

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 145**

51 Int. Cl.:

**A61F 6/14** (2006.01)

**A61F 6/18** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2008 E 15167719 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2942040**

54 Título: **Depósito intrauterino**

30 Prioridad:

**07.11.2007 EP 07120191**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**09.06.2017**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME B.V. (100.0%)  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem, NL**

72 Inventor/es:

**DE GRAAFF, WOUTER;  
VEENSTRA, HARM y  
MULDERS, TITIA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 616 145 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

Depósito intrauterino

5 **Antecedentes de la invención**

**1. Campo de la invención**

10 La invención se refiere de forma general a sistemas intrauterinos y en particular a dispositivos que son capaces de retener y liberar un compuesto biológicamente activo dentro del útero. La invención además se refiere a un método de fabricación de un sistema intrauterino que tiene un compuesto biológicamente activo depositado en el mismo.

**2. Descripción de la técnica relacionada**

15 El uso de dispositivos intrauterinos (DIU) se considera desde hace tiempo una forma cómoda de proporcionar anticoncepción a largo plazo. La presencia de un dispositivo dentro del útero provoca la liberación de leucocitos y prostaglandinas por el endometrio o la mucosa uterina. Estas sustancias son hostiles tanto al esperma como a los óvulos y se sabe que impiden la fertilización y toda unión posterior del óvulo fertilizado al endometrio. El uso de cobre en un DIU incrementa el efecto espermicida.

20 Un DIU de aceptación general es el comercializado actualmente por N.V. Organon con el nombre Multiload™. Dicho dispositivo está representado en la patente de Estados Unidos 3.952.734 y comprende un vástago alargado que tiene en un extremo dos brazos en voladizo resistentes que se extienden lateralmente a cada lado del vástago. En torno al vástago hay enrollado un hilo de cobre. Para su inserción en la cavidad uterina el vástago está contenido dentro de una vaina con forma de tubo por medio de la cual se puede introducir el dispositivo a través del cérvix. La vaina encierra el vástago de manera estrecha y se seleccionan la forma y la flexibilidad de los brazos de manera que puedan colapsar en torno a la vaina durante su inserción. A continuación se puede retirar la vaina y los brazos se despliegan para retener el DIU dentro del útero. Para poder recuperarlo, hay un hilo unido al vástago en el extremo opuesto de los brazos. El hilo se extiende a través del cérvix y se puede tirar de él para retirar el dispositivo. En circunstancias normales el DIU se puede usar eficazmente sin retirarlo durante periodos prolongados de hasta 5 años.

35 Más recientemente, se han desarrollado dispositivos que pueden incluir una cantidad de hormona para la retención y liberación a largo plazo dentro del útero. Estos dispositivos en general se denominan sistemas intrauterinos (SIU) y este término se usará de aquí en adelante para referirse a DIU que tienen un agente incorporado. Un sistema está comercializado por Schering AG con el nombre Mirena™. El sistema comprende un armazón de polietileno en forma de T con un depósito de esteroides en torno al vástago. El depósito consta de un cilindro compuesto de una mezcla de levonorgestrel y silicona. El depósito está cubierto por una membrana de silicona que controla la velocidad de liberación a 20 µg al día aproximadamente durante un periodo de 3 a 5 años. La inserción y retirada del sistema en general es similar a la que se ha descrito anteriormente. Dicho sistema se muestra en la patente de Estados Unidos 4.341.728. El uso de esteroides puede potenciar el efecto anticonceptivo y también contribuye a los beneficios sanitarios no anticonceptivos del sistema. Los DIU de tipo bobina de cobre tienden a incrementar el sangrado durante el ciclo menstrual de la mujer. Al usar un sistema a base de hormonas, se puede reducir o incluso detener el sangrado menstrual. La administración local de hormonas también permite el uso de dosificaciones inferiores en comparación con otros métodos hormonales para la anticoncepción, cuyo modo de acción principal es la supresión de la función del ovario. Otro dispositivo que usa una dosis de progestágeno para aumentar el efecto de una bobina de cobre se muestra en la patente alemana DE 4.125.575 C. De acuerdo con el documento, el progestágeno se puede suministrar en forma cristalina en el cabezal del DIU y su velocidad de liberación se puede controlar por difusión a través de poros finos o una perforación. De manera alternativa, se puede mezclar en un material de silicona-gelatina o un material a base de caucho y se puede aplicar externamente al DIU.

50 Para controlar eficazmente las propiedades farmacodinámicas, el sistema debe ser capaz de almacenar una dosis suficiente de agente para garantizar un flujo suficiente durante un periodo prolongado, pero debe ser suficientemente pequeño para prevenir lesiones o dolor al pasar a través del cérvix. Otra dificultad encontrada en la fabricación de DIU es la necesidad de producir una estructura que sea suficientemente fuerte para soportar sin romperse las fuerzas de inserción, extracción y uso, pero de nuevo que sea suficientemente pequeño para prevenir lesiones o dolor al pasar a través del cérvix. En particular, la conexión entre los brazos y el vástago debe ser flexible para permitir el plegamiento de los brazos en torno o dentro del elemento de inserción. Durante la retirada los brazos se deben plegar de nuevo sin romperse, puesto que la pérdida de parte del dispositivo dentro del útero podría dar lugar a complicaciones. Un dispositivo que intenta resolver estos problemas se muestra en la patente de Estados Unidos 7.080.647, en el que los brazos están unidos a una hendidura en un vástago de fibra medicada. La resistencia del dispositivo parece depender del material limitado disponible para la conexión de la hendidura. Se conoce otro dispositivo del documento WO 96/01092 en el que se usa un depósito medicado para formar los brazos del dispositivo y el vástago comprende un bucle que rodea los brazos.

