



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 806**

51 Int. Cl.:  
**A61F 6/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05771439 .6**

96 Fecha de presentación : **08.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1768625**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.04.2007**

54 Título: **Composiciones de liberación prolongada que contienen moduladores de receptores de progesterona.**

30 Prioridad: **09.07.2004 US 586783 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.06.2011**

73 Titular/es: **THE POPULATION COUNCIL, Inc.**  
**One Dag Hammar skjold Plaza**  
**New York, New York 10017, US**  
**LABORATOIRE HRA PHARMA**

72 Inventor/es: **Sitruk-Ware, Regine y**  
**Tsong, Yun-Yen**

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 360 806 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones de liberación prolongada que contienen moduladores de receptores de progesterona

## 5 TÉCNICA ANTERIOR

10 En muchos programas terapéuticos que se refieren al tratamiento de la salud y las enfermedades, se ha demostrado como beneficioso la utilización de dispositivos de administración de fármacos que proporcionan una liberación lenta de un fármaco al cuerpo a una velocidad controlada durante un periodo de tiempo prolongado para conseguir un efecto fisiológico o farmacológico deseado. Una ventaja principal de utilizar composiciones de liberación prolongada es que muchos agentes terapéuticos de otra manera se metabolizarían o depurarían rápidamente del sistema del paciente que necesita la administración frecuente del fármaco para mantener una concentración terapéuticamente eficaz.

15 El documento US 6.126.958 da a conocer un anillo vaginal destinado a la liberación de un fármaco durante un periodo de tiempo prolongado. El anillo vaginal dado a conocer comprende un material polimérico y un fármaco liberable, tal como Nestorone<sup>(R)</sup>. No se dan a conocer compuestos farmacéuticos específicos de la presente invención que muestran propiedades de liberación superiores en anillos vaginales poliméricos de la presente invención.

20 Sitruk-Ware y otros (2003, Steroids; 68, 907-913) dan a conocer sistemas de liberación prolongada en forma de un anillo vaginal que contiene Nestorone<sup>(R)</sup>. No se dan a conocer compuestos farmacéuticos específicos de la presente invención que muestran propiedades de liberación superiores en anillos vaginales poliméricos de la presente invención.

25 El documento US-A1-2002/0161352 da a conocer un dispositivo de liberación de fármacos vaginal que comprende un anillo polimérico y un fármaco, tal como progesterona, Raloxifeno<sup>(R)</sup>, Mefepristona<sup>(R)</sup>, Danazol<sup>(R)</sup>, Regestrona<sup>(R)</sup>, Tamoxifeno<sup>(R)</sup> y Nafoxidina<sup>(R)</sup>. No se dan a conocer compuestos farmacéuticos específicos de la presente invención que muestran propiedades de liberación superiores en anillos vaginales poliméricos de la presente invención.

30 Existe una demanda constante para el desarrollo de nuevos anticonceptivos de acción duradera que requieren una directriz médica y complacencia mínimas en comparación con los anticonceptivos orales. Éste es particularmente el caso en países menos desarrollados donde las organizaciones médicas y de planificación familiar son inadecuadas. Por consiguiente, se han desarrollado varios sistemas de administración de anticonceptivos de liberación prolongada de acción duradera, incluyendo implantes, anillos vaginales y sistemas transdérmicos. Para una revisión, véase Sitruk-Ware, y otros, Contemporary Clin. Gynecol. & Obstet. 2:287-98 (2002).

## CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

40 CDB-2914 es un modulador de receptores de progesterona (PRM) con propiedades antagonistas (también conocido como una antiprogestina). Se ha descrito que el CDB-2914 es útil como anticonceptivo oral de emergencia o post-coital. Los solicitantes han descubierto que dichos PRM, por ejemplo CDB-2914, (también referido en la presente invención como "VA-2914") pueden ser eficaces como anticonceptivos cuando se administran vaginal o transdérmicamente a través de una formulación de liberación prolongada. Por lo tanto, dichos PRM se pueden utilizar de manera eficaz como anticonceptivo a largo plazo, así como para varias indicaciones terapéuticas en las que la liberación prolongada sería beneficiosa. Por consiguiente, los términos "anticonceptivo", "eficaz como anticonceptivo" y "anticonceptivo a largo plazo", se refieren a que excluyen la administración de emergencia o post-coital, o métodos anticonceptivos que comprenden la administración oral diaria.

50 Por consiguiente, un primer aspecto de la presente invención da a conocer un anillo vaginal que comprende un material polimérico sintético que contiene un modulador de receptores de progesterona, por ejemplo CDB-2914. La cantidad del PRM contenido en el anillo permite la liberación del PRM en una cantidad que será eficaz de manera terapéutica o anticonceptiva durante un tiempo predeterminado. En realizaciones preferentes, el anillo está configurado de manera que el PRM, por ejemplo CDB-2914, se difunde a través, como mínimo, de una capa de un material polimérico que comprende un elastómero de silicona para alcanzar el medio externo (por ejemplo, la mucosa vaginal). En otras realizaciones preferentes, el anillo vaginal contiene un núcleo de polímero inerte, una capa circundante de un polímero que tiene una cantidad eficaz del PRM, por ejemplo, CDB-2914, dispersado en la misma (para formar una matriz polimérica), y una capa polimérica externa, en el que el polímero en el núcleo inerte, la capa circundante que contiene el fármaco y la capa externa pueden ser iguales o diferentes. En realizaciones más preferentes, el PRM es CDB-2914 y los polímeros en el núcleo, la capa circundante que contiene el fármaco y la capa externa contienen cada uno elastómeros de silicona o están fabricados con los mismos, y que pueden ser iguales o diferentes. En otras realizaciones preferentes, el anillo vaginal está configurado de manera que el PRM, por ejemplo CDB-2914, está contenido en una capa de una matriz polimérica que rodea un núcleo de polímero inerte.

65

Las composiciones de liberación prolongada se pueden utilizar para fines terapéuticos no anticonceptivos, por ejemplo, para antagonizar progesterona endógena, inducir la menstruación, tratar el sangrado uterino disfuncional, retrasar la maduración endometrial para la potencial utilización en IVF, tratar la endometriosis, dismenorrea, meningiomas y tumores dependientes de hormonas endocrinas, por ejemplo, cáncer de mama, fibroides uterinos, proliferación endometrial uterina y para inducir el parto.

Las composiciones de liberación prolongada anteriores presentan muchas ventajas. A diferencia de los implantes inyectables o subdérmicos, la presente invención comprende la utilización continua, aunque es controlada por el usuario sin necesidad de atención diaria y termina fácilmente. La absorción intravaginal del PRM evita el efecto del primer paso hepático y requiere una dosis menor, ya que se aplica directamente a la mucosa vaginal o la piel y es absorbido directamente por los mismos. Las composiciones están libres de estrógenos y carecen de efectos secundarios atribuibles a los estrógenos. La utilización de las composiciones de la presente invención puede dar lugar además a un sangrado menstrual y una pérdida de sangre y atrofia endometrial reducidos.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1A es un diagrama esquemático y la figura 1B es una vista en sección transversal de una realización de un anillo vaginal de la presente invención.

