progesterona al nivel del receptor. Estos compuestos pueden ser antiprogestinas relativamente puras, es decir, compuestos sin ninguna otra actividad hormonal significativa. Estos compuestos también pueden ejercer un cierto grado de otras actividades hormonales, por ejemplo actividad antiandrogénica y/o antiglucocorticoidea. También son adecuados para el fin de esta invención compuestos con propiedades antiprogestínicas que incorporan por sí mismos algún grado de actividad gestagénica y que están caracterizados porque presentan puntuaciones de McPhail intermedias entre las de antiprogestinas sin actividad gestagénica inherente y progestinas. Es asimismo conocido que los compuestos con propiedades antiprogestínicas pueden poseer inherentemente algo de actividad estrogénica.

Los compuestos antiprogestínicos útiles en la presente invención pueden ser de origen esteroideo o no esteroideo.

Las antiprogestinas que se utilizan en la presente invención son

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

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

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

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

(Z)-11beta-[(4-dimetilamino)fenil]-17beta-hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-1-propenil)estra-4,9-dien-3-ona (lilopristona);

11beta-(4-acetilfenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona;

(Z)-11beta-(4-acetilfenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-1-propenil)estra-4,9-dien-3-ona;

11beta-(4-metoxifenil)-17beta-hidroxi-17alfa-etinil-4,9-estradien-3-ona;

(Z)-11beta-[(4-dimetilamino)fenil]-17beta-hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-1-propenil)estr-4-en-3-ona;

4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-oxima;

4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-oxima;

4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etilamino)carbonil]oxima;

4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etoxi)carbonil]oxima;

4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etiltio)carbonil]oxima;

4-[17 β -metoxi-17 α -(etoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etiltio)carbonil]oxima;

4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(n-propiltio)carbonil]oxima;

ma;

(Z)-6'-(4-cianofenil)-9,11 α -dihidro-17beta-hidroxi-17 α -[4-(1-oxo-3-metilbutoxi)-1-buteno]4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estr-4-en-3-ona;

(Z)-6'-(4-cianofenil)-9,11 α -dihidro-17beta-hidroxi-17 α -[3-(1-oxo-3-metilbutoxi)-1-propenil]4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estr-4,15-dien-3-ona;

(Z)-6'-(4-cianofenil)-9,11 α -dihidro-17beta-hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propenil)-4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estr-4,15-dien-3-ona;

11 β -(4-acetilfenil)-17 β -hidroxi-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-ona;

6'-(acetiloxi)-9,11 α -dihidro-17 β -hidroxi-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)-4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estr-4-en-3-ona;

ES 2 310 526 T3

9,11 α -dihidro-17 β -hidroxi-6'-(hidroximetil)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)-4'H-nafto[3',2',1':10,9,11]estr-4-en-3-ona;

11 β -(4-acetilfenil)-19,24-dinor-17,23-epoxi-17 α -cola-4,9,20-trien-3-ona;

11 β -(4-metoxifenil)-19,24-dinor-17,23-epoxi-17 α -cola-4,9,20-trien-3-ona;

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

(Z)-11 β ,19-[4-(4-cianofenil-o-fenilen)]-17 β -hidroxi-17 α -[3-hidroxi-1-propenil]-4-androsten-3-ona;

11 β -[4-(1-metiletenil)fenil]-17 α -hidroxi-17 β -(3-hidroxipropil)-13 α -estra-4,9-dien-3-ona;

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

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

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

4 β ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi-3-oxo-4 α ,5-epoxi-5 α -androstan-2 α -carbonitrilo; 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol;

3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-yodobencenosulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina;

(R,S)3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-yodobencenosulfonil)-6-metil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina;

3-(3,4-diclorofenil)-1-(3,5-diclorobenzoil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina;

3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,5-diclorobencenosulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina;

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

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

35 *Enfermedades o estados típicos que van a tratarse mediante los compuestos que presentan propiedades antiprogestínicas*

40 Los compuestos de fórmula I en el documento WO 98/34947 son antagonistas de progesterona competitivos, que impiden que la progesterona se una a su receptor. Al mismo tiempo, no existen otros efectos secundarios endocrinos tales como por ejemplo actividad de andrógeno, estrógeno o antiglucocorticoidea, o son mínimos. Los compuestos pueden utilizarse para la anticoncepción, para tratar irregularidades hormonales, para iniciar el ciclo menstrual y para iniciar el parto. Indicaciones adicionales son la terapia de sustitución de hormonas (documento WO-A 94/18983), el tratamiento del dolor asociado a la dismenorrea, la endometriosis (documento EP-A 0 266 303) así como el tratamiento de miomas.

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

55 Muchos compuestos antiprogestínicos también son útiles para la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis.

60 Las antiprogestinas combinadas con, por ejemplo, un análogo de la hormona liberadora de la gonadotropina pueden utilizarse para tratar un estado ovárico estrogenodependiente tal como endometriosis, liomioma uterino, PMS (síndrome premenstrual) o DUB (hemorragia uterina disfuncional), un método sin pérdida rápida de densidad ósea como con análogos de GnRH solos (patente US nº 5.681.817). Las antiprogestinas combinadas con inhibidores de la síntesis de progesterona son adecuadas para el tratamiento de la endometriosis, dismenorrea y tumores hormonodependientes (por ejemplo, patente US nº 5.795.881). Las antiprogestinas en combinación con estrógenos son útiles en la terapia de sustitución de hormonas en mujeres.

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

La dosis requerida de los compuestos antiprogestínicos se da a conocer en la materia. El intervalo de dosis adecuado variará con el estado particular que va a tratarse, la gravedad del estado, la duración del tratamiento, la vía de administración y el compuesto específico que está empleándose.

5 Como ejemplos, puede mencionarse:

- compuestos de la patente US nº 5.753.655 para la anticoncepción, menopausia, endometriosis, cáncer de mama, sincronización del ciclo, interrupción del embarazo, inducción del parto u osteoporosis, lo más probablemente anticoncepción, endometriosis y osteoporosis: 1-500 mg/kg, preferentemente 10-100 mg/kg/día
- mifepristona (0,05-10 mg/kg, pref. 0,5-5,0 mg/kg al día),
- compuestos de la patente US nº 5.516.769 para el control de la fertilidad, sin impedir la ovulación: oral, depósito, 0,01-1 mg, 0,05-0,5 mg
- compuestos de la patente US nº 5.439.913 para la anticoncepción (inhibiendo la formación de glándulas endometriales y el crecimiento del epitelio, se imposibilita la implantación de un cigoto fertilizado en el útero, inferior a la dosis inhibidora de la ovulación e inferior a la dosis inductora del aborto): dosis diaria de 0,25-50 mg/implante, anillo vaginal.

La dosificación diaria deseada del fármaco *in vivo* para un estado definido que va a tratarse, para un fármaco definido y la vía de administración se pueden conseguir con el dispositivo según la invención particularmente variando la composición de elastómero de la matriz o membrana o ambas de modo que contenga una cantidad apropiada de grupos de polí(óxido de alquileno). Una concentración creciente de tales grupos en el dispositivo aumentará la permeación del fármaco. Además de la cantidad de grupos de polí(óxido de alquileno) en el elastómero, otros parámetros tales como el tamaño y la forma del dispositivo, la carga de fármaco, etc. influirán en la dosis diaria liberada a partir de dicho dispositivo. Se necesitará algo de experimentación, pero no demasiada, para hallar los parámetros más adecuados para cada combinación. Los ejemplos dados a conocer a continuación ofrecerán la orientación necesaria para tal experimentación.

La invención se describirá a continuación con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos.

35 Sección experimental

Los ejemplos 1 a 10 describen la preparación de membranas preparadas a partir de diferentes composiciones de elastómero.

40 Se prepararon composiciones de elastómero de diferentes tipos (A-J). De la mayoría de los tipos de composición se prepararon diferentes composiciones que difieren entre sí con respecto a la cantidad de PEO. Se sometieron a prueba membranas de elastómero que representan las diferentes composiciones con respecto a las tasas de permeación de diversos fármacos.

45 Composiciones de elastómero preparadas

En las composiciones de elastómero A-H descritas a continuación, se utilizó una reacción de adición entre grupos vinilo y grupos de hidruro de sililo para la reticulación, es decir, para producir una estructura en red. El polímero de 50 siloxano hidruro-funcional que actúa como agente de reticulación contenía por lo menos dos grupos Si-H, que reaccionaron con el doble enlace carbono-carbono del polímero que va a reticularse. Se prepararon membranas compuestas por las composiciones de elastómero I y J utilizando peróxido como catalizador para la reticulación, en cuyo caso los grupos vinilo o metilo reaccionan, formando enlaces carbono-carbono. En todos los tipos de composición excepto los tipos de composición A, D, F y H, se preparó en primer lugar una combinación de polímero básico, en cuyo caso 55 todos los polímeros que contenían vinilo y las cargas, o los polímeros que contenían vinilo que contenían una carga, se mezclaron juntos. La carga utilizada fue la sílice. Los tipos de composición A, D, F y H presentaban sólo un polímero que contenía vinilo cada uno, y por tanto eran polímeros básicos por sí mismos. La combinación de polímero básico se dividió en las partes I y II. Se añadió el catalizador a la parte I y el agente de reticulación y el inhibidor a la parte II. Se combinaron las partes I y II inmediatamente antes de la reticulación. La combinación obtenida se reticuló a una 60 temperatura que era superior a la temperatura de descomposición del inhibidor y a la que tuvo lugar la reacción de reticulación a la tasa deseada.