65

Una dificultad adicional radica en garantizar la dosificación correcta del agente. Los dispositivos previos usan membranas para controlar la velocidad que rodean al agente. La necesidad de la integridad de la membrana ha requerido procedimientos de moldeo complicados para conectar la estructura del dispositivo al depósito del agente. Los documentos EP 1400258 y WO 06/079709 describen soluciones para la fabricación de DIU. Se desvelan una serie de SIU diferentes en los que se proporciona una cantidad de agente, por ejemplo, en forma de revestimiento en una superficie externa del dispositivo.

Otro dispositivo alternativo se conoce del documento de Estados Unidos 3.656.483 que desvela una estructura tubular que tiene perforaciones que permiten la liberación de un material biológicamente activo. El material tiene forma de una serie de gránulos que están desplazados hacia las perforaciones mediante un elemento de resorte. La filtración de la medicación tiene lugar en la región perforada y la velocidad de liberación está controlada por el paso del agente a través de las perforaciones. A medida que se disuelve cada gránulo, los gránulos restantes son empujados hacia abajo por el resorte. De esta forma se pueden liberar sucesivamente una serie de agentes diferentes. No obstante, la velocidad de liberación de cada agente depende de la interrelación entre la formulación y las perforaciones en la estructura tubular. Cualquier bloqueo de las perforaciones afectará a la posterior liberación de la medicación. La resistencia de la estructura viene dada por el tubo externo, que puede dificultar y hacer más dolorosa la inserción del dispositivo.

En el documento US 2005/178391 A1 se desvela un dispositivo intrauterino de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

Sería deseable ser capaces de fabricar un dispositivo sencillo en el que se pueda predecir fácilmente la velocidad de liberación de la medicación o el agente. La velocidad también se debe mantener de forma fiable en la práctica. Además, la construcción del dispositivo debe ser sencilla y suponer un número mínimo de componentes y a la vez ser fuerte y flexible y suficientemente pequeño para permitir su fácil inserción.

#### Breve resumen de la invención

La presente invención aborda estos problemas al proporcionar un sistema intrauterino para la retención de un compuesto biológicamente activo dentro del útero de un mamífero hembra, preferentemente un ser humano. El sistema comprende un depósito del compuesto, el depósito que comprende una estructura para controlar la velocidad que controla la velocidad de liberación del compuesto dentro del útero, un armazón que define un espacio interior para la recepción del depósito, el armazón que tiene una estructura abierta que permite el acceso a una parte sustancial de una superficie exterior del depósito y que tiene uno o más elementos de retención para retener el armazón dentro del útero. Debido a la estructura abierta del armazón, la mayor parte de la superficie del depósito insertado está directamente expuesta al entorno y por tanto el efecto de control de la velocidad sobre la liberación del compuesto en estado estacionario hacia el útero puede estar determinado principalmente por la estructura del propio depósito y el entorno en el que se coloca. Esto es extremadamente beneficioso desde el punto de vista de la fabricación puesto que una vez que se define el armazón, se pueden insertar formulaciones farmacológicas o cápsulas/fibras de liberación controladas existentes en el armazón. Puesto que las velocidades de liberación están determinadas principalmente por los propios depósitos, las velocidades de liberación dentro del armazón deben ser relativamente fáciles de predecir.

Así, también se puede considerar que la invención proporciona un sistema intrauterino que comprende un armazón para la recepción de un depósito de un compuesto biológicamente activo, en el que el armazón es una estructura abierta que facilita la liberación del compuesto hacia el útero. En lo que sigue, se entiende que la referencia a una estructura abierta que permite el acceso a una parte sustancial de la superficie externa del depósito cubre una disposición en la que está expuesta al menos el 50 % de la superficie externa del depósito. Preferentemente, estará expuesta más del 60 % de la superficie externa y más preferentemente estará expuesta más del 70 %.

La invención además se refiere a un sistema intrauterino para la retención de un compuesto biológicamente activo dentro del útero de un mamífero hembra, que comprende un depósito del compuesto con forma de elemento generalmente cilíndrico, un armazón sustancialmente flexible que define un espacio interior para la recepción del depósito y elementos de retención dispuestos sobre el armazón para retener el armazón dentro del útero, en el que el armazón flexible y el elemento con forma cilíndrica interaccionan para formar una estructura compuesta que tiene una mayor resistencia mecánica, en particular rigidez, bien que el armazón o bien que el elemento con forma cilíndrica por separado. Por consiguiente, se puede conseguir una mejora estructural que garantiza una resistencia adecuada al tiempo que asegura una inserción sencilla debido a la sección transversal pequeña del armazón que se puede conseguir de esta forma.

Preferentemente, el vástago del armazón puede tener un diámetro inferior a 4,5 mm, incluso más preferentemente inferior a 4,0 mm, y puede ser incluso inferior a 3,5 mm de diámetro. Como comprenderá el experto en la materia, para su uso en combinación con un elemento de inserción tubular para rodear el vástago es importante que el DIU se pueda ajustar dentro del elemento de inserción que tiene un diámetro externo de 5,0 mm. De esta forma se puede lograr conformidad con la norma ISO 7439-2002, que para receptores humanos requiere un tubo de inserción con no más de 5,0 mm de diámetro externo.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el almacén comprende una abertura para permitir la introducción del depósito en el espacio interior y un elemento de cierre para el cierre de la abertura. La abertura preferentemente está situada en el extremo anterior del almacén. Una vez insertado en el espacio interior, el depósito queda así retenido de forma segura contra la retirada accidental del depósito. De manera alternativa, bien el almacén o bien el depósito o ambos pueden ser suficientemente flexibles para permitir la inserción del depósito en el almacén y su posterior retención.