La figura 2A es un diagrama esquemático y la figura 2B es una vista en sección transversal de otra realización de un anillo vaginal de la presente invención.

La figura 3 es un gráfico que muestra la velocidad de liberación *in vitro* de CDB-2914 de un anillo vaginal en concha de la presente invención.

La figura 4 es una tabla que compara las velocidades de liberación *in vitro* de CDB-2914 y mifepristona (MF) de varios anillos vaginales de la presente invención.

Las figuras 5A y B son gráficos que muestran los niveles en suero de CDB-2914 (liberado de anillos vaginales) en mujeres.

La figura 6 es una tabla que muestra las velocidades de liberación *in vitro* comparativas y niveles en suero de CDB-2914 y Nestorone<sup>®</sup> (NES).

#### MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA PRESENTE INVENCION

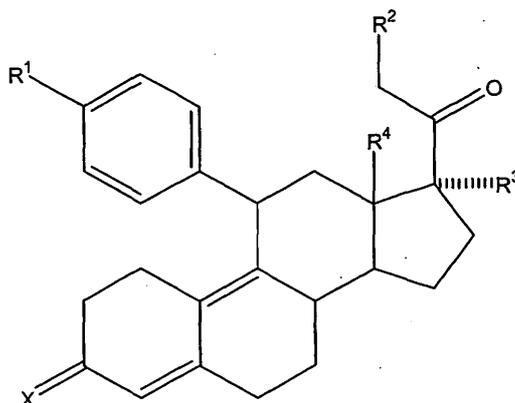
Los moduladores de receptores de progesterona se han descrito como mezclas de agonistas y antagonistas de progesterona, en los que está representado un extremo de la escala biológica por progesterona y las progestinas sintéticas, y el extremo opuesto es representado por antagonistas puros de progesterona, tales como onapristona y K 230211. Véase también Steroids, 65:543-44 (2000) (prólogo); Chwalisz, y otros, Steroids 65:741-51 (2000); y Elger, y otros, Steroids 65:713-23 (2000). Los PRM de la presente invención que poseen una actividad agonista inferior o mínima son útiles como anticonceptivos, así como para indicaciones obstétricas, regulación menstrual y terapia contra el cáncer de mama. Los PRM que poseen una actividad agonista de progestina relativamente bastante superior son más adecuados para el tratamiento de la endometriosis y el mioma uterino. Las determinaciones de las cantidades relativas de propiedades agonistas o antagonistas se pueden realizar según técnicas conocidas. Véase, Elger, W. y otros, supra, y el documento WO 98/05679. El modulador de receptores de progesterona  $17\alpha$ -acetoxi- $11\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (CDB-2914) es un agente activo preferido, por ejemplo, anticonceptivo, para los objetivos de la presente invención. Un método para la síntesis práctica a gran escala de este compuesto se da a conocer en Rao, y otros, Steroids 65:395-400 (2000). También se puede preparar CDB-2914 según los esquemas sintéticos dados a conocer en la Patente de Estados Unidos 4.954.490. Otros moduladores de receptores de progesterona útiles en la presente invención son metabolitos de CDB-2914, tales como CDB-2914 monodesmetilado y CDB-2914 didesmetilado. En la Patente de Estados Unidos 4.954.490 se describen otros PRM (es decir, análogos de  $11\beta$ -aril-19-norprogesterona en los que la posición  $17\beta$  está sustituida por un grupo acetilo) (y que comprende CDB-2914).

Otros PRM adecuados para la utilización en la presente invención incluyen análogos de progesterona sustituidos en la posición 21 dados a conocer en el documento WO 97/41145 (también la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos no. 20020025951 A1). Los compuestos presentan la fórmula general:

5

10

15



20

25

En la fórmula I, R<sup>1</sup> es un grupo funcional que comprende, pero sin limitarse a los mismos, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -CHO, -COCH<sub>3</sub> y -CHOHCH<sub>3</sub>. R<sup>2</sup> es un grupo funcional que comprende, pero sin limitarse a los mismos, halógeno, alquilo, acilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, carbonato de alquilo, cipioniloxi, S-alquilo y S-acilo. R<sup>3</sup> es un grupo funcional que comprende, pero sin limitarse a los mismos, alquilo, hidroxilo, alcoxi y aciloxi. R<sup>4</sup> es un grupo funcional que comprende, pero sin limitarse a los mismos, hidrógeno y alquilo. Finalmente, X es un grupo funcional que comprende, pero sin limitarse a los mismos, -O y -N-OR<sup>5</sup>, en el que R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado del grupo que comprende hidrógeno y alquilo.

30

35

El término "alquilo" se utiliza en la presente invención para referirse a un radical hidrocarburo monovalente saturado o insaturado, ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 12 carbonos y, preferentemente, de 1 a 6 carbonos. Cuando el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se refiere como "alquilo inferior". Entre los radicales alquilo adecuados se incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-propenilo (o alilo), n-butilo, t-butilo, i-butilo (o 2-metilpropilo), etc. Tal como se utiliza en la presente invención, el término alquilo comprende "alquilos sustituidos". Alquilo sustituido se refiere a alquilo tal como se ha descrito que comprende uno o más grupos funcionales, tales como alquilo inferior, arilo, aralquilo, acilo, halógeno (es decir, alquilhalógenos, por ejemplo, CF<sub>3</sub>), hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo), amino, alquilamino, acilamino, aciloxi, alcoxi (por ejemplo, metoximetilo), mercapto y similares. Estos grupos pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono de la fracción de alquilo inferior.

40

El término "alcoxi" se utiliza en la presente invención para referirse al grupo -OR, en el que R es un alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido. Entre los radicales alcoxi adecuados se incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi, t-butoxi (por ejemplo, metoxietoxi, metoximetoxi, etc.), etc.

45

El término "aciloxi" se utiliza en la presente invención para referirse a un radical orgánico derivado de un ácido orgánico mediante la eliminación de un hidrógeno. El radical orgánico se puede sustituir adicionalmente con uno o más grupos funcionales, tales como alquilo, arilo, aralquilo, acilo, halógeno, amino, tiol, hidroxilo, alcoxi, etc. Un ejemplo de dicho radical orgánico sustituido es glicinato (por ejemplo, -OC(O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>). Entre los grupos aciloxi adecuados se incluyen, por ejemplo, acetoxi, es decir, CH<sub>3</sub>COO-, que deriva de ácido acético, formiloxi, es decir, H-CO-O-, que deriva de ácido fórmico y cipioniloxi, que deriva del ácido 3-ciclopentilpropiónico.

50

El término "halógeno" se utiliza en la presente invención para referirse a átomos de flúor, bromo, cloro y yodo.

El término "hidroxilo" se utiliza en la presente invención para referirse al grupo -OH.

55

El término "acilo" indica grupos -C(O)R, en los que R es alquilo o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, tal como se definen en la presente invención.

