

10	ES	11	NUM. INC.	26 1058	10	Y
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			



ESPAÑA

MODELO DE UTILIDAD 1 MAYO 1982

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		P 30 40 978.0	28 Octubre 1980		Alemania

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL
			A61F 5/46

54	TITULO DE LA INVENCIÓN
	"Anillo vaginal"

71	SOLICITANTE (S)
	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	D 1000 BERLIN 65, Müllerstrasse 170-178 y en D 4619 BERGKAMEN, Waldstrasse 14 (Alemania)

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Ingfried Zimmermann, Fred Windt y Hans-Jürgen Reck

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	Carlos Fernández Candelas

El invento concierne a un anillo vaginal según la reivindicación 1.

Desde hace mucho tiempo se conocen anillos vaginales a base de material sintético, que contienen sustancias -  
5 activas. Así, por ejemplo, en la DE-OS 24 50 107 se describe un anillo vaginal, que consta de un anillo de soporte, con -  
uno o dos rebajos circundantes en forma de saco, para el alojamiento de anillos que contienen sustancia activa, adaptados dentro de estos rebajos, constituidos por material sintético a base de un elastómero de silicona VTB (de vulcanización a baja temperatura).

También en la memoria de patente de los Estados Unidos (US-PS) 3.920.805 se describe un anillo vaginal a base de un elastómero de silicona, que consta de un núcleo exento de sustancia activa y un revestimiento que contiene sustancia activa.

Es común a ambos dispositivos el hecho de que la sustancia activa es entregada directamente desde la parte del dispositivo que contiene sustancia activa a las partes del cuerpo situadas en torno a aquél.

Sin embargo, existen también dispositivos de forma anular, en los cuales la parte que contiene sustancia activa está revestida con una membrana exenta de sustancia activa (US-PS 3.854.480). En este dispositivo el núcleo de forma anular consta de un elastómero de silicona que contiene sus-

tancia activa, el cual está revestido con una manguera de polietileno con un espesor de pared de aproximadamente 0,8 mm.

Sin embargo, los conocidos anillos vaginales tienen la desventaja de que no es constante el régimen de entrega a lo largo del tiempo deseado, sino que se hace cada vez menor la cantidad por unidad de tiempo después de una ráfaga inicial de sustancia activa.

Fue misión del presente invento poner a disposición un anillo vaginal con entrega de sustancia activa regularmente constante y largamente persistente.

La misión de acuerdo con el invento se resuelve mediante el anillo vaginal descrito en las reivindicaciones.

La figura I muestra esquemáticamente la vista superior;

Las figuras II y III muestran la sección A-B.

El anillo vaginal de acuerdo con el invento tiene un tamaño promedio de 0,5 a 20 cm, siendo el tamaño dependiente de cada caso de utilización. En el caso de animales mamíferos pequeños, tales como perras, el tamaño del anillo será menor que en el caso de animales mamíferos grandes, tales como yeguas o vacas. En el caso de anillos vaginales, por ejemplo, para monas Rhesus, el diámetro exterior es de aproximadamente 2 a 3 cm. En el caso de anillos vaginales para mujeres, el diámetro exterior es de aproximadamente 5-7 cm y

la máxima anchura de la sección transversal del anillo (sección A-B) es de 5 a 10 mm.

Una forma de realización especial del anillo de soporte consiste en que en la arista exterior está empotrada una ranura.

En la figura IV se representa gráficamente la entrega de sustancia activa (Levonorgestrel) por día a lo largo de un espacio de tiempo mayor de 2 meses.

El anillo de soporte 1 consta de un material sintético fisiológicamente inocuo, tal como por ejemplo polietileno, elastómeros de silicona VTA (de vulcanización a temperatura ambiente), elastómeros de silicona VTB, poliamidas y politetrafluoroetileno.

Un material sintético especialmente apropiado es, sin embargo, un elastómero de silicona VTB, puesto que entonces el comportamiento de vulcanización no plantea ningún problema técnico en lo que se refiere a la capa 2 que contiene sustancia activa.

Este elastómero de silicona VTB tiene la siguiente composición:

- 80 - 98 % en peso de polidimetilvinilsiloxano
- 1 - 10 % en peso de tetrametil-tetravinil-ciclotetrasiloxano
- 2 - 20 % en peso de polidimetilhidrógenosiloxano
- 0,5- 10 % en peso de ácido silícico muy disperso y
- 10 - 100 ppm de catalizador de platino.

Como catalizador de platino puede utilizarse platino metálico, por sí mismo o platino sobre materiales de soporte, tales como gel de sílice, o platino en forma de sus sales, tales como dicloruro de platín-carbonilo o dicloruro de platín-dicarbonilo o en forma de ácido hexacloroplatínico. Son apropiados también complejos de platino de siloxanos insaturados (véase EP-OS 000 2744). [EP-OS = memoria de publicación europea].

A la composición para la fabricación del anillo de soporte se le pueden añadir, además de ácido silícico muy disperso, que en primer término influye sólo sobre las propiedades mecánicas, también otras sustancias auxiliares, tales como por ejemplo agentes tensioactivos, solubilizadores y colorantes, si se comportan de modo inerte frente al sistema global.

La capa 2 que contiene sustancia activa consta de un elastómero de silicona VTB con la siguiente composición:

- 75 - 98 % en peso de polidimetilvinilsiloxano
- 1 - 10 % en peso de tetrametil-tetravinil-ciclotetrasiloxano
- 1 - 10 % en peso de polidimetilhidrógenosiloxano
- 10 - 100 ppm de catalizador de platino y
- 1 - 10 % en peso de sustancia activa.

Como sustancias activas entran en consideración especialmente aquellas que son no ionógenas y solubles en lípidos, especialmente hormonas esteroideas con efectos gestá

geno y estrógeno. A modo de ejemplo se mencionarán etinilestradiol, Etisterona, acetato de Noretisterona, Noretinodrel, Levonorgestrel y Gestoden.

La capa 3 exenta de sustancia activa consta igualmente de un elastómero de silicona VTB con la siguiente composición:

75 - 98 % en peso de polidimetilvinilsiloxano

1 - 10 % en peso de tetrametil-tetravinil-ciclotetra-siloxano

2 - 20 % en peso de polidimetilhidrógenosiloxano y

10 10 - 100 ppm de catalizador de platino.

Los dispositivos de acuerdo con el invento son fabricados según procedimientos en sí conocidos de la técnica de moldeo por inyección.

Para ello, se subdivide convenientemente la cantidad utilizada de polidimetilvinilsiloxano. Una de las partes es utilizada conjuntamente con el polidimetilhidrógenosiloxano y la otra parte es utilizada conjuntamente con el catalizador de platino.

Sólo poco antes de la vulcanización se reúnen ambas partes y se reticulan con aumento de la temperatura.

La sustancia activa es convenientemente reducida a tamaño de micras antes de su incorporación en la mezcla líquida de los componentes de partida.

La capa 3, exenta de sustancia activa, es aplicada, igualmente según métodos en sí conocidos, tales como in-

mersión o rociado.

El espesor de capa es de 10 - 1000, preferiblemente 100-500  $\mu\text{m}$ .

El anillo vaginal según el invento tiene la ventaja de que la sustancia activa es entregada regular y constantemente desde ella, durante un período de tiempo prolongado, dentro de los límites de las dosis necesarias para conseguir el deseado efecto biológico, por ejemplo en las dosis necesarias para la inhibición de la ovulación.

Los siguientes ejemplos van a explicar el invento.

#### EJEMPLO 1

Para la fabricación del anillo de soporte se mezclan intensamente:

- 232,577 g de polidimetilsiloxano encapsulado terminalmente con vinilo con un peso molecular medio  $M$  de 5654
- 17,423 g de tetrametil-tetravinil-ciclotetrasiloxano y
- 25,000 mg de platino (mezcla A1) así como
- 193,789 g de polidimetilsiloxano encapsulado terminalmente con vinilo y
- 56,211 g de polidimetilhidrógenosiloxano (mezcla B1).

Ambas mezclas A1 y B1 son homogeneizadas en un tubo mezclador estático, son inyectadas en una prensa de moldeo por inyección, y vulcanizadas durante 60 segundos a 100°C para formar anillos con una sección transversal en forma de sector de círculo.

La dureza Shore-A es de 45 y el alargamiento a la rotura de 50%.

Para la preparación de la capa 2 que contiene sustancia activa se mezclan intensamente

5 49,86 g de polidimetilsiloxano encapsulado terminalmente -  
con vinilo ( $\bar{M}=8170$ ),

0,14 g de tetrametil-tetravinil-ciclotetrasiloxano,

5,00 mg de platino y

1,814 g de Levonorgestrel (mezcla A2) así como

10 48,61 g de polidimetilsiloxano encapsulado terminalmente con  
vinilo ( $\bar{M}=8170$ )

1,39 g de polidimetilhidrógenosiloxano y

1,814 g de Levonorgestral (mezcla B2).

15 Las dos mezclas A2 y B2 son homogeneizadas en un  
tubo mezclador estático, son inyectadas en una prensa de -  
moldeo por inyección con anillos de soporte 1 insertados, y  
son aplicadas con vulcanización durante 60 segundos a 100°C  
sobre la arista exterior del anillo de soporte 1.

20 Los anillos vaginales así fabricados son rociados  
en la zona de la capa 2, que contiene sustancia activa, con  
una capa 3 de elastómero de silicona de aproximadamente 200  
µm de espesor. Esta capa forma, con la capa 2 situada deba-  
jo, un material vulcanizado compuesto.

25 La mezcla de elastómero de silicona para la capa  
3 exenta de sustancia activa se compone de

42,53 g de polidimetilsiloxano encapsulado terminalmente con vinilo ( $\bar{M}$ = 4561)

5,72 g de polidimetilhidrógenosiloxano

1,75 g de tetrametil-tetравinil-ciclotetrasiloxano y

5 50 ppm de platino.

Un anillo individual contiene por consiguiente 0,8% de sustancia activa y tiene un régimen de entrega de 70,5 µg/d. (d=día).

EJEMPLO 2

10 Análogamente al Ejemplo 1, a partir de 233,98 g de polidimetilsiloxano encapsulado terminalmente con vinilo ( $\bar{M}$ =8170)

16,02 g de tetrametil-tetравinil-ciclotetrasiloxano

25,00 mg de platino y

15 13,158 g de ácido silícico muy disperso así como

203,92 g de polidimetilsiloxano encapsulado terminalmente con vinilo ( $\bar{M}$ =8170)

46,08 g de polidimetilhidrógenosiloxano y

13,158 g de ácido silícico muy disperso,

20 se fabrican anillos de soporte 1.

La dureza Shore-A es de 65 y el alargamiento a la rotura es de 75%.

Sobre los anillos de soporte 1 se aplica por vulcanización una capa 2 que contiene sustancia activa con la siguiente composición:

25

239,38 g de polidimetilsiloxano encapsulado terminalmente -  
con vinilo ( $\bar{M}=8170$ ),

10,62 g de tetrametil-tetravinil-ciclotetrasiloxano,

25,00 mg de catalizador de platino,

5 27,778 g de Levonorgestrel, así como

217,70 g de polidimetilsiloxano encapsulado terminalmente con  
vinilo ( $\bar{M}=8170$ ),

32,30 g de polidimetilhidrógenosiloxano y

27,778 g de Levonorgestrel.

10 Después de ello, sobre la capa 2 que contiene sus-  
tancia activa se aplica una capa 3 exenta de sustancia acti-  
va, de 350  $\mu\text{m}$  de espesor con la siguiente composición:

47,061 g de polidimetilsiloxano encapsulado terminalmente con  
vinilo ( $\bar{M}=8170$ ),

15 0,681 g de tetrametil-tetravinil-ciclotetrasiloxano,

2,258 g de polidimetilhidrógenosiloxano y

50 ppm de platino.

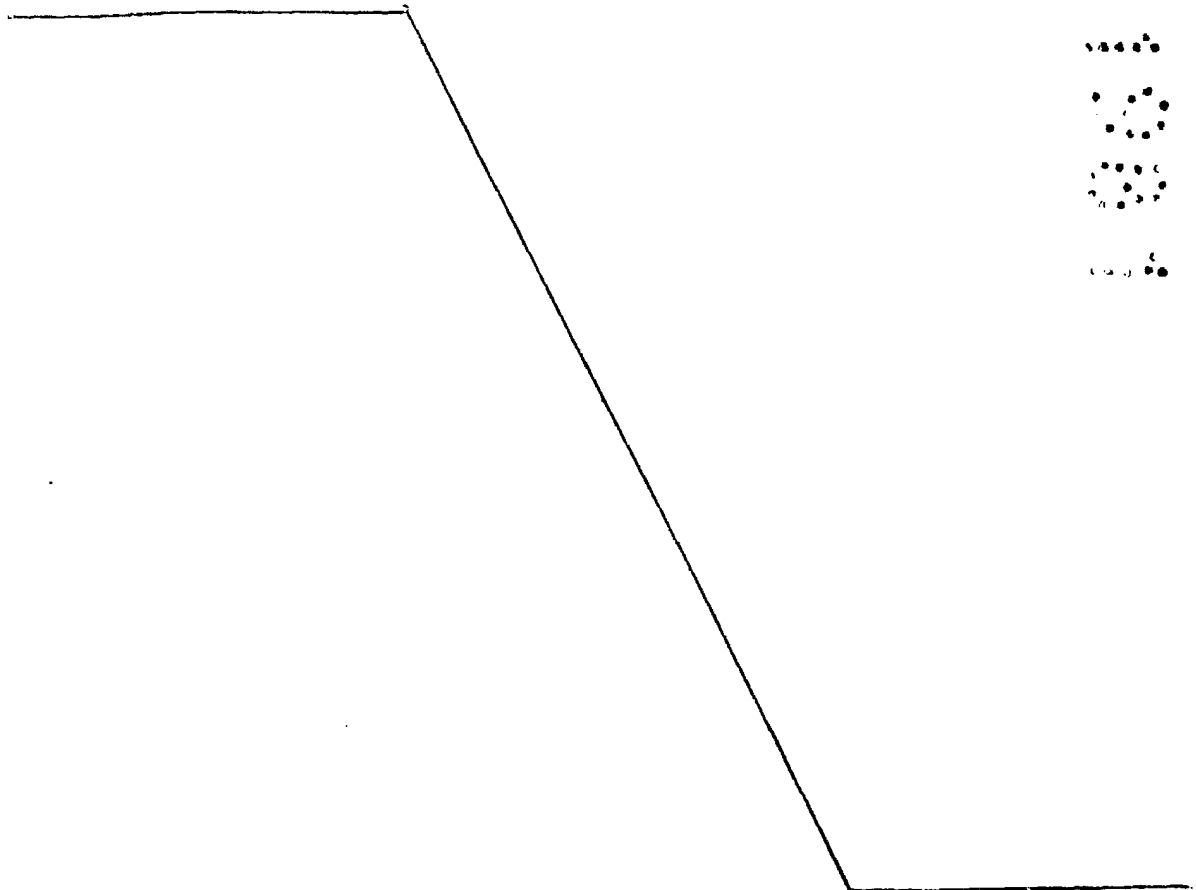
Un anillo individual contiene por consiguiente 2,3%  
en peso de sustancia activa y tiene un régimen de entrega de  
20 45  $\mu\text{g}/\text{d}$ .

### EJEMPLO 3

Para la fabricación del anillo de soporte 1, se uti-  
liza la misma mezcla que en el Ejemplo 1, la cual consiste  
en polidimetilsiloxano, tetrametil-tetravinil-ciclotetrasiloxano,  
25 xano, platino así como polidimetilhidrógenosiloxano.

Las dos mezclas A1 y B1 son homogeneizadas en un tubo mezclador estático, son inyectadas en una prensa de moldeo por inyección y vulcanizadas durante 60 segundos a 100°C para formar anillos con ranura circundante, véase figura III.

Dentro de la ranura se inyecta a continuación una masa que contiene sustancia activa, que consta de las dos mezclas A2 y B2, Ejemplo 1, y se vulcaniza durante 60 segundos a 100°C. Sobre el anillo así fabricado se aplica luego la capa 3 exenta de sustancia activa, con la misma composición que en el Ejemplo 1. Un anillo individual tiene una liberación de sustancia activa de 20 µg/d.