Preferentemente, el elemento de cierre comprende un tapón. El tapón puede ser parte integral del almacén o puede ser un componente aparte. Aunque se prefiere el uso de una tapa o tapón, el experto en la materia entiende que se pueden usar cierres alternativos. En particular, el almacén puede estar formado de dos partes que se unen entre sí en torno al depósito para contenerlo. Ambas partes pueden estar conectadas para cerrar la abertura usando medios mecánicos tales como ajuste a presión, ajuste de forma, tornillo de rosca o similares. De manera alternativa, las partes pueden estar pegadas, soldadas o unidas entre sí de otro modo. En una realización preferida, el tapón es sustancialmente impermeable y puede cubrir y proteger un extremo del depósito, como se describe a continuación.

De manera más preferente, el almacén está formado de un material sustancialmente inerte. En este contexto, el término "material sustancialmente inerte" está previsto que se refiera a un material que no se desgasta por exposición al entorno dentro del útero y no libera activamente por sí mismo un agente. No obstante, por la naturaleza de los dispositivos intrauterinos, no se descarta que el almacén pueda provocar la liberación de leucocitos y prostaglandinas por el endometrio. En una realización más preferida el almacén comprende un polímero biológicamente compatible, en particular polietileno (PE), acetato de etilvinilo (EVA) o una de sus combinaciones. Se ha comprobado que dichos polímeros presentan una resistencia y resiliencia suficientes para dichas aplicaciones. De acuerdo con una realización preferida adicional, bien el almacén o bien el depósito o ambos pueden incorporar un indicador tal como un material radio-opaco. Para este fin el sulfato de bario es una sustancia preferida.

En una realización preferida de la invención, el uno o más elementos de retención forman parte integral del almacén. Los elementos de retención pueden adoptar cualquier forma que garantice la función de retención del dispositivo dentro del útero, incluyendo pero no limitado a un brazo o brazos, estructuras helicoidales, anclajes, ganchos, púas, fibras y similares. No obstante, es importante que los elementos de retención también permitan la inserción y extracción del dispositivo en y del útero según convenga. El almacén preferentemente puede comprender un vástago alargado en el que está situado el espacio interior y a continuación se pueden formar los elementos de retención con forma de brazos, que se extienden lateralmente desde el vástago. El espacio interior también puede estar formado al menos parcialmente dentro de los elementos de retención o de los brazos según convenga. En la técnica se conocen diversas formas para el brazo.

La invención está destinada para su uso con cualquier depósito adecuado. Una ventaja del presente diseño es que se puede fabricar una forma del almacén y se puede usar como base para diferentes depósitos que llevan diferentes compuestos según el tratamiento deseado. Una forma de depósito preferida comprende una matriz polimérica en la que se disuelve o se dispersa de otra forma el agente o compuesto activo. Preferentemente, la matriz está cargada con un progestágeno seleccionado del grupo constituido por acetato de nomegestrol (NOMAc), progesterona natural, levonorgestrel, etonogestrel, didrogesterona, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, caproato de gestonorona, demegestona, promegestona, nesterona, trimegestona, noretisterona (noretindrona), acetato de noretisterona, linestrenol, acetato de etinodiol, noretinodrel, norgestrel, norgestimato, dienogest, gestodeno, drospirenona, y cualquier otro compuesto esteroideo adecuado con actividad progestagénica. De manera más preferente, la matriz está cargada con etonogestrel en el intervalo del 10-70 % en peso de etonogestrel, pero más preferentemente del 30-65 % en peso y aún más preferentemente del 40-65 % en peso. La matriz del núcleo puede comprender un polímero de EVA, preferentemente un material de EVA con > 10 % de acetato de vinilo (VA), más preferentemente > 15 % de VA.

De acuerdo con una realización preferida adicional, la estructura de control de la velocidad comprende una membrana que rodea la matriz. La membrana preferentemente también comprende EVA, en particular EVA con un porcentaje de VA inferior al 40 %, preferentemente inferior al 33 % y de manera más preferente, inferior al 28 %. Se cree que dicha construcción es más ventajosa para garantizar una liberación controlada del compuesto a un ritmo constante durante un periodo prolongado. Puesto que la membrana forma parte del depósito en lugar de formar parte del almacén, cada uno de ellos se puede optimizar independientemente del otro.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, el depósito sustancialmente tiene forma estable y no se desgasta durante su uso. Debido a que el depósito no se desgasta, existe poco peligro de que pueda salir de la estructura abierta del almacén durante su retención prolongada en el útero. En particular, el almacén puede estar provisto de aberturas grandes. Otro atributo de un depósito con una forma estable es que la integridad mecánica del SIU permanece intacta debido a la interacción del almacén y el depósito.

De acuerdo con otro aspecto adicional de la invención, el depósito puede estar fabricado con forma de elemento cilíndrico que tiene una superficie circunferencial y dos superficies terminales. Las dimensiones preferidas para el cilindro son 1,5-3,0 mm de diámetro y 20-45 mm de longitud para un solo cilindro, aunque en algunas circunstancias

diámetros de tan sólo 1,0 mm pueden proporcionar una liberación suficiente. En general, las dimensiones pueden venir dictadas en su mayoría por organismos de normalización tales como la ISO 7439-2002 mencionada anteriormente, que limita la longitud total del DIU a 36 mm. También se debe entender que se pueden aplicar dimensiones diferentes, por ejemplo, si el dispositivo se debe localizar dentro del brazo de un dispositivo DIU. Se ha comprobado que dichos depósitos son fáciles de fabricar mediante procesos por extrusión y posteriormente se pueden cortar a las longitudes deseadas para su uso. En particular, se puede formar un depósito mediante un proceso de coextrusión para formar una matriz polimérica de forma cilíndrica rodeada por una membrana que determina la velocidad de liberación. Al cortar el cilindro extruido en extensión, los extremos expuestos no están cubiertos por la membrana. En este caso, es deseable que el armazón cubra las dos superficies terminales para impedir o reducir la liberación de compuesto procedente de estas regiones en particular; la descarga inicial al comenzar a usarlo. En este caso en particular, la membrana en torno a la superficie externa circunferencial del depósito es la que queda expuesta por la estructura abierta del armazón. Para maximizar la dosificación retenida en el depósito y/o incrementar la resistencia del sistema, el cilindro se puede extender sustancialmente por toda la longitud del DIU.

La presente invención también se refiere a un método de formación de un sistema intrauterino, el método que comprende la formación de un armazón que tiene un espacio interior y una estructura abierta, que proporciona un depósito de un compuesto biológicamente activo, el depósito que tiene una superficie externa provista de una estructura para el control de la velocidad y la inserción del depósito en el espacio interior de manera que una parte sustancial de la superficie externa queda expuesta a través de la estructura abierta. En particular, el suministro de un depósito de un compuesto biológicamente activo puede suponer el suministro del compuesto en una forma galénica existente para su inserción en el armazón.

Preferentemente, el método además comprende la aplicación de un cierre a una abertura en el armazón para impedir la retirada del depósito del espacio interior. La aplicación del cierre puede comprender la unión del cierre al armazón para impedir su retirada y puede tener lugar en un procedimiento automatizado, por ejemplo, mediante pegado, soldadura o sellado en caliente. Como se ha indicado anteriormente, en una realización preferida, la abertura y su cierre están localizados en un extremo anterior del armazón.

En una realización preferida adicional el método comprende formar el depósito por coextrusión de una matriz polimérica que contiene el compuesto y una membrana que controla la velocidad.

De acuerdo con otro aspecto adicional de la invención, el método puede comprender la formación del armazón mediante moldeo por inyección. El armazón y su cierre se pueden formar en una operación de moldeo sencilla o de manera alternativa se pueden formar como dos componentes distintos, por ejemplo, usando materiales diferentes.

#### Breve descripción de los dibujos

Las características y ventajas de la invención se apreciarán en profundidad con referencia a los siguientes dibujos, en los que:

La Figura 1 es una vista en perspectiva de una primera realización de la invención;

la Figura 2 es una vista en sección del DIU de la Figura 1 a lo largo de la línea 2-2;

la Figura 3 es una vista en perspectiva de una segunda realización de la invención;

la Figura 4 es una vista en perspectiva de una tercera realización de la invención antes de su ensamblaje;

la Figura 5 es una vista en perspectiva de la realización de la Figura 4 después de la inserción de un depósito;

la Figura 6 es una vista en perspectiva de una cuarta realización de la invención;

la Figura 7 es una vista en perspectiva de una quinta realización de la invención durante la inserción de un depósito;

la Figura 8 es una vista en perspectiva de una sexta realización de la invención; y

la Figura 9 es una vista en perspectiva de un elemento de inserción y el ensamblaje de un DIU de acuerdo con la presente invención.

#### Descripción de realizaciones ilustrativas

En referencia a la Figura 1, se muestra un sistema intrauterino 1 de acuerdo con una primera realización de la invención. El DIU 1 tiene una estructura 2 que comprende un vástago 4 con un par de brazos 6 que se extienden lateralmente conectados a su extremo superior 8. En el extremo inferior 10 del vástago 4, se proporciona un ojo 12

al cual está conectado un hilo de nailon 14. El vástago 4 está formado por un armazón 16 que tiene aberturas 18 hacia un espacio interior 20. Dentro del espacio interior 20 se encuentra localizado un depósito con forma cilíndrica 22.

5 La Figura 2 muestra una vista en sección transversal a través del DIU 1 tomada a lo largo de la línea 2-2. La Figura 2 muestra más claramente el armazón 16 del vástago 4 y el depósito 22 alojado dentro del espacio interior 20. La Figura 2 también muestra que el depósito 22 comprende un núcleo 24 y una membrana externa 26. El núcleo 24 está formado de una matriz que consiste en copolímero de EVA con un porcentaje de acetato de vinilo del 28 %, al que se le ha añadido una cantidad de compuesto biológicamente activo. En la presente invención, el núcleo 24 está  
 10 cargado con etonogestrel al 54 % en peso con respecto a otros materiales del núcleo. El experto en la materia es consciente de que se pueden incorporar otras medicaciones o compuestos biológicamente activos y que se pueden considerar otras cargas. Además, el núcleo 24 comprende el 12 % en peso de BaSO<sub>4</sub> como indicador radio-opaco. La membrana 26 tiene un espesor de 40 µm aproximadamente y consiste en copolímero de EVA con un porcentaje de acetato de vinilo del 15 %. El experto en la materia es consciente de que se pueden usar otras dimensiones y composiciones de membrana, determinadas por la velocidad de liberación deseada del compuesto activo a partir del  
 15 núcleo 24. El depósito 22 tiene una longitud total de 30 mm y un diámetro de 2,3 mm aproximadamente. El vástago 4 tiene una longitud total de 36 mm aproximadamente y un diámetro externo de 3,2 mm aproximadamente.

