

17 FEB. 1977

CONFIDENTIAL

A1 441814 770616 A61F 5/46

MEMORIA DESCRIPTIVA

A61M, A61K

de una Patente de Invención a nombre de: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionalidad alemana, domiciliada en l Berlin - 65 Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergka-- men, Waldstrasse 14, (ALEMANIA); por: - "DISPOSITIVO ANTICONCEPTIVO A BASE DE -- ANILLO VAGINAL".

-----oooo00oooo-----

El invento concierne a un dispositivo anticonceptivo a base de anillo vaginal que contiene sustancias activas medicamentosas, especialmente estrógenos o gestágenos por sí - sólo o en combinación entre ellos.

5 Anillos vaginales que contienen hormonas esteroi- des activas como gestágenos o una combinación de sustancias activas medicamentosas con efectos gestágenos y estrógenos, y que junto con o sin inhibición de la ovulación impiden que se efectúe una concepción, son indicados cuando por las más 10 diferentes razones no deben ser utilizadas formas medicamen- tosas para administración por vía oral, que contengan estas sustancias activas, por ejemplo en el caso de existir una -



animosidad contra una ingestión de tabletas. Los anillos vaginales tienen además de ello la ventaja de que la mujer queda liberada de la obligación de ingerir diariamente tabletas. Se trata de estructuras con forma anular que pueden ser aplicadas de manera sencilla, que son introducidas en la vagina. Son bien toleradas por las mujeres. En comparación con los pesarios intrauterinos conocidos y con las cápsulas aplicadas por vía subdermal conocidas tienen además la ventaja de poder ser retiradas en cualquier momento por parte de la mujer misma y luego poder ser insertadas de nuevo.

Anillos vaginales a base de material sintético, especialmente los constituidos por elastómeros de silicona, que se obtienen a partir de masas de dos componentes de caucho de silicona VTB (véase *Contraception* 8(1973) 651), o a base de productos vulcanizados en caliente de caucho de silicona (Steroids 21 (1973) 325), que contienen sustancias activas medicamentosas tales como hormonas esteroides, son en sí conocidos (véanse *Fertil. Steril.* 21 (1970)99; *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 113 (1972) 927; *Contraception* 8 (6)(1973) 561; DT OS 1.900.196). Las sustancias activas medicamentosas son entregadas a partir del soporte de material sintético a lo largo de un prolongado espacio de tiempo y son resorbidas por la mucosa vaginal.

Las hormonas esteroides contenidas en los anillos vaginales conocidos son exclusivamente las que tienen efecto gestágeno. En función de la magnitud del grado o de la velocidad de entrega de sustancias activas por los anillos vagi-



nales se logra por medio de la utilización de los mismos una protección contra la concepción con o sin inhibición de la ovulación.

5 Los anticonceptivos en forma de anillos vaginales conocidos hasta ahora tienen sin embargo desventajas. Entre otras cosas, son producidos a base de masas de dos componentes de caucho de silicona VTB cuyas malas propiedades mecánicas son conocidas. Las propiedades mecánicas de los productos vulcanizados VTB deben ser mejoradas primeramente por -
10 la adición de materiales de carga. No obstante, estos materiales de carga pueden influir de manera desventajosa sobre la entrega de sustancias activas desde el anillo vaginal. Algunos de los anillos vaginales conocidos son producidos en formas adecuadas por vulcanización de suspensiones de sustancias medicamentosas en masas de dos componentes de caucho de silicona VTB. Las sustancias activas medicamentosas son -
15 entregadas a partir de este tipo de anillo vaginal en el espacio de tiempo de la administración en cantidades que van disminuyendo grandemente con el transcurso del tiempo (Contraception Q (1973) 561).
20

 Considerables diferencias en la dosificación de -
 las sustancias activas medicamentosas tienen forzosamente -
 como consecuencia diferencias cualitativas y cuantitativas en el efecto biológico o anticonceptivo, así como en el tipo y en el grado de aparición de efectos secundarios indeseables en el espacio de tiempo de la administración y la aplicación de los anillos vaginales. Anillos vaginales conocidos
25



que contienen las sustancias medicamentosas suspendidas homogeneamente en el substrato de material sintético, tienen un peso total de aproximadamente 6,0 a 15,0 g. Si las sustancias activas medicamentosas deben ser entregadas a partir de estos anillos vaginales en el espacio de tiempo de la utilización en la cantidad suficiente para lograr el efecto deseado, entonces debe estar contenido aproximadamente un 5 a 30% en peso de sustancias activas medicamentosas. Esto, en relación con la cantidad de sustancias activas medicamentosas entregadas durante el espacio de tiempo de la utilización constituye un contenido antieconómicamente elevado de sustancias activas en la forma medicamentosa.

Además de ello, no se conoce hasta ahora ningún procedimiento para ajustar la magnitud del grado o de la velocidad de entrega de sustancias activas medicamentosas que se desee para sustancias activas medicamentosas determinadas a partir de tales anillos vaginales con soportes de base de elastómero de silicone.

Los anillos vaginales hasta ahora conocidos son producidos en parte a base de materiales sintéticos que no son totalmente inocuos desde el punto de vista fisiológico. Así, para la producción de anillos vaginales se utilizan masas de dos componentes de caucho de silicona VTB que contienen compuestos de estaño como agentes aceleradores de la vulcanización. Los agentes aceleradores de la vulcanización tienen un efecto tóxico sobre los organismos vivos (Amer. J. Obstet. Gynecol. 113 (1972) 927).



Se conocen también anillos vaginales que, de modo similar a los que sirven para el tratamiento del prolapso, son provistos con un resorte metálico. Estos anillos vaginales son relativamente rígidos. En el caso de su utilización puede llegarse a erosiones de la mucosa en la zona de la bóveda vaginal posterolateral (Amer. Med. Ass. 208 (1969) 949). En la memoria de patente británica 1.264.732 se describen dispositivos que consisten en una cápsula que contiene sustancias activas medicamentosas sobre un anillo de material sintético a base de caucho de silicona. No obstante, tales dispositivos, a causa de su construcción y estructuración, son mal apropiados para la fabricación en serie. También les falta a estos anillos practicabilidad en la utilización.

El invento se estableció la misión de poner a disposición y presentar anillos vaginales que contengan sustancias activas medicamentosas, que entregasen las sustancias activas de modo regular y constante durante varias semanas, pero por lo menos durante tres semanas, en la cantidad necesaria para lograr el deseado efecto biológico, y que superasen las desventajas antes mencionadas de anillos vaginales conocidos.

La misión de acuerdo con el invento se resuelve aplicando sobre un anillo de soporte a base de material sintético uno o dos anillos o tramos de anillos, a base de material sintético constituido por elastómero de silicona, que contienen sustancias activas medicamentosas.

Una forma de realización preferida del anillo vagi-



nal de acuerdo con el invento consiste en un anillo de soporte con uno o dos rebajos circundantes en forma de saco para el alojamiento de anillos que contienen sustancias activas medicamentosas acomodados en estos rebajos, constituidos a base de elastómero de silicona VTB.

Este anillo vaginal de acuerdo con el invento se compone de las siguientes partes:

El anillo de soporte de material sintético propiamente dicho con uno o dos rebajos, con un anillo interior o exterior que contiene sustancias activas medicamentosas, o con ambos tipos de anillos que contienen sustancias activas medicamentosas en común, que son acomodados en los rebajos en forma de saco del anillo de soporte.

Los anillos que contienen sustancias activas medicamentosas tienen preferiblemente una sección transversal de forma circular. No obstante la sección transversal puede tener forma de segmento de círculo. Las dimensiones del anillo de soporte y de los anillos que contienen sustancias activas medicamentosas se escogen de manera tal que los puntos de contacto de las aristas exterior o interior del anillo de soporte con el anillo que contiene sustancias activas se encuentra por encima de la línea de puntos de centro del anillo que contiene sustancias activas medicamentosas en el caso de una sección transversal en forma circular o de la línea de puntos de centro del círculo que forma el segmento en el caso de una sección transversal en forma de segmento de círculo. De este modo se logra una favorable fijación de los



anillos que contienen sustancias activas en los rebajos con
forma de saco del anillo de soporte.

Las Figuras 1 a 3 muestran la vista superior sobre
anillos vaginales de acuerdo con el invento.

5 La Figura 4 muestra una sección transversal a tra-
vés del anillo vaginal con anillo interior y con anillo exte-
rior insertados con sección transversal en forma de círculo.

10 La Figura 4a muestra a título complementario una -
sección transversal del anillo de soporte para anillo inte-
rior y anillo exterior con sección transversal en forma de -
círculo.

15 La Figura 5 muestra una sección transversal a tra-
vés del anillo vaginal con un anillo interior con sección -
transversal en forma de círculo y un anillo exterior con sec-
ción transversal en forma de segmento de círculo.

La Figura 5a muestra a título complementario una -
sección transversal del anillo de soporte para anillo interior
con sección transversal en forma de círculo y anillo exterior
con sección transversal en forma de segmento de círculo.

20 La Figura 6 muestra una sección transversal a través
de un anillo vaginal con un anillo exterior con sección trans-
versal en forma de segmento de círculo.

25 La Figura 6a muestra a título complementario una -
sección transversal del anillo de soporte para anillo exte -
rior con sección transversal en forma de segmento de círculo.