60

El término "arilo" se utiliza en la presente invención para referirse a un sustituyente aromático que puede ser un anillo individual o anillos múltiples que se fusionan, se unen covalentemente, o se unen a un grupo común, tal como un grupo etileno o metileno. El anillo o anillos aromáticos pueden incluir fenilo, naftilo, bifenilo, difenilmetilo, 2,2-difenil-1-etilo, y pueden contener un heteroátomo, tal como tienilo, piridilo y quinoxalilo. El grupo arilo también puede estar sustituido con átomos de halógeno u otros grupos, tales como nitro, carboxilo, alcoxi, fenoxi, y similares. Adicionalmente, el grupo arilo puede estar unido a otros grupos en cualquier posición en el radical arilo que, de lo contrario, estaría ocupado por un átomo de hidrógeno (tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo).

65

El término "carbonato de alquilo" se utiliza en la presente invención para referirse al grupo -OC(O)OR, en el que R es alquilo, alquilo sustituido, arilo, o arilo sustituido, tal como se definen en la presente invención.

El término "S-alquilo" se utiliza en la presente invención para referirse al grupo -SR, en el que R es un alquilo inferior o un alquilo inferior sustituido.

5 El término "S-acilo" se utiliza en la presente invención para referirse a un tioéster derivado de la reacción de un grupo tiol con un agente acilante. Entre los S-acilos adecuados se incluyen S-acetilo, S-propionilo y S-pivaloilo. Los expertos en la materia sabrán que S-acilo se refiere a dichos tioésteres independientemente de su método de preparación.

10 Los términos "N-oxima" y "N-alquiloxima" se utilizan en la presente invención para referirse al grupo -N-OR<sup>5</sup>, en el que R<sup>5</sup> es, por ejemplo, hidrógeno (N-oxima) o alquilo (N-alquiloxima). Los expertos en la materia sabrán que las oximas pueden consistir en el isómero syn, el isómero anti o una mezcla de los isómeros syn y anti.

15 En la fórmula I, se prefieren ciertas realizaciones, a saber aquellas en las que R<sup>1</sup> es -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; aquellas en las que R<sup>2</sup> es halógeno o alcoxi; aquellas en las que R<sup>3</sup> es aciloxi; aquellas en las que R<sup>4</sup> es alquilo (por ejemplo, metilo y etilo); y aquellas en las que X es -O o -N-OR<sup>5</sup>, en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo. De manera más particular, se prefieren los compuestos en los que R<sup>1</sup> es -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es halógeno; R<sup>3</sup> es aciloxi; y R<sup>4</sup> es alquilo. En esta realización, los compuestos que se prefieren de manera particular son aquellos en los que R<sup>2</sup> es F, Br o Cl; y R<sup>4</sup> es metilo. También se prefieren compuestos en los que R<sup>1</sup> es -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es alquilo; R<sup>3</sup> es aciloxi; R<sup>4</sup> es alquilo; y X es -O. También se prefieren compuestos en los que R<sup>1</sup> es -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es alcoxi; R<sup>3</sup> es aciloxi; R<sup>4</sup> es alquilo; y X es -O. En esta realización, los compuestos que se prefieren de manera particular son aquellos en los que R<sup>2</sup> es metoxi o etoxi; y R<sup>3</sup> es acetoxi. También se prefieren compuestos en los que R<sup>1</sup> es -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es hidroxilo; R<sup>3</sup> es aciloxi; R<sup>4</sup> es alquilo; y X es -O. También se prefieren compuestos en los que R<sup>1</sup> es -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos aciloxi; R<sup>4</sup> es alquilo; y X es -O. En esta realización, los compuestos que se prefieren de manera particular son aquellos en los que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos acetoxi. También se prefieren compuestos en los que R<sup>1</sup> es -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es S-acilo; R<sup>3</sup> es hidroxilo o aciloxi; R<sup>4</sup> es alquilo; y X es -O. También se prefieren compuestos en los que R<sup>1</sup> es -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es cipioniloxi; R<sup>3</sup> es acetoxi; R<sup>4</sup> es alquilo; y X es -O. También se prefieren compuestos en los que R<sup>1</sup> es -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es metoxi; R<sup>3</sup> es acetoxi; R<sup>4</sup> es alquilo; y X es -N-OR<sup>5</sup>, en el que R<sup>5</sup> es, por ejemplo, hidrógeno o alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, etc.). También se prefieren compuestos en los que R<sup>1</sup> es -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos acetoxi; R<sup>4</sup> es alquilo; y X es -N-OR<sup>5</sup>, en el que R<sup>5</sup> es, por ejemplo, hidrógeno o alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, etc.).

20 Entre los compuestos preferentes específicos se incluyen, pero sin limitarse a los mismos, 17 $\alpha$ -acetoxi-21-fluoro-11 $\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 $\alpha$ -acetoxi-21-cloro- $\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 $\alpha$ -acetoxi-21-bromo-11 $\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 $\alpha$ ,21-diacetoxi-11 $\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 $\alpha$ -hidroxi-21-acetiltio-11 $\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 $\alpha$ -acetoxi-21-acetiltio- $\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 $\alpha$ -acetoxi-21-etoxi- $\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metil-11 $\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 $\alpha$ -acetoxi-21-etoxi-11 $\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 $\alpha$ -acetoxi-21-(3'-ciclopentilpropioniloxi)-11 $\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 $\alpha$ -acetoxi-21-hidroxi-11 $\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 $\alpha$ ,21-diacetoxi- $\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona-3-oxima, y 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona 3-oxima. Los métodos para la fabricación de estos compuestos se dan a conocer en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 20020025951 A1.

25 Los anillos vaginales son artículos de forma anular fabricados de materiales elastoméricos inertes que se pueden introducir en la vagina de una manera sencilla sin asistencia médica. El anillo se ajusta entre la pared posterior de la vagina y el extremo superior del hueso púbico. En la literatura de patentes así como en documentos que no son patentes se han descrito numerosos tipos de anillos vaginales. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 4.012.496 y 4.155.991 (ambas de Schopflin y otros); 4.292.965 (Nash) (que da a conocer anillos de tres capas); 3.545.439 (Duncan); 3.920.805 (Roseman); 3.991.760 y 3.995.634 (ambas de Drobish y otros); 3.995.633 (Gougen); 4.250.611 y 4.286.587 (ambas de Wong); 4.596.576 (de Nijs); el documento WO95/00199 (Lehtinen y otros); el documento NL 8500-470-A; y Apter, y otros, Contraception 42:285-295 (1990); Burton, y otros, Contraception 17:221-230 (1978); Burton y otros, Contraception 19:507-516 (1979); Jackanicz, Contraception 24:323-339 (1981); Sivin, y otros, Contraception 24:341-358 (1981); Timmer, y otros, Contraception 43:629-642 (1990); Toivonen, Contraception 20:511-518 (1979); y Sitruk-Ware, y otros, Contemporary Clin. Gynecol. & Obstet. 2:287-98 (2002).