También puede prepararse una combinación de las composiciones directamente en una etapa, en cuyo caso los componentes pueden añadirse en el siguiente orden: polímeros que contienen vinilo, inhibidor, catalizador y agente de reticulación.

ES 2 310 526 T3

La tabla siguiente describe membranas de elastómero de diferentes tipos de composición y sus componentes iniciales.

TABLA 1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Ejemplo 1

Membrana de elastómero preparada a partir del tipo de composición A

65

Componentes utilizados para la preparación de la membrana de elastómero:

- Copolímero de bloque de α,ω -divinil éter-PEO-PDMS en el que la cantidad de PEO era del 27,0% en peso y el contenido en vinilo era de 0,186 mmoles/g.

ES 2 310 526 T3

- Catalizador de platino Silopren U Katalysatoren Pt-D (Bayer AG), que presentaba un complejo de platino-siloxano en una matriz de siloxano que contenía vinilo. El contenido en platino era del 1% en peso y el contenido en vinilo era de 0,5 mmoles/g.
- 5 - Agente de reticulación copolímero de α,ω -di(trimetilsilil)dimetilsiloxano-hidrometilsiloxano (DMS-HMS) Silopren U Vernetzer 730 (Bayer AG) que presentaba un contenido en Si-H de 7,1 mmoles/g, una masa molar de 2800 g/mol y una razón de grupo DMS con respecto a grupo HMS de 1:1.
- 10 - Inhibidor 1-etinil-1-ciclohexanol (ETCH, Aldrich) que presentaba una temperatura de descomposición de +40°C.

El PEO-(PDMS-PEO)_n que se utilizó como sustancia inicial se preparó tal como se expone a continuación:

15 Se pesaron 50 g de α,ω -divinil éter-poli(óxido de etileno) (PEODIVI) que presentaba una masa molar de 268 g/mol en un matraz de tres bocas. Además, se pesaron 129,87 g de α,ω -bis(hidruro de dimetilsililo)-poli(dimetilsiloxano) (PDMS-DIH, $M_n = 717$ g/mol) y el 30% en peso de tolueno secado mediante destilación en el mismo recipiente. Ya que los grupos vinilo estaban presentes en exceso (3% en mol) en la reacción, en el producto final se obtuvieron grupos vinilo en ambos extremos, lo que era esencial para la reticulación posterior. Se agitó la disolución de reacción sobre una placa de agitación magnética a 200 rpm, y se dirigió oxígeno seco a través de la disolución con el fin de evitar la desactivación del catalizador. Se calentó la disolución de reacción hasta 50°C, después de eso se añadió el catalizador (complejo de Pt (0) diviniltetrametildisiloxano) a la disolución a través del tabique. La cantidad de platino era de 30 ppm, calculada a partir de la cantidad de reactivos. Después de eso, se monitorizó la polimerización por medio de IR hasta que se completaron las reacciones (pérdida del pico de Si-H a 2130 cm⁻¹), lo que llevó aproximadamente 4 h. Tras la polimerización, se eliminó el tolueno por destilación de la disolución aumentando la temperatura hasta 65°C y 25 disminuyendo la presión hasta 5 mbaras durante un periodo de 1 h.

30 En la preparación del elastómero, en primer lugar se prepararon dos combinaciones, las partes I y II. La parte I contenía PEO-(PDMS-PEO)_n y el catalizador de platino. La parte II contenía PEO-(PDMS-PEO)_n, el agente de reticulación y el inhibidor. Las partes I y II se combinaron mezclando inmediatamente antes de la reticulación.

35 Las cantidades de los componentes en el ejemplo de composición en la combinación final que va a reticularse fueron las siguientes:

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

45 Se preparó la parte I utilizando una mezcladora de cámara. Se pesaron 5,489 g del polímero básico y 0,011 g del catalizador de platino en la cámara de mezclado. Se agitaron los componentes hasta que la combinación era homogénea.

50 Se combinaron el agente de reticulación y el inhibidor antes de mezclarse con la parte II. Se preparó la mezcla del agente de reticulación y el inhibidor pesando 0,059 g de ETCH y 9,941 g de Silopren U Vernetzer 730 en un recipiente de vidrio y agitando la mezcla en un baño de agua de +37°C hasta que el ETCH se había disuelto completamente en el agente de reticulación. La cantidad de inhibidor en la mezcla era del 0,59% en peso.

55 Se preparó la parte II utilizando una mezcladora de cámara. Se enfrió la camisa de la mezcladora de cámara mediante circulación de agua hasta un punto por debajo de la temperatura ambiente, con lo cual el aumento de temperatura debido a la fricción no aumentó la temperatura hasta la temperatura de descomposición del inhibidor. Se pesaron 4,947 g de copolímero de bloque de PEO-PDMS y 0,553 g de la mezcla del agente de reticulación e inhibidor en la cámara de mezclado. Se agitaron los componentes hasta que la combinación era homogénea.

60 Las partes I y II se combinaron inmediatamente antes de la reticulación, añadiendo 5 gramos de parte I y 5 gramos de parte II en la cámara de mezclado de la mezcladora de cámara. Se agitaron los componentes hasta que la combinación era homogénea. Se recuperó la combinación y se introdujo en vacío para eliminar burbujas de aire. Se pesaron cuatro lotes de 2 g de la combinación y se reticularon sucesivamente en una prensa caliente.

65 Se colocó la combinación pesada entre dos membranas de liberación de FEP en el centro de una forma metálica redonda que presentaba un espesor de 0,4 mm y un diámetro interno de 8 cm. Se colocó la combinación, junto con las formas y las membranas de FEP, entre las superficies de compresión de la prensa caliente, superficies que se habían calentado con antelación hasta +115°C. Se presionaron juntas las superficies y se mantuvieron presionadas a una presión de 200 bares durante 5 minutos. Se liberó la presión y se dejó que la membrana se ajustara a temperatura ambiente durante 24 horas. Se cortaron probetas redondas que presentaban un diámetro de 22 mm de las membranas por medio de un punzón.

Ejemplo 2

Membrana de elastómero preparada a partir del tipo de composición B

5 Componentes utilizados para la preparación de la membrana de elastómero:

- El PEO(-PDMS-PEO)_n era el mismo que en el ejemplo 1, excepto que la cantidad de PEO se había aumentado hasta el 28,0% en peso y el contenido en vinilo hasta 0,24 mmol/g aumentando la proporción de PEODIVI en la síntesis del copolímero de bloque.
- El catalizador, el agente de reticulación y el inhibidor eran los mismos que en el ejemplo 1.

10 El polímero de siloxano que contenía carga era un copolímero de dimetilsiloxano-vinilmetsilosano (DMS-VMS) que contenía una carga de sílice y que presentaba una masa molar de $M_n = 400.000$ g/mol. El contenido en vinilo de la combinación era de 0,011 mmoles/g. Presentaba el 36% en peso de sílice mezclado en el polímero y se trató en superficie el sílice con α,ω -bis(dimetilhidroxisililo)-poli(dimetilsiloxano) ($M = 520$ g/mol), que estaba presente en una cantidad del 12% en peso en la combinación.

15 Las cantidades de componentes en el ejemplo de composición eran las siguientes:

- 20
- PEO(-PDMS-PEO)_n 32,8% en peso
 - Copolímero de DMS-VMS que contenía una carga de sílice, 60,9% en peso
 - Catalizador de platino 0,1% en peso
 - Agente de reticulación 6,19% en peso
 - Inhibidor 0,03% en peso

25 En primer lugar, se preparó la combinación de polímero básico en una mezcladora de cámara. Se pesaron 4,2 gramos del copolímero de bloque de PEO(-PDMS-PEO)_n y 7,8 gramos del copolímero de DMS-VMS que contenía una carga de sílice en la cámara de mezclado. Se agitaron los componentes hasta que la combinación era homogénea.

30 35 Se preparó la parte I como en el ejemplo 1.

40 Se realizó la combinación del agente de reticulación y el inhibidor, como en el ejemplo 1, antes de mezclar con la parte II, con la excepción de que se pesó ETCH en una cantidad de 0,048 g y Silopren U Vernetzer 730 en una cantidad de 9,952 g. La cantidad de inhibidor en la combinación era del 0,48% en peso.

45 Se preparó la parte II como en el ejemplo 1, con la excepción de que la combinación de polímero básico se pesó en una cantidad de 4,816 gramos y la mezcla del agente de reticulación y el inhibidor en una cantidad de 0,684 gramos.

50 Se combinaron las partes I y II como en el ejemplo 1. Se pesaron cuatro lotes de 2,1 g de la combinación y se reticularon sucesivamente en una prensa caliente, como en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

Membrana de elastómero preparada a partir del tipo de composición C

55 Componentes utilizados para la preparación de la membrana de elastómero:

- El PEO(-PDMS-PEO)_n era el mismo que en el ejemplo 2. El catalizador y el inhibidor eran los mismos que en los ejemplos 1 y 2.
- El copolímero de dimetilsiloxano-vinilmetsilosano (DMS-VMS) que contenía una carga de sílice era el mismo que en el ejemplo 2.
- El agente de reticulación utilizado era un copolímero de PDMS-(PEO-PDMS)_n que presentaba un contenido en Si-H de 0,26 mmoles/g, y la cantidad de PEO en él era del 23,6% en peso.