La fabricación del DIU 1 tiene lugar mediante moldeo por inyección de la estructura 2 en una sola pieza que incluye el vástago 4 y los brazos 6. Para ello, la estructura 2 comprende una mezcla de PE/EVA que incluye sulfato de bario en una mezcla en porcentaje en peso del 44/36/20. La presencia de sulfato de bario mejora la visibilidad a los rayos X del producto final. A continuación se une el hilo 14 al ojo 12 mediante un enganche sencillo. Después de formar la estructura 2, el depósito con forma cilíndrica 22 se inserta en el armazón 16 pasándolo a través de una de las aberturas 18 y deslizándolo hacia el extremo superior 8. El depósito 22 es suficientemente flexible para permitir  
 20 doblarlo ligeramente con forma de S de manera que el otro extremo del depósito 22 se pueda insertar en el extremo inferior 10 del vástago 4. El armazón 16 también es flexible y ayuda a la inserción del depósito 22. El depósito 22 queda ahora retenido eficazmente dentro del armazón 16 y no puede salir sin que sea manipulado por un usuario. A continuación el DIU está listo para su uso y se puede insertar de forma convencional en el útero de una usuaria por un facultativo médico usando un elemento de inserción por lo demás convencional.

La Figura 3 representa una segunda realización de un DIU 100 de acuerdo con la invención en la que se usan números de referencia similares precedidos por un 1 para representar las mismas características que en los sistemas de las Figuras 1 y 2. De acuerdo con la Figura 3, el DIU 100 comprende una estructura 102 que tiene un vástago 104. El vástago 104 está formado por una bobina helicoidal 116 que tiene aberturas 118 y un espacio interior 120. La bobina 116 preferentemente está fabricada de un metal, pero también puede ser un componente plástico moldeado. Los brazos 106 forman parte integral del extremo superior 108 del vástago 104 en el que se  
 35 embebe la bobina 116 mediante un procedimiento de moldeo. Un extremo inferior 110 del vástago 104 también está formado como moldura y está provisto de un ojo 112 al cual está conectado un hilo 114. Un depósito 122 está retenido en el espacio interior 120. El depósito 122 en general puede ser idéntico al de las Figuras 1 y 2. La inserción del depósito 122 en el espacio interior 120 tiene lugar mediante la deformación de la bobina 116. A pesar de que el hilo 114 se representa unido al extremo inferior 110, puede ser deseable pasarlo a través del vástago 104 para unirlo al extremo superior 108. De esta manera, la tensión sobre el hilo 114 para extraer el DIU 100 no provocará el estiramiento de la bobina 116.

Las Figuras 4 y 5 representan una tercera realización de un DIU 200 de acuerdo con la invención en las que se usan números de referencia similares precedidos por un 2 para representar las mismas características que en los sistemas de las Figuras 1 y 2. De acuerdo con la Figura 4, el DIU 200 comprende una estructura 202 que tiene un vástago 204 formado en un armazón en dos mitades 205, 205' que tiene elementos de ajuste 209. Los ojos 212, 212' están formados en los extremos inferiores 210, 210' de las mitades del armazón 205, 205'. Un extremo superior 208 del vástago 204 porta un par de brazos 206.

La estructura 202 se forma en un procedimiento de moldeo por inyección que tiene bisagras vivas 207, 207' entre las mitades del armazón 205, 205' y el extremo superior 208. Después de la inserción de un depósito 222, las mitades del armazón 205, 205' se acoplan juntas para formar el vástago 204 como se muestra en la Figura 5. El depósito 222 queda ahora retenido en el espacio interior 220. El depósito 222 en general puede ser idéntico al de las Figuras 1 y 2. A continuación se pasa el hilo 214 a través de los ojos 212, 212' para restringir adicionalmente la abertura de las mitades del armazón 205, 205'.

En la Figura 6 se desvela una cuarta realización de un DIU 300 de acuerdo con la invención en la que se usan números de referencia similares precedidos de un 3 para representar las mismas características que en el sistema de las Figuras 1 y 2.

El DIU 300 generalmente es similar al de la realización de la Figura 1 y comprende una estructura 302 que comprende un vástago 304 con un par de brazos 306 que se extienden lateralmente conectados en su extremo superior 308. En el extremo inferior 310 del vástago 304, se suministra un ojo 312 al cual está conectado un hilo de nailon 314. El vástago 304 está formado como armazón 316 que tiene aberturas 318 hacia un espacio interior 320.

Dentro del espacio interior 320 se encuentra localizado un depósito con forma cilíndrica 322. A diferencia de la realización de la Figura 1, el DIU 300 también incluye una tapa 330 que cubre la abertura 332 formada a través del extremo superior 308. La tapa 330 tiene una superficie externa lisa que se funde con el extremo superior 308. La tapa 330 permite la inserción del depósito 322 durante la fabricación del DIU 300. Después de la inserción, la  
 5       abertura 332 se cierra mediante la tapa 330 que se fija en su sitio mediante un procedimiento de soldadura. De forma adicional o alternativa, la tapa 330 se puede pegar a la estructura 302 usando un adhesivo adecuado o se puede sellar en caliente al mismo, o mediante cualquier otra técnica adecuada.

La Figura 7 representa una quinta realización de un DIU 400 de acuerdo con la invención en la que se usan números de referencia similares precedidos de un 4 para representar las mismas características que en el sistema de las  
 10       Figuras 1 y 2.

En referencia a la Figura 7, el DIU 400 tiene una estructura 402 que comprende un vástago 404 con un par de brazos 406 que se extienden lateralmente conectados a su extremo superior 408. Como en las realizaciones anteriores, el vástago 404 está formado como armazón 416 generalmente abierto. No obstante, una parte inferior del vástago 404 está formada como dos patas flexibles 405, 405' que tienen extremos inferiores de acoplamiento 410, 410'. Los ojos 412, 412' están formados en los extremos inferiores 405, 405'.

La estructura 402 se forma en un procedimiento de moldeo por inyección y las patas 405, 405' son suficientemente flexibles de manera que se puedan separar para la inserción de un depósito 422. Después de la inserción, las patas 405, 405' regresan a sus posiciones originales. A continuación se pasa un hilo 414 a través de los ojos 412, 412' para restringir la abertura de las patas 405, 405' de forma que el depósito 422 queda retenido en el espacio interior 420. Las patas 405, 405' también pueden estar provistas de conectores de ajuste (no mostrados) en sus extremos inferiores 410, 410'.