30 En la técnica se conocen muchos diseños básicos para anillos, por ejemplo, el anillo homogéneo, los anillos de dos capas, el anillo de Roseman y los anillos de tres capas. Véase, por ejemplo, Weiner y otros, Acta Obstet Gynecol. Scand, Suppl. 54, 1977 pág. 35; la patente de Estados Unidos 3.920.805 de Roseman y la Patente de Estados Unidos 4.012.496 de Schopflin. Los materiales poliméricos, por ejemplo, polímeros y resinas, son fisiológicamente aceptables e inertes, ya que estos términos son entendidos en general por personas del sector. En el anillo homogéneo, el agente anticonceptivo está dispersado de manera sustancialmente uniforme a través de una matriz de elastómero inerte. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 3.545.439 de Duncan y Victor, y otros, Contraception 12:261, 1975. Los anillos de dos capas, tal como se muestran de manera esquemática en las figuras

2A y B, contienen un material polimérico, por ejemplo un anillo elastómero rodeado por un segundo anillo de una resina o elastómero sintético inerte fisiológicamente aceptable, que contiene un agente anticonceptivo (por ejemplo, impregnado con el mismo o habiéndose dispersado en el mismo para formar una matriz). Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 4.012.496 de Schoepflin, y otros. En el anillo de Roseman, se moldea una capa delgada de un elastómero inerte que contiene un agente anticonceptivo sobre un núcleo inerte central de elastómero. Los anillos de tres capas, tal como se muestran de manera esquemática en las figuras 1A y B, contienen una capa de un elastómero inerte que contiene un agente anticonceptivo que rodea el núcleo inerte central de elastómero sintético, el cual, a su vez, está rodeado por una capa externa de elastómero inerte de grosor variable para controlar la velocidad de liberación del agente anticonceptivo. En la patente de Estados Unidos 5.972.372 se da a conocer otro diseño de anillo vaginal. Esta patente da a conocer un anillo vaginal que contiene un cuerpo de anillo vaginal de un primer material polimérico que tiene, como mínimo, un canal interno hueco que define una abertura al exterior de dicho cuerpo y cuyo canal está adaptado para recibir un núcleo que contiene un fármaco administrable por vía vaginal a través de la abertura y un núcleo situado en el canal, en el que el núcleo contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz, como mínimo, de un fármaco administrable por vía vaginal dispersado en el segundo material polimérico. El primer y segundo material polimérico pueden ser iguales o diferentes. La patente '372 también contiene ilustraciones de anillos en concha, anillos homogéneos, y anillos con núcleo (un anillo que tiene, como mínimo, dos núcleos no extensibles, cada uno de los cuales puede contener el mismo o diferentes agentes activos). Los anillos vaginales preferentes para la utilización en la presente invención son anillos de dos capas y de tres capas.

A parte de la estructura general del anillo, los solicitantes también han descubierto que no todos los materiales poliméricos utilizados normalmente proporcionarán velocidades de liberación aceptables de fármacos, de manera especial PRM, tales como CDB-2914 y derivados estructurales estrechamente relacionados. Tal como se muestra en los ejemplos, los solicitantes descubrieron de forma inesperada que el CDB-2914 mostró una velocidad de liberación superior a partir de elastómero de silicona que otro PRM, mifeprestona. En la literatura se han dado a conocer un conjunto de resinas o elastómeros fisiológicamente aceptables que son adecuados para fabricar anillos vaginales, incluyendo elastómeros de silicona, tales como poliorganosiloxanos, por ejemplo, polidimetilsiloxano o un copolímero de dimetilsiloxano y metilvinilsiloxano, caucho de silicona convencional, poliuretanos, SILASTIC 382 (Dow Corning), caucho de látex, poliamidas, poliésteres, politetrafluoroetileno, acetato de polietilenvinilo y nylon. Los anillos vaginales de la presente invención preferentemente contienen elastómeros de silicona y, más preferentemente, cauchos de silicona, tales como organopolisiloxanos de grado médico, tales como los siguientes:

1. Organopolisiloxanos termoestables a vulcanizar con catalizadores de peróxido para curación, por ejemplo, peróxido de benzoílo o peróxido de di-p-clorobenzoílo a temperaturas de aproximadamente 200°C y que requieren un tratamiento térmico posterior, por ejemplo, los descritos en las patentes de Estados Unidos 2.541.137; 2.723.966; 2.863.846; 2.890.188 y 3.022.951.
2. Organopolisiloxanos terminados en hidroxilo del tipo RTV (vulcanización a temperatura ambiente) que se endurecen a elastómeros a temperatura ambiente después de la adición de agentes de entrecruzamiento en presencia de catalizadores para curación y bajo humedad atmosférica. Los catalizadores para curación son sales metálicas de ácidos carboxílicos, preferentemente sales de estaño, por ejemplo, octoato de estaño (II) y 2-etilhexanoato de estaño (II).
3. Composiciones de caucho de silicona de un único componente que se curan a temperatura ambiente bajo humedad atmosférica sin aditivos adicionales. Estas composiciones de un único componente contienen principalmente organopolisiloxanos con dos grupos aciloxi hidrolizables situados en el extremo terminal, por ejemplo acetoxi; los grupos aciloxi se hidrolizan bajo humedad atmosférica para formar unidades de siloxano trifuncionales que entrecruzan el polímero en un elastómero curado. Dichos organopolisiloxanos se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos 2.927.907 y 3.035.016 y en las patentes británicas 798.669 y 804.199.
4. Composiciones de dimetilpolisiloxano de dos componentes, catalizadas con platino a temperatura ambiente o bajo temperatura ligeramente elevada y capaz de reticularse por adición. La capa medicada se puede construir a partir de un elastómero seleccionado de las clases 2 y 3 anteriores y la capa externa se puede construir a partir de un elastómero seleccionado de las clases 1 a 4 anteriores, siempre que los elastómeros en la clase 1 se curen antes de entrar en contacto con la capa medicada. Los elastómeros preferentes para la utilización en el núcleo, la capa medicada y la capa externa son polidimetilsiloxanos.

La cantidad de modulador de receptores de progesterona presente en la composición de liberación prolongada depende habitualmente de un conjunto de factores que comprenden la actividad del compuesto específico utilizado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo en tratamiento; el tiempo y la ruta de administración; la velocidad de excreción; otros fármacos que se han administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad concreta sometida a terapia, tal como es conocido por los expertos en la materia.

El modulador de receptores de progesterona, por ejemplo CDB-2914, está presente en el anillo vaginal en cantidades eficaces para permitir la liberación diaria de una cantidad terapéutica o anticonceptiva eficaz de un fármaco. Esto tiene lugar a través de la difusión del fármaco desde el anillo hasta la bóveda vaginal y los tejidos circundantes. Aparte de las consideraciones mencionadas anteriormente, en el caso de anillos vaginales, la cantidad de fármaco depende de factores, tales como las dimensiones del anillo, la duración de la administración (es decir, la cantidad de tiempo que se pretende que el anillo permanezca en la vagina), la solubilidad del fármaco en el elastómero del anillo, el área superficial del depósito de fármaco, la distancia que el fármaco debe difundirse a través del cuerpo del anillo hasta alcanzar su superficie y el peso molecular del fármaco, y la cantidad de fármaco que se necesita liberar del anillo diariamente para conseguir el efecto pretendido. Para fines anticonceptivos a largo plazo, la cantidad se encuentra, en general, en el intervalo de aproximadamente 400 µg hasta aproximadamente 3000 µg por día, y más habitualmente de aproximadamente 1500 µg hasta aproximadamente 2500 µg por día. En realizaciones más preferentes, la cantidad liberada es de aproximadamente 2 mg. Sin embargo, las cantidades inferiores a 400 µg y superiores a 3000 µg también pueden ser útiles. Los anillos vaginales se puede diseñar para contener suficiente fármaco para proporcionar una contracepción eficaz durante periodos de tiempo que varían habitualmente desde un mes hasta aproximadamente 1 año. En algunas realizaciones, el anillo contiene suficiente fármaco para proporcionar un efecto anticonceptivo durante aproximadamente 3 meses. Dados estos criterios, las cantidades de fármaco contenidas en el anillo vaginal varían en general desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 6 gramos y, preferentemente, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 4 gramos. Por ejemplo, un anillo que se pretende que permanezca en la vagina durante 1 año contendrá habitualmente aproximadamente 2 gramos de fármaco.

Las dimensiones de los anillos vaginales se pueden determinar por expertos en la material utilizando técnicas estándar. En general, el anillo vaginal tiene normalmente un diámetro global de aproximadamente 40 mm hasta aproximadamente 70 mm, preferentemente de 50 mm hasta 65 mm, y más preferentemente aproximadamente de 58 mm. El diámetro global de la sección transversal del anillo varía, en general, desde aproximadamente 2 mm hasta aproximadamente 10 mm y, preferentemente, desde aproximadamente 6 hasta 8 mm, y más preferentemente desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 8 mm. De este modo, el grosor del núcleo inerte varía en general desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 9 mm; el grosor de la capa que contiene el fármaco varía, en general, desde aproximadamente 0,5 mm hasta aproximadamente 2,0 mm; y en el caso de los anillos de tres capas, el grosor de la capa externa varía, en general, desde aproximadamente 0,05 mm hasta aproximadamente 0,6 mm, preferentemente desde aproximadamente 0,1 mm hasta aproximadamente 0,3 mm. El grosor de la capa externa afecta a la distancia que el fármaco debe viajar para alcanzar los tejidos vaginales. De este modo, puede variarse para controlar la velocidad de liberación del fármaco.

En realizaciones preferentes, en las que la composición se utiliza con fines anticonceptivos continuos a largo plazo, el fármaco anticonceptivo, por ejemplo, CDB-2914, es el único agente activo en el anillo. De este modo, en realizaciones preferentes, el anillo no contiene otros agente activos, tales como andrógenos, moduladores selectivos de receptores de andrógenos, estrógenos o moduladores selectivos de receptores de estrógenos. Por otro lado, también pueden estar presentes aditivos inertes. Por ejemplo, la integridad estructural del anillo se puede aumentar mediante la adición de un material particulado, tal como sílice ahumada o tierra de diatomeas.

Los anillos vaginales de la presente invención se pueden preparar según técnicas estándar. Por ejemplo, los métodos de preparación de anillos vaginales se dan a conocer en la patente de Estados Unidos 4.292.965. En algunas realizaciones, el anillo se prepara en primer lugar mediante el mezclado o la dispersión del fármaco en el elastómero, por ejemplo, para formar una matriz. Una vez se mezcla el fármaco con el material de la matriz para conseguir una dispersión sustancialmente uniforme, la forma deseada de la dispersión resultante se consigue mediante el moldeo, fundición, extrusión u otro proceso apropiado. En el caso, por ejemplo, de un anillo de tres capas, la dispersión puede rellenar un tubo de caucho (por ejemplo, silicona) que contiene un núcleo elastomérico, seguido de la unión de los dos extremos del tubo para formar un anillo. Otro método implica una co-extrusión. En estas realizaciones, las capas de elastómero, una de las cuales contiene el fármaco, se coextruyen y, a continuación, se curan mediante calor a una temperatura por debajo del punto de fusión del fármaco. Entre los adhesivos médicos adecuados se incluyen la Silicona Tipo A de grado médico.

Las composiciones también pueden estar en forma de una composición de liberación prolongada para un anillo no vaginal, por ejemplo, cremas, geles, gelatinas, espumas y supositorios (por ejemplo, supositorios efervescentes) que proporcionarán una liberación prolongada del modulador de receptores de progesterona, por ejemplo, CDB-2914. Cada una de estas composiciones contendrán, como mínimo, un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la materia pueden seleccionar los apropiados para fabricar varios tipos de composiciones de liberación prolongada, por ejemplo, recurriendo a libros de texto estándar del sector. Por ejemplo, una crema vaginal según la presente invención puede contener una base hidrocarburo (por ejemplo, petrolato blanco), un disolvente (por ejemplo, glicerina o propilenglicol) y un emulsionante (por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, lauril sulfato sódico). Una gelatina vaginal puede contener un disolvente (por ejemplo, glicerina o propilenglicol), un agente formador de gel (por ejemplo, alginato sódico (especialmente con iones calcio), tragacanto, gelatina, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, carbómero y polivinil alcohol) y un conservante no espermicida o no inmovilizador del esperma. La espuma vaginal puede contener un propelente de hidrocarburo fluorado y un tensoactivo o emulsionante. En la técnica se conocen numerosos ejemplos de estos tipos de composiciones. Véase,

por ejemplo, el documento WO 03/093.322, las patentes de Estados Unidos 5.595.980; 4.585.647; 4.368.186; 5.766.681; 6.207.696; 4.310.510; y 4.795.761. Estas composiciones pueden contener además uno o más de otros agentes activos, por ejemplo, un espermicida.

5 Se prefieren geles vaginales. La acción de un gel depende de factores, tales como la solubilidad del agente activo, la selección de componentes potenciadores y gelificantes y la estabilidad de la formulación resultante. Deben evitarse los alcoholes. Aunque los moduladores de receptores de progesterona, de maneras particular CDB-2914, no son solubles en agua, se pueden formular en un complejo estable soluble en agua en ciclodextrinas. Entre los agentes gelificantes se incluyen hidroxipropilmetil celulosa, carbopol y carboximetil celulosa. Las composiciones pueden  
10 incluir además un agente ajustador del pH en una cantidad para hacer que la formulación sea compatible con el medio vaginal. En general, las formulaciones que tienen un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 son adecuadas para la administración vaginal.

15 Los geles transdérmicos contienen habitualmente, aparte del PRM, uno o más agentes gelificantes, tales como carbopoles, metil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, uno o más disolventes orgánicos, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, propilenglicol, glicerol y uno o más potenciadores de la penetración, tales como dimetilsulfóxido, urea y sus derivados, tensioactivos (por ejemplo, monolaurato de sacarosa, monooleato de glicerol, monolaurato de glicerol, laurato de propilenglicol y dicaprato de neopentilglicol), polioles, sales biliares y derivados, ácidos grasos y derivados, azona y liposomas. Los geles transdérmicos se pueden aplicar a la piel de  
20 manera directa o mediante un parche, también conocido como parche transdérmico o sistema terapéutico transdérmico. En la técnica se conocen numerosos parches transdérmicos. Pueden contener, por ejemplo, una capa de soporte sustancialmente impermeable al PRM); un depósito que contiene la sustancia activa, que puede estar formado de un polímero, que está en contacto con la capa de soporte, por ejemplo unido a la misma, y un medio adhesivo, por ejemplo, un adhesivo sensible a la presión que se adhiere la unidad de dosificación en contacto íntimo  
25 con la piel del sujeto en tratamiento para permitir que el PRM se absorba de manera transdérmica. También pueden contener una capa protectora separable. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 4.788.062; 4.818.540; 6.207.696; 6.476.029; y 6.521.250.