60 Dicho agente de reticulación se preparó como se expone a continuación:

65 Se pesaron 40 g de un α,ω -divinil éter-poli(óxido de etileno) (PEODIVI) anhídrido que presentaba una masa molar de 246,3 g/mol en un matraz de tres bocas. Además, se pesaron 129,4 g de α,ω -bis(hidruro de dimetilsililo)-poli(dimetilsiloxano) (PDMSDIH, $M_n = 717$ g/mol) y el 30% en peso de tolueno secado mediante destilación en el mismo recipiente. Ya que los grupos de hidruro de dimetilsililo estaban presentes en exceso (10% en mol) en la reacción,

ES 2 310 526 T3

se obtuvieron grupos de hidruro de dimetilsililo en ambos extremos en el producto final. Se agitó la disolución de reacción sobre una placa de agitación magnética a 200 rpm, y se dirigió oxígeno seco a través la disolución para evitar la desactivación del catalizador. Se calentó la disolución de reacción hasta 50°C, después de eso se añadió el catalizador (complejo de Pt (0) divinil-tetrametil siloxano) a la disolución a través del tabique. La cantidad de platino era de 30 ppm, calculada a partir de la cantidad de los reactivos. Después de eso, se monitorizó la polimerización por medio de IR hasta que se completaron las reacciones (pérdida del pico de vinilo a 1600 cm¹), lo que llevó aproximadamente 4 h. Tras la polimerización, se eliminó el tolueno de la disolución mediante destilación aumentando la temperatura hasta 65°C y disminuyendo la presión hasta 5 mbaras durante un periodo de 1 h.

10 Las cantidades de los componentes en el ejemplo de composición eran las siguientes:

- PEO(-PDMS-PEO)_n 1,10% en peso
- DMS-VMS que contenía una carga de sílice, 85,50% en peso
- Catalizador de platino 0,10% en peso
- Agente de reticulación α,ω -bis-(hidruro de dimetilsililo)-PEO-PDMS 13,27% en peso
- Inhibidor 0,03% en peso

15 En primer lugar se preparó la combinación de polímero básico en una mezcladora de cámara. Se pesaron 0,15 gramos del copolímero de bloque de α,ω -divinil éter-PEO-PDMS y 11,85 gramos del copolímero de DMS-VMS que contenía una carga de sílice en la cámara de mezclado. Se agitaron los componentes hasta que la combinación era 20 homogénea.

25 Se preparó la parte I como en el ejemplo 1. La combinación del agente de reticulación y el inhibidor se realizó, como en el ejemplo 1, antes de mezclar con la parte II, excepto que ÉTCH se pesó en una cantidad de 0,022 g y el copolímero de bloque de PDMS-(PEOPDMS)_n en una cantidad de 9,978 g en lugar de Vernetzer 730. La cantidad de 30 inhibidor en la combinación era del 0,22% en peso.

35 Se preparó la parte II como en el ejemplo 1, con la excepción de que la combinación de polímero básico se pesó en una cantidad de 4,04 gramos y la mezcla del agente de reticulación e inhibidor en una cantidad de 1,46 gramos.

35 Se combinaron las partes I y II como en el ejemplo 1. Se pesaron cuatro lotes de 2,1 g de la combinación y se reticularon sucesivamente en una prensa caliente, como en el ejemplo 1.

Ejemplo 4

Membrana de elastómero preparada a partir del tipo de composición D

Componentes utilizados para la preparación de la membrana de elastómero:

- α,ω -divinil éter-poli(óxido de etileno) (PEODIVI) (divinil éter de polietilenglicol, Aldrich, M_n = 240 g/mol). La cantidad de vinilo obtenida mediante titulación era de 7,4 mmol/g.
- Catalizador Gelest SIP 6831,0, complejo de platino-siloxano en xileno, contenido en platino del 2,25% en peso.
- El agente de reticulación y el inhibidor eran los mismos que en el ejemplo 1.

Las cantidades de los componentes en el ejemplo de composición eran las siguientes:

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

55 En primer lugar se preparó una mezcla del agente de reticulación y el inhibidor como en el ejemplo 1, con la excepción de que el inhibidor se pesó en una cantidad de 0,0063 gramos y el agente de reticulación en una cantidad de 60 9,9937 gramos. La cantidad de inhibidor en la mezcla era del 0,063% en peso.

65 Se mezclaron juntos 5,2231 gramos de PEODIVI y 0,0045 gramos del catalizador de platino en un recipiente de vidrio. Se mezclaron con eso 4,772 gramos de la mezcla del agente de reticulación y el inhibidor.

ES 2 310 526 T3

Se pesaron ocho lotes de 0,8 g de la combinación en formas de aluminio de fondo plano que presentaban un diámetro de 5 cm y que presentaban una membrana FEP en el fondo. Se colocaron las formas en un vacío de 100 mbaras a +115°C durante un periodo de 15 minutos. Se cortaron probetas del elastómero obtenido.

5

Ejemplo 5

Membrana de elastómero preparada a partir del tipo de composición E

10 Componentes utilizados para la preparación de la membrana de elastómero:

- PEODIVI, el mismo que en el ejemplo 4.
- Copolímero de DMS-VMS, el mismo que en el ejemplo 2.

15 El catalizador, el agente de reticulación y el inhibidor eran los mismos que en el ejemplo 1.

Las cantidades de los componentes en el ejemplo de composición eran las siguientes:

- 20
- PEODIVI 11,37% en peso
 - Copolímero de DMS-VMS 64,46% en peso
 - Catalizador de platino 0,1% en peso
 - Agente de reticulación 24,03% en peso
 - Inhibidor 0,03% en peso

30 En primer lugar, se preparó una mezcla del agente de reticulación y el inhibidor, como en el ejemplo 1, con la excepción de que el inhibidor se pesó en una cantidad de 0,0125 gramos y el agente de reticulación en una cantidad de 9,9875 gramos. La cantidad de inhibidor en la mezcla era del 0,125% en peso.

35 Se mezclaron juntos 1,138 gramos de PEODIVI y 6,446 gramos de copolímero de DMS-VMS en una mezcladora de cámara. Se añadieron 0,01 gramos de catalizador de platino y se agitó la combinación hasta la homogeneidad. Se añadieron 2,406 gramos de la mezcla del agente de reticulación y el inhibidor y se agitó la combinación hasta la homogeneidad.

40 Se pesaron cuatro lotes de 2,1 g de la combinación y se reticularon sucesivamente en una prensa caliente, como en el ejemplo 1.

Ejemplo 6

Membrana de elastómero preparada a partir del tipo de composición F

Componentes utilizados para la preparación de la membrana de elastómero:

- 50
- Copolímero de injerto de PDMS-PEO que presentaba una concentración de vinilo de 0,0743 mmoles/g y un contenido en PEO del 1,28% en peso.
 - El catalizador, el agente de reticulación y el inhibidor eran los mismos que en la composición A.

El copolímero de injerto de PDMS-PEO utilizado se preparó como se expone a continuación:

55 Se pesaron 600 g de octametilciclotetrasiloxano (D_4), 9,28 g de copolímero de injerto de poli(dimetilsiloxano)-poli(óxido de etileno) (Gelest, DBE-821, que contenía el 80% en peso de PEO), 6,18 g de PDMS bloqueado en el extremo con dimetilvinilsililo (bloqueador de extremo, Bayer Silopren U2) y 3,1 g de tetrametiltetravinilciclotetrasiloxano. Se nitrogenó el reactor, se vertieron dentro los productos químicos pesados y se comenzó la agitación. Se aumentó la temperatura interna del reactor hasta 135°C y se añadió el catalizador (siloxanolato de potasio, 0,9 ml, 20 ppm de K^+) a la disolución de reacción. La viscosidad de la disolución de reacción comenzó a aumentar vigorosamente, y en 1 h desde la adición del catalizador era posible desactivar el catalizador aumentando la presión del reactor hasta 2 bares durante un periodo de 15 minutos por medio de dióxido de carbono. Después de eso se eliminaron los compuestos cíclicos ligeros (13% en peso) de la disolución de reacción mediante destilación (10 mbaras, 30 min., 135°C). M_n del producto = 190.000 g/mol.

ES 2 310 526 T3

Las cantidades de los componentes en el ejemplo de composición eran las siguientes:

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

La combinación del agente de reticulación y el inhibidor se realizó como en el ejemplo 1, con la excepción de que se pesó ETCH en una cantidad de 1,0 g y Silopren U Vernetzer 730 en una cantidad de 9,0 g. La cantidad de inhibidor en la mezcla era del % en peso.

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

20 Se pesaron cuatro lotes de 2,1 g de la combinación y se reticularon sucesivamente en una prensa caliente, como en el ejemplo 1.

Ejemplo 7

25 *Membrana de elastómero preparada a partir del tipo de composición G*

Componentes utilizados para la preparación de la membrana de elastómero:

- El copolímero de injerto de PDMS-PEO era el mismo que en el ejemplo 6.
- 30 - El copolímero de DMS-VMS era el mismo que en el ejemplo 2.
- El catalizador, el agente de reticulación y el inhibidor eran los mismos que en el ejemplo 1.

35 Las cantidades de los componentes en el ejemplo de composición eran las siguientes:

- Copolímero de injerto de PDMS-PEO 26,75% en peso
- Copolímero de DMS-VMS 72,31% en peso
- 40 - Catalizador de platino 0,10% en peso
- Agente de reticulación 0,81% en peso
- 45 - Inhibidor 0,03% en peso

La combinación del agente de reticulación y el inhibidor se realizó como en el ejemplo 1, con la excepción de que se pesó ETCH en una cantidad de 0,36 g y Silopren U Vernetzer 730 en una cantidad de 9,64 g. La cantidad de inhibidor en la mezcla era del 3,6% en peso.

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

55 Se pesaron cuatro lotes de 2,1 g de la combinación y se reticularon sucesivamente en una prensa caliente, como en el ejemplo 1.

Ejemplo 8

60 *Membrana de elastómero preparada a partir del tipo de composición H*

Componentes utilizados para la preparación de la membrana de elastómero:

- APEO-(-PDMS-APEO)_n, en el que la cantidad de PEO era del 10,3% en peso y el contenido en vinilo de 0,063 mmoles/g.

ES 2 310 526 T3

- El catalizador era el mismo que en el ejemplo 4.
- El inhibidor era el mismo que en el ejemplo 1.
- 5 - El agente de reticulación era un copolímero de DMS-HMS que contenía el 22,5% en peso de grupos metilhidurosiloxano (Gelest).

El APEO-(-PDMS-APEO)_n utilizado se preparó como se expone a continuación:

10 Se pesaron α,ω -dialilo-poli(óxido de etileno) (PEODIAL) anhídrido que presentaba una masa molar de 520 g/mol y que se preparó adaptando el procedimiento dado a conocer en la publicación Mei-Hui, Yang, Laing-Jong, Li y Tsang-Feng, Ho, Synthesis and Characterization of polymethylsiloxane/poly(ethylene glycol)monomethyl ether copolymers, J. Ch. Colloid & Interface Soc. 3(17), 1994, 19-28 y α,ω -bis(hidruro de dimetilsililo)-poli(dimetilsiloxano) (PDMS-DIH, $M_n = 6.000$ g/mol) en un matraz de tres bocas. La masa del PEODIAL era de 1,38 g ($M_n = 520$ g/mol, 5,28 15 mmoles de grupos alilo) y la masa de PDMSDIH era de 12 g (4,8 mmoles de grupos hidruro), siendo la cantidad de grupos alilo un 10% mayor que la de grupos hidruro. Por tanto, se garantizó un producto final bloqueado en el extremo con α,ω -dialilo.

20 Además, se pesó tolueno en el recipiente de reacción en una cantidad del 45% en peso (7,2 g). Se agitó la mezcla de reacción sobre una placa de agitación magnética a 200 rpm y se burbujeó oxígeno seco a través de la mezcla con el fin de evitar la desactivación del catalizador. Se aumentó la temperatura de la mezcla de reacción hasta 60°C. A continuación, se añadió el catalizador (complejo de Pt (0)-diviniltetrametildisiloxano) a la disolución de reacción a través del tabique, cuidadosamente una gota cada vez. La cantidad de platino era de 50 ppm, calculada a partir de los reactivos. Se dejó transcurrir la polimerización durante aproximadamente 6 h, después de lo cual se confirmó la 25 finalización de la polimerización mediante IR (pérdida del pico de Si-H a 2130 cm⁻¹). Para la eliminación del tolueno mediante destilación, se aumentó la temperatura hasta 65°C y se disminuyó la presión hasta 5 mbaras durante un periodo de 30 min.

Las cantidades de los componentes del ejemplo de composición eran las siguientes:

- 30
- APEO-(-PMDS-APEO)_n 94,68% en peso
 - Catalizador de platino 0,5% en peso
 - 35 - Agente de reticulación 4,7% en peso
 - Inhibidor 0,12% en peso

40 Se mezclaron juntos 3,0 gramos del APEO-(-PMDS-APEO)_n, 0,0158 gramos del catalizador, 0,0038 g del inhibidor y 0,1489 g del agente de reticulación. Se eliminaron las burbujas de aire de la mezcla y se reticuló la mezcla en una prensa caliente a 110°C durante 15 minutos y se curó a 110°C durante 15 minutos.

Ejemplo 9

Membrana de elastómero preparada a partir del tipo de composición I

Componentes utilizados para la membrana de elastómero:

- 50
- PEO-(PDMS-PEO)_n, en el que la cantidad de PEO era del 5,0% en peso y el contenido en vinilo era de 0,04 mmoles/g.
 - El copolímero de DMS-VMS que contenía una carga de sílice era el mismo que en el ejemplo 2.
 - 55 - Peróxido de diclorobenzoílo (Perkadox PD50 S).

El PEO-(PDMS-PEO)_n utilizado se preparó tal como sigue:

60 Se pesaron 0,528 g de α,ω -divinil éter-poli(óxido de etileno) (PEODIVI) anhídrido que presentaba una masa molar de 240 g/mol en un matraz de tres bocas. Se pesaron 10 g de α,ω -bis(hidruro de dimetilsililo)-poli(dimetilsiloxano) (PDMSDIH) que presentaba una masa molar de 6000 g/mol en el mismo recipiente. El PDMSDIH contenía grupos hidruro en una cantidad del 0,04% en peso, y por tanto la cantidad de grupos hidruro en 10 gramos era de 4 mmoles y la cantidad de grupos vinilo de PEODIVI era de 4,4 mmoles. Ya que los grupos vinilo estaban presentes en exceso (10% en mol) en la reacción, se obtuvieron grupos vinilo en ambos extremos del producto final, un factor esencial 65 para la posterior reticulación. Además, para facilitar el mezclado y para evitar que la reacción se produzca demasiado vigorosamente, se añadió tolueno secado mediante destilación a la mezcla de reacción de manera que la proporción de tolueno era del 30% en peso (4,5 g). Se agitó la disolución de reacción sobre una placa de agitación magnética a 200 rpm y se dirigió oxígeno seco a través de la disolución; esto evitó que el catalizador se transformara en la forma

ES 2 310 526 T3

metálica y por tanto evitó la desactivación del catalizador. Se calentó la disolución de reacción hasta 50°C, se añadió a continuación el catalizador (complejo de Pt (0)-diviniltetrametildisiloxano) a la mezcla a través del tabique. La cantidad de platino era de 50 ppm, calculada a partir de la cantidad de los reactivos. Se añadió gota a gota el catalizador, mediante lo cual se evitaron puntos calientes en el reactor. Tras la adición del catalizador se dejó transcurrir la reacción 5 durante 2 h. A continuación, se confirmó la finalización de la reacción mediante IR (pérdida del pico de Si-H a 2130 cm⁻¹). Tras la polimerización se calentó la mezcla de reacción hasta 65°C y se eliminó el tolueno mediante destilación a vacío (5 mbares) en el transcurso de 30 minutos.

Las cantidades de componentes en el ejemplo de composición eran las siguientes:

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

Se mezclaron juntos 0,5 g de PEO-(PDMS-PEO)_n y 9,5 g de un copolímero de DMS-VMS que contenía una carga. Se mezclaron 0,12 g del catalizador de peróxido con la combinación homogénea y se endureció la combinación a una temperatura de +115°C y una presión de 200 bares durante 5 minutos y se curó a +150°C durante 2 horas.

Ejemplo 10

Membrana de elastómero preparada a partir del tipo de composición J

25 Componentes utilizados para la preparación del elastómero:
- Copolímero de injerto de PDMS-PEO, el mismo que en el ejemplo 6
30 - Peróxido de diclorobenzoílo Perkadox PD50 S

Las cantidades de los componentes en el ejemplo de composición eran las siguientes:

- 35 - Copolímero de injerto de PDMS-PEO 98,8% en peso
- Peróxido de diclorobenzoílo Perkadox PD50 S 1,2% en peso

Se mezclaron juntos 10 gramos del copolímero de injerto de PDMS-PEO y 0,12 gramos de Perkadox PD50 S. Se endureció la combinación a una temperatura de +115°C y una presión de 200 bares durante 5 minutos y se curó a 40 +150°C durante 2 horas.

45 Los ejemplos 11 a 15 siguientes representan diferentes dispositivos para la liberación de antiprogestinas. Estos ejemplos muestran la liberación de fármaco modificada a partir de diferentes membranas y matrices de elastómero. Se utilizaron elastómeros de tipos de composición diferentes (A-C, E y G) y poli-(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) con o sin carga de sílice en estas preparaciones.

Ejemplo 11

50 Los implantes descritos en este ejemplo así como en el ejemplo 13 están constituidos por tres partes: un núcleo con el fármaco en una matriz de polímero, una membrana que cubre el núcleo y tapas de extremo de adhesivo de silicona.

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

55 Este implante contiene dos tipos de composición de elastómero diferentes (B y E) y poli(dimetilsiloxano-covinil-metilsiloxano). Este implante corresponde al dispositivo 2 en la figura 1.

60 *Membrana*

Se mezclaron 26 partes de composición de elastómero de tipo B, 71 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) con una carga de sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de la reacción), 0,03 partes de inhibidor (etinilciclohexanol) y aproximadamente 2 partes reticulador poli-(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un 65 molino de 2 cilindros. Se extruyó la mezcla hasta obtener una forma similar a un tubo con un espesor de pared de 0,2 mm y se curó mediante calor.

ES 2 310 526 T3

Núcleo

Se mezclaron 29 partes de composición de elastómero de tipo E, 29 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de la reacción), 0,02 partes de inhibidor (etinilciclohexanol) y aproximadamente 2,4 partes de reticulador poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de 2 cilindros y se añadieron 39 partes de la antiprogestina indicada como compuesto 4 en la tabla 2 a continuación. Se moldeó por colada la mezcla en un molde de acero inoxidable recubierto de PTFE, que se calentó a +115°C durante 30 minutos. Se separaron los núcleos, se enfriaron y se cortaron en la longitud deseada (5 mm).

10

Preparación del implante

Se hincharon los tubos de membrana (longitud 50 mm) con ciclohexano y se insertaron los núcleos. Se dejó evaporar el ciclohexano y se cerraron los extremos con un adhesivo de silicona. Tras 24 horas se cortaron los extremos dando tapas de extremo de 2 mm.

15

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

Este implante era el mismo que el descrito en a) anteriormente con la excepción de que la longitud del núcleo era de 13 mm. Este implante corresponde al dispositivo 3 en la figura 1.

20

c) Implante que contiene antiprogestina basado en la utilización de PDMS

25

Membrana

La membrana de silicona corresponde a una membrana de poli(dimetilsiloxano) con carga de sílice comercial y se preparó como se expone a continuación:

30

Se mezclaron 99 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) con carga de sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de la reacción) y 0,03 partes de inhibidor (etinilciclohexanol) y aproximadamente 0,6 partes de reticulador poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de 2 cilindros. Se extruyó la mezcla hasta obtener una forma similar a un tubo con un espesor de pared de 0,2 mm y se curó en un horno de choque. Se cortó la membrana con forma de tubo en trozos de 50 mm.

35

Núcleo

Se mezclaron 59,3 partes de poli-(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) comercial, 0,4 partes de reticulador poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano), 0,02 partes de inhibidor etinilciclohexanol y 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de la reacción) en vinil-metil-siloxano en una mezcladora de dos cámaras. Se añadieron 40 partes de la antiprogestina indicada como compuesto 4 en la tabla 2 a continuación y se mezcló la mezcla en una mezcladora de dos cámaras. Se moldeó por colada la mezcla en un molde de acero inoxidable recubierto de PTFE, que se calentó a +115°C durante 30 minutos. Se separaron los núcleos, se enfriaron y se cortaron a la longitud deseada (5 mm).

40

Preparación del implante

Se hincharon los tubos de membrana (longitud de 50 mm) con ciclohexano y se insertaron los núcleos. Se dejó evaporar el ciclohexano y se cerraron los extremos con un adhesivo de silicona. Tras 24 horas se cortaron los extremos proporcionando unas tapas de extremo de 2 mm. Este implante corresponde al dispositivo 1 en la figura 1.

55

Ejemplo 12

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

60

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

El DIU contiene dos tipos de composición de elastómero diferentes (B, E) y poli-(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano). Este implante corresponde al dispositivo 5 en la figura 2.

ES 2 310 526 T3

Membrana

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

5

Núcleo

Se mezclaron 29 partes de composición de elastómero de tipo E, 29 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de la reacción), aproximadamente 0,02 partes de inhibidor (etinilciclohexanol) y aproximadamente 2,4 partes de reticulador poli-(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de 2 cilindros y se añadieron 39 partes de la antiprogestina indicada como compuesto 4 en la tabla 2 a continuación. Se extruyó la mezcla hasta obtener una forma similar a un tubo con un espesor de pared de 0,8 mm y se curó mediante calor. Se enfriaron los núcleos y se cortaron en la longitud deseada (19 mm).

15

Preparación del DIU

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

20

b) DIU que contiene antiprogestina basado en la utilización de PDMS

Membrana

25

La membrana era la misma que se describió en el ejemplo 11 c) anteriormente.

30

Núcleo

35

Se mezclaron 100 partes de poli-(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) comercial, 0,4 partes de reticulador poli-(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano), 0,02 partes de inhibidor etinilciclohexanol y 0,06 partes de catalizador de platino en vinilmetilsiloxano en una mezcladora de dos cámaras. Se añadieron 67 partes de la antiprogestina indicada como compuesto 4 en la tabla 2 a continuación y se mezcló la mezcla en una mezcladora de dos cámaras. Se moldeó por colada la mezcla en un molde de acero inoxidable recubierto de PTFE, que se calentó a +115°C durante 30 minutos. Se separaron los núcleos, se enfriaron y se cortaron en la longitud deseada (19 mm).

40

DIU

45

Se hincharon los tubos de membrana (longitud de 50 mm) y los núcleos con ciclohexano y se aplicaron sobre el cuerpo con forma de T de polietileno del dispositivo. Se dejó evaporar el ciclohexano. Este implante corresponde al dispositivo 4 en la figura 2.

50

Ejemplo 13

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

55

Este implante contiene dos tipos de composición de elastómero diferentes (B y E) y poli(dimetilsiloxano-covinilmetilsiloxano). Este implante corresponde al dispositivo 7 en la figura 3.

60

Membrana

55

La membrana era la misma que se describió en el ejemplo 11 a).

65

Núcleo

60

Se mezclaron 50 partes de composición de elastómero de tipo E, 50 partes de poli-(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de la reacción), 0,02 partes de inhibidor (etinilciclohexanol) y aproximadamente 2,4 partes de reticulador poli-(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de 2 cilindros. Se añadieron 67 partes de la antiprogestina indicada como compuesto 1 en la tabla 2 a continuación. Se moldeó por colada la mezcla en un molde de acero inoxidable recubierto de PTFE, que se calentó a +115°C durante 30 minutos. Se separaron los núcleos, se enfriaron y se cortaron en la longitud deseada (15 mm).

ES 2 310 526 T3

Preparación del implante

Se hincharon los tubos de membrana (longitud de 50 mm) con ciclohexano y se insertaron los núcleos. Se dejó evaporar el ciclohexano y se cerraron los extremos con un adhesivo de silicona. Tras 24 horas se cortaron los extremos 5 proporcionando unas tapas de extremo de 2 mm.

b) Implante que contiene antiprogestina basado en la utilización de PDMS

10 *Membrana*

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

15 *Núcleo*

Se mezclaron 100 partes de poli-(dimetilsiloxano-co-vinilmethylsiloxano) comercial, 0,4 partes de reticulador poli-(hidrogenomethylsiloxano-co-dimethylsiloxano), 0,02 partes de inhibidor etinilciclohexanol y 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de la reacción) en vinilmethylsiloxano en una mezcladora de dos cámaras. Se añadieron 67 partes de la 20 antiprogestina indicada como compuesto 1 en la tabla 2 a continuación y se mezcló la mezcla en una mezcladora de dos cámaras. Se moldeó por colada la mezcla en un molde de acero inoxidable recubierto de PTFE, que se calentó a +115°C durante 30 minutos. Se separaron los núcleos, se enfriaron y se cortaron en la longitud deseada (15 mm).

25 *Preparación del implante*

Se hincharon los tubos de membrana (longitud de 50 mm) con ciclohexano y se insertaron los núcleos. Se dejó evaporar el ciclohexano y se cerraron los extremos con un adhesivo de silicona. Tras 24 horas se cortaron los extremos dando tapas de extremo de 2 mm. Este implante corresponde al dispositivo 6 en la figura 3.

30

Ejemplo 14

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

35 El DIU contiene dos tipos de composición de elastómero diferentes (B, E) y poli-(dimetilsiloxano-co-vinilmethylsiloxano). Este implante corresponde al dispositivo 9 en la figura 4.

40 *Membrana*

La membrana era la misma que en los ejemplos 11 a) y 12 a).

45 *Núcleo*

Se mezclaron 50 partes de composición de elastómero de tipo E, 50 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmethylsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de la reacción), aproximadamente 0,02 partes de inhibidor (etinilciclohexanol) y aproximadamente 2,4 partes de reticulador poli(hidrogenomethylsiloxano-co-dimethylsiloxano) en 50 un molino de 2 cilindros y se añadieron 67 partes de la antiprogestina indicada como compuesto 1 en la tabla 2 a continuación. Se extruyó la mezcla hasta obtener una forma similar a un tubo con un espesor de pared de 0,8 mm y se curó mediante calor. Se enfriaron los núcleos y se cortaron en la longitud deseada (19 mm).

55 *Preparación del DIU*

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

60

b) DIU que contiene antiprogestina basado en la utilización de PDMS

Membrana

65 La membrana era la misma que se describió en el ejemplo 11 c) anteriormente.

Núcleo

Se mezclaron 100 partes de poli-(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) comercial, 0,4 partes de reticulador poli-(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano), 0,02 partes de inhibidor etinilciclohexanol y 0,06 partes de catalizador de platino en vinilmetilsiloxano en una mezcladora de dos cámaras. Se añadieron 67 partes de la antiprogestina indicada como compuesto 1 en la tabla 2 a continuación y se mezcló la mezcla en una mezcladora de dos cámaras. Se moldeó por colada la mezcla en un molde de acero inoxidable recubierto de PTFE, que se calentó a +115°C durante 30 minutos. Se separaron los núcleos, se enfriaron y se cortaron en la longitud deseada (19 mm).

10

DIU

Se hincharon los tubos de membrana (longitud de 50 mm) y los núcleos con ciclohexano y se aplicaron sobre el cuerpo con forma de T de polietileno del dispositivo. Se dejó evaporar el ciclohexano. Este implante corresponde al dispositivo 8 en la figura 4.

Ejemplo 15

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

El DIU es el mismo que el descrito en el ejemplo 14 a) con la excepción de que la antiprogestina es el compuesto 2 en la tabla 2 a continuación y la longitud del núcleo es de 15 mm. Este implante corresponde al dispositivo 11 en la figura 5.

25

b) *DIU que contiene antiprogestina basado en la utilización de PDMS*

El DIU es el mismo que el descrito en el ejemplo 14 b) con la excepción de que la antiprogestina es el compuesto 2 en la tabla 2 a continuación y la longitud del núcleo es de 15 mm. Este implante corresponde al dispositivo 10 en la figura 5.

Pruebas de permeación utilizando membranas de la nueva composición de elastómero

35

Se prepararon diversas composiciones, en las que variaba la cantidad de grupos PEO, de los tipos de composición mencionados anteriormente A-J. Se sometieron a prueba los tipos de composición A-B para determinar las tasas de permeación de ciertas antiprogestinas.

40 Se utilizó en las pruebas el aparato de ensayo descrito en la publicación Yie W. Chien, Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker Inc., New York and Basel 1987, página 173.