La Figura 8 representa una sexta realización de un DIU 500 de acuerdo con la invención en la que se usan números de referencia similares precedidos de un 5 para representar las mismas características que en el sistema de las  
 25       Figuras 1 y 2.

En referencia a la Figura 8, el DIU 500 comprende un par de brazos flexibles 506', 506 unidos y conectados juntos en sus extremos inferiores 510. Cada brazo 506', 506 porta en su extremo superior 508 un armazón abierto 516, formado integralmente con el mismo. Se forma un ojo 512 en el extremo inferior 505 para la recepción de un hilo 514. Como se puede observar, un brazo 506 es más largo que el otro 506' y ambos son suficientemente flexibles de manera que se puedan plegar juntos para la inserción del DIU en un tubo de inserción, con lo que los armazones 516 se alinean sustancialmente entre sí con el tubo. Cada armazón 516 comprende un espacio interior 520 en el que  
 30       queda retenido un depósito 522 como en las reivindicaciones anteriores.

La Figura 9 muestra un elemento de inserción 600 para la introducción de cualquiera de los DIU 1, 100, 200, 300, 400 y 500. El elemento de inserción 600 comprende un tubo hueco 602 de pared delgada que tiene un diámetro externo de 3,9 mm y un diámetro interno de 3,3 mm aproximadamente. Un elemento de regla deslizable 604 está montado sobre el tubo 602 para ayudar al facultativo médico a colocar correctamente el dispositivo. El DIU 1 se encuentra inicialmente en una posición retraída dentro del elemento de inserción con los brazos 6 solo expuestos en un primer extremo 606 del elemento de inserción 600. El hilo 14 se extiende desde un segundo extremo 608 del elemento de inserción 600, donde el facultativo lo puede sujetar. La inserción del DIU tiene lugar de una forma por lo demás convencional y no se describe con más detalle en este documento. Los DIU de la presente invención también se pueden usar con otras disposiciones de inserción en las que el DIU se proporciona al final de una vara o soporte, en vez de en el interior de un elemento tubular. Además, aunque los brazos 6 del DIU se muestran plegados entorno al exterior del tubo elemento de inserción en la realización de la Figura 9, se debe entender que también pueden estar plegados juntos dentro del elemento de inserción.

Así, se ha descrito la invención con referencia a ciertas realizaciones descritas anteriormente. Se reconocerá que estas realizaciones son susceptibles a diversas modificaciones y formas alternativas bien conocidas por los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas. En particular, aunque todas las realizaciones se han presentado con brazos curvados que se extienden lateralmente, son posibles  
 45       otras formas que incluyen, pero no están limitadas a brazos rectos, ramificados o en bucle. De forma adicional o alternativa se pueden usar otras formas de elementos de retención para mantener el sistema dentro del útero. Por consiguiente, aunque se han descrito realizaciones específicas, éstas son solo ejemplos y no limitan el alcance de la invención.

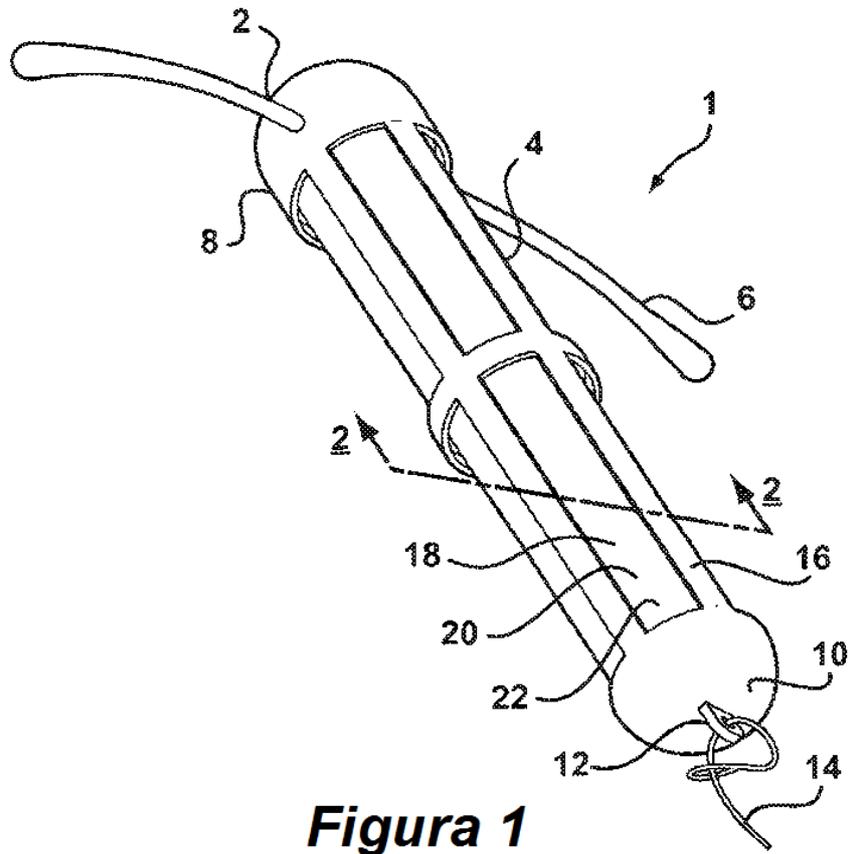
REIVINDICACIONES

1. Un sistema intrauterino (1) para la retención de un compuesto biológicamente activo dentro del útero de un mamífero hembra, comprendiendo el sistema:
- 5 un depósito (22) del compuesto que comprende un elemento generalmente en forma de varilla en, donde el depósito tiene una forma sustancialmente estable y no se desgasta durante su uso;
- 10 un armazón sustancialmente flexible (16) que define un espacio interior (20) para la recepción del depósito, en donde el armazón flexible y el elemento en forma de varilla interactúan para formar una estructura compuesta que tiene una mayor rigidez que el elemento en forma de varilla o el armazón solo; y
- uno o más elementos de retención (6) para retener el armazón dentro del útero, **caracterizado por que el depósito comprende un núcleo de matriz polimérica (24).**
2. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el armazón comprende una abertura (332) para permitir la introducción del depósito en el espacio interior y un elemento de cierre (330) para el cierre de la abertura.
3. El sistema de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el elemento de cierre comprende un tapón sustancialmente impermeable.
4. El sistema de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que el elemento de cierre está situado en un extremo anterior del armazón y un elemento de recuperación (14) está situado en un extremo posterior del armazón.
5. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el núcleo de matriz polimérica comprende un polímero de EVA que comprende más del 10 % de acetato de vinilo y el depósito tiene un diámetro de entre 1,0 mm y 3,0 mm, preferentemente entre 1,5 mm y 3,0 mm y una longitud de entre 20 mm y 45 mm, preferentemente de 30 mm aproximadamente.
6. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el depósito comprende una estructura para controlar la velocidad que comprende una membrana que rodea al depósito, que comprende preferentemente un polímero de EVA que tiene menos del 40 %, más preferentemente menos del 33 % y de manera más preferente menos del 28 % de acetato de vinilo.
7. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el depósito comprende un compuesto esteroide progestogénico seleccionado del grupo que consiste en acetato de nomegestrol (NOMAc), progesterona natural, levonorgestrel, etonogestrel, didrogesterona, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, caproato de gestonorona, demegestona, promegestona, nesterona, trimegestona, noretisterona (noretindrona), acetato de noretisterona, linestrenol, acetato de etinodiol, noretinodrel, norgestrel, norgestimato, gestodeno, dienogest y drospirenona.
8. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el armazón tiene una estructura abierta que permite el acceso a al menos el 50 %, preferentemente al menos el 60 % y más preferentemente a al menos el 70 % de una superficie del depósito.
9. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el depósito comprende dos superficies terminales y el armazón cubre las dos superficies terminales para impedir la liberación del compuesto de las mismas.
10. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el armazón comprende un vástago alargado (4) en el que está situado el espacio interior, y los elementos de retención comprenden brazos que se extienden lateralmente desde el vástago.
11. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un elemento de inserción (600) que comprende un tubo hueco (602) en el que se puede recibir el armazón.
12. El sistema de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el elemento de inserción tiene un diámetro externo inferior a 4,0 mm.
13. Un método para la formación de un sistema intrauterino de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el método:
- la formación de un armazón que tiene un espacio interior y una estructura abierta;
- el suministro de un depósito de un compuesto biológicamente activo, teniendo el depósito una forma sustancialmente estable y que no se desgasta durante su uso y que tiene una superficie externa provista de una estructura para controlar la velocidad, en donde el depósito se forma por coextrusión de un núcleo de matriz polimérica que contiene el compuesto y una membrana para controlar la velocidad; y

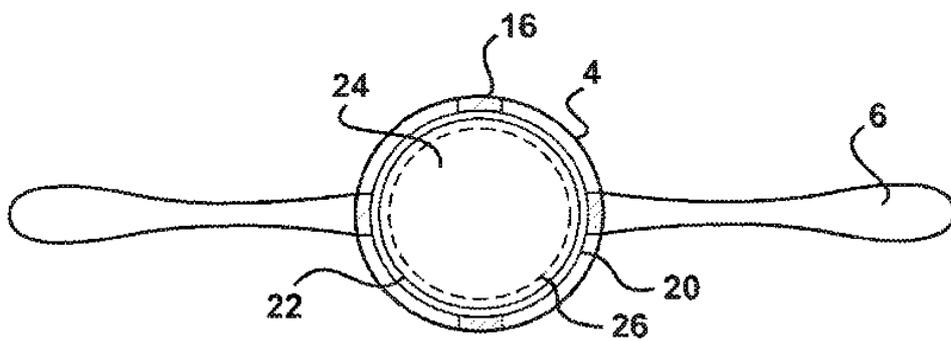
la inserción del depósito en el espacio interior de manera que una parte sustancial de la superficie externa queda expuesta a través de la estructura abierta.

5 14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende además cerrar una abertura en el armazón para impedir la extracción del depósito del espacio interior.

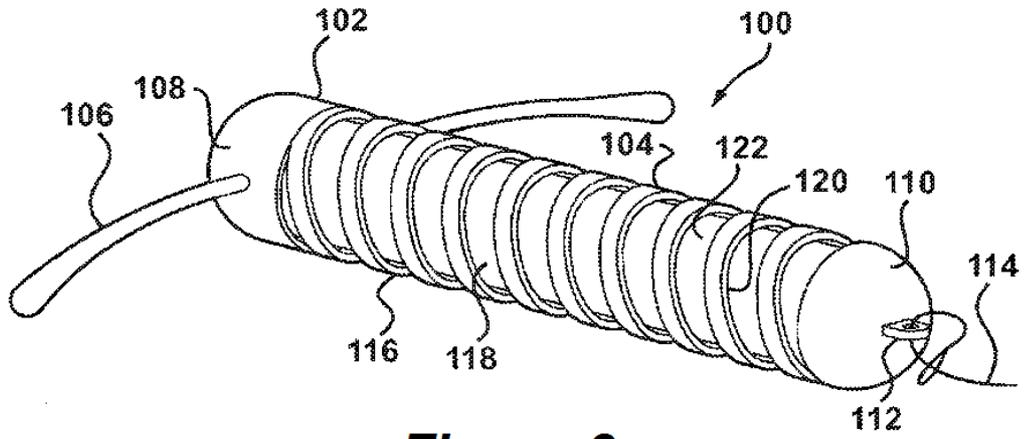
15. El método de acuerdo con las reivindicaciones 13 o 14, que comprende además unir un cierre al armazón para evitar la extracción del depósito.