30 Las cantidades de modulador de receptores de progesterona, por ejemplo CDB-2914, en estas composiciones de liberación prolongada varían, en general, desde 0,2 g hasta aproximadamente 6 g. La administración de la composición de liberación prolongada variará, por ejemplo, según las muchas consideraciones indicadas anteriormente, y de manera particular, el periodo de tiempo de efecto anticonceptivo o terapéutico pretendido. En general, las composiciones de liberación prolongada administradas por vía vaginal se administran una vez  
35 diariamente y una vez cada 3 a 7 días para parches transdérmicos.

Como en el caso de los anillos vaginales, cuando las otras composiciones de liberación prolongada de la presente invención se utilizan para fines anticonceptivos, se prefiere que el PRM, por ejemplo, CDB-2914, sea el único agente activo en el anillo. De este modo, se prefiere que no contengan otros agentes activos, tales como andrógenos, moduladores selectivos de receptores de andrógenos, estrógenos o moduladores selectivos de receptores de  
40 estrógenos. Por otro lado, en estas realizaciones, al igual que en cualquier realización, también pueden estar presentes aditivos inertes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se ilustrará a continuación mediante los siguientes ejemplos. Éstos no pretenden limitar de ningún modo el alcance de la invención aquí descrita. A menos que se indique lo contrario, todas las partes están en  
45 peso.

#### *Ejemplo 1: Preparación de anillos*

50 El anillo de tres capas se preparó insertando un tubo de silicona inerte (sin agente activo) en un tubo de silicona externo. Se inyectó una mezcla de CDB-2914 y elastómero de silicona en el espacio entre el núcleo inerte y la membrana externa. Después de la polimerización de la matriz de silicona que contiene el CDB-2914, los dos extremos del tubo se unieron con adhesivo de silicona de grado médico para formar el anillo.

#### *Ejemplo 2: Velocidad de liberación in vitro de CDB-2914 de los anillos de tres capas.*

55 Se utilizó hilo para suspender los anillos preparados en el ejemplo 1 de manera individual en botellas de polietileno de boca ancha de 500 mL con tapones de rosca. Se añadieron 400 mL de agua redestilada y las botellas se colocaron en un baño de agua con agitación a 37°C. El baño se fijó para que recorriera una pulgada 100 veces por minuto. La solución del baño se cambió cada 24 horas. La concentración de CDB-2914 en el medio acuoso se midió  
60 mediante HPLC para determinar la velocidad de liberación de CDB-2914. La velocidad de liberación *in vitro* de CDB-2914 se muestra de manera gráfica en la figura 3.

*Ejemplo 3: Velocidades de liberación comparativas de CDB-2914 y Mifepristona de varios anillos vaginales de la presente invención.*

5 Utilizando el mismo análisis de velocidad de liberación *in vitro*, se prepararon anillos vaginales que contenían CDB-2914 (20% de carga, p/p) o mifepristona (20% de carga, p/p) con varios diámetros diferentes de tubos de  
10 silicona, y con tubos que contenían acetato de etilvinilo (EVA) al 18% como capa limitante de la velocidad. Los anillos se preparando mediante el mezclado de CDB-2914 en una matriz de elastómero de silicona que relleno un tubo de silicona. Después de la polimerización, el tubo se cortó con una longitud de 16 cm y se unieron los dos  
15 extremos con adhesivo médico para formar un anillo. Este anillo vaginal presenta una capa interna de caucho de silicona y agente activo, y una capa externa limitante de la velocidad. Con un tubo de silicona que contenía EVA al 18%, se liberó CDB-2914 a una velocidad de aproximadamente 96  $\mu\text{g}/\text{anillo}/\text{día}$ , mientras que la liberación de mifepristona era despreciable. Utilizando un tubo de silicona C, el CDB-2914 se difundió a una velocidad 3 veces superior a la mifepristona (160  $\mu\text{g}/\text{anillo}/\text{día}$  frente a 48  $\mu\text{g}/\text{anillo}/\text{día}$ ). También se realizaron experimentos utilizando  
20 anillos fabricados de tubo de silicona D y tubo de silicona E. Los resultados se muestran en la tabla de la figura 4. Éstos muestran que a pesar de las similitudes estructurales ente CDB-2915 y la mifepristona (por ejemplo, tal como muestran Stratton, y otros, Human Reproduction 15(5):1092-99 (2000)), el CDB-2914 mostró una velocidad de liberación inesperadamente superior de los anillos vaginales con base silicona. Los resultados también muestran que la utilización de EVA como polímero limitante de la velocidad en anillos vaginales de la presente invención es menos preferente que los elastómeros de silicona.

*Ejemplo 4: Utilización in vivo de anillos vaginales de la presente invención en mujeres*

25 Se realizó un estudio farmacocinético en el extranjero en dos clínicas. Se utilizaron radioinmunoensayo y cromatografía líquida/método espectroscópico de masas (LC/MS) para medir los niveles en suero de CDB-2914 y sus metabolitos inmunorreactivos. Los resultados de los dos métodos eran comparables. Después de la inserción del anillo en los sujetos, se absorbió CDB-2914 en el torrente sanguíneo, aumentó de forma continua y alcanzó un nivel estable aproximadamente 7 días después de la inserción (2-3 ng/mL). Los niveles en suero disminuyeron después de la extracción del anillo en el día 29 (véanse las figuras 5A y 5B). No se observó una liberación súbita de CDB-2914 inmediatamente después de la inserción de los anillos. En comparación Nestorone<sup>®</sup> (NES), la progestina sintética, CDB-2914, se absorbió más fácilmente en el torrente sanguíneo, y la concentración en suero de CDB-2914 fue superior que la de Nestorone (véase la figura 6).

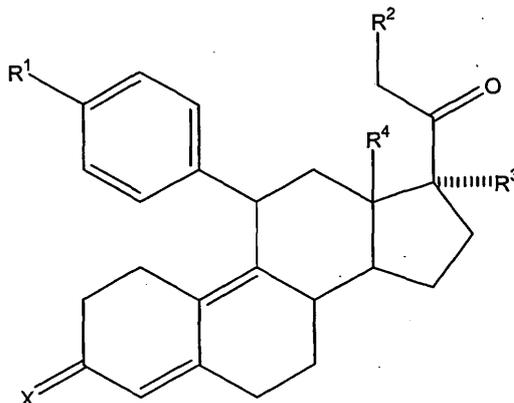
35 Todas las publicaciones de patente y que no son de patente citadas en este documento son indicativas del nivel de conocimiento de los expertos en la materia a la que pertenece la presente invención.

Aunque la presente invención se ha descrito en referencia a realizaciones particulares, debe entenderse que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Por lo tanto, debe entenderse que se pueden realizar numerosas modificaciones a las realizaciones ilustrativas y que se pueden idear otras disposiciones sin salir del alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones que se acompañan.

## REIVINDICACIONES

1. Anillo vaginal que comprende un polímero sintético que contiene en el mismo una cantidad eficaz como anticonceptivo de un modulador de receptores de progesterona (PRM),

caracterizado porque dicho PRM comprende un derivado de progesterona sustituido en la posición 21 representado por la siguiente fórmula:



en la que  $R^1$  es un grupo funcional seleccionado del grupo que comprende  $-OCH_3$ ,  $-SCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-CHO$ ,  $-COCH_3$  y  $-CHOHCH_3$ ;  $R^2$  es un grupo funcional seleccionado del grupo que comprende halógeno, alquilo, acilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, carbonato de alquilo, cipioniloxi, S-alquilo y S-acilo;  $R^3$  es un grupo funcional seleccionado del grupo que comprende alquilo, hidroxilo, alcoxi y aciloxi;  $R^4$  es un grupo funcional seleccionado del grupo que comprende hidrógeno y alquilo; y X representa  $-O$  y  $-N-OR^5$ , en el que  $R^5$  es hidrógeno o un grupo alquilo, o

porque dicho PRM comprende  $17\alpha$ -acetoxi- $11\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)- $19$ -norpregna- $4,9$ -dieno- $3,20$ -diona (CDB-2914), o un metabolito de la misma.

2. Anillo vaginal, según la reivindicación 1, en el que dicho polímero comprende un elastómero de silicona.

3. Anillo vaginal, según la reivindicación 1, en el que dicho polímero comprende una resina que no es de silicona.

4. Anillo vaginal, según la reivindicación 1, que comprende además una capa de un elastómero de silicona que cubre dicho polímero.

5. Anillo vaginal, según la reivindicación 1, que comprende además un núcleo polimérico, que está rodeado por una capa externa que comprende el polímero y el PRM.

6. Anillo vaginal, según la reivindicación 5, que comprende además una capa polimérica externa que rodea la capa que comprende el polímero y el CDB-2914.

7. Anillo vaginal, según la reivindicación 5, en el que el polímero es un polímero que no es de silicona.

8. Anillo vaginal, según la reivindicación 5, en el que el polímero comprende un elastómero de silicona.

9. Anillo vaginal, según la reivindicación 5, en el que el núcleo polimérico y la capa externa comprenden cada una elastómeros de silicona que pueden ser iguales o diferentes.

10. Anillo vaginal, según la reivindicación 9, en el que el elastómero de silicona en el núcleo comprende un polidimetilsiloxano, y el elastómero de silicona en la capa externa comprende un polidimetilsiloxano.

11. Anillo vaginal, según la reivindicación 1, en el que la cantidad de dicho PRM es de aproximadamente 0,2 gramos hasta aproximadamente 6 gramos.

12. Anillo vaginal, según la reivindicación 1, en el que la cantidad de dicho PRM es de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 4 gramos.

13. Anillo vaginal, según la reivindicación 1, en el que la cantidad de dicho PRM es de aproximadamente 2 gramos.

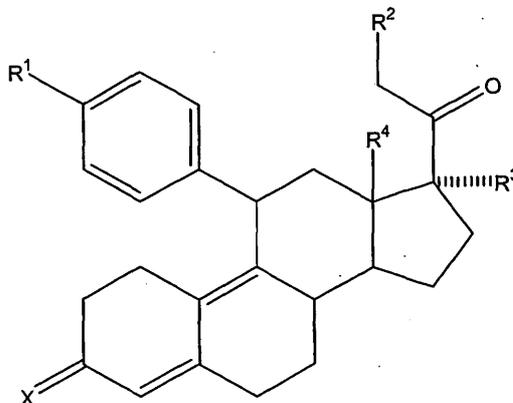
14. Método de fabricación de una forma de dosificación para anticoncepción a largo plazo, comprendiendo dicha forma de dosificación un anillo vaginal que comprende un polímero sintético y una cantidad eficaz de un PRM, en el que dicho PRM comprende un derivado de progesterona sustituido en la posición 21 representado por la siguiente fórmula:

5

10

15

20



25

30

en la que R<sup>1</sup> es un grupo funcional seleccionado del grupo que comprende -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -CHO, -COCH<sub>3</sub> y -CHOHCH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> es un grupo funcional seleccionado del grupo que comprende halógeno, alquilo, acilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, carbonato de alquilo, cipioniloxi, S-alquilo y S-acilo; R<sup>3</sup> es un grupo funcional seleccionado del grupo que comprende alquilo, hidroxilo, alcoxi y aciloxi; R<sup>4</sup> es un grupo funcional seleccionado del grupo que comprende hidrógeno y alquilo; y X representa -O y -N-OR<sup>5</sup>, en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo, o

en la que dicho PRM comprende 17 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (CDB-2914), o un metabolito de la misma.

35

15. Método, según la reivindicación 14, en el que la cantidad del PRM es eficaz para proporcionar un efecto anticonceptivo durante aproximadamente 1 mes.

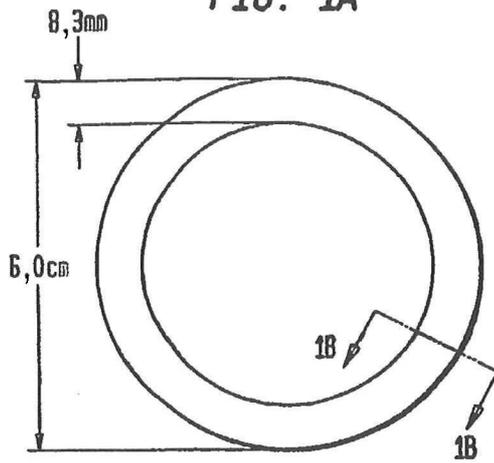
16. Método, según la reivindicación 14, en el que la cantidad del PRM es eficaz para proporcionar un efecto anticonceptivo durante aproximadamente 3 meses.

40

17. Método, según la reivindicación 14, en el que la cantidad del PRM es eficaz para proporcionar un efecto anticonceptivo durante aproximadamente 1 año.

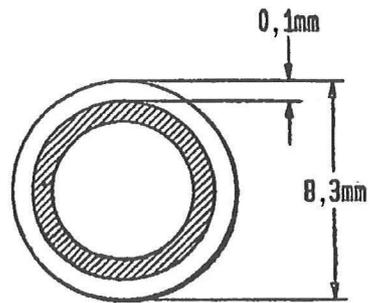
18. Método, según la reivindicación 14, en el que el PRM es CDB-2914, o un metabolito del mismo.

**FIG. 1A**

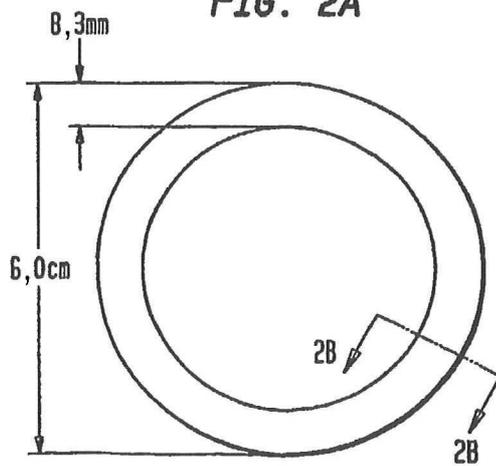


**FIG. 1B**

LAS ÁREAS SOMBREADAS SON CDB-2914  
MICRONIZADO EN MATRIZ DE SILICONA

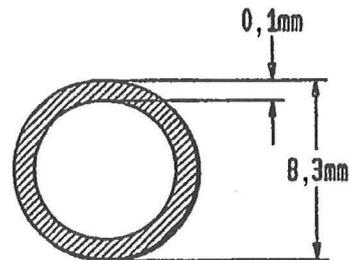


**FIG. 2A**

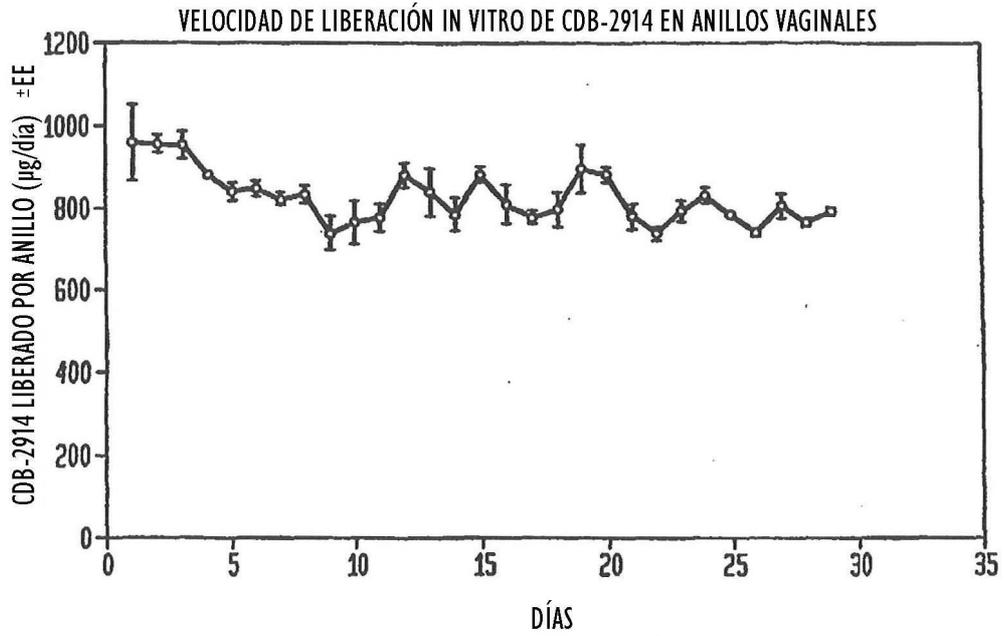


**FIG. 2B**

LAS ÁREAS SOMBREADAS SON CDB-2914  
MICRONIZADO EN MATRIZ DE SILICONA



**FIG. 3**



**FIG. 4**

VELOCIDAD DE LIBERACIÓN IN VITRO DE CDB-2914

TUBO	DIMENSIONES ODxID	MF (µg/día/anillo)	CDB-2914 (µg/día/anillo)
EVA al 18%	2,44 x 2,18mm	0	96
TUBO DE SILICONA C	2,46 x 1,57mm	48	160
TUBO DE SILICONA D	4,70 x 3,43mm	---	208
TUBO DE SILICONA E	6,96 x 6,35mm	---	512

FIG. 5A

NIVELES EN SUERO DE CDB-2914 EN SUJETOS  
(CLÍNICA 03)

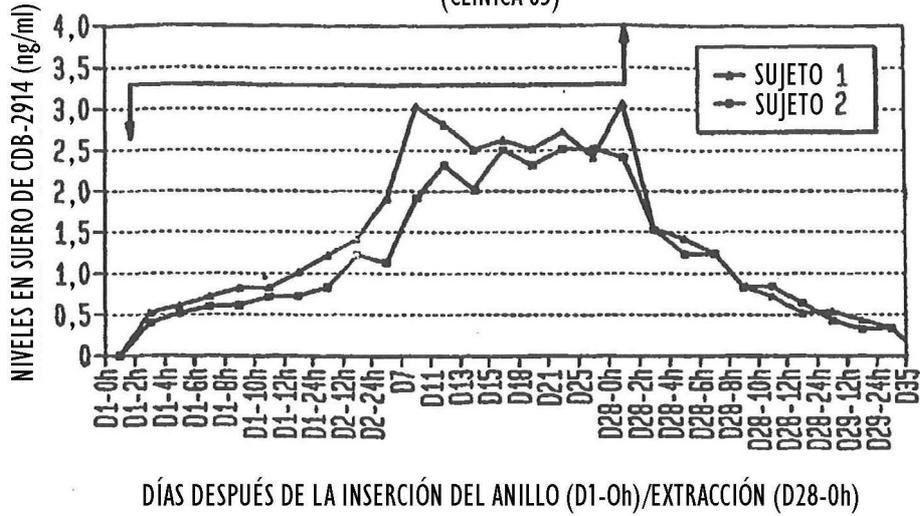
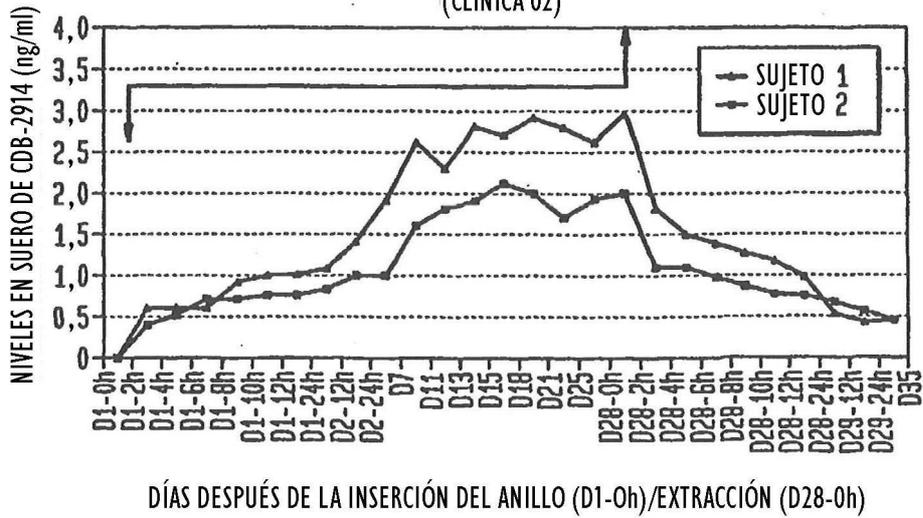


FIG. 5B

(CLÍNICA 02)



**FIG. 6**

VELOCIDAD DE LIBERACIÓN IN VITRO FRENTE A NIVELES EN SUERO

ESTEROIDE	IN VITRO ( $\mu\text{g}/\text{día}/\text{anillo}$ )	NIVEL EN SUERO ( $\text{pmol}/\text{L}$ )
NESTORONE <sup>®</sup>	50	120
NESTORONE <sup>®</sup>	75	200
NESTORONE <sup>®</sup>	150	280
NESTORONE <sup>®</sup>	200	400
CDB-2914	400	3180