La Figura 7 muestra una sección transversal a través
de un anillo vaginal con un anillo interior con sección trans-



versal en forma de círculo.

La Figura 7a muestra a título complementario una sección transversal del anillo de soporte para anillo interior con sección transversal en forma de círculo.

5 Una forma de realización posible sería también un anillo vaginal con un anillo exterior, que tuviese una sección transversal en forma de círculo.

10 El anillo de soporte puede consistir en esta forma de realización en cualquier material sintético fisiológicamente inocuo, siempre que éste posea una suficiente resistencia mecánica y una suficiente elasticidad. Son apropiados materiales sintéticos, tales como por ejemplo elastómeros de organopolisiloxano tales como elastómero de dimetilpolisiloxano VTB, elastómeros de dimetilpolisiloxano vulcanizados en
15 caliente, poliamidas, cauchos de origen natural y sintético, poliésteres, politetrafluoroetileno y polietilenos, que son transformados en los cuerpos moldeados de manera en sí conocida, por ejemplo mediante moldeo por inyección o por colada.

20 Otra forma de realización preferida consiste en que se aplican por vulcanización, sobre un anillo de soporte a base de elastómero de silicona VTB, anillos que contienen sustancias activas medicamentosas a base de elastómero de silicona VTB.

25 Este anillo vaginal de acuerdo con el invento se compone de las siguientes partes:

El anillo de soporte propiamente dicho con una o dos capas aplicadas por vulcanización, que contienen sustan-



1975.

cias activas medicamentosas, junto a la arista interior y/o
junto a la arista exterior del anillo de soporte.

5 Las capas que contienen sustancias activas medica-
mentosas tienen una sección transversal en forma de segmento
de círculo. Las dimensiones del anillo de soporte y de los -
anillos aplicados por vulcanización, que contienen sustancias
activas, se escogen de manera tal que las capas aplicadas por
vulcanización sobre la arista exterior o la arista interior -
del anillo de soporte no entren en contacto entre sí. Las ca-
10 pas que contienen sustancias activas pueden rodear o encerrar
a todo el anillo de soporte o también pueden ser aplicadas por
vulcanización en tramos parciales.

La Figura 8 muestra esquemáticamente una vista su-
15 perior de un anillo vaginal con capa circundante por el inte-
rior y por el exterior que contiene sustancias activas medica-
mentosas.

La Figura 8a muestra a título complementario con es-
ta última una sección transversal.

20 La Figura 9 muestra esquemáticamente una vista supe-
rior de un anillo vaginal con una capa circundante por el ex-
terior que contiene sustancias activas medicamentosas.

La Figura 10 muestra esquemáticamente una vista su-
25 perior de un anillo vaginal en el cual están aplicadas una de
trás de otra en forma de sectores 2 capas que contienen sus-
tancia activa medicamentosa.

La Figura 11 muestra esquemáticamente una vista su-
perior de un anillo vaginal en el cual la capa que contiene -



sustancia activa sólo es aplicada sobre una parte de la arista exterior del anillo de soporte.

5 Los anillos vaginales de acuerdo con el invento -
tienen un tamaño medio de 0,5 a 20 cm, siendo el tamaño de-
pendiente del caso de utilización. En el caso de animales -
mamíferos pequeños, tales como perros; el tamaño del anillo
será menor que en el caso de animales mamíferos de mayor ta-
maño tales como yeguas y vacas. En el caso de anillos vagina-
les para mujeres el diámetro exterior es de aproximadamente
10 5 a 10 cm y, por ejemplo, en el caso de monas Rhesus es de
aproximadamente 2 a 3 cm. El diámetro de la sección transver-
sal del anillo es de 5 a 15 mm, preferiblemente de 7 a 10 mm.

15 El anillo de soporte y los anillos que contienen
sustancias activas o capas aplicadas por vulcanización son -
producidos a base de elastómeros de silicona VTB en sí cono-
cidos. Masas de moldeo de dos componentes de organopolisilo-
xano del tipo VTB (del tipo de vulcanización a temperatura
baja) y componentes de estas masas se conocen, por ejemplo,
de las DT AS 1.171.641 y 1.900.969, de la DT OS 1.940.124 y
20 de las patentes de los Estados Unidos 2.823.218, 3.159.601,
3.159.662 y 3.220.972.

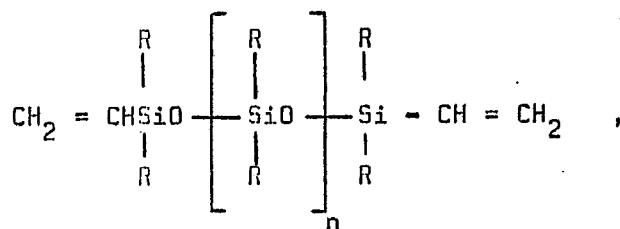
25 Son apropiadas, por ejemplo, masas de dos compo-
nentes de caucho de silicona VTB que consisten en 89 a 91%
de dimetilpolisiloxano lineal que contiene como máximo 0,5 %
en moles de unidades metilvinilsiloxano y en 9 a 11% de dime-
tilpolisiloxano que contiene enlaces SiH con un peso molecu-
lar de 500 a 1000, que contienen hasta 3 enlaces SiH, y son



catalizadas con platino o con compuestos de platino tales como ácido hexacloroplatínico (elastómero de silicona VTB A), masas de dos componentes de caucho de silicona VTB, que contienen como 85 a 89% de dimetilpolisiloxano con como máximo 0,5% en moles de unidades metilvinilsiloxano, 5-6% de dimetilpolisiloxano con enlaces Si-H, 5-10% de una resina de dimetilpolisiloxano con efecto reticulante y reforzante con como máximo 1,2% en moles de unidades metilvinilsiloxano y, por ejemplo, son catalizadas con compuestos de platino (elastómero de silicona VTB B) y masas de dos componentes de caucho de silicona VTB que contienen copolímero de dimetilpolisiloxano (elastómero de silicona VTB C).

El elastómero de silicona VTB C utilizado de modo preferente para sustancias activas medicamentosas con estructura química insaturada consiste en:

I. 20 a 100 partes en peso de un organopolisiloxano con una viscosidad de 500 a 200,000 cSt (a 25°C) y con la fórmula general:



en donde R representa un radical alcohilo (preferiblemente metilo) y/o arilo, y n significa un número entero de 200 a 1600;

II. 0 a 50 partes en peso de un copolímero de organopolisiloxano



loxano que consta de:

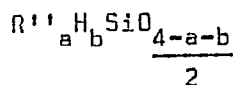
a) unidades $(R')_3SiO_{0,5}$;

b) unidades $(R')_2(vi)SiO_{0,5}$; y

c) unidades SiO_2 ;

5 en donde R' representa radicales orgánicos monovalentes que no contienen ningún grupo insaturado y en que por lo menos el 50% de R' son radicales metilo, y en que la proporción a + b/c es de 0,4 - 1,5 (preferiblemente 0,6 - 1,0) y la proporción b/c es 0,02 - 0,5 (preferiblemente 0,05 - 0,15).

10 III. 5 a 15 partes en peso de un organohidrogenopolisiloxano de la fórmula general



15 en donde R'' representa un radical monovalente que no tiene ningún grupo insaturado, y la proporción de a:b tiene un valor de 0,5 - 10 (preferiblemente de 1,0 - 5) y la suma de a + b es igual a 1 hasta 2,5, y en que están presentes por lo menos tres átomos de hidrógeno unidos con diferentes átomos de Si por molécula, que contiene 50 a 500% en moles, de los grupos insaturados que contienen los componentes I) y II), de enlaces Si-H; y

20

IV. Una cantidad catalítica de platino o de un compuesto de platino.

Los radicales alcohilo y/o arilo R contenidos en el componente I tienen hasta 10 átomos de carbono.



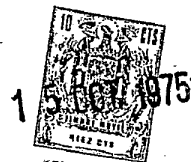
A modo de ejemplo se mencionarán los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, octilo, ter.-amilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, tolilo, xililo, -bencilo, clorofenilo, cianometilo y 3,3,3-trifluoropropilo.

5 Los radicales R' y R'' contenidos en los componentes I y II son iguales o diferentes y significan radicales alcohol con hasta 8 átomos de carbono, preferiblemente los que tienen hasta 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionarán metilo, etilo y n-propilo.

10 Los componentes I, II y IV constituyen un componente de la masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB y el componente III constituye el segundo componente con efecto reticulante.

15 El componente I, o la mezcla de los componentes I, II y IV o de los componentes I, II, III y IV, pueden contener, para el endurecimiento total retardado a la temperatura ambiente, iones metálicos, por ejemplo iones cobre divalente, en una cantidad de 2,61 a 75 partes en peso de iones metal - por cada parte en peso de platino.

20 Si bien la vulcanización de las masas de moldeo de organopolisiloxano puede efectuarse también a la temperatura ambiente en presencia del catalizador de metal noble, la vulcanización a temperatura débilmente elevada es especialmente ventajosa. El tiempo de vulcanización de la mezcla catalizada es de 1 a 6 horas a 60 hasta 120°C. Para iniciar la vulca
25 nización la mezcla puede también ser calentada a temperatura más elevada durante breve tiempo, por ejemplo hasta 150°C du-



rante 1 a 10 minutos, pero como máximo durante 15 minutos.