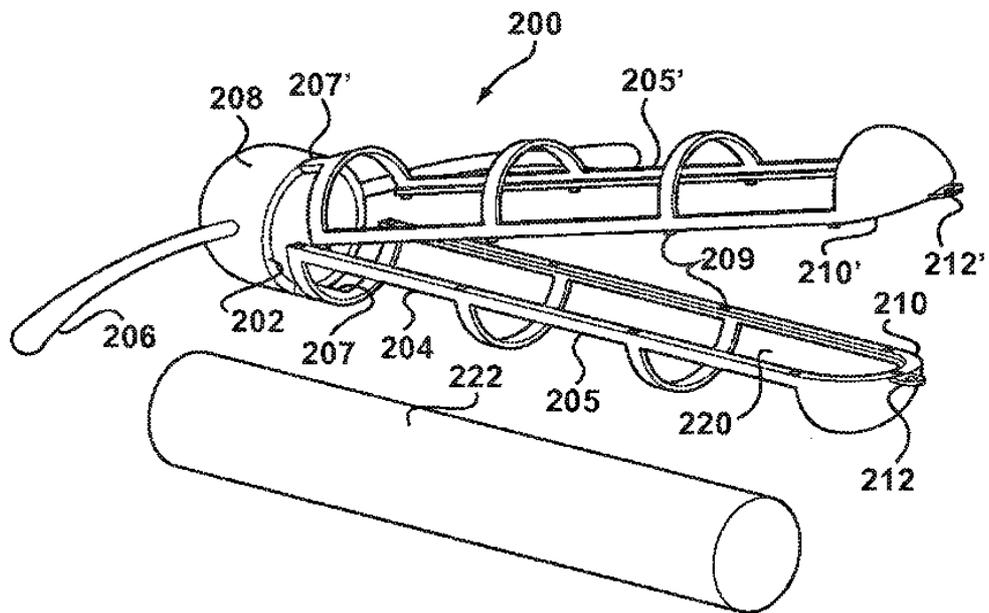
**Figura 1**



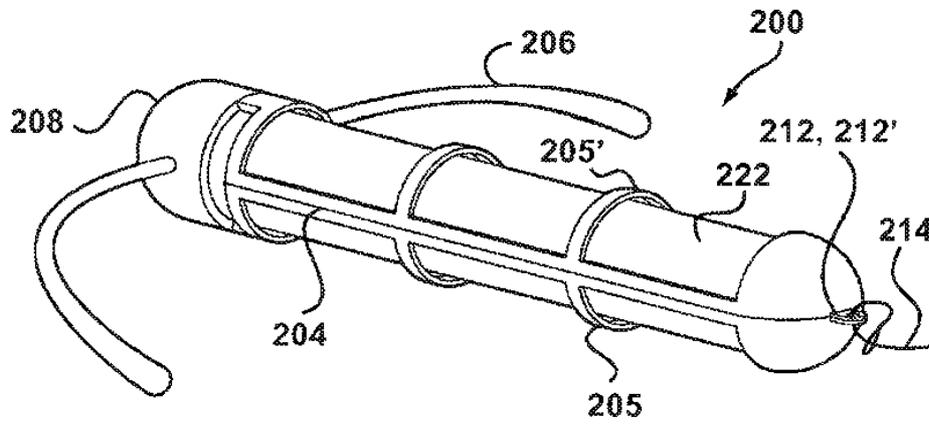
**Figura 2**



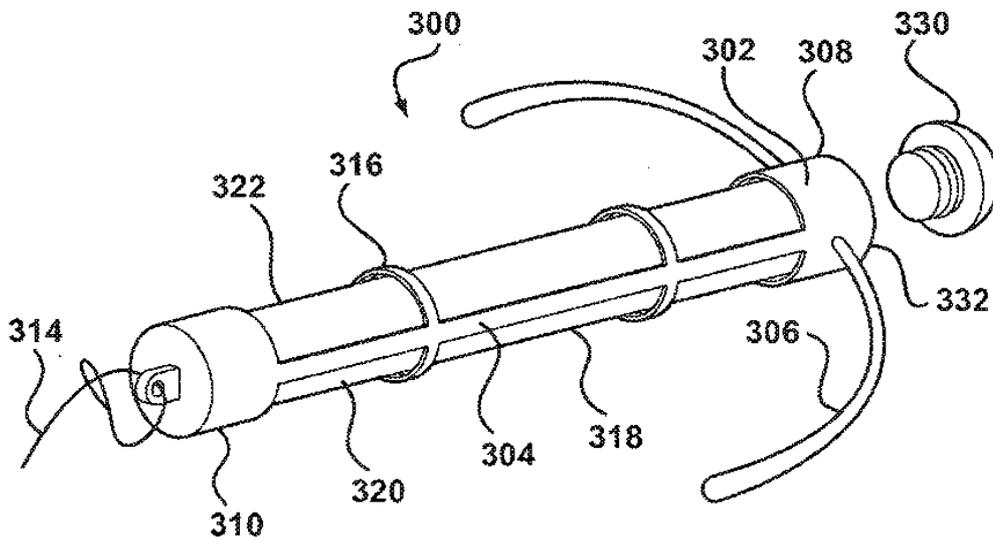
**Figura 3**



**Figura 4**



**Figura 5**



**Figura 6**