45 Se midieron los flujos de fármaco (permeaciones) a través de las membranas con una celda de difusión de dos compartimentos a 37°C (celda de difusión Side-Bi-SideTM, Crown Glass Company). El aparato estaba constituido por dos celdas concéntricas (compartimentos dador y receptor) que estaban separados mediante la membrana de elastómero que va a investigarse. Se dotaron ambos compartimentos dador y receptor de una camisa y un termosíntato mediante un baño de circulación externo y cada compartimento presentaba un agitador magnético. Se añadió una disolución de fármaco y un disolvente (sin fármaco) en los compartimentos dador y receptor. A cada intervalo de tiempo predeterminado, se le extrajeron muestras del compartimento receptor y se sustituyeron por el mismo volumen de disolvente. Se midió la cantidad del fármaco que permeaba a través de la membrana mediante HPLC. En todas las mediciones, el espesor (0,4 mm) de la membrana y el área de superficie de las membranas eran constantes.

55 En las pruebas descritas a continuación, se midieron las tasas de permeación de dos fármacos diferentes a través de una membrana de elastómero de 0,4 mm de espesor utilizando el aparato de ensayo descrito anteriormente. Las tablas a continuación muestran el efecto de la concentración de grupos PEO (% en peso de dichas composiciones) sobre las tasas de permeación de los diferentes fármacos para elastómeros preparados a partir de tipos de composición diferentes. Las tablas muestran la permeación relativa en comparación con un elastómero de dimetilsiloxano-vinilmetilsiloxano reticulado comercial (M_n de aproximadamente 400.000 g/mol) que contiene una carga de sílice.

60 Los compuestos enumerados en la tabla 2 se sometieron a esta prueba de permeación.

65

TABLA 2

Antiprogestinas sometidas a pruebas de permeación

Nº de compuesto	Nombre químico
1	4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-oxima
2	4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-[O-(etilamino)carbonil]oxima
3	11 β -[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etiltio)carbonil]-oxima]
4	11 β -(4-Acetilfenil)-17 β -hidroxi-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-ona
5	Estr-4-en-3-ona, 11-[4-(dimetilamino)fenil]-17-hidroxi-17-(3-hidroxi-1-propenil)-,[11. β ta., 17. β ta.,17(Z)]-(9Cl)
6	(Z)-6'-(4-Cianofenil)-17 β -hidroxi-17- α -(3-isovaleriloxi-1-propenil))-9,11- α -dihidro-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estr-4-en-3-ona

*Resultados de las pruebas de permeación*Compuesto 1:

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

Compuesto 2:

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

Compuesto 3:

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

ES 2 310 526 T3

Compuesto 4:

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

Compuesto 5:

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

Compuesto 6:

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

40 Las pruebas de permeación realizadas muestran que un aumento en la concentración de PEO en la membrana aumentó la tasa de permeación para cada tipo de composición y para cada fármaco sometido a prueba.

45 *Pruebas de la liberación de fármacos a partir de los dispositivos (implantes o DIU)*

Se midió la tasa de liberación del fármaco a partir del implante o DIU *in vitro* tal como sigue:

50 Se unieron los implantes o DIU en un soporte de acero inoxidable en posición vertical y se colocaron los soportes con los implantes en frascos de vidrio que contenían 75 ml de un medio de disolución. Se agitaron los frascos de vidrio en un baño de agua con agitación de 100 rpm a 37°C. Se retiró el medio de disolución y se sustituyó por un medio de disolución nuevo a intervalos de tiempo predeterminados y se analizó el fármaco liberado mediante HPLC. Se seleccionaron la concentración del medio de disolución y el momento de cambio (retirada y sustitución) del medio de manera que se mantuvieron las condiciones del medio de disolución durante la prueba.

55 La liberación diaria *in vitro* del fármaco a partir de los dispositivos se muestra en las figuras 1 a 5. Los experimentos demuestran claramente el aumento de la tasa de liberación cuando se utiliza para la matriz y la membrana una composición de elastómero con grupos de poli(óxido de alquíleno) en el polisiloxano.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para la liberación controlada durante un periodo de tiempo prolongado de un fármaco que presenta propiedades antiprogestínicas, comprendiendo dicho dispositivo

- 5 - un núcleo que comprende dicho fármaco,
 - opcionalmente una membrana que reviste dicho núcleo,

10 en el que dichos núcleo y/o membrana están realizados en una composición de elastómero a base de siloxano que comprende por lo menos un elastómero y posiblemente un polímero no reticulado, comprendiendo la composición de elastómero grupos de polí(óxido de alquíleno), en la que los grupos de polí(óxido de alquíleno) están presentes en el elastómero o polímero como injertos terminados en alcoxilo de unidades de polisiloxano, o como bloques, estando unidos dichos injertos o bloques a las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono, o como una mezcla de estas formas, **caracterizado** porque la antiprogestina es un compuesto seleccionado de entre un grupo constituido por

15 11beta-[(4-(dimetilamino)fenil]-17beta-hidroxi-17alfa-(1-propinil)-4,9-estadien-3-ona (mifepristona);

20 11beta-[(4-(dimetilamino)fenil]-17beta-hidroxi-17alfa-(1-propinil)-18-homoestra-4,9-dien-3-ona;

25 11beta-[(4-(dimetilamino)fenil]-17beta-hidroxi-17alfa-(1-propinil)-17a-homoestra-4,9,16-trien-3-ona;

30 11beta-[(4-dimetilamino)fenil]-17alfa-hidroxi-17beta-(3-hidroxipropil)-13 α -metil-estra-4,9-dien-3-ona (onapristona);

35 (Z)-11beta-[(4-dimetilamino)fenil]-17beta-hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-1-propenil)estra-4,9-dien-3-ona (lilopristona);

40 11beta-(4-acetilfenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona;

45 (Z)-11beta-(4-acetilfenil)-17beta-hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-1-propenil)estra-4,9-dien-3-ona;

50 11beta-(4-metoxifenil)-17beta-hidroxi-17alfa-etinil-4,9-estadien-3-ona;

55 (Z)-11beta-[(4-dimetilamino)fenil]-17beta-hidroxi-17alfa-(3-hidroxi-1-propenil)estr-4-en-3-ona;

60 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-oxima;

65 4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-oxima;

70 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etilamino)carbonil]oxima;

75 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etoxi)carbonil]oxima;

80 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etiltio)carbonil]oxima;

85 4-[17 β -metoxi-17 α -(etoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etiltio)carbonil]oxima;

90 4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(n-propiltio)carbonil]oxima;

95 (Z) - 6'-(4 - cianofenil) - 9,11 α - dihidro - 17beta - hidroxi - 17 α -[4-(1 - oxo - 3 - metilbutoxi) - 1 - butenil] 4'H - nafto [3',2',1';10,9,11]estr-4-en-3-ona;

100 (Z) - 6'-(4 - cianofenil) - 9,11 α - dihidro - 17beta - hidroxi - 17 α -[3-(1 - oxo - 3 - metilbutoxi) - 1 - propenil] 4'H - nafto [3',2',1';10,9,11]estra-4,15-dien-3-ona;

105 (Z)-6'-(4-cianofenil)-9,11 α -dihidro-17beta-hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propenil)-4'H-nafto[3',2',1':10,9,11]estra-4,15-dien-3-ona;

110 (Z)-6'-(3-piridinil)-9,11 α -dihidro-17beta-hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propenil)-4'H-nafto[3',2',1':10,9,11]estra-4,15-dien-3-ona;

115 11 β -(4-acetilfenil)-17 β -hidroxi-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona;

120 6'-(acetiloxi)-9,11 α -dihidro-17 β -hidroxi-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-4'H-nafto[3',2',1':10,9,11]estr-4-en-3-ona;

ES 2 310 526 T3

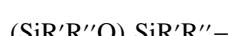
9,11 α -dihidro-17 β -hidroxi-6'-(hidroximetil)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-4'H-nafto[3',2',1':10,9,11]estr-4-en-3-ona;
5 11 β -(4-acetilfenil)-19,24-dinor-17,23-epoxi-17 α -cola-4,9,20-trien-3-ona;
11 β -(4-metoxifenil)-19,24-dinor-17,23-epoxi-17 α -cola-4,9,20-trien-3-ona;
(Z)-11 β ,19-[4-(3-piridinil)-o-fenilen]-17 β -hidroxi-17 α -[3-hidroxi-1-propenil]-4-androsten-3-ona;
10 (Z)-11 β ,19-[4-(4-cianofenil-o-fenilen)]-17 β -hidroxi-17 α -[3-hidroxi-1-propenil]-4-androsten-3-ona;
11 β -[4-(1-metiletenil)fenil]-17 α -hidroxi-17 β -(3-hidroxipropil)-13 α -estra-4,9-dien-3-ona;
15 11 β -[4-(3-furanil)fenil]-17 α -hidroxi-17 β -(3-hidroxipropil)-13 α -estra-4,9-dien-3-ona;
4',5'-dihidro-11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-6 β -metilespiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-furan]-3-ona;
4',5'-dihidro-11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-7 β -metilespiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-furan]-3-ona;
20 4-beta,17 α -dimetil-17 β -hidroxi-3-oxo-4 α ,5-epoxi-5 α -androstan-2 α -carbonitrilo;
7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol;
25 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-yodobencenosulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina;
(R,S)3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1-(4-yodobencenosulfonil)-6-metil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina;
3-(3,4-diclorofenil)-1-(3,5-diclorobenzoil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina;
30 3-(3,4-diclorofenil)-1-(2,5-diclorobencenosulfonil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazina;
7,8-dibromo-3,4-diazo-1,2,3,10,10a-hexahidro-3-(4-yodobencenosulfonil)-fenantreno; y
7-cloro-3,4-diazo-1,2,3,9,10,10a-hexahidro-3-(2,5-diclorobencenosulfonil)-fenantreno.
35

2. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el núcleo es una matriz de elastómero, realizada opcionalmente en la composición de elastómero como se definió en la reivindicación 1.