El componente de platino, es decir, el componente IV de la masa de moldeo puede ser empleado de por sí en una de las formas conocidas, que catalizan la reacción entre radicales hidrógeno unidos con silicio y radicales vinilo unidos con silicio. Se mencionarán platino metálico por si sólo o platino sobre sustancias de soporte, tales como gel de sílice o polvo de carbón, o ácido hexacloroplatínico y sales de platino, tales como dicloruro de platino-carbonilo $PtCOCl_2$ y dicloruro de platino-dicarbonilo $Pt(CO)_2Cl_2$. Todos estos compuestos de platino son utilizables como catalizadores. No obstante, el ácido hexacloroplatínico puro tiene la desventaja de que es soluble con relativa dificultad en compuestos de organosilicio que contienen agrupaciones silano. Compuestos de platino que se emplean en forma sólida en calidad de catalizadores, dejan que la reacción de reticulación transcurra con mucha lentitud y de modo difícilmente regulable, y también la reacción como tal puede ser interrumpida con mayor facilidad que lo que puede esperarse en el caso de utilizarse catalizadores comparables en solución. Por lo tanto el ácido hexacloroplatínico es empleado como catalizador en estado disuelto preferiblemente en isopropanol y el $PtCOCl_2$ y el $Pt(CO)_2Cl_2$ en estado disuelto en un diorganopolisiloxano que contiene grupos vinilo, con un contenido de 10 a 15% en moles de grupos vinilo. En este caso, deben utilizarse por lo menos 0,1 partes en peso de platino sobre 1 millón de partes en peso de I y II. Dado que impurezas en las masas de moldeo pueden en-



venenar tan pequeñas cantidades de catalizador, se emplean -
preferiblemente 10 a 40 ppm de platino. Cantidades de platino
mayores no perjudican la reacción.

5 Una forma de realización especial del anillo vagi-
nal de acuerdo con el invento consiste en que tanto para el -
anillo de soporte como también para el anillo de material sin-
tético que contiene sustancias activas medicamentosas se uti-
liza el mismo elastómero de silicona VTB.

10 Una forma de realización especial del anillo de so-
porte utilizado para el anillo vaginal de acuerdo con el in-
vento consiste en que el anillo de soporte consta de un caucho
de silisona espumado con poros cerrados. Para ello se vierte
en la mezcla a vulcanizar, en forma finamente dividida, un -
agente tal como por ejemplo hidrocarburos tales como pentano o
15 heptano e hidrocarburos halogenados tales como cloruro de me-
tileno, monofluorodichlorometano, triclorofluorometano y tri-
clorotrifluoroetano, que se evapora durante la vulcanización.

20 Los productos vulcanizados obtenidos a partir de -
estas masas de moldeo de dos componentes de organopolisiloxa-
no son inactivos frente a sustancias activas medicamentosas
lipófilas no ionógenas, son inocuos para los organismos vivos,
son compatibles y no son absorbidos por dichos organismos vi-
vos.

25 Las sustancias activas contenidas en los anillos -
que contienen sustancias activas medicamentosas son preferi-
blemente sustancias activas con actividad hormonal, tales como
por ejemplo estrógenos y gestágenos. A modo de ejemplo se men-



5 cionarán 3-metoxi-17 α -etinil-1,3,5(10)-estratrien-17-ol (Mestranol), 3-hidroxi-1,3,5(10)-estratrien-17-ona (estrona), 17 β -estradiol, estriol y etinilostradiol así como 4-pregnen-3,20-diona (progesterona), d-13-etil-17 α -etinil-17 β -hidroxi-4-gonen-3-ona (d-Norgestrel) y sus ésteres, 17 α -etinil-19-nortestosterona (Noretisterona) y sus ésteres, 6-cloro-17-hidroxi-1 α ,2 α -metilen-pregna-4,6-dien-3,20-diona (Ciproterona) y sus ésteres, 19-nor-hidroxiprogesterona y sus ésteres, 6-cloro-17-acetoxi-pregna-4,6-dien-3,20-diona (acetato de clormadina), 15,16 α -metilén- y 15,16 β -metilén-17 β -hidroxi-18-metil-17 α -etinil-4-estron-3-onas, 17 α -acetoxi-6 α -metil-progesterona (Medroxi-progesteron-acetato) y 9 β ,10 α -pregna-4,6-dien-3,20-diona (Didrogesterona).

15 Como sustancias activas medicamentosas entran en consideración en sí todas las sustancias activas medicamentosas, siempre que sean no ionógenas y lipófilas. Por consiguiente, también agentes neurolépticos tales como derivados de butirofenona, por ejemplo Haloperidol o agentes bacteriostáticos o fungistáticos, tales como Nistatina o Metronidazol, son apropiados para la incorporación en el elastómero de silicona.

20 La cantidad de sustancias activas incorporada en el elastómero de silicona VTB es de 10 a 60% y es dependiente en particular de la sustancia activa o de la combinación especial de sustancias activas. Por ejemplo se mencionarán las siguientes modificaciones globales:



	Acetato de ciproterona:	200 a 1000 mg
	D-Norgestrel:	100 a 500 mg
	Etinilestradiol:	20 a 100 mg
	Estradiol:	20 a 90 mg
5	Mestranol:	50 a 100 mg
	Acetato de etinilnortestosterona:	150 a 950 mg
	Estrona:	10 a 80 mg
	Estriol:	15 a 70 mg
	Progesterona:	250 a 900 mg
10	Noretisterona:	100 a 600 mg
	Ciproterona:	100 a 900 mg
	Norhidroxiprogesterona:	250 a 950 mg
	Acetato de clormadinona:	170 a 850 mg
15	15,16 α -metilen- y 15,16 β -metilen-17 β -hidroxi-18-metil-17 α -etinil-4-estren-3-onas:	50 a 750 mg
	Didrogesterona:	100 a 550 mg
	Metronidazol:	300 a 950 mg

Así, es posible sin más que el anillo exterior contenga solamente un gestágeno, mientras que el anillo interior contenga un estrógeno, o a la inversa. Los gestágenos o estrógenos pueden ser aplicados, por ejemplo, en estado combinado con bactericidas.

La cantidad total de la sustancia activa en el elastómero de silicona VTB es dosificada de manera tal que a lo largo del espacio de tiempo deseado se entregue una determinada cantidad constante por día. Estas cantidades son, en particular por ejemplo en el caso de:



1975

	Acetato de ciproterona:	de 300 a 1000 $\mu\text{g}/\text{día}$
	D-Norgestrel	de 30 a 250 $\mu\text{g}/\text{día}$
	Etinilestradiol	de 30 a 60 $\mu\text{g}/\text{día}$
	Estradiol	de 20 a 150 $\mu\text{g}/\text{día}$
5	Mestranol	de 20 a 100 $\mu\text{g}/\text{día}$
	Acetato de etinilnortestosterona:	de 300 a 1000 $\mu\text{g}/\text{día}$

Una forma de realización del anillo vaginal de acuerdo con el invento consiste en que éste es empleado para evitar la concepción.

10 Un efecto anticonceptivo basado en una inhibición de la ovulación se logra en el espacio de tiempo de utilización del anillo vaginal de acuerdo con el invento si éste, por ejemplo, entrega, diariamente entre 130 y 150 μg de d-Norgestrel y 30 a 50 μg de etinilestradiol u 800 y 1000 μg de acetato de ciproterona y 30 y 50 μg de etinilestradiol. Anillos vaginales, que en los anillos interior o exterior que contienen sustancias activas medicamentosas tienen contenidos de agentes contra protozoos tales como Metronidazol y eventualmente estrógenos, son apropiados especialmente para el tratamiento de la tricomoniasis. La sustancia activa medicamentosa es incorporada en el substrato de caucho de silicona VTB para la producción del anillo que contiene sustancias activas medicamentosas. Para ello la sustancia activa es desmenuzada o molida finamente, por ejemplo es eventualmente reducida a tamaño de micras, 15 es mezclada con una masa de dos componentes de caucho de silicona VTB para formar una suspensión exenta de burbujas de aire, 20 es moldeada para formar anillos y se vulcaniza por calentamiento.



to, preferiblemente a 40-120°C.

Los anillos que contienen sustancias activas medica-
mentosas tienen, en el caso del anillo exterior, un diámetro
de 0,5 a 8,0 mm, preferiblemente de 1,5 a 5,0 mm, y en el ca-
so del anillo interior un diámetro de 0,3 a 2,0 mm, preferi-
blemente de 0,4 a 1,6 mm.

Los anillos que contienen sustancias activas están
constituídos total o parcialmente según el principio de una -
matriz. No obstante, los anillos que contienen sustancias ac-
tivas pueden consistir también en un núcleo que contiene sus-
tancia activa y en una envolvente de elastómero de silicona
exterior, pobre en sustancia activa, con cualquier espesor de
capa, o a la inversa pueden consistir en una envolvente ro-
deada por una capa de elastómero con sustancia activa medica-
mentosa y en una pieza de núcleo pobre en sustancia activa -
medicamentosa. Tal envolvente pobre en sustancia activa medi-
camentosa sobre un núcleo enriquecido en sustancia activa me-
dicamentosa con la sustancia activa predominantemente suspen-
dida se obtiene, por ejemplo, mediante extracción durante bre-
ve plazo de los productos vulcanizados en forma de suspensión
que contienen sustancias activas medicamentosas con un disol-
vente apropiado, tal como por ejemplo etanol/agua 1/1 (en vo-
lumen/volumen).

Los anillos que contienen sustancias activas medi-
camentosas son insertados en los rebajos con forma de sacos
del anillo de soporte, ayudándose eventualmente de la masa de
dos componentes de caucho de silicona VTB catalizada y de una



subsiguiente vulcanización son incorporados por pegado semilateralmente en los rebajos del anillo de soporte o son moldeados sobre los anillos de soporte cuya vulcanización ha sido iniciada y son vulcanizados de modo adicional juntamente con el anillo de soporte.

El anillo de soporte, el anillo exterior y/o el anillo interior que contienen sustancias activas medicamentosas forman, reunidos o pegados, el anillo vaginal propiamente dicho.

Para la producción del revestimiento que contiene - sustancias activas medicamentosas sobre el anillo de soporte - la sustancia activa es incorporada igualmente en el substrato de caucho de silicona VTB. Para ello la sustancia activa es molida finamente, eventualmente es reducida a tamaño de micras, es mezclada con una masa de dos componentes de caucho de silicona VTB para formar una suspensión, es aplicada en forma de capa sobre el anillo de soporte cuya vulcanización ha sido iniciada, utilizando la técnica de moldeo por inyección policolor, y se vulcaniza por calentamiento, preferiblemente a 40-120°C.

También puede ser conveniente mezclar la suspensión de sustancias activas medicamentosas con una sustancia auxiliar, tal como por ejemplo un agente tensioactivo, un agente antiespumante, un solubilizador y/o un retardador de la resorción, para comunicar al cuerpo moldeado las propiedades físicas deseadas. Además de ello, entren en consideración, no obstante, también sustancias auxiliares inertes, tales como dióxido de silicio altamente disperso, que proporcionen el anillo las deseadas propiedades mecánicas.



5 Los revestimientos que contienen sustancias activas
medicamentosas tienen, en el caso de aplicarse por vulcaniza-
ción sobre la arista exterior del anillo de soporte, un espe-
sor de capa de 0,1 a 5,0 mm, preferiblemente de 0,5 a 3,0 mm;
y en el caso de la aplicación por vulcanización sobre la aris-
ta interior del anillo de soporte tienen un espesor de capa de
10 0,1 a 3,0 mm, preferiblemente de 0,5 a 2,0 mm.

 Los revestimientos que contienen sustancias activas
están constituidos total o parcialmente según el principio de
10 una matriz.

 Dado que durante la vulcanización de la masa de dos
componentes de caucho de silicona VTB no se forma ningún sub-
producto, es innecesario un tratamiento por calor posterior
del producto endurecido.

15 Los anillos vaginales de acuerdo con el invento tie-
nen la ventaja de que las sustancias activas medicamentosas -
son entregadas de modo regular y constante a partir de ellos
a lo largo de un largo espacio de tiempo en los límites de la
dosificación necesaria para el efecto biológico deseado, por
ejemplo para la inhibición de la ovulación. Además de ello,
20 tienen la ventaja de que la cantidad de la sustancia activa,
que debe ser incorporada en uno sólo de tales anticoncepti-
vos, puede ser mucho menor que en el caso de los anillos vagina-
les conocidos.

25 Los anillos vaginales de acuerdo con el invento a
base de elastómero de silicona VTB no se desmenuzan en el ca-
so de ser sometidos a sollicitación mecánica. Al ser incorpora



5 dos en el cuerpo no pueden ser dañados con tanta facilidad como lo son anillos vaginales a base de elastómeros VTB, que contienen mezclas más o menos definidas de materiales de carga activos con las desventajosas propiedades conocidas sobre el medicamento, con el fin de mejorar las propiedades mecánicas.

10 Con el anillo vaginal de acuerdo con el invento se pueden emplear con éxito muchas sustancias activas medicamentosas que no podían ser utilizadas con los materiales de soporte hasta ahora conocidos y habituales en los anillos vaginales conocidos.

Los anillos vaginales susceptibles de ser producidos de acuerdo con el invento son esterilizables en vapor de agua vivo saturado a 120°C sin experimentar en tal caso modificaciones indeseables.

15 Los siguientes ejemplos deben explicar el invento.

EJEMPLO 1

20 Un anillo de soporte indicado para el alojamiento de dos anillos que contienen sustancias activas medicamentosas es moldeado por inyección a partir de un copolímero de polistileno y acetato de vinilo (ALATHON[®] E/VA 3170/Du Pont & De Nemours) con las siguientes dimensiones: 6 cm de diámetro exterior del anillo de soporte, 4,2 cm de diámetro interior del anillo de soporte y 5,5 mm de distancia desde el rebajo en forma de saco para el anillo exterior hasta el rebajo en forma de saco para el anillo interior. El anillo exterior que contiene sus-

25



tancias activas medicamentosas posee un diámetro de 4 mm, el anillo interior que contiene sustancias activas medicamentosas posee un diámetro de 0,5 mm. El anillo vaginal tiene un diámetro de la sección transversal del anillo de 10,1 mm.

5 El anillo exterior que contiene sustancias activas medicamentosas con el diámetro de 4 mm, es moldeado a partir de una suspensión homogénea de 15,0 g de D-Norgestrel en 85,0 g de masa de dos componentes de organopolisiloxano VTB I, y es vulcanizado por calentamiento durante dos horas a 110°C. La
10 masa de dos componentes de organopolisiloxano VTB C1 consta de 75 partes en peso de un polidimetilsiloxano protegido terminalmente con vinilo por ambos lados con una viscosidad de 50.000 cSt a 25°C, 25 partes en peso de un copolímero con la composición: 40% en moles de unidades SiO_2 , 45% en moles de
15 unidades $(\text{CH}_3)\text{SiO}_{0,5}$, 15% en moles de $\text{vi}(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$, 8 partes en peso de un componente con Si-H que consta de: 16,6% en moles de unidades $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$, 33,4% en moles de unidades $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$, 50% en moles de unidades CH_3HSiO y 10 ppm de platino (referido a la mezcla total en forma de una solución al 2%
20 de H_2PtCl_6 en isopropanol). El anillo interior que contiene sustancias activas medicamentosas es producido a partir de una suspensión homogénea de 58,0 g de etinilestradiol en 42,0 g de masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C2 mediante moldeo y vulcanización durante dos horas a 105°C. La
25 masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C2 consta de 85 partes en peso de un polidimetilpolisiloxano protegido terminalmente con vinilo por ambos lados con una visco-



5 sidad de 1000 cSt a 25°C, 15 partes en peso de un copolímero con la composición: 40% en moles de unidades SiO₂, 45% en moles de unidades (CH₃)₃SiO_{0,5}, 15% en moles de unidades - - vi(CH₃)₂SiO_{0,5}, 4,5 partes en peso de un componente con Si-H que consta de: 30% en moles de unidades SiO₂, 29% en moles de unidades (CH₃)₃SiO_{0,5}, 33% en moles de unidades (CH₃)₂HSiO_{0,5} y 10 ppm de platino (referido a la mezcla total en forma de - una solución al 2% de H₂PtCl₆ en isopropanol).

EJEMPLO 2

10 A partir de una masa de moldeo de dimetilpolisiloxano (SILASTIC[®] 4600/Dow Corning) se produce por moldeo, por iniciación de la vulcanización durante 5 minutos a 150°C y por vulcanización posterior durante 1 hora a 120°C, un anillo de soporte con las siguientes dimensiones: 6 cm de diámetro exterior, 4,2 cm de diámetro interior y 5,3 mm de distancia desde el rebajo en forma de saco exterior para el anillo exterior hasta el rebajo en forma de saco para el anillo interior.

15 En este anillo de soporte se inserta un anillo exterior que contiene D-Norgestrel de 4 mm de diámetro y un anillo interior que contiene Mestranol de 1 mm de diámetro.

20 El anillo exterior que contiene D-Norgestrel es producido a partir de una suspensión de 20,0 g de D-Norgestrel y 18,0 g de dióxido de silicio altamente disperso en 62,0 g de masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C3 mediante moldeo y vulcanización durante dos horas a 100°C. La
25 masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C3



5 tiene la siguiente composición: 75 partes en peso de un poli-
dimetilsiloxano protegido terminalmente con vinilo por ambos
lados con una viscosidad de 1000 cSt a 25°C, 25 partes en pe-
so de un copolímero con la composición: 40% en moles de unida-
des SiO₂, 45% en moles de unidades (CH₃)₂SiO_{0,5}, 15% en moles
de unidades vi(CH₃)₂SiO_{0,5}, 8 partes en peso de un componente
con Si-H que consta de 16,6% en moles de unidades (CH₃)₃SiO_{0,5},
33,4% en moles de unidades (CH₃)₂SiO, 50,0% en moles de uni-
dades CH₃HSiO y 30 ppm de platino (referido a la mezcla total
10 en forma de una solución al 1% de Pt(CO)₂Cl₂ en un dimetil-
polisiloxano de cadena abierta que contiene grupos vinilo, que
tiene disueltos 12% en moles de grupos vinilo) y 5 partes en
peso, referido a las partes en peso de platino, de iones Cu
divalente.

15 El anillo interior que contiene Mestranol es pro-
ducido a partir de una suspensión homogénea de 60,0 g de Mes-
tranol en 40,0 g de masa de moldeo de dos componentes de or-
ganopolisiloxano VTB C4 por moldeo y vulcanización durante 90
minutos a 110°C. La masa de moldeo de dos componentes de or-
20 ganopolisiloxano VTB C4 consta de 75 partes en peso de un po-
lidimetilsiloxano protegido terminalmente con grupos vinilo
por ambos lados con una viscosidad de 1000 cSt a 25°C, 25 par-
tes en peso de un copolímero con la composición: 40% en moles
de unidades SiO₂, 45% en moles de unidades (CH₃)₂SiO_{0,5}, 15%
en moles de unidades vi(CH₃)₂SiO_{0,5}, 8 partes en peso de un -
25 componente con Si-H que consta de 16,6% en moles de unidades
(CH₃)₃SiO_{0,5}, 33,4% en moles de unidades (CH₃)₂SiO, 50,0% en



moles de unidades CH_3HsiO y 10 ppm de platino (referido a la mezcla total en forma de una solución al 2% de H_2PtCl_6 en isopropanol).

EJEMPLO 3

5 A partir de una mezcla homogénea de 35,0 g de dióxido de silicio altamente disperso y 65,0 g de masa de moldeo de dimetilpolisiloxano reforzada con resina (SIL GEL[®] 2001/Wacker Chemie) se producen anillos de soporte con las dimensiones indicadas en el Ejemplo 2, de acuerdo con el procedimiento descrito en dicho ejemplo.

10

Los anillos vaginales son producidos utilizando estos anillos de soporte incorporando por pegado anillos interiores y exteriores que contienen sustancias activas medicamentosas con las dimensiones que se describen en el Ejemplo 2.

15 Para la incorporación por pegado se utiliza la masa de dos componentes catalizada que arriba se indica. El anillo exterior que contiene sustancias activas, es producido a partir de una suspensión de 25,0 g de acetato de ciproterona reducido a tamaño de micras y 15,0 g de dióxido de silicio altamente disperso en 60,0 g de masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C5 mediante moldeo y vulcanización durante dos horas a 115°C. La masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C5 consta de 75 partes en peso de un polidimetilsiloxano protegido terminalmente con vinilo por ambos lados con una viscosidad de 50.000 cSt a 25°C,

20

25 25 partes en peso de un copolímero con la composición; 40% en



moles de unidades SiO_2 , 45% en moles de unidades $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$, 15% en moles de unidades $\text{vi}(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$, 8 partes en peso de un componente con Si-H que consta de 16,6% en moles de unidades $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$, 33,4% en moles de unidades $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$, 50% en moles de unidades CH_3HSiO y 35 ppm de platino (referido a la mezcla total en forma de una solución al 1,5% de $\text{Pt}(\text{CO})_2\text{Cl}_2$ en un dimetilpolisiloxano que contiene grupos vinilo, que tiene disueltos 15% en moles de grupos vinilo).

El anillo interior que contiene sustancias activas es producido a partir de una suspensión de 20,0 g de estradiol en la masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C6 mediante moldeo y vulcanización a 110°C durante 2 horas.

La masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C6 tiene la siguiente composición:

75 partes en peso de polidimetilsiloxano protegido terminalmente con vinilo por ambos lados, con una viscosidad de 50.000 cSt a 25°C, 25 partes en peso de copolímero con la composición: 40% en moles de unidades SiO_2 , 45% en moles de unidades $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$, 15% en moles de unidades $\text{vi}(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$, 8 partes en peso de un componente con Si-H que consta de: - 16,6% en moles de unidades $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$, 33,4% en moles de unidades $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$, 50% en moles de unidades CH_3HSiO y 25 ppm de platino (referido a la mezcla total en forma de una solución al 2% de $\text{Pt}(\text{CO})_2\text{Cl}_2$ en un dimetilpolisiloxano que contiene grupos vinilo, que tiene disueltos 10% en moles de grupos vinilo).



EJEMPLO 4

Anillos de soporte con un diámetro de 9 mm con una distancia de 5,3 mm desde el rebajo en forma de saco para el alojamiento del anillo exterior que contiene sustancias activas hasta el rebajo en forma de saco para el anillo interior que contiene sustancias activas, son producidos a partir de una mezcla homogénea de 30,0 g de dióxido de silicio altamente disperso en un substrato de elastómero de silicona VTB catalizado en forma de masa para masilla de dimetilpolisiloxano (SILOPREN[®] 0228/Bayer) por moldeo, iniciación de la vulcanización durante 5 minutos a 140°C y vulcanización posterior a 120°C durante 120 minutos. Estos anillos de soporte son indicados para el alojamiento de un anillo exterior de 3,0 mm de diámetro que contiene D-Norgestrel y un anillo interior de 1,0 mm de diámetro que contiene estradiol. El anillo vaginal tiene un diámetro de la sección transversal anular de 10,3 mm. El anillo exterior que contiene D-Norgestrel es producido a partir de una suspensión de 15,0 g de D-Norgestrel reducido a tamaño de micras y 20,0 g de dióxido de silicio altamente disperso en 65,0 g de la masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C4 que se ha descrito en el Ejemplo 2, mediante moldeo y vulcanización a 110°C durante 2 horas. Los productos vulcanizados son extraídos a la temperatura ambiente, de modo sucesivo, durante 90 minutos con etanol al 96%, nuevamente durante 30 minutos con etanol al 96%, durante 60 minutos con etanol al 70% y durante 30 minutos con etanol al 50%, y a continuación son secados en aire. Se obtienen anillos que con-



1975

tienen D-Norgestrel con una envolvente pobre en D-Norgestrel sobre un núcleo enriquecido con D-Norgestrel. El anillo interior que contiene estradiol es moldeado a partir de una suspensión de 35,0 g de estradiol reducido a tamaño de micras - en 65,0 g de la masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C3 descrita en el Ejemplo 2, y se vulcaniza por calentamiento durante dos horas a 100°C.

EJEMPLO 5

Anillos de soporte con las dimensiones del Ejemplo 1 son reducidos a partir de una masa de moldeo de dimetilpolisiloxano (SILASTIC[®] 4600/Dow Corning) tal como se indica - en el Ejemplo 2. Se producen anillos vaginales a partir de - estos anillos de soporte y los anillos exteriores e interiores del Ejemplo 1 que contienen sustancias activas medicamentosas, que son insertados dentro de estos anillos de soporte.

EJEMPLO 6

Anillos de soporte con las dimensiones del Ejemplo 1 son moldeados por inyección a partir de un elastómero de poliéter-éster termoplástico a base de tereftalato. Estos anillos de soporte son indicados para el alojamiento de un - anillo exterior que contiene D-Norgestrel, según se ha descrito en el Ejemplo 2, y de un anillo interior que contiene etinilestradiol tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. Los anillos exteriores e interiores que contienen sustancias activas medicamentosas son insertados en el anillo de soporte.



EJEMPLO 7

Anillos de soporte con las dimensiones del Ejemplo 4 son producidos a partir de una suspensión de 32,0 g de dióxido de silicio altamente disperso en la masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C4 descrita en particular en el Ejemplo 3, de acuerdo con el procedimiento que se indica en el Ejemplo 4.

Los anillos exteriores que contienen sustancias activas medicamentosas son producidos a partir de una suspensión de 35,0 g de acetato de etinilnortestosterona reducido a tamaño de micras y 15,0 g de dióxido de silicio altamente disperso hidrofobizado en 50,0 g de masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C3 tal como se describe en el Ejemplo 2, por medio de moldeo y vulcanización durante dos horas a 100°C. Los anillos interiores que contienen sustancias activas medicamentosas tienen la composición de los anillos interiores del Ejemplo 3 y son producidos análogamente a dicho ejemplo. El anillo de soporte, el anillo exterior y el anillo interior que contienen sustancias activas son reunidos para formar un anillo vaginal.

EJEMPLO 8

Anillos de soporte con un diámetro de la sección transversal de 9 mm con una distancia de 6,2 mm desde el rebajo en forma de saco para el alojamiento del anillo exterior que contiene sustancias activas hasta el rebajo en forma de saco para el alojamiento del anillo interior que contiene sus-

tancia activa, son producidos a partir de una suspensión de -
20,0 g de dióxido de silicio altamente disperso y 5,0 g de sul-
fato de bario en 67,0 g de masas de dos componentes de caucho
de silicona VTB catalizada (SILOPREN[®] 0839/Bayer) de acuerdo con
el procedimiento indicado en el Ejemplo 4. Los anillos de so-
porte son indicados para el alojamiento de un anillo exterior
que contiene D-Norgestrel con sección transversal en forma de
segmento de círculo de 2,5 mm de diámetro y de un anillo inte-
rior de 0,5 mm de diámetro que contiene etinilestradiol.

El anillo exterior que contiene D-Norgestrel es pro-
ducido a partir de una suspensión de 40,0 g de D-Norgestrel en
60,0 g de masa de moldeo de dos componentes de organopolisilo-
xano VTB C1, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, por moldeo
y vulcanización durante 90 minutos a 110°C.

Los anillos interiores que contienen etinilestradiol
se obtienen a partir de 55,0 g de etinilestradiol y 45,0 g de
masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C₃,
tal como se ha descrito en el Ejemplo 2, después de preparación
de una suspensión exenta de burbujas de aire, mediante moldeo
y vulcanización durante 3 horas a 90°C.

EJEMPLO 9

Anillos de soporte con las dimensiones del Ejemplo 8
son moldeados por inyección a partir de un elastómero de polieter
éster termoplástico a base de tereftalato. Estos anillos de so-
porte son montados por inserción de los anillos interiores y
exteriores que contienen sustancias activas descritos en el -



Ejemplo 8, para formar anillos vaginales con un diámetro de la sección transversal anular de 10,2 mm.

EJEMPLO 10

5 Un anillo de soporte indicado para el alojamiento de dos anillos que contienen sustancias activas medicamentosas es producido, del modo que se indica en el Ejemplo 2, a partir de una masa de moldeo de dimetilpolisiloxano (SILASTIC[®] 4600/Dow Corning) con un diámetro exterior de 3 cm y un diámetro interior de 2 cm. La distancia entre los rebajos en forma de saco de este anillo de soporte es de 3,1 mm desde el anillo exterior hasta el anillo interior. El anillo exterior que contiene sustancias activas medicamentosas tiene un diámetro de 2 mm y es producido, tal como se describe en el Ejemplo 1, a partir de una suspensión de D-Norgestrel en la masa de moldeo de dos componen-
10 tes de organopolisiloxano VTB C1. El anillo interior que contiene sustancias activas medicamentosas tiene un diámetro de 0,5 mm y es producido, tal como se describe en el Ejemplo 9, a partir de una suspensión de etinilestradiol en masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C3, tal como se describe en el Ejemplo 2. Los anillos que contienen sustancias activas son insertados en el anillo de soporte, y los tres anillos en conjunto forman un anillo vaginal para ser utilizado en animales.

EJEMPLO 11

25

Anillos de soporte con el diámetro exterior de 4,2 cm



1975

5 y un diámetro interior de 3,0 cm son moldeados con dos rebajos en forma de saco para el alojamiento del anillo exterior con - sustancias activas de 2,5 mm de diámetro y del anillo interior con sustancias activas de 0,5 mm de diámetro con una distancia
10 de 3,8 mm entre los rebajos en forma de saco, a partir de una mezcla homogénea de 31,0 g de dióxido de silicio altamente disperso en un sustrato de elastómero de silicona VTB A catalizado y se inicia su vulcanización por calentamiento durante 5 minutos a 130°C. El anillo vaginal que contiene sustancias acti -
15 vas medicamentosas es producido moldeando, sobre el anillo de soporte cuya vulcanización ha sido iniciada en una segunda - etapa del proceso, el anillo exterior que contiene D-Norgestrel en la masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C1 - tal como se describe en el Ejemplo 1 - y el anillo in -
20 terior que contiene etinilestradiol en la masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C2 - tal como se describe en el Ejemplo 1 - e iniciando la vulcanización durante 5 minutos por calentamiento a 120°C. Para la vulcanización total el - conjunto de anillo de soporte y de anillos que contienen sus -
25 tancias activas es calentado durante dos horas a 110°C. El producto vulcanizado es esterilizado por calentamiento durante 30 minutos en vapor de agua vivo y seguidamente es envasado de - modo estéril.

EJEMPLO 12

25

A partir de una masa de moldeo de dimetilpolisiloxano



(SILASTIC[®] 4600/Dow Corning) se produce, por moldeo, por iniciación de vulcanización durante 5 minutos a 150°C y por vulcanización posterior a 120°C durante 1,5 horas, un anillo de soporte con las siguientes dimensiones: 6 cm de diámetro exterior, 4,2 cm de diámetro interior y 5,3 mm de distancias entre los rebajos en forma de saco respectivamente para el alojamiento de anillo exterior que contiene sustancias activas medicamentosas y del anillo interior que contiene sustancias activas medicamentosas.

En este anillo de soporte se inserta un anillo exterior de 4 mm de diámetro que contiene Metronidazol y nistatina y un anillo interior de 1 mm de diámetro que contiene estriol. El anillo exterior puede ser separado con facilidad de la unidad de aplicación por parte de la paciente después de haberse utilizado el anillo vaginal durante una semana. El anillo vaginal que contiene estriol, que queda, es indicado para la utilización durante varias semanas.

El anillo exterior de 4 mm de diámetro, que contiene sustancias activas, es moldeado a partir de una mezcla homogénea de 30,0 g de 1β-(hidroxiethyl)-2-metil-5-nitro-imidazol reducido a tamaño de micras (Metronidazol), 30,0 g de nistatina reducida a tamaño de micras, 2,0 g de dióxido de silicio altamente disperso hidrofobizado y 38,0 g de masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C4, tal como se ha descrito en el Ejemplo 2. La vulcanización de este anillo se efectúa primeramente durante 5 minutos a 100°C y a continuación durante 4 horas a 80°C.



El anillo interior de 1 mm de diámetro que contiene sustancias activas, es moldeado a partir de una suspensión de 55,0 g de estriol reducido a tamaño de micras en 45,0 g de masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C3, tal como se ha descrito en el Ejemplo 2, y es vulcanizado por calentamiento durante tres horas a 95°C.

El anillo vaginal es indicado para el tratamiento de tricomoniasis.

EJEMPLO 13

A partir de una masa de moldeo de dimetilpolisiloxano (SILASTIC[®] 4600/Dow Corning) se produce por moldeo, por iniciación de vulcanización durante 5 minutos a 150°C y por vulcanización posterior a 120°C durante 1,5 horas, un anillo de soporte con las siguientes dimensiones: 6 cm de diámetro exterior, 4,2 cm de diámetro interior y 5,6 mm de distancia entre los rebajos en forma de saco respectivamente para el alojamiento del anillo exterior que contiene D-Norgestrel y del anillo interior que contiene D-Norgestrel.

El anillo de 4 mm de diámetro (anillo exterior) que contiene D-Norgestrel o el anillo de 1 mm de diámetro (anillo interior) que contiene D-Norgestrel son moldeados a partir de una suspensión de 25,0 g de D-Norgestrel reducido a tamaño de micras, 12,0 g de dióxido de silicio altamente disperso en 63,0 g de masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano - VTB C4, tal como se ha descrito en el Ejemplo 2, se inicia su vulcanización por calentamiento durante 10 minutos a 115°C y se



vulcaniza totalmente por calentamiento subsiguiente durante -
tres horas a 100°C. Los productos vulcanizados son extraídos
a la temperatura ambiente, de modo sucesivo, durante 90 minu-
tos con etanol al 96%, después de ello de nuevo durante 30 mi-
nutos con etanol al 96%, durante 60 minutos con etanol al 70% y
durante 30 minutos con etanol al 50% y a continuación son seca-
dos en aire. Los anillos que contienen D-Norgestrel, que cons-
tan de una envolvente pobre en D-Norgestrel sobre un núcleo en-
riquecido con D-Norgestrel, son reunidos con el anillo de so-
porte por inserción dentro del mismo, para formar el anillo va-
ginal.

EJEMPLO 14

A partir de una masa de moldeo de dimetilpolisiloxeno
(SILASTIC[®] 4600/Dow Corning) se produce, tal como se describe en
el Ejemplo 13, un anillo de soporte con las mismas dimensiones.
El anillo interior y el anillo exterior que contienen estriol
son producidos a partir de una suspensión de 20,0 g de estriol
reducido a tamaño de micras, 15,0 g de dióxido de silicio alta-
mente disperso en la masa de moldeo de dos componentes de organo-
polisiloxeno VTB C4 descrita en el Ejemplo 2, de acuerdo con el
procedimiento indicado en el Ejemplo 13, y son extraídos par-
cialmente con etanol del mismo modo que allí se indica. El ani-
llo exterior y el anillo interior que contienen estriol son in-
sertados en el anillo de soporte y proporcionan un anillo vagi-
nal con el diámetro de la sección transversal del anillo de 10,3
mm.



EJEMPLO 15

5 A partir de una masa de moldeo de dimetilpolisiloxano (SILASTIC[®] 4600/Dow Corning) se produce por moldeo, por iniciación de vulcanización a 150°C durante 5 minutos y por vulcanización posterior a 120°C durante 1 hora, un anillo de soporte con las siguientes dimensiones: 6 cm de diámetro exterior, 4,2 cm de diámetro interior y 6,5 mm de distancia desde el rebajo en forma de saco para el anillo exterior hasta la arista interior del anillo de soporte.

10 En este anillo de soporte se inserta un anillo exterior que contiene D-Norgestrel con una sección transversal en forma de segmento de círculo de 2,5 mm de diámetro.

15 El anillo exterior que contiene D-Norgestrel es producido a partir de una suspensión de 20,0 g de D-Norgestrel y 10,0 g de dióxido de silicio altamente disperso en 62,0 g de masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C3, por moldeo y vulcanización durante dos horas a 100°C. La composición de la masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C3 está indicada en el Ejemplo 2.

20 EJEMPLO 16

25 A partir de una masa de moldeo de dimetilpolisiloxano (SILASTIC^R 4600 Dow Corning) se produce por moldeo, por iniciación de vulcanización durante 5 minutos a 150°C y por vulcanización posterior a 120°C durante 1,5 horas, un anillo de soporte con las siguientes dimensiones: 6 cm de diámetro exterior, 4,2 cm



de diámetro interior y 0,1 mm de distancia entre los rebajos en forma de saco para el alojamiento del anillo interior que contiene sustancias activas medicamentosas hasta el borde exterior del anillo de soporte.

5 En este anillo de soporte se inserta un anillo interior de 1,5 mm de diámetro que contiene estriol.

Este anillo interior que contiene sustancias activas es moldeado a partir de una suspensión de 55,0 g de estriol reducido a tamaño de micras en 45,0 g de masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano VTB C3 tal como se describe en el 10 Ejemplo 2, y es vulcanizado por calentamiento a 95°C durante tres horas.

EJEMPLO 17

Un anillo vaginal que contiene D-Norgestrel y etinilestradiol, con un diámetro exterior de 60 mm y un diámetro interior de 42 mm, es producido utilizando la técnica de moldeo por inyección policolor a base de tres componentes en forma de producto vulcanizado compuesto, que es vulcanizado durante una hora a 100°C. El componente 1 es una mezcla homogénea de 26 partes 15 en peso de dióxido de silicio altamente disperso, tres partes en peso de óxido de magnesio altamente disperso y 71 partes en peso de sustrato de elastómero de silicona VTB catalizado (SILOPREN[®] 20 3008/Bayer).

El componente 2 consta de una mezcla de 24 partes en 25 peso de dióxido de silicio altamente disperso, 8 partes en peso de D-Norgestrel reducido a tamaño de micras y 68 partes en peso



de substrato de elastómero de silicona VTB catalizado (SILUPREN[®] 3.008/Bayer).

El componente 3 contiene, en 100 partes en peso, 10 partes en peso de etinilestradiol reducido a tamaño de micras y 21 partes en peso de dióxido de silicio altamente disperso, además de 69 partes en peso de masa de moldeo de organopolisiloxano VTB que consta de 75 partes en peso de un polidimetilsiloxano protegido terminalmente con vinilo por ambos lados con una viscosidad de 1000 cSt a 25°C, 25 partes en peso de un copolímero con la composición: 40% en moles de unidades SiO_2 , 45% en moles de unidades $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$, 15% en moles de unidades $\text{vi}(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$, 8 partes en peso de un componente con Si-H que consta de 16,6% en moles de unidades $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$, 33,4% en moles de unidades $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$, 50,0% en moles de unidades CH_3HSiO y 10 ppm de platino (referido a la mezcla total en forma de una solución al 2% de H_2PtCl_6 en isopropanol).

Dentro del producto vulcanizado compuesto, el componente 1 forma un anillo con sección transversal elipsoidal, siendo aplicados por vulcanización junto a las aristas exteriores interiores respectivamente los componentes 2 y 3 que contienen sustancias activas medicamentosas, de manera tal que el anillo vaginal tiene en conjunto una sección transversal en forma circular con un radio de abombamiento de 4,5 mm junto a la arista exterior. En tal caso el componente 2 tiene un espesor de capa máximo de 2 mm y es aplicado por vulcanización rodeando al anillo sobre un segmento de arco de círculo de 2,5 mm. El componente 3 es aplicado por vulcanización encerrando al anillo en un espesor de capa máximo de 1,5 mm con un ensanchamiento de 1,5 mm.



EJEMPLO 18

Un anillo vaginal es producido a partir de los tres componentes 1-3 descritos en el Ejemplo 17 en forma de producto vulcanizado compuesto con las mismas dimensiones, pero en el presente caso el componente 1 libre de sustancia activa medicamentosa es mezclado con cloruro de metileno, de manera que el componente 1 se evapora durante el moldeo por inyección o durante el proceso de vulcanización y forma un caucho vulcanizado espumado con poros cerrados.

EJEMPLO 19

Un anillo vaginal es producido con las dimensiones del Ejemplo 17 a partir de tres componentes en forma de producto vulcanizado compuesto, utilizando la técnica de moldeo por inyección policolor. El componente I consta de una mezcla de 24 partes en peso de dióxido de silicio altamente disperso y de 73 partes en peso de masa de elastómero de silicio VTB (SILOPREN[®] 0028/Bayer).

El componente 2 consiste en una mezcla de 4,8 partes en peso de D-Norgestrel reducido a tamaño de micras, 22,4 partes en peso de dióxido de silicio altamente disperso y 72,8 partes en peso de masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano tal como se describe en el Ejemplo 17.

El componente 3 contiene 10 partes en peso de etinilestradiol reducido a tamaño de micras y 22 partes en peso de dióxido de silicio altamente disperso en 68 partes en peso de una masa de moldeo de dos componentes de organopolisiloxano



VTB que consta de 75 partes en peso de un polidimetilsiloxano protegido terminalmente con vinilo por ambos lados con una viscosidad de 1000 cSt a 25°C, 25 partes en peso de un copolímero con la composición: 40% en moles de unidades SiO_2 , 45% en moles de unidades $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$, 15% en moles de unidades $\text{vi}(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$, 8 partes en peso de un componente con Si-H que consta de 16,6% en moles de unidades $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$, 33,4% en moles de unidades $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$, 50% en moles de unidades CH_3HSiO y 30 ppm de platino (referido a la mezcla total en forma de una solución al 1% de $\text{Pt}(\text{CO})_2\text{Cl}_2$ en un dimetilpolisiloxano que contiene grupos vinilo, de cadena abierta, que tiene disueltos 12% en moles de grupos vinilo) y 5 partes en peso, referido a las partes en peso de platino, de iones Cu divalente.

A partir de los tres componentes antes mencionados se produce el producto vulcanizado compuesto en forma de anillos superpuestos, por vulcanización a 120°C durante 75 minutos. En este producto vulcanizado compuesto el componente 1 es determinante de la forma y tiene una sección transversal casi de forma circular. Junto a la arista exterior aplanada del anillo, que consta de componente 1 exento de medicamento, se aplica por vulcanización el componente 2 en una anchura de 3 mm con un espesor máximo de capa de 2,0 mm a lo largo de 120 mm del borde exterior del anillo y el componente 3 es aplicado por vulcanización en una anchura de 2 mm con un espesor máximo de capa de 2,5 mm a lo largo de la longitud restante de la arista exterior.

EJEMPLO 20

Se produce análogamente al Ejemplo 19 un anillo vaginal como producto vulcanizado compuesto. En este caso el componente 2 que contiene D-Norgestrel es aplicado periféricamente en una anchura de 2,5 mm con un espesor de capa de 3 mm como máximo junto a la arista exterior del componente 1.

EJEMPLO 21

Se produce un anillo vaginal que contiene etinilestradiol y D-Norgestrel según el procedimiento de moldeo por inyección policolor a partir de los componentes 1 a 3, descritos en particular en el Ejemplo 19, mediante vulcanización compuesta a 120°C. El producto vulcanizado compuesto resultante tiene, con una sección transversal en forma circular, junto a la arista exterior el componente que contiene D-Norgestrel discurriendo periféricamente en un espesor de capa máximo de 2,0 mm con una anchura de 2,5 mm. Junto al lado interior del anillo está fijado, a lo largo de una longitud de 30 mm una anchura de 2;0 mm y un espesor de aproximadamente 2,5 mm, el componente 3 que contiene etinilestradiol.

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Dispositivo anticonceptivo a base de anillo vaginal, caracterizado porque consta de un anillo de soporte y uno o dos anillos o segmentos o tramos de anillos a base de material sintético constituidos por un elastómero de caucho de si-

licona VTB, que contienen sustancias activas medicamentosas.

2.- Dispositivo, según la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo de soporte a base de material sintético está provisto con uno o dos rebajos en forma de saco circundantes, para el alojamiento de anillos que contienen sustancias activas medicamentosas y se acomodan en estos rebajos.

3.- Dispositivo, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los anillos que contienen sustancias activas medicamentosas a base de elastómero de silicona VTB son aplicados por vulcanización sobre el anillo de soporte exento de sustancias activas.

4.- Dispositivo, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el elastómero de silicona VTB utilizado es una masa de moldeo de los componentes de organopolisiloxano VTB que contiene copolímero de silicona.

5.- Dispositivo, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el material sintético de que consiste el anillo de soporte, es un elastómero de silicona VTB.

6.- Dispositivo, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las sustancias activas medicamentosas contenidas en los anillos son no ionógenas y solubles en lipoides.

7.- Dispositivo, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los anillos que contienen sustancias activas medicamentosas contienen en calidad de sustancias activas, especialmente, hormonas esteroides con actividades gestágenas o estrógenas.

8.- Dispositivo según las reivindicaciones anterior-

res, caracterizado porque el anillo que contiene sustancias activas tiene una sección transversal en forma de círculo.

5 9.- Dispositivo según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el anillo que contiene sustancias activas tiene una sección transversal en forma de segmento de círculo.

10 10.- Dispositivo según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la capa que contiene sustancias activas está aplicada sólo sobre un tramo de la arista exterior del anillo de soporte.

11.- Dispositivo, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el anillo de soporte consiste en material sintético espumado.

15 12.- "DISPOSITIVO ANTICONCEPTIVO A BASE DE ANILLO VAGINAL".

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

Madrid, 15 de octubre de 1975

CARLOS HERNÁNDEZ GONZÁLEZ
C P





1

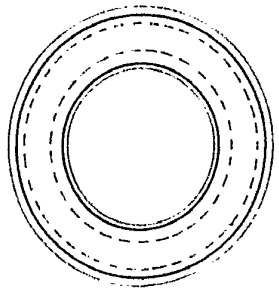


FIG. 1

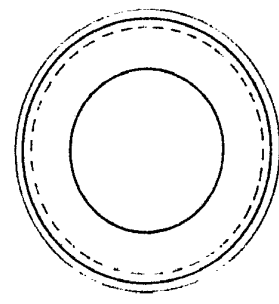


FIG. 2

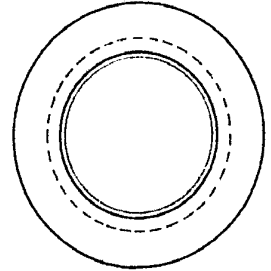


FIG. 3

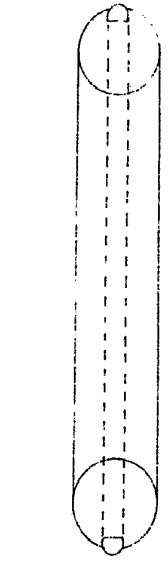


FIG. 6

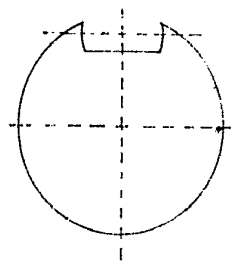


FIG. 6a



FIG. 4

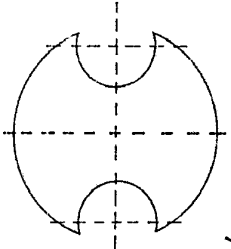


FIG. 4a



FIG. 5

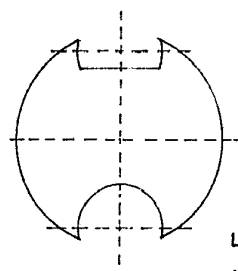


FIG. 5a

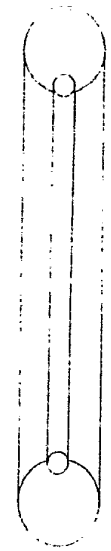


FIG. 7

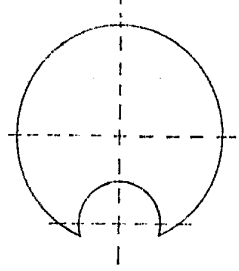


FIG. 7a

MADRID, 15 Octubre 1975
Maury

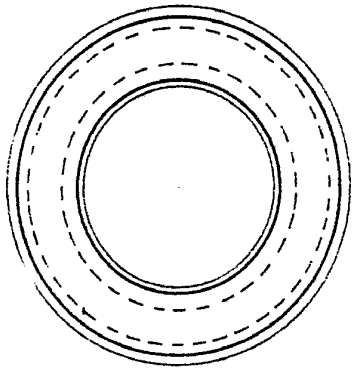


FIG. 1

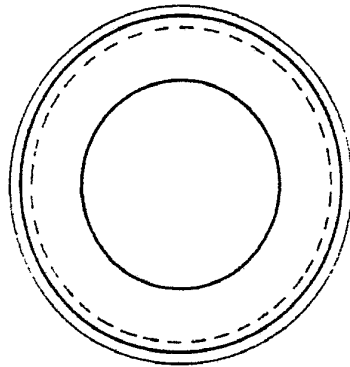


FIG. 2

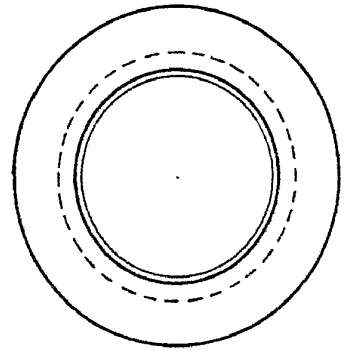


FIG. 3

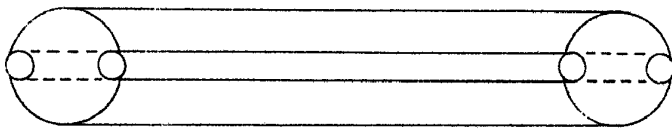


FIG. 4

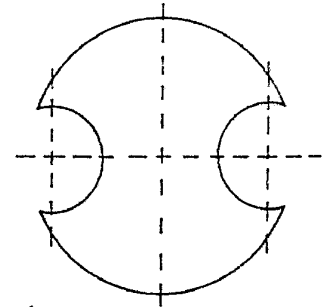


FIG. 4 a



FIG. 5

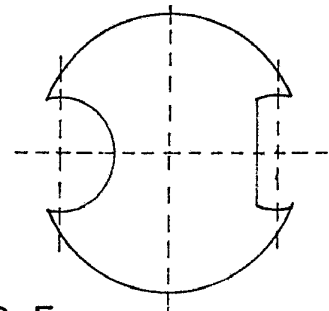


FIG. 5 a

ESCALA VARIABLE

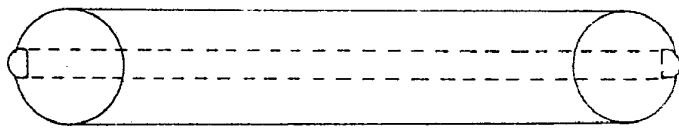


FIG. 6

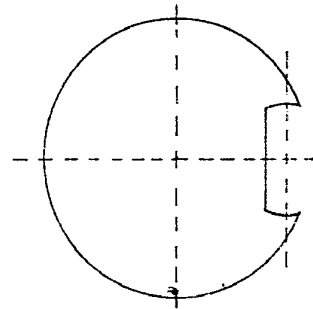


FIG. 6 a

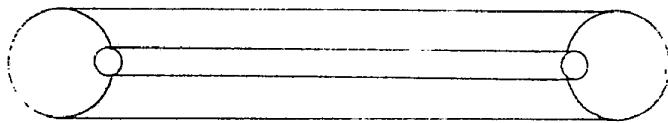


FIG. 7

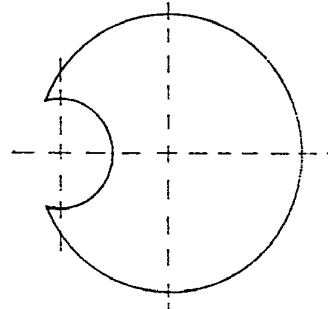


FIG. 7 a

MADRID, 15 Octubre 1975

Juan

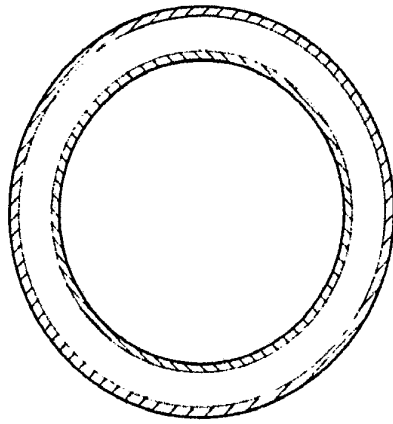


FIG. 8

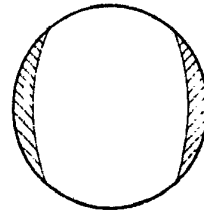


FIG. 8 a

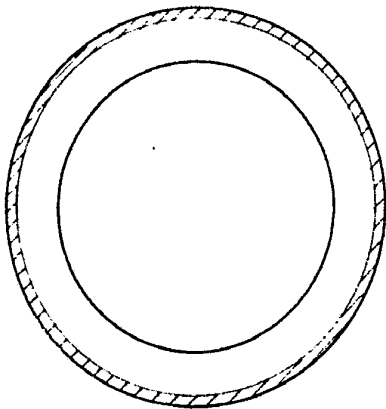


FIG. 9

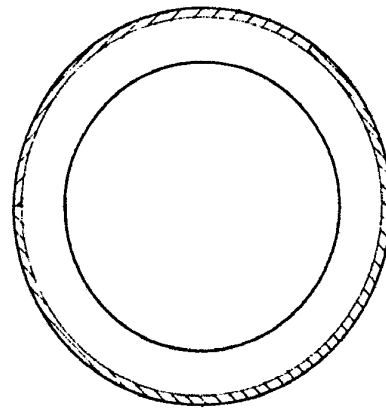


FIG. 10

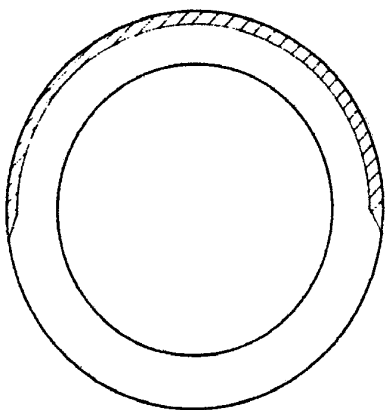


FIG. 11

MADRID, 15 Octubre 1975

Handwritten signature

ESCALA VARIABLE