

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 154**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)	A61K 31/195	(2006.01)
A61F 6/14	(2006.01)	A61K 31/569	(2006.01)
A61K 31/196	(2006.01)		
A61P 15/18	(2006.01)		
A61P 7/04	(2006.01)		
A61K 31/57	(2006.01)		
A61K 31/565	(2006.01)		
A61K 31/567	(2006.01)		
A61K 31/58	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2009 E 14193392 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2905014**

54 Título: **Un sistema de administración intrauterina para anticoncepción**

30 Prioridad:

03.07.2008 EP 08397516

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

20.06.2018

73 Titular/es:

**BAYER OY (100.0%)
Pansiontie 47
20210 Turku, FI**

72 Inventor/es:

**DUESTERBERG, BERND;
AHOLA, MANJA;
PIHLAJA, JYRKI;
LYYTIKÄINEN, HEIKKI;
JUKARAINEN, HARRI;
KLEEMOLA, SATU;
PARKATTI, TERO;
VALO, TUULA;
GRÖTICKE, INA;
LINDENTHAL, BERNHARD y
FUHRMANN, ULRIKE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 673 154 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

Un sistema de administración intrauterina para anticoncepción

La presente invención se refiere a un método de anticoncepción mejorado, para prevenir o suprimir las hemorragias endometriales irregulares y lograr una rápida inducción de la amenorrea mediante el uso de un sistema de administración intrauterina que comprende levonorgestrel para liberación controlada durante un período de tiempo prolongado y a un nivel terapéutico requerido para la anticoncepción, y una cantidad suficiente de una o más sustancias terapéuticamente activas capaces de suprimir la hemorragia endometrial irregular.

El sistema de administración intrauterina según la reivindicación 1, comprende una construcción de un cuerpo y al menos un reservorio que comprende un núcleo y una membrana que envuelve el núcleo, consistiendo el núcleo y la membrana esencialmente en una composición polimérica igual o diferente, en donde el levonorgestrel y la indometacina están en reservorios separados.

Antecedentes de la invención

Los trastornos hemorrágicos son uno de los problemas ginecológicos más frecuentes. Las causas de los trastornos hemorrágicos, y su frecuencia en particular, varían dependiendo de la edad de la mujer afectada. En la premenopausia y en la perimenopausia, las causas más frecuentes son cambios hormonales y también orgánicos en el útero tales como miomas, adenomiosis uterina o pólipos endometriales. Los defectos de coagulación causan un aumento del sangrado, especialmente en niñas y mujeres jóvenes, sin ninguna otra causa reconocible.

La hemorragia uterina disfuncional se puede tratar quirúrgicamente o médicamente. El tratamiento quirúrgico incluye la ablación endometrial de primera y segunda generación, y la histerectomía. El tratamiento médico, con la evitación de cirugía posiblemente innecesaria, es generalmente la primera opción de tratamiento empleada para tratar el sangrado excesivo y la única opción para quienes desean preservar su función reproductiva.

A pesar de la disponibilidad de una serie de fármacos, hay una falta general de una estrategia basada en la evidencia, una marcada variