



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

|    |    |                       |        |    |
|----|----|-----------------------|--------|----|
| ES | 19 | NUMERO                | 437629 | A2 |
|    | 21 | FECHA DE PRESENTACION |        |    |

20 OCT. 1978

CERTIFICADO DE ADICION

|  |                                |                                  |
|--|--------------------------------|----------------------------------|
| 30 PRIORIDADES:  |                                |                                  |
| 31 NUMERO  | 32 FECHA                       | 33 PAIS                          |
| P 26 16 064.5  | 9 abril 1976                   | Alemania                         |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD   | 61 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 61 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA |
|  | A61M, A61K                     |                                  |
| 64 TITULO DE LA INVENCIÓN  |                                |                                  |
| "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 441.814 sobre dispositivo anticonceptivo a base de anillo vaginal" |                                |                                  |
| 71 SOLICITANTE (S)   |                                |                                  |
| Schering Aktiengesellschaft,   |                                |                                  |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE  |                                |                                  |
| 1 Berlin 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14, Alemania  |                                |                                  |
| 72 INVENTOR (ES)   |                                |                                  |
| Dr. Gisela Schöpflin-Hertwig   |                                |                                  |
| 73 TITULAR (ES)  |                                |                                  |
|  |                                |                                  |
| 74 REPRESENTANTE   |                                |                                  |
| D. Carlos Fernandez Candelas   |                                |                                  |

En la solicitud de patente alemana nº 441.814 se describió un anillo vaginal, que consiste en un anillo de soporte a base de material sintético con uno o dos rebajos en forma de saco circundantes para el alojamiento de anillos, que contienen sustancia activa medicamentosa y que se ajustan en estos rebajos, a base de elastómero de silicona.

En una forma de realización adicional del invento, de acuerdo con la solicitud de patente alemana nº 441.814, el anillo de soporte tiene una sección transversal en forma de riñón o elipsoidal, o está estructurado como anillo perfilado hueco cerrado o abierto hacia dentro, o como anillo hueco con sección transversal de forma circular o de forma de riñón, o como anillo compuesto de núcleo revestido o como cuerpo emparedado.

Dado que el anillo de soporte constituye esencialmente la forma del anillo vaginal, las características externas sirven por consiguiente también para el anillo vaginal de acuerdo con el invento.

Los anillos vaginales que contienen hormonas esteroideas activas como gestágenos o una combinación de sustancias activas medicamentosas con efectos gestágenos y estrógenos, y que con o sin inhibición de la ovulación impiden una concepción, se aconsejan cuando por las más distintas razones no se deben utilizar formas medicamentosas para administración por vía oral que contengan estas sustancias activas, por ejemplo

plo en el caso de existir repugnancia frente a una -  
toma de tabletas o pildoras. Los anillos vaginales  
tienen además la ventaja de que la mujer queda libe-  
rada de la obligación de la toma diaria de una table-  
5 ta o píldora. Se trata de estructuras con forma anu-  
lar, sencillas de aplicar, que son introducidas en la  
vagina. Son bien toleradas por las mujeres. En com-  
paración con los conocidos pesariosno supositorios in  
trauterinos y las conocidas cápsulas aplicadas por --  
10 vía subdermal, tienen además la ventaja de poder ser  
retiradas e introducidas de nuevo en cualquier momen-  
to por la misma mujer.

Los anillos vaginales a base de material --  
sintético, especialmente los constituidos a base de -  
15 elastómeros de silicona, que se obtienen a partir de  
masas de dos componentes de caucho de silicona VTR  
(de vulcanización a temperatura reducida) (Contracep-  
tion 8(1973) 651) a base de productos vulcanizados en  
caliente de caucho de silicona (Steroids 21 ( 1973)  
20 325), que contienen sustancias activas medicamentosas,  
tales como hormonas esteroides, son en sí conocidos  
( Fertil. Steril. 21 ( 1970) 99; Amer. J. Obstet. Gy-  
necol. 113 ( 1972) 927; Contraception 8 (6) (1973)  
561; DT OS 1.900.196). La sustancia activa medicamen-  
25 tosa es entregada desde el soporte de material sinté-  
tico a lo largo de un espacio de tiempo prolongado, y  
es recibida por la mucosa vaginal.

Las hormonas esteroides contenidas en los -

anillos vaginales conocidos son exclusivamente las que tienen efecto gestágeno. Dependiendo de la magnitud - de la velocidad de entrega de sustancia activa de los anillos vaginales se logra mediante su utilización, -  
5 con o sin inhibición de la ovulación, una protección - contra la concepción.

Los anticonceptivos hasta ahora conocidos en forma de anillos vaginales tienen, sin embargo, inconvenientes. Entre otras cosas son producidos a base de  
10 masas de dos componentes de caucho de silicona VTR, cuyas malas propiedades mecánicas son conocidas. Las - propiedades mecánicas de los productos vulcanizados VTR deben ser mejoradas sólo por la adición de materia  
15 les de carga. No obstante, estos materiales de carga pueden influir desventajosamente sobre la entrega de - sustancia activa desde el anillo vaginal. Algunos de los anillos vaginales conocidos son producidos en formas adecuadas por vulcanización de suspensiones de sus  
20 tancia medicamentosa en masas de dos componentes de -- caucho de silicona VTR. Las sustancias activas medicamentosas son entregadas desde este tipo de anillo vaginal en el espacio de tiempo de utilización en cantidades que van disminuyendo intensamente con el tiempo (Contracepción 8 (1973) 561).

25 Considerables diferencias en la dosificación de las sustancias activas medicamentosas tienen forzosamente como consecuencia diferencias cualitativas y - cuantitativas el efecto biológico o anticonceptivo

así como en el tipo y en el grado de los efectos secundarios indeseables, en el espacio de tiempo de utilización de los anillos vaginales. Los anillos vaginales conocidos, que contienen la sustancia medicamentosa suspendida homogéneamente en la base o substrato de material sintético, tienen un peso total de aproximadamente 6,0 a 15,0 g. Si la sustancia activa medicamentosa debe ser entregada desde estos anillos vaginales en el espacio de tiempo de utilización en la cantidad suficiente para el efecto deseado, entonces deben contener aproximadamente 5 a 30% en peso de sustancia activa medicamentosa. Esto, en relación con la cantidad de sustancia activa medicamentosa entregada en el espacio de tiempo de utilización, constituye un contenido antieconómicamente elevado de sustancia activa en la forma medicamentosa.

Además de ello, hasta ahora no se conoce ningún procedimiento para ajustar la magnitud de la velocidad deseada de entrega de la sustancia activa medicamentosa para una sustancia activa medicamentosa determinada a partir de tales anillos vaginales a base de elastómeros de silicona.

Los anillos vaginales hasta ahora conocidos son fabricados en parte a base de materiales sintéticos que no son totalmente inocuos desde el punto de vista fisiológico. Así, se utilizan para la fabricación de anillos vaginales masas de dos componentes de caucho de silicona VTR, que contienen compuestos de

estaño como agentes aceleradores de la vulcanización. Los agentes aceleradores de la vulcanización tienen un efecto tóxico sobre el organismo vivo (Amer. J. Obstet. Gynecol. 113, (1972) 927).

5                   Se conocen también anillos vaginales, que -  
están provistos con un resorte metálico, similarmente  
a los que sirven para el tratamiento del prolapso. Es  
10                   tos anillos vaginales son relativamente rígidos. En -  
el caso de su utilización se puede llegar a erosiones  
de la mucosa en la zona de la bóveda vaginal postero-  
lateral ( Amer. Med. Ass. 208 (1969) 949). En la me-  
15                   moría de patente británica 1.264.732 se describen -  
dispositivos que consisten en una cápsula que contiene  
sustancia activa medicamentosa sobre un anillo de ma-  
20                   terial sintético a base de caucho de silicona. No obs-  
tante, tales dispositivos son mal apropiados para la  
fabricación en serie a causa de su estructura. También,  
25                   estos anillos carecen de practicabilidad en la utili-  
zación.

20                   El invento se estableció la misión de poner  
a disposición anillos vaginales que contuviesen sus-  
tancia activa medicamentosa, que entregasen las sus-  
tancias activas medicamentosas a lo largo de varias -  
semanas, pero por lo menos durante tres semanas, de -  
25                   manera regular y uniforme, en la cantidad necesaria -  
para lograr el efecto biológico deseado, y que supera-  
sen las desventajas antes mencionadas de los anillos  
vaginales conocidos.

La misión de acuerdo con el invento es --  
resuelta aplicando sobre un anillo de soporte a base  
de material sintético uno o dos anillos o sectores de  
anillos con contenido de sustancia activa medicamento  
5 sa, constituidos por material sintético a base de -  
elastómero de silicona VTB.

Una forma de realización preferida del anillo vaginal de acuerdo con el invento consiste en un  
anillo de soporte con uno o dos rebajos circundantes  
10 en forma de saco para el alojamiento de anillos a base de elastómero de silicona VTB que contienen sus--  
tancias activas medicamentosa y están acomodados y  
ajustados en estos rebajos.

Este anillo vaginal de acuerdo con el in--  
15 vento se compone de las siguientes partes:

A partir del anillo de soporte de material sintético con uno o dos rebajos y los anillos interiores y/o exteriores que contienen sustancias activas medicamentosas, que son ajustados en los rebajos en  
20 forma de saco del anillo de soporte. No obstante, -  
los rebajos en el anillo de soporte pueden discurrir también ambos paralelamente sobre la arista exterior del anillo de soporte. Los rebajos tienen, de modo correspondiente a las dimensiones de los anillos con  
25 contenido de sustancia activa medicamentosa, eventualmente también diferentes anchuras o profundidades.

Los anillos que contienen sustancias activas medicamentosas tienen preferiblemente una sección

transversal circular. No obstante, la sección transversal puede ser también de forma de sector de círculo. Las dimensiones del anillo de soporte y de los anillos con contenido de sustancia activa se escogen de manera tal que los puntos de contacto de las aristas exteriores o interiores del anillo de soporte con el anillo que contiene sustancia activa se encuentre sobre la línea de puntos de centro del anillo que contiene sustancia activa en el caso de sección transversal circular o de la línea de puntos de centro del círculo que forma el sector, en el caso de sección transversal en forma de sector de círculo. De este modo, se logra una fijación favorable de los anillos que contienen sustancia activa en los rebajos en forma de saco del anillo de soporte.

El anillo de soporte puede tener según el invento diferentes formas, que se pueden diferenciar también ya por su procedimiento de fabricación.

La figura 1 muestra una sección a través de un anillo de soporte con sección transversal en forma de riñón con la altura  $a$  y el espesor máximo de pared  $b$ ;

La figura 2 muestra una sección a través de un anillo de soporte con sección transversal en forma de riñón, que es interiormente hueco;

La figura 3 muestra una sección a través de un anillo perfilado hueco;

La figura 4 muestra una sección a través de

un anillo perfilado hueco, que está abierto por el interior;

5 La figura 5 muestra una sección a través de un anillo de soporte, que había sido fabricado según el modo constructivo de emparedado;

La figura 6 muestra una sección a través de un anillo de soporte con sección transversal circular, que es interiormente hueco;

10 La figura 7 muestra una sección a través de un anillo de soporte, que consiste en un cuerpo compuesto de un material sintético en el núcleo con otro material sintético como revestimiento;

15 La figura 8 muestra una sección a través de un anillo de soporte hueco, que está abierto hacia dentro;

La figura 9 muestra una sección a través de un anillo de soporte con sección transversal elipsoidal;

20 La figura 10 muestra una sección a través de un anillo de soporte hueco con sección transversal elipsoidal.

25 El anillo de soporte puede consistir en cualquier material sintético fisiológicamente inocuo, siempre que posea una suficiente resistencia mecánica y una suficiente elasticidad. Son apropiados materiales sintéticos, tales como por ejemplo elastómeros de organopolisiloxano tales como elastómeros de dimetilpolisiloxano VTB, elastómeros de dimetilpolisiloxano --

vulcanizados en caliente, poliamidas, cauchos naturales y sintéticos, poliésteres, politetrafluoroetileno y polietilenos, que son transformados en el cuerpo moldeado de manera en sí conocida, por ejemplo mediante  
5 moldeo por inyección o moldeo por colada.

Otra forma de realización preferida consiste en que sobre un anillo de soporte a base de elastómero de silicona VTB se aplican por vulcanización anillos que contienen sustancia activa medicamentosa, —  
10 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 propiamente dicho, con una o dos capas que contienen sustancia activa medicamentosa, aplicadas por vulcanización, junto a la arista interior y/o junto a la arista interior del anillo de soporte.  
15

Las capas que contienen sustancia activa medicamentosa tienen una sección transversal en forma de sector de círculo. Las dimensiones del anillo de soporte y de los anillos que contienen sustancia activa aplicados por vulcanización se escogen de tal manera que no entren en contacto las capas aplicadas por vulcanización sobre la arista interior o exterior del anillo de soporte. Las capas que contienen sustancia activa pueden rodear o incluir el anillo de soporte total o también pueden estar aplicadas por vulcaniza-  
20  
25

ción en sectores parciales.

Los anillos vaginales de acuerdo con el invento tienen un tamaño medio de 0,5 a 20 cm, siendo el tamaño dependiente del caso de utilización particular.

5 En el caso de animales mamíferos pequeños, tales como perras, el tamaño del anillo será menor que en el caso de animales mamíferos de mayor tamaño, tales como yeguas y vacas. En el caso de anillos vaginales para mujeres, el diámetro exterior es de aproximadamente 5

10 a 10 cm y, por ejemplo, en el caso de monos Rhesus es de aproximadamente 2 a 3 cm. El diámetro de la sección transversal del anillo es de 5 a 15 mm, preferiblemente de 7 a 10 mm.

El anillo de soporte y los anillos que contienen sustancia activa o capas aplicadas por vulcanización son fabricados a base de elastómeros de silicona VTB en sí conocidos. Las masas de moldeo de dos

15 componentes de organopolisiloxano del tipo VTB (del tipo de vulcanización a temperatura baja) y componentes de estas masas son conocidos, por ejemplo, de las DT-

20 AS 1.171.641 y 1,900,969, de la DT-OS 1.940.124, de la memoria de patente de los Estados Unidos 2.823.218, - 3.159.601, 3.159.662 y 3.220.972.

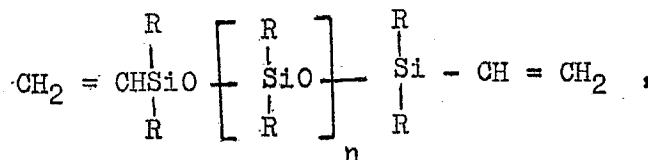
Son apropiadas, por ejemplo, masas de dos

25 componentes de caucho de silicona VTB, que constan de 89-91% de dimetilpolisiloxano lineal, que contiene como máximo 0,5% en moles de unidades metilvinilsiloxano y de 9 a 11% de dimetilpolisiloxano que contiene enla-

ces SiH con un peso molecular de 500 a 1.000, que con-  
 tienen hasta tres enlaces SiH, y que son catalizadas  
 con platino o con compuestos de platino, tales como -  
 ácido hexacloroplatínico (elastómero de silicona VTB  
 5 A), masas de dos componentes de caucho de silicona -  
 VTB, que contienen 85 a 89% de dimetilpolisiloxano --  
 con como máximo 0,5% en moles de unidades metilvinil-  
 siloxano, 5-6% de dimetilpolisiloxano con enlaces Si-  
 H, 5-10% de una resina de dimetilpolisiloxano con efec-  
 10 to reticulador y reforzador con como máximo 1,2% en -  
 moles de unidades metilvinilsiloxano, y que son cata-  
 lizadas por ejemplo con compuestos de platino (elastó-  
 mero de silicona VTB B) y masas de moldeo de dos --  
 componentes de caucho de silicona VTB que contienen -  
 15 copolímero de dimetilpolisiloxano (elastómero de sili-  
 cona VTB C).

El elastómero de silicona VTB C, utilizado  
 preferentemente para sustancias activas medicamento--  
 sas con estructura química insaturada, consiste en:

20 I. 20 a 100 partes en peso de un organopo-  
 lisiloxano con una viscosidad de 500 a 200.000 cSt  
 ( a 25°C) y con la fórmula general:



en donde R representa un radical alcoholilo (preferible-  
mente metilo) y/o arilo, y n es un número entero de  
200 a 1.600;

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

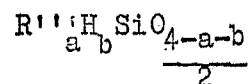
a) unidades  $(R')_3SiO_{0,5}$ ;

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

c) unidades  $SiO_2$ ;

representando R' radicales monovalentes orgánicos, que  
10 no contienen ningún grupo insaturado, y en que al me-  
nos 50% de los R' son radicales metilo y en donde la  
proporción a + b/c es 0,4-1,5 (preferiblemente 0,6-  
1,0) y la proporción b/c es 0,02-0,5 (preferiblemente  
0,05-0,15);

15 III. 5 a 15 partes en peso de un organohi-  
drogenopolisiloxano de la fórmula general



en donde R'' representa un radical monovalente, que no  
tiene ningún grupo insaturado, y la proporción de a:b  
20 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 don-  
de están presentes al menos tres átomos de hidrógeno,  
unidos con distintos átomos de Si, por molécula, que  
contiene 50 a 500% en moles de enlaces Si-H respecto

de los grupos insaturados contenidos en los componentes I) y II) ; y

IV. una cantidad catalítica de platino o un compuesto de platino:

5 Los radicales alcoholilo y/o arilo R contenidos en el componente I contienen hasta 10 átomos de carbono.

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

15 Los radicales R' y R'' contenidos en los componentes I y II son iguales o distintos y significan radicales alcoholilo con hasta 8 átomos de carbono, preferiblemente los que tienen hasta 3 átomos de carbono. Se mencionaran a modo de ejemplo metilo, etilo y n-propilo.

20 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 reticulador.

25 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 retardado a la temperatura ambiente iones metálicos, por ejemplo iones cobre divalente, en una cantidad de 2,61 hasta 75 partes en peso de iones metálicos por cada parte en peso

de platino.

Aunque la vulcanización de las masas de moldeo de organopolisiloxano puede efectuarse en presencia del catalizador de metal noble también a la temperatura ambiente, es especialmente ventajosa la vulcanización a una temperatura ligeramente elevada. El tiempo de vulcanización de la mezcla catalizada es de 1 a 6 horas a 60 hasta 120°C. Para la vulcanización inicial la mezcla puede ser también calentada brevemente a mayor temperatura, por ejemplo hasta 150°C durante 1-10 minutos, pero como máximo durante 15 minutos.

El componente de platino, componente IV de la masa de moldeo, puede ser empleado en sí en una de las formas conocidas, que catalice la reacción entre radicales hidrógeno unidos con silicio y radicales vinilo unidos con silicio. Se mencionará platino metálico propiamente dicho 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  $Pt\ CO\ Cl_2$  y dicloruro de platino dicarbonilo  $Pt(CO)_2Cl_2$ . Todos estos compuestos de platino son utilizables como catalizadores, Sin embargo, el ácido hexacloroplatínico puro tiene la desventaja de que es soluble de modo relativamente difícil en compuestos de organosilicio que contienen agrupaciones silano. Compuestos de platino, que son empleados en forma sólida como catalizadores, hacen transcurrir la reacción de reticulación de manera muy lenta y

difícilmente regulable, y también la reacción como -  
tal puede ser interrumpida con mayor facilidad que lo  
que se puede esperar en el caso de utilizarse catali-  
zadores comparables en solución. Por lo tanto, el -  
5 ácido hexacloroplatínico es empleado como cataliza-  
dor disuelto preferiblemente en isopropanol y el Pt  
CO Cl<sub>2</sub> y el Pt(CO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> son empleados como catalizador  
disueltos en un diorganopolisiloxano que contiene vi-  
nilo, que contiene 10 a 15% en moles de grupos vini-  
10 lo. En tal caso deben utilizarse por lo menos 0,1 -  
partes en peso de platino por 1 millón de partes en  
peso de I y II. Dado que impurezas en las masas de  
moldeo de cantidades de catalizador tan pequeñas pue-  
den producir envenenamientos, se emplean preferible-  
15 mente 10 a 40 ppm de platino. Mayores cantidades de  
platino no perjudican a la reacción.

Una forma especial de realización del ani-  
llo vaginal de acuerdo con el invento consiste en que,  
tanto para el anillo de soporte como también para el  
20 anillo de material sintético que contiene sustancia  
activa medicamentosa, se utiliza el mismo elastómero  
de silicona VTB.

Una forma de realización especial del ani-  
llo de soporte utilizado para el anillo vaginal de -  
25 acuerdo con el invento consiste en que el anillo de  
soporte consiste en un caucho de silicona espumado  
con poros cerrados. Para ello, a la mezcla que ha de

ser vulcanizada se añade en forma finamente dividida un agente, tal como por ejemplo hidrocarburos tales como pentano o heptano, e hidrocarburos halogenados - tales como cloruro de metileno, monofluordiclorometano, 5 tricolorofluorometano y tricolorotrifluoroetano, que se evapora durante la vulcanización.

Los productos vulcanizados, obtenidos a partir de estas masas de moldeo de dos componentes de - organopolisiloxano, son inactivos frente a sustancias 10 activas medicamentosas lipófilas no ionógenas, son - inocuos para el organismo vivo, son compatibles y no son absorbidos por dicho organismo.

Las sustancias activas contenidas en los - anillos que contienen sustancias activas medicamento 15 sas son preferiblemente sustancias activas con actividad hormonal, tales como por ejemplo estrógenos y gestágenos. Se mencionará, a modo de ejemplo, 3-metoxi-17  $\alpha$ -etinil-1.3.5 (10)-estratrien-17-ol (mestranol), 3-hidroxi-1.3.5(10)-estratrien-17-ona (estróna), 17  $\beta$ - 20 estradiol, estriol y etinilestradiol, así como 4-pregnen-3.20-diona (progesterona), d-13-etil-17 $\alpha$ -hidroxi-4-gonen-3-ona (d-norgestrel) y sus ésteres, 17  $\alpha$ -etinil-19-nortestosterona (noretisterona) y sus ésteres, 6-cloro-17-hidroxi-1 $\alpha$ .2 $\alpha$ -motilen-pregna-4.6-dien-3. 25 20-diona (ciproterona) y sus ésteres, 19-nor-hidroxi-progesterona y sus ésteres, 6-cloro-17-acetoxi-pregna-4.6-dien-3.20-diona (acetato de clormadinona), 15.16 $\alpha$ -

-metilen- y 15 $\alpha$ -16 $\beta$ -metilen-17 $\beta$ -hidroxi-18-metil -  
17 $\alpha$ -etinil-4-estren-3-ona, 17 $\alpha$ -acetoxi-6 $\alpha$ -metil-  
progesterona (acetato de medroxi-progesterona) y 9 $\beta$ -  
10 $\alpha$ -pregna-4.6-dien-3.20-diona (didrogesterona).

5                    Comó sustancias activas medicamentosas en-  
tran en consideración todas las sustancias activas me-  
dicamentosas, siempre que no sean ionógenas y sean li-  
pófilas. Por consiguiente, son apropiados también --  
agentes neurolépticos tales como derivados de butiro-  
10 fenona, por ejemplo haloperidol o agentes bacteriostá-  
ticos o fungistáticos, tales como nistatina o metroni-  
dazol, para la incorporación en el elastómero de sili-  
cona.

15                    La cantidad de sustancia activa incorporada  
en el elastómero de silicona VTB es de 10 a 60% y de-  
pende en particular de la sustancia activa especial o  
de la combinación especial de sustancias activas. Por  
ejemplo, se mencionarán las siguientes dosificaciones  
totales:

|    |                                  |       |          |
|----|----------------------------------|-------|----------|
| 20 | Acetato de ciproterona           | 200 a | 1.000 mg |
|    | D-norgestrel                     | 100 a | 500 mg   |
|    | Etinilestradiol                  | 20 a  | 100 mg   |
|    | Estradiol                        | 20 a  | 90 mg    |
|    | Mestranol                        | 50 a  | 100 mg   |
| 25 | Acetato de etinilnortestosterona | 150 a | 950 mg   |
|    | Estrona                          | 10 a  | 80 mg    |
|    | Estriol                          | 15 a  | 70 mg    |

|   |   |              |
|---|---|--------------|
|   | Progesterona  | 250 a 900 mg |
|   | Noretisterona   | 100 a 600 mg |
|   | Ciproterona   | 100 a 900 mg |
|   | Norhidroxiprogesterona  | 250 a 950 mg |
| 5 | Acetato de clormadinona   | 170 a 850 mg |
|   | 15.16 $\alpha$ -metilen- y 15.16 $\beta$ -metilen-17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-<br>-17 $\alpha$ -etinil-4-estren-3-ona: | 50 a 750 mg  |
|   | Didrogesterona  | 100 a 550 mg |
|   | Metronidazol  | 300 a 950 mg |

10                    Así, es posible sin ninguna dificultad que el anillo exterior contenga un gestágeno, mientras que el anillo interior contenga un estrógeno, o a la inversa. Los gestágenos o estrógenos pueden ser aplicados por ejemplo combinados con bactericidas.

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

|    |                                  |                            |
|----|----------------------------------|----------------------------|
|    | Acetato de ciproterona           | de 300 a 1.000 $\mu$ g/día |
|    | D-norgestrel                     | de 30 a 250 $\mu$ g/día    |
|    | Etinilestradiol                  | de 30 a 60 $\mu$ g/día     |
|    | Estradiol                        | de 20 a 150 $\mu$ g/día    |
| 25 | Mestranol :                      | de 20 a 100 $\mu$ g/día    |
|    | Acetato de etinilnortestosterona | de 300 a 1.000 $\mu$ g/día |

Una forma de realización del anillo vaginal de acuerdo con el invento consiste en que éste es empleado para evitar la concepción. Un efecto anticonceptivo basado en una inhibición de la ovulación se logra en el espacio de tiempo de la aplicación del anillo vaginal según el invento, si éste entrega, por ejemplo, diariamente entre 130 y 250 µg de d-norgestrel y 30 a 50 µg de etinilestradiol u 800 y 1.000 µg de acetato de ciproterona así como 30 y 50 µg de etinilestradiol. Anillos vaginales, que contienen en los anillos interior o exterior con contenido de sustancia activa, agentes contra protozoos tales como metronidazol y eventualmente estrógenos, son especialmente apropiados para el tratamiento de tricomoniasis. La sustancia activa medicamentosa es incorporada en el substrato de caucho de silicona VTB para la fabricación del anillo que contiene sustancia activa medicamentosa. Para ello, la sustancia activa es desmenuzada o molida finamente, eventualmente reducida a tamaño de micras, es mezclada con una masa de dos componentes de caucho de silicona VTB para formar una suspensión exenta de burbujas de aire, es moldeada para formar anillos y es vulcanizada por calentamiento, preferiblemente a 40-120°C.

Los anillos que contienen sustancia activa medicamentosa 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 caso del anillo interior, un diámetro

de 0,3 a 2,0 mm, preferiblemente de 0,4 a 1,6 mm.

5 Los anillos que contienen sustancia activa están constituidos total o parcialmente según el principio de una matriz. Los anillos que contienen sustancia activa pueden consistir, no obstante, en un núcleo con contenido de sustancia activa y en una envolvente de elastómero de silicona exterior, o, a la inversa, pueden consistir en una pieza de núcleo pobre en sustancia activa medicamentosa y rodeada por una capa de elastómero que contiene sustancia activa medicamentosa. Tal envolvente pobre en sustancia activa medicamentosa sobre un núcleo enriquecido con sustancia activa medicamentosa, estando la sustancia activa predominantemente suspendida, se obtiene por ejemplo mediante extracción durante breve tiempo de los productos vulcanizados en suspensión que contienen sustancia activa medicamentosa con un disolvente apropiado, tal como por ejemplo etanol/agua 1/1 (volumen/volumen).

20 Los anillos que contienen sustancia activa medicamentosa son insertados en los rebajos con forma de saco del anillo de soporte, eventualmente ayudándose de una masa de dos componentes de caucho de silicona VTB catalizada y de subsiguiente vulcanización, son incorporados por adherencia en su mitad, en los rebajos del anillo de soporte, o son moldeados sobre los anillos de soporte inicialmente vulcanizados juntamente con el anillo de soporte.

El anillo de soporte, así como el anillo exterior y/o interior que contienen sustancia activa medicamentosa, forman, reunidos o adheridos, el anillo vaginal propiamente dicho.

5                    Para la producción del revestimiento que -  
contiene sustancia activa medicamentosa 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 finamente molida, -  
10                    eventualmente reducida a tamaño de micras, es mezclada con una masa de dos componentes de caucho de silicona VTB para formar una suspensión, es aplicada sobre el anillo de soporte inicialmente vulcanizado en forma de capa utilizando la técnica de moldeo por inyección  
15                    policolor, y es vulcanizada por calentamiento preferiblemente a 40-120°C.

También puede ser conveniente mezclar la suspensión de material sintético y sustancia activa con una sustancia auxiliar, por ejemplo un agente tensioactivo, un agente antiespumante, un solubilizador y/o -  
20                    un retardador de la resorción, con el fin de comunicar al cuerpo moldeado propiedades físicas deseadas. Además de ello, entran en consideración también sustancias auxiliares inertes, tales como dióxido de silicio altamente disperso, que comunican al anillo las -  
25                    deseadas propiedades mecánicas.

Los revestimientos que contienen sustancia activa medicamentosa tienen, en el caso de la aplica-

ción por vulcanización sobre la arista exterior del anillo de soporte, un espesor 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 arista interior del anillo de soporte, un espesor de capa de 0,1 a 3,0 mm, preferiblemente de 0,5 a 2,0 mm.

Los revestimientos que contienen sustancia activa están constituidos total o parcialmente según el principio de una matriz.

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

Los anillos vaginales de acuerdo con el invento tienen la ventaja de que las sustancias activas medicamentosas son entregadas desde ellos a lo largo de un espacio de tiempo prolongado, de manera regular y uniforme, en los límites de la dosificación necesaria para el efecto biológico deseado, por ejemplo para la inhibición de la ovulación. Además de ello tienen la ventaja de que la cantidad de la sustancia activa, que debe ser incorporada en uno solo de tales anticonceptivos, puede ser muchísimo menor que en el caso de los anillos vaginales conocidos.

Los anillos vaginales de acuerdo con el invento a base de elastómero de silicona VTB no se desmenuzan al ser solicitados mecánicamente. Al ser incorporados en los cuerpos no pueden ser deteriorados

con tanta facilidad como anillos vaginales a base de elastómeros VTB que contienen mezclas más o menos de finidas de materiales de carga activos con las des-ventajosas propiedades conocidas sobre el medicamento, con el fin de mejorar las propiedades mecánicas.

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

Los anillos vaginales que pueden ser fabri-cados de acuerdo con el invento pueden ser esterili-zados en vapor de agua vivo, saturado, a 120°C, sin experimentar en tal caso modificaciones indeseables.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento.

Ejemplo 1.

Un anillo de soporte destinado para el alo-jamiento de dos anillos que contienen sustancia<sup>s</sup>acti-va medicamentosa, es producido como anillo de manguera (véase figura 6) a base de un copolímero de polie-tileno/acetato de vinilo (LUPOLEN<sup>(R)</sup> V 3520 K/BASF) de acuerdo con el procedimiento de soplado de cuer--pos huecos, con las siguientes dimensiones:

diámetro exterior 60 mm, diámetro interior 44 mm, y diámetro del espacio hueco en la sección -- transversal del anillo 3 mm. En tal caso el anillo

de soporte está provisto con dos rebajos en forma de  
saco circundantes, que están destinados para el aloja  
miento, de un anillo exterior y de un anillo interior,  
que contienen sustancia activa. El anillo exterior --  
5 que contiene sustancia activa medicamentosa tiene un --  
diámetro de 2,0 mm, mientras que el anillo interior --  
que contiene sustancia activa medicamentosa tiene un --  
diámetro de 1,0 mm. El anillo vaginal, después de ha-  
ber insertado los anillos que sostienen sustancia acti  
10 va en el plano de inserción, tiene un diámetro de la -  
sección transversal del anillo de 8,5 mm.

El anillo exterior que contiene sustancia ac  
tiva medicamentosa con el diámetro de 2,0 mm es moldea  
do a partir de una suspensión de 5 partes en peso de -  
15 D-norgestrel, 15 partes en peso de dióxido de silicio  
altamente disperso, hidrofobizado (AEROSIL<sup>(R)</sup> R 972/DE  
GUSSA) y 8 partes en peso de óxido de magnesio finísi-  
mamente pulverizado en 72 partes en peso de masa de --  
moldeo de dos componentes A de organopolisiloxano VTB,  
20 es comenzado a vulcanizar por calentamiento durante 1-  
 $\frac{1}{2}$  minutos a 120°C. La masa de moldeo de dos componen-  
tes A de organopolisiloxano VTB consta de 75 partes en  
peso de un polidimetilsiloxano, tapado terminalmente -  
con grupos vinilo por ambos lados con una viscosidad -  
25 de 50.000 cSt a 25°C, 25 partes en peso de un copolíme  
ro con la composición: 40% en moles de unidades SiO<sub>2</sub>,  
45% en moles de unidades (CH<sub>3</sub>)-SiO<sub>0,5</sub>, 15% en moles de

unidades  $\text{Vi}(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$ , 8 partes en peso de un compo  
nente de Si-H que consta de : 16,6% en moles de unida  
des  $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$ , 33,4% en moles de unidades  $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$ ,  
50% en moles de unidades  $\text{CH}_3\text{HSiO}$  y 52 ppm de platino  
5 en forma de una solución al 1% de  $\text{Pt}(\text{CO})_2\text{Cl}_2$  (referido  
a la proporción de dimetilpolisiloxano tapado terminal  
mente por ambos lados por grupos vinilo).

El anillo interior que contiene sustancia -  
activa medicamentosa es fabricado a partir de una sus  
10 pensión homogénea de 3 partes en peso de etimilestradiol  
y 26 partes en peso de dióxido de silicio altamente dis  
perso, hidrofobizado (AEROSIL<sup>(R)</sup> R 972/DEGUSSA) en 71  
partes en peso de masa de moldeo de dos componentes B  
de organopolisiloxano VTB mediante moldeo, comienzo de  
15 vulcanización durante  $1-\frac{1}{2}$  minutos a aproximadamente  
120°C y vulcanización final durante dos horas a 105°C.  
La masa de moldeo de dos componentes B de organopolisi  
loxano VTB consta de 82,5 partes en peso de un polidi  
metilsiloxano tapado terminalmente por ambos lados --  
20 por grupos vinilo con una viscosidad de 1.000 cSt a  
25°C, 15 partes en peso de un copolímero con la compo  
sición: 40% en moles de unidades  $\text{SiO}_2$ , 45% en moles de  
unidades  $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$ , 15% en moles de unidades  $\text{Vi}(\text{CH}_3)_2$   
 $\text{SiO}_{0,5}$ , 7,0 partes en peso de un componente de SiH que  
25 consta de: 38% en moles de unidades  $\text{SiO}_2$ , 29% en moles  
de unidades  $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$ , 33% en moles de unidades --  
 $(\text{CH}_3)_2\text{HSiO}_{0,5}$  y 40 ppm de platino en forma de una solu  
ción al 2% de  $\text{H}_2\text{PtCl}_6$  en isopropanol (referida a la -

proporción de polidimetilsiloxano tapado terminalmente por ambos lados por grupos vinilo).

5 Los anillos que contienen sustancia activa medicamentosa son insertados en el anillo de soporte y son, junto con este último, componentes del anillo vaginal.

Ejemplo 2.

10 A partir de masa de moldeo de dimetilpolisiloxano (SILASTIC<sup>(R)</sup> 4600/DOW CORNING) se configura mediante moldeo, vulcanización inicial durante 5 minutos a 150°C y vulcanización final durante 1 hora a 120°C, un material de manguera con un diámetro de 9 mm y un diámetro interior libre de 5 mm, que tiene un rebajo en forma de saco de 1,5 mm, Tramos de este material de manguera son configurados como anillos de soporte utilizando SILASTIC<sup>(R)</sup> 4600 catalizado para formar anillos huecos de caucho vulcanizado (véase figura 6), y son vulcanizados por calentamiento durante 30 minutos a 130°C. Los anillos de soporte tienen un diámetro exterior de 60 mm y un diámetro interior de 42 mm y poseen un rebajo en forma de saco circundante junto a la arista exterior para el alojamiento de un anillo que contiene sustancia activa medicamentosa con el diámetro de 2 mm. Este anillo exterior que contiene D-norgestrel es fabricado a partir de la masa de moldeo indicada en el Ejemplo 1, tal como allí se indica, y es insertado en el anillo de soporte.

15

20

25

Ejemplo 3.

Un anillo vaginal que contiene D-norgestrel es fabricado en un procedimiento de tres etapas como producto vulcanizado compuesto de un anillo de soporte con un componente de anillo que contiene D-norgestrel (veáse figura 5). El anillo de soporte de este anillo vaginal es moldeado según el procedimiento de moldeo por inyección en emparedado con entalladura - circundante a base de poliisobutileno con un peso molecular medio de aproximadamente 2.700.000 (OPPANOL<sup>(R)</sup> B 150/BASF) como masa de dos componentes B de caucho de silicona VTB y de núcleo (tal como se describe en el Ejemplo 1) en mezcla con 20 partes en peso de dióxido de silicio altamente disperso, hidrofobizado (AEROSIL<sup>(R)</sup> R972/DEGUSSA) como capa exterior. Las dimensiones del anillo de soporte son: diámetro exterior 62 mm, diámetro interior 44 mm, entalladura circundante para el alojamiento del anillo exterior que contiene D-norgestrel: 1 mm de profundidad, 3 mm de anchura.

El componente de anillo que contiene D-norgestrel es moldeado a partir de la masa de moldeo - descrita en el Ejemplo 1. por inyección en la entalladura circundante del anillo de soporte y es unido por subsiguiente vulcanización inicial durante 1,2 minutos a 115°C así como subsiguiente vulcanización final durante 2 horas a 110°C, con la capa exterior del anillo de soporte. Este componente de anillo tiene una

sección transversal con forma de sector de círculo y posee junto a la arista exterior un radio de abombamiento de 120 mm.

Ejemplo 4.

5                   Un anillo vaginal que contiene D-norgestrel y etinilestradiol es fabricado como producto vulcanizado compuesto con sección transversal en forma de -  
10                   riñón (veáse figura 1) según la técnica de moldeo -- por inyección policolor. El anillo tiene un diámetro exterior de 60 mm. Las distancias a o b son respectivamente de 7,6 o 2,8 mm. Para ello, sobre el componente de anillo de soporte se aplican por inyección sucesivamente junto a la arista exterior el componen-  
15                   te que contiene D-norgestrel y el componente que contiene etinilestradiol, se vulcaniza inicialmente por calentamiento durante 2 minutos a 115°C, se desmol-  
20                   dea y se vulcaniza finalmente fuera del molde por calentamiento durante 2 horas a 80°C.

                  El componente de anillo de soporte es fabricado a base de una mezcla de 23 partes en peso de dióxido de silicio altamente disperso (AEROSIL<sup>(R)</sup> R972/DEGUSSA) y 77 partes en peso de la masa de dos componentes A de caucho de silicona VTB descrita en el -  
20                   Ejemplo 1.

25                   El componente de anillo que contiene D-norgestrel de 2 mm de diámetro sobresale en 0,6 mm, en forma de sector de círculo, desde la arista exterior del anillo de soporte. Consiste en una mezcla de 24

partes en 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 un substrato de elastómero de silicona VTB catalizado (SILOPREN<sup>(R)</sup> 3008/BAYER).

El componente de anillo que contiene etinil estradiol, con 1 mm de diámetro, sobresale en 0,4 mm en forma de sector de círculo desde la arista exterior del anillo de soporte. En 100 partes en peso contiene 10 partes en peso de etinilestradiol reducido a tamaño de micras y 21 partes en peso de dióxido de silicio altamente disperso juntamente con 69 partes en peso de masa de moldeo de un polidimetilsiloxano tapado terminalmente por ambos lados con grupos vinilo con una viscosidad de 1.000 cSt a 25°C, 25 partes en peso de un copolímero con la composición: 40% en moles de unidades SiO<sub>2</sub>, 45% en moles de unidades (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiO<sub>0,5</sub>, 15% en moles de unidades Vi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiO<sub>0,5</sub>, 8 partes en peso de un componente de Si-H que consta de 16,6% en moles de unidades (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiO<sub>0,5</sub>, 33,4% en moles de unidades (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiO, 50% en moles de unidades CH<sub>3</sub>HSiO y 10 ppm de platino (referido a la mezcla total en forma de una solución al 2% de H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub> en isopropanol).

Ejemplo 5.

Un anillo vaginal que contiene etinilestradiol además de acetato de etinilnortestosterona es fabricado como cuerpo compuesto mecánico de un anillo de soporte producido a partir de copolímero de etile-

no y acetato de vinilo (ALATHON<sup>(R)</sup> 3180/DU PONT) como  
anillo perfilado hueco con entalladuras circundantes  
junto a la arista exterior, con dos anillos de banda  
que contienen sustancia activa medicamentosa que se  
5 ajustan en las entalladuras, constituidos a base de  
elástómero de silicona VTB (veáse figura 3).

El anillo de soporte es fabricado a base -  
de tramos perfilados huecos mediante soldadura de los  
extremos con un diámetro exterior de 64 mm y un diá-  
10 metro interior de 44 mm, espesores de alma y de pa-  
red de 1,5 mm en cada caso con una entalladura cir-  
cundante junto a la arista exterior de 1 mm de profun-  
didad y 3 mm de anchura y una entalladura circundan-  
te de 1 mm de profundidad y 1 mm de anchura. El com-  
15 ponente de anillo que contiene acetato de etanilnor-  
testosterona con 1 mm de espesor y 3 mm de anchura -  
con un diámetro interior libre de 62 mm es moldeado  
a partir de una mezcla de 10 partes en peso de aceta-  
to de etinilnortestosterona reducido a tamaño de mi-  
20 cras y 22 partes en peso de dióxido de silicio alta-  
mente 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 polidimetilsilo-  
xano tapado terminalmente por ambos lados por grupos  
25 vinilo con una viscosidad de 1.000 cSt a 25°C, 25 par-  
tes en peso de un copolímero con la composición:  
40% en moles de unidades  $\text{Vi}(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$ , 8 partes en

5 peso de un componente de 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 de  
10  $\text{CH}_3\text{HSiO}$  y 30 ppm de platino (referido a la mezcla  
total, en forma de una solución al 1% de  $\text{Pt}(\text{CO})_2\text{Cl}_2$   
disuelto en un dimetilplisiloxano de cadena abierta  
con contenido de grupos vinilo, que contiene 12% en  
moles de grupos vinilo) y 5 partes en peso, referido  
a las partes en peso de platino, de iones cobre di-  
valente, y a continuación es vulcanizado a 105°C.

15 El componente de anillo que contiene etinil  
estradiol es moldeado con 1 mm de espesor y 1 mm de  
anchura con un diámetro interior libre de 58 mm, a  
base de la mezcla descrita en el Ejemplo 4 y es vul-  
canizado por calentamiento a 80°C.

Ejemplo 6.

20 Un anillo vaginal que contiene, además de  
estriol, 15.16 $\beta$ -metilen-17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-17  $\alpha$ -  
-etinil-4-estren-3-ona, posee la siguiente constitu-  
ción:

25 Un anillo de caucho blando macizo, a base  
de caucho natural con el diámetro exterior de 36 mm  
y un diámetro de la sección transversal de anillo de  
6,6 mm, es utilizado como parte de inserción y es re-  
vestido según el procedimiento de moldeo por inyección  
con una capa de caucho de silicona VTB de 1,2 mm de  
espesor (veáse figura 7). La capa de caucho de sili-  
cona tiene junto a la arista exterior del anillo dos

entalladuras de 0,5 mm de profundidad y de 1,6 o 3,0 mm de anchura. Este anillo es anillo de soporte para dos anillos que contienen sustancia activa medicamentosa con sección transversal de forma de sector de círculo, que unidos mecánicamente con él. El revestimiento del anillo de caucho blando se efectúa con la masa de moldeo de dos componentes A de organopolisiloxano VTB descrita en el Ejemplo 1 y por vulcanización a 130°C.

El componente de anillo vaginal que contiene 10 partes en peso de 15.16  $\alpha$ -metilen-17 $\beta$ -hidroxil-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-4-estren-3-ona reducida a tamaño de micras, es producido con 3,0 mm de longitud de cuerda de arco a base de una mezcla que consta de 20 partes en peso de dióxido de silicio altamente disperso (AEROSIL<sup>(R)</sup> 200) y 70 partes en peso de la masa de dos componentes B de caucho de silicona VTB descrita en el Ejemplo 1.

El componente de anillo vaginal que contiene estriol, con sección transversal en forma de sector de círculo y una longitud de cuerda de arco de 1,6 mm, es producido a partir de una mezcla de 12 partes en peso de estriol reducido a tamaño de micras, 19 partes en peso de dióxido de silicio altamente disperso y 69 partes en peso de la masa de dos componentes B de caucho de silicona VTB antes descrita, mediante moldeo y vulcanización durante 3 horas a 90°C.

Ejemplo 7.

Un anillo vaginal que contiene D-norgestrel y etnilestradiol constituye un producto vulcanizado - compuesto a base de anillo de soporte y dos componentes que contienen por separado las sustancias activas medicamentosas y que revisten parcialmente al anillo de soporte (veáse figura 7). El núcleo del anillo de soporte es producido a partir de poliuretano de tipo cauchoide como anillo macizo con una entalladura circundante junto a la arista exterior de 1,5 mm de profundidad y 3 mm de anchura y con un diámetro exterior de 60 mm así como un diámetro de anillo de 8 mm. Este núcleo de anillo de soporte es provisto con un revestimiento de 1,5 mm de espesor por repetida inmersión en una solución al 20% de la masa de dos componentes B de caucho de silicona VTB catalizada (veáse Ejemplo 1) en cloruro de metileno así como vulcanización inicial del revestimiento durante 2 minutos a 125°C y -- vulcanización final durante 1 hora a 130°C.

La entalladura de este anillo de soporte, - que actúa como parte de inserción en el moldeo por inyección, es rellena según el procedimiento de moldeo por inyección bicolor con la masa que contiene D-norgestrel descrita en el Ejemplo 4, y es vulcanizada -- inicialmente durante 1½ minutos a 110°C. Centralmente, sobre esta banda que contiene D-norgestrel dispuesta circundantemente junto a la arista exterior del ani

llo vaginal, se aplica por inyección, a partir de la masa de moldeo del Ejemplo 1 que contiene etinilestradiol, un cordón circular con un diámetro de 1 mm, y se vulcaniza inicialmente durante 2 minutos a 110°C.

5 El anillo vaginal previamente producido de este modo es vulcanizado finalmente por calentamiento a 110°C durante una hora.

Ejemplo 8.

Anillos vaginales que contienen D-norgestrel son fabricados utilizando el anillo de soporte descrito en el Ejemplo 7, aplicando por vulcanización la masa de moldeo que contiene D-norgestrel descrita en el Ejemplo 1 dentro de la entalladura del anillo de soporte (veáse Ejemplo 7).

10

Ejemplo 9.

Un anillo vaginal que contiene D-norgestrel y etinilestradiol es fabricado como cuerpo compuesto mecánico de un anillo de soporte con sección transversal elipsoidal (veáse figura 9;  $a = 2$  mm;  $b = 3,5$  mm) y dos rebajos circundantes junto a la arista exterior a la distancia de 1,5 mm de 0,8 a 1,4 mm de profundidad con una anchura de la entalladura de 1,0 o 2,0 mm con sendos anillos de sección transversal en forma de sector de círculo, ajustados en estas entalladuras,

15

20

25

cada uno de los cuales anillos contiene una sustancia activa medicamentosa. El anillo de soporte es moldeado por inyección a base de copolímero de etileno y acetato de vinilo (ALATHON<sup>(R)</sup> 3185/DU PONT). El

componente de anillo que contiene D-norgestrel es -  
moldeado a partir de la masa indicada en el Ejemplo  
1 y es vulcanizado finalmente durante 90 minutos a  
110°C.

5 El componente de anillo que contiene etinil  
estradiol es moldeado a partir de la masa indicada  
en el Ejemplo 1 y es vulcanizado finalmente por ca-  
lentamiento a 105°C.

Ejemplo 10.

10 Un anillo vaginal que contiene 4-pregnen-  
-3.20-diona (progesterona) es fabricado como produc  
to vulcanizado compuesto de un anillo de soporte con  
entalladura circundante junto a la arista exterior,  
dentro del cual se incorpora por vulcanización el -  
15 componente de anillo que contiene la progesterona.  
El anillo de soporte es un anillo hueco provisto con  
un orificio de 2 mm de anchura junto a la arista in  
terior (veáse figura 8). El anillo tiene un diáme-  
tro exterior de 60 mm, un diámetro interior de 42 mm  
20 y en sección transversal una anchura interior libre  
de 5 mm. La entalladura circundante, junto a la --  
arista exterior del anillo tiene 1,5 mm de profundi  
dad y 3 mm de anchura.

25 El anillo de soporte es moldeado a partir  
de una mezcla de 20 partes en peso de dióxido de si  
licio altamente disperso y 80 partes en peso de ma-  
sa de dos componentes B de caucho de silicona VTB -  
cuya composición está indicada en el Ejemplo 1, y -

es vulcanizado inicialmente a 120°C. Este anillo de soporte es utilizado en una segunda etapa de procedimiento de modo igual a una parte de inserción en cuya entalladura circundante se inyecta la masa de moldeo que contiene la progesterona. Esta masa de moldeo -  
5 consta de 15 partes en peso de progesterona reducida a tamaño de micras y 20 partes en peso de dióxido de silicio altamente disperso en la masa de dos componentes A de caucho de silicona VTB (para su composición veáse Ejemplo 1). Esta es vulcanizada inicialmente, después de la inyección en la entalladura de anillo hueco, por calentamiento a 90°C. El anillo -  
10 que contiene sustancia activa medicamentosa es vulcanizado a continuación por calentamiento durante 2 horas a 80°C.

El componente de anillo que contiene progesterona del anillo vaginal presente en forma de vulcanizado compuesto es transferido en un procedimiento de inmersión de cuatro etapas en un soporte de sustancia activa medicamentosa con envolvente pobre en sustancia activa, sobre un núcleo rico en sustancia activa. Para ello el anillo vaginal es mantenido sucesivamente durante 10 minutos y 5 minutos respectivamente en etanol al 90%, durante 5 minutos en etanol al 70% y durante 5 minutos en etanol al 50%.

Ejemplo 11.

Un anillo vaginal que contiene 17 $\alpha$ -acetoxi-6 $\alpha$ -metilprogesterona (acetato de medroxiprogesterona)

na) es fabricado como cuerpo compuesto mecánico a base de un anillo de soporte con entalladura circundante junto a la arista exterior para el alojamiento -- del componente de anillo que contiene acetato de medroxiprogesterona (veáse figura 10). El anillo de --  
5 soporte es un anillo hueco con sección transversal -- elipsoidal, tiene un diámetro exterior de 60 mm, un diámetro interior de 42 mm, un espesor de pared de 3 mm y es moldeado a base de copolímero de etileno/ace  
10 tato de vinilo (ALATHON<sup>(R)</sup> 3185/DU PONT) según el -- procedimiento de soplado de cuerpos huecos con una -- entalladura circundante junto a la arista exterior -- de 1,5 mm de profundidad y 2,5 mm de anchura.

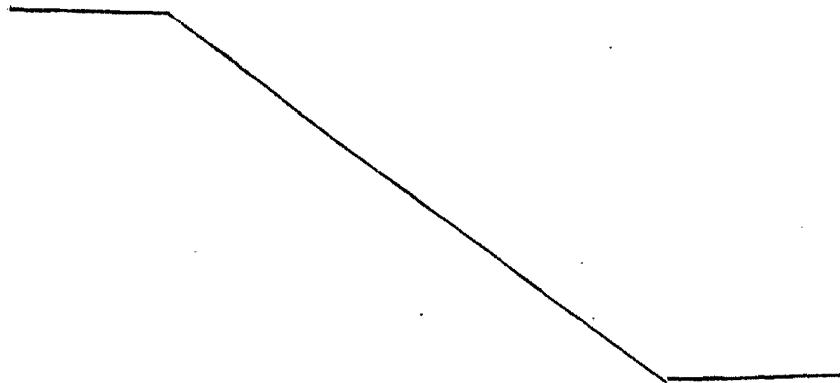
El componente que contiene acetato de medro  
15 xiprogesterona es moldeado por inyección separadamen -- te a partir de una mezcla de 20 partes en peso de ace -- tato de medroxiprogesterona reducido a tamaño de mi --  
cras, 11 partes en peso de dióxido de silicio altamen --  
te disperso y 69 partes en peso de masa de dos compo  
20 nentes B de caucho de silicona VTB (para su composi -- ción veáse Ejemplo 1), y es vulcanizado finalmente a 100°C.

Ejemplo 12.

Un anillo vaginal que contiene 15.16 $\beta$ -meti  
25 len-17 $\beta$ -hidroxil-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-4-estren-3-ona es fabricado como cuerpo compuesto mecánico a base de un anillo de soporte abierto junto a la arista exterior,

que es moldeado como anillo perfilado hueco (veáse -  
figura 4) a base de un copolímero de polietileno/ace  
tato de vinilo (LUPOLEN V 3520 K/ BASF) con una en-  
talladura circundante junto a la arista exterior de  
5 2 mm de anchura y 1 mm de profundidad para el aloja  
miento del anillo de banda que contiene sustancia -  
activa medicamentosa. El anillo de soporte es fa--  
bricado a partir de tramos de perfil hueco mediante  
soldadura de los extremos con un diámetro exterior  
10 de 62 mm, un diámetro interior de 40 mm y posee un  
espesor de alma y de pared de 1,5 mm.

El anillo de banda que contiene sustancia  
activa medicamentosa es moldeado a partir de una mez  
cla de 8 partes en peso de 15.16 $\beta$ -metilen-17 $\beta$ -hi-  
15 droxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-4-estren-3-ona, 19 par--  
tes en peso de dióxido de silicio altamente disperso  
y 73 partes en peso de masa de caucho de silicona  
VTB B, cuya composición está indicada en el Ejemplo  
1, y es vulcanizado finalmente por calentamiento du  
20 rante 3 horas a 90°C.



----- REIVINDICACIONES -----

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 441.814 sobre dispositivo anticonceptivo a base de anillo vaginal, caracterizadas porque el anillo de soporte o el anillo vaginal tiene una sección transversal en forma de riñón o elipsoidal, o porque el anillo de soporte está es--tructurado como anillo perfilado hueco cerrado o --abierto hacia dentro, o como anillo hueco cerrado o abierto hacia dentro, o como anillo hueco con sección transversal en forma circular o de riñón, o como anillo compuesto de núcleo revestido o como cuerpo emparedado.

2ª.- "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 441.814 SOBRE DISPOSITIVO ANTICONCEPTIVO A BASE DE ANILLO VAGINAL".

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

Madrid, L 6 ABR 1977

*S. Sandoz*  
E →

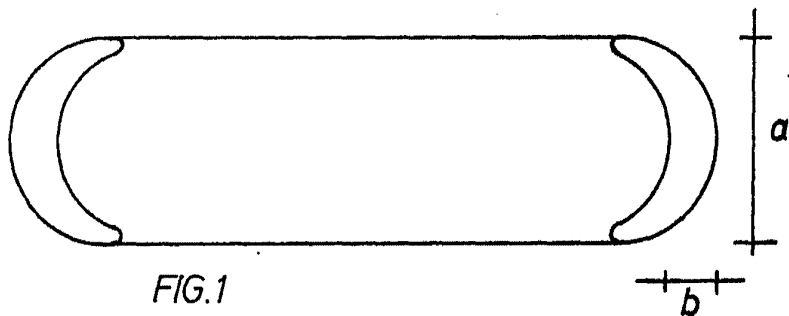


FIG. 2

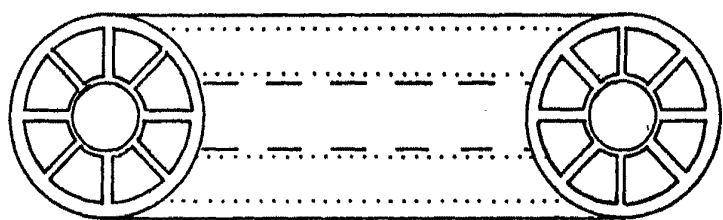


FIG. 3

Escala variable

Madrid, 6 Abril 1977

*Schering*

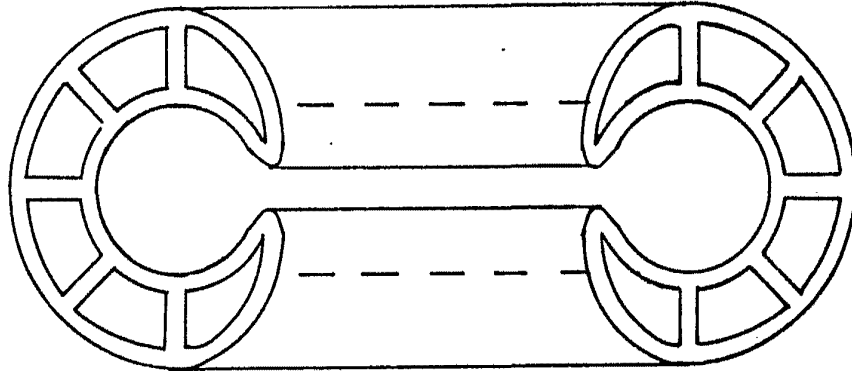


FIG. 4

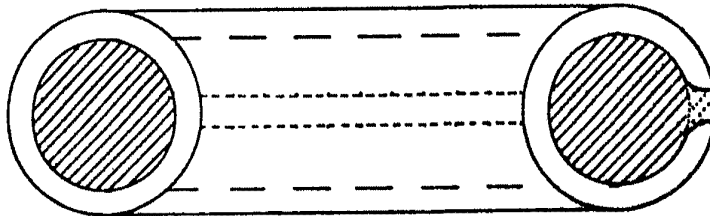


FIG. 5

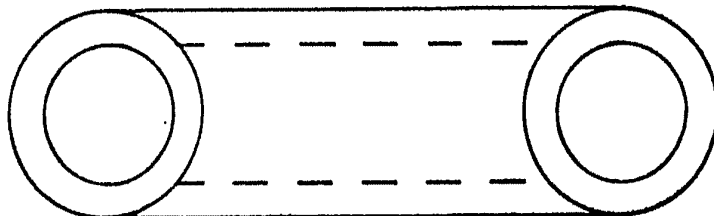


FIG. 6

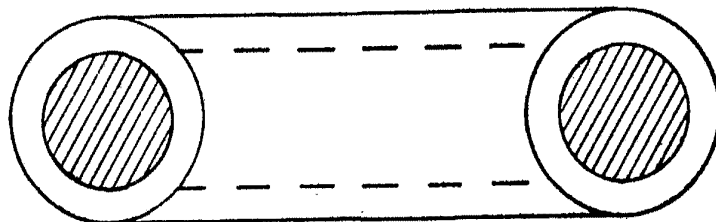


FIG. 7

Escala variable

Madrid, 6 Abril 1977

*Handwritten signature*

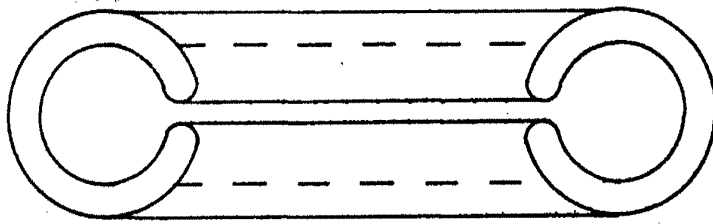


FIG. 8

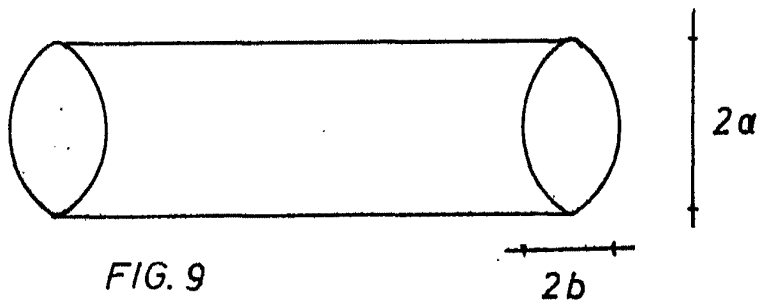


FIG. 9

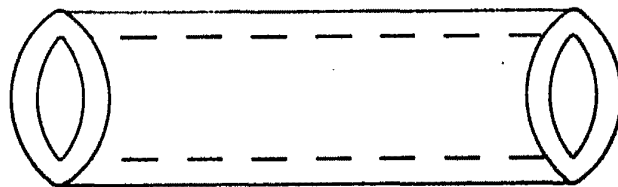


FIG. 10

Escala variable

Madrid, 6 Abril 1977

*Jeandé*