40 3. Dispositivo según la reivindicación 2, **caracterizado** porque la membrana o la matriz está realizada en un elastómero a base de unidades de polisiloxano que comprende grupos de poli(óxido de alquileno).

45 4. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la composición de elastómero los grupos de poli(óxido de alquileno) son grupos de poli(óxido de etileno) (grupos PEO).

5. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la fórmula de los grupos de polisiloxano es



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

55 - grupos libres que son iguales o diferentes y que son un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo en cuyo caso dicho grupo alquilo o fenilo puede estar sustituido o no sustituido, o grupos de poli(óxido de alquileno) terminados en alcoxilo que presentan la fórmula

-R₃-O-(CHR-CH₂-O)_m-alq, en la que alq es un grupo alquilo inferior, de manera adecuada metilo, R es hidrógeno o alquilo inferior, R₃ es un alquileno C₂-C₆ lineal o ramificado y m es 1...30,

60 - enlaces formados desde el hidrógeno o grupos alquenilo hasta otras cadenas de polímero en el elastómero y,

- opcionalmente grupos sin reaccionar tales como hidrógeno, vinilo o alquenilo terminado en vinilo, y

- q es 1...3000.

65 6. Dispositivo según la reivindicación 5, **caracterizado** porque los grupos R' y R'' libres son grupos alquilo inferiores, preferentemente metilo.

ES 2 310 526 T3

7. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque los grupos de polí(óxido de alquileno) están presentes en el elastómero en forma de bloques de polí(óxido de alquileno) que presentan la fórmula



5

0

$$-\text{CH}_2\text{CHR}_1\text{COO}(\text{CHRCH}_2\text{O})_m\text{COCHR}_1\text{CH}_2-$$

10

en la que R es hidrógeno, un alquilo inferior o fenilo, R₁ es hidrógeno o alquilo inferior, R₃ y R₄ son iguales o diferentes y son alquilenos C₂-C₆ lineal o ramificado y m es 1...30.

15 8. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la composición de elastómero está compuesta por dos elastómeros entrelazados uno en el interior del otro, en cuyo caso

- el primer elastómero comprende grupos de polí(óxido de alquileno) y porque los grupos de polí(óxido de alquileno) están presentes en dicho elastómero como injertos terminados en alcoxilo de unidades de polisiloxano, o como bloques en cuyo caso dichos injertos o bloques se unen a las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono, o como una mezcla de estas formas, y porque

- el segundo elastómero es un elastómero a base de siloxano.

25 9. Dispositivo según la reivindicación 8, **caracterizado** porque el segundo elastómero es un elastómero a base de poli(dimetilsiloxano) que comprende posiblemente grupos de poli(óxido de alquíleno).

10. Dispositivo según la reivindicación 9, **caracterizado** porque los posibles grupos de poli(óxido de alqueno) del segundo elastómero a base de poli(dimetilsiloxano) están presentes en forma de injertos terminados en alcóxilo de unidades de poli(dimetilsiloxano), o como bloques en cuyo caso dichos injertos o bloques están unidos a las unidades de poli(dimetilsiloxano) mediante enlaces silicio-carbono, o como una mezcla de estas formas.

11. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la composición de elastómero es una combinación, que comprende

35

- un elastómero a base de siloxano y

- un copolímero de polisiloxano lineal que comprende grupos de polí(óxido de alquíleno) en cuyo caso los grupos de polí(óxido de alquíleno) están presentes en dicho polímero como injertos terminados en alcoxilo de unidades de polisiloxano, o como bloques en cuyo caso dichos injertos o bloques están unidos a las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono, o como una mezcla de estas formas.

12. Dispositivo según la reivindicación 2, **caracterizado porque** la matriz está revestida por una membrana.

45 13. Dispositivo según la reivindicación 12, **caracterizado** porque la matriz y la membrana están compuestas ambas por una composición de elastómero que comprende grupos de polímero de alqueno en la que los grupos de polímero de alqueno están presentes en el elastómero o polímero como injertos terminados en alcoxilo de unidades de polisiloxano, o como bloques, estando unidos dichos injertos o bloques a las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono o como una mezcla de estas formas.

50 14. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el dispositivo es un implante, un dispositivo intrauterino o intracervical, un dispositivo intravaginal o un parche transdérmico.