- REIVINDICACIONES -

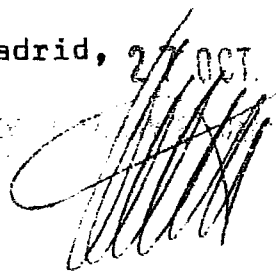
1.- Anillo vaginal que consta de un anillo de soporte exento de sustancia activa, en el cual está aplicada sobre la arista exterior una capa que contiene sustancia activa esteroidica, que está revestida con una capa exenta de sustancia activa, siendo de aproximadamente 5-50:1 la relación de espesores de la capa que contiene sustancia activa a la capa exenta de sustancia activa.

2.- Anillo vaginal según la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo de soporte para el alojamiento de la capa que contiene sustancia activa, tiene una ranura circundante.

3.- "ANILLO VAGINAL".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara y de sus correspondientes dibujos.

Madrid, 27 OCT. 1961



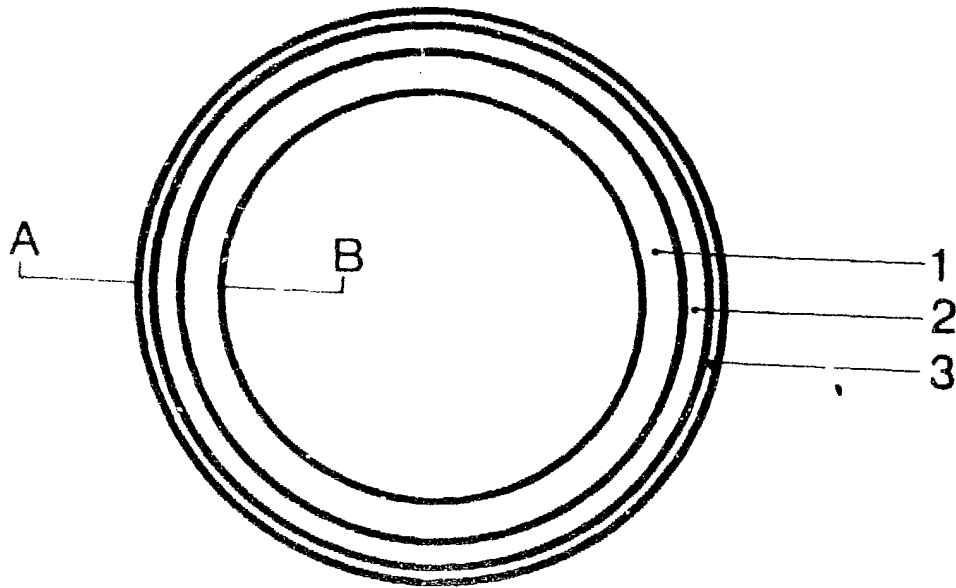


Fig. I

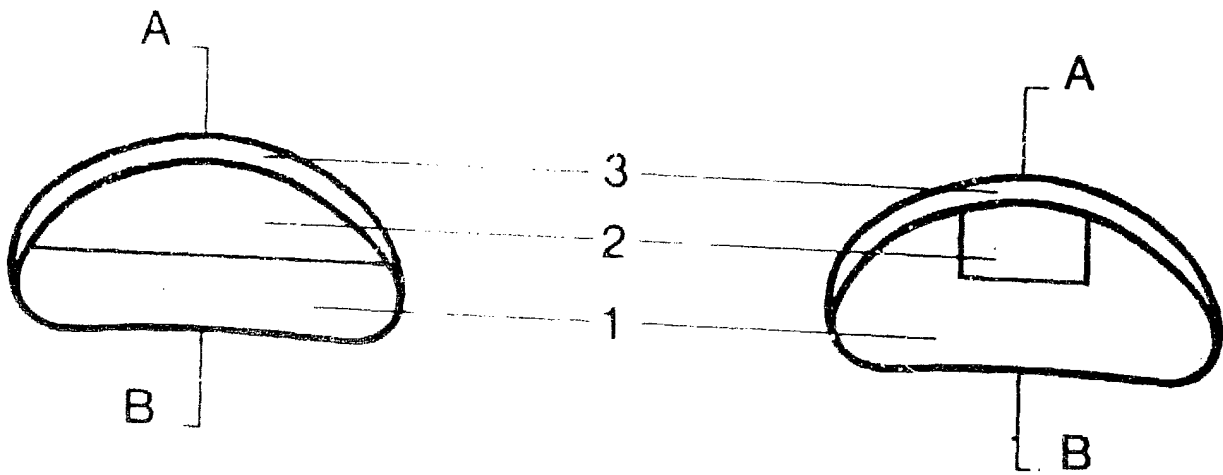
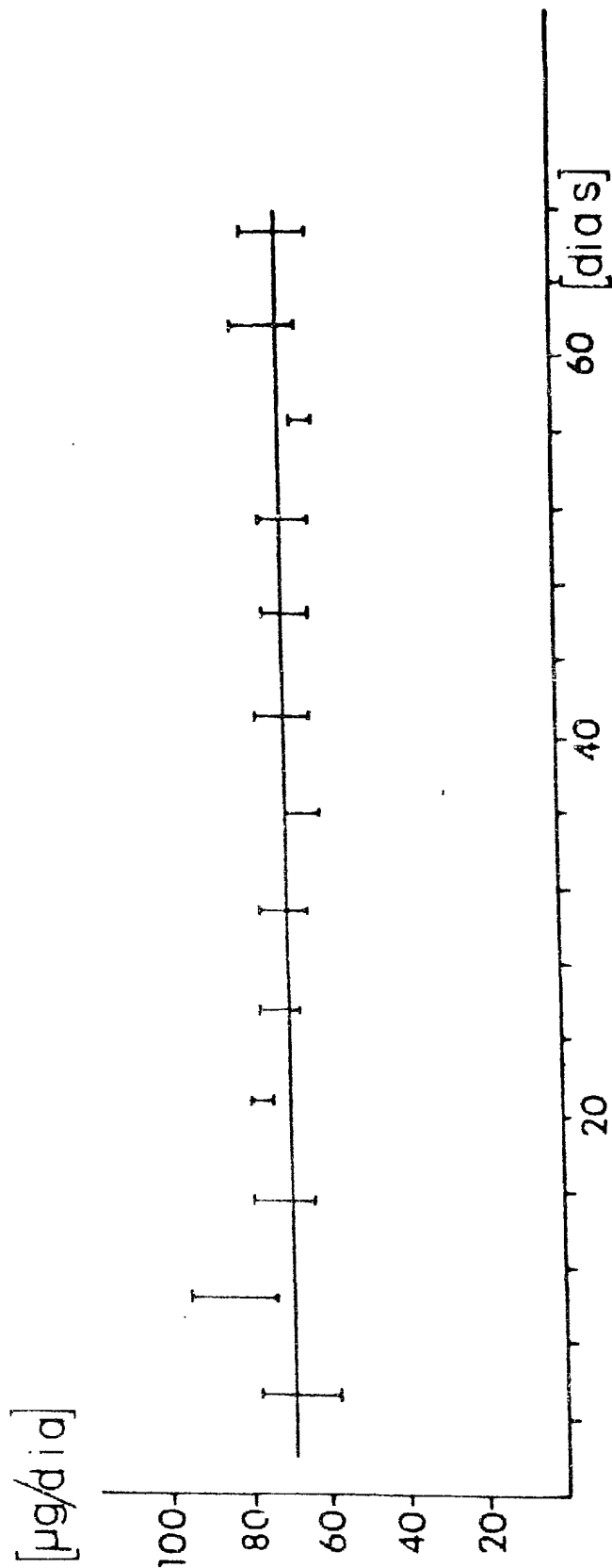


Fig. II

Fig. III

Escala variable

MADRID 27 OCT 1981  
CARLOS FERNANDEZ CAÑELAS  
E. P.



Escala variable

Fig. IV

MADRID 27 OCT. 1981  
CARLOS FERNÁNDEZ MANDELAS  
P. P.