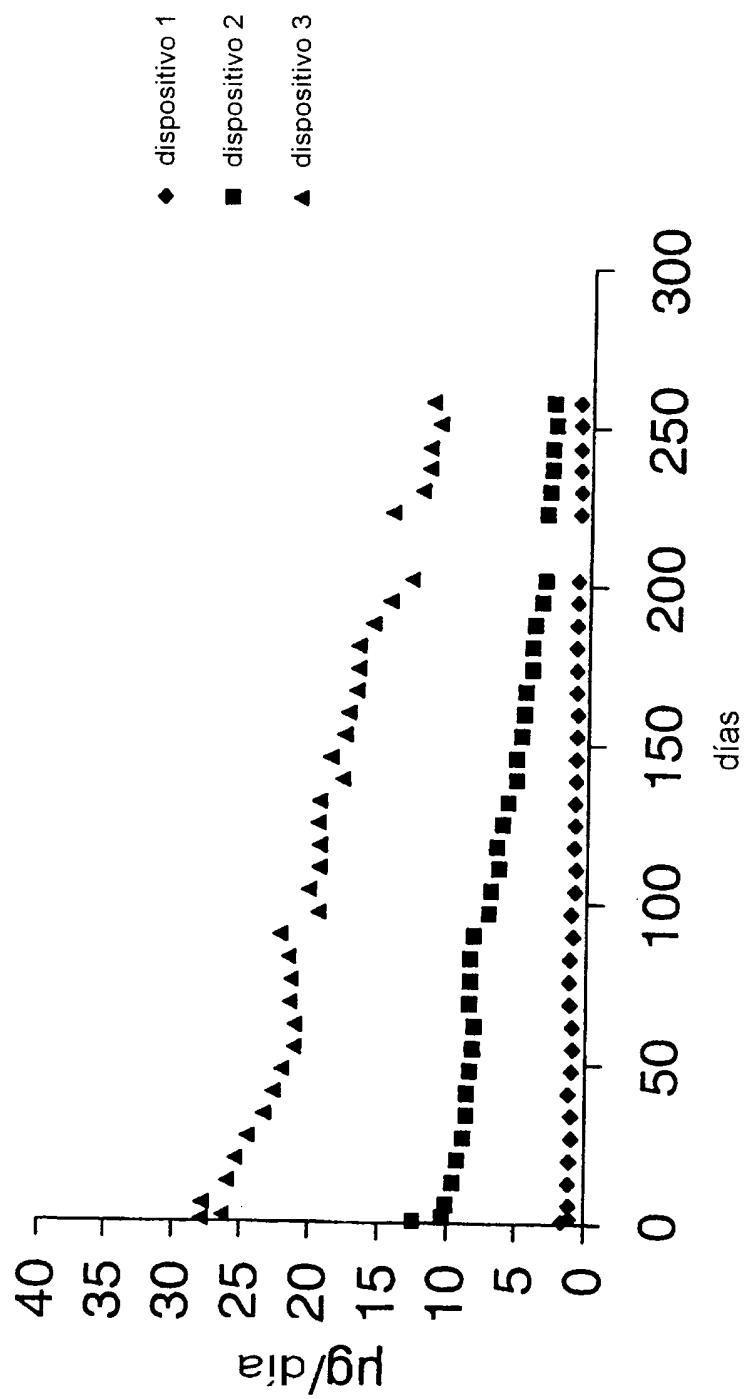
1

60

65

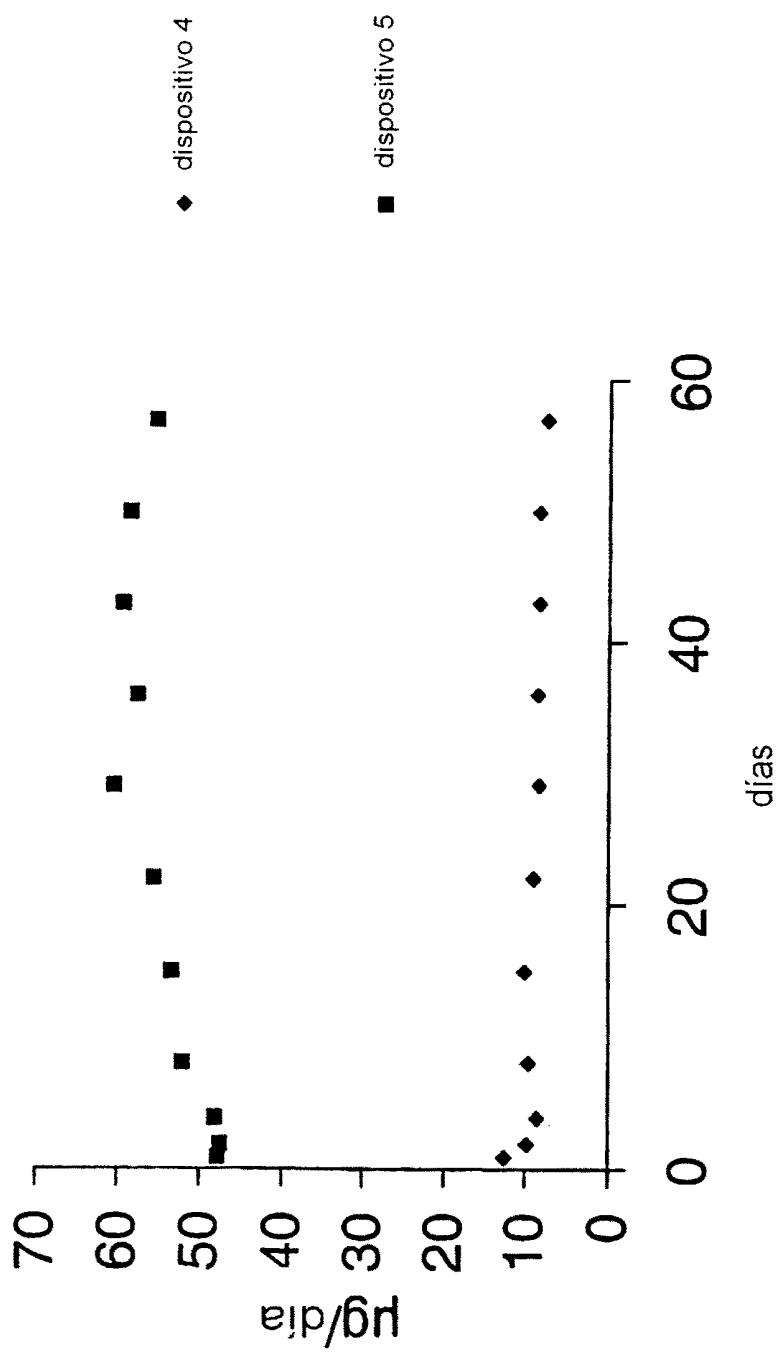
ES 2 310 526 T3

FIGURA 1



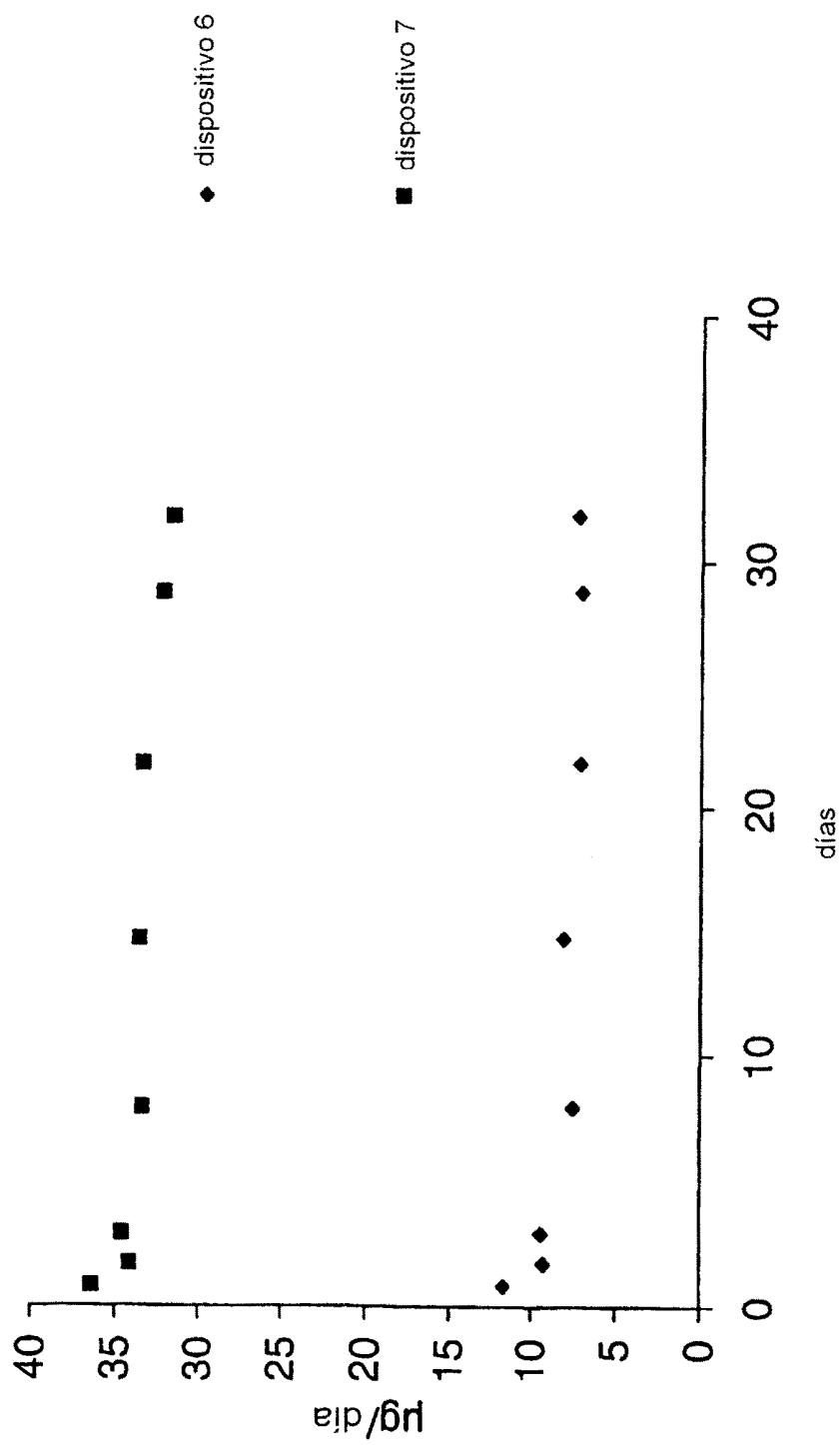
ES 2 310 526 T3

FIGURA 2



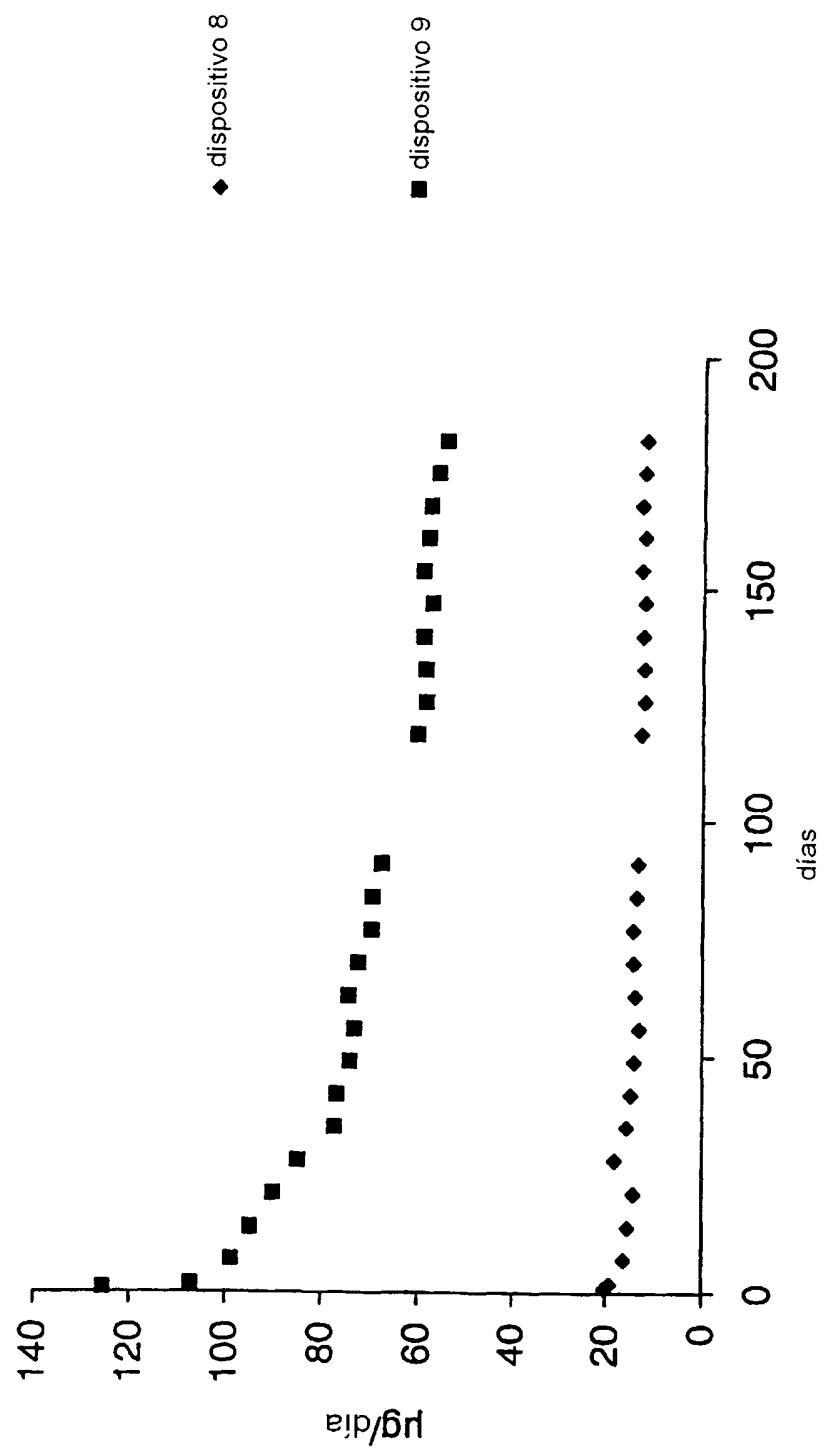
ES 2 310 526 T3

FIGURA 3



ES 2 310 526 T3

FIGURA 4



ES 2 310 526 T3

FIGURA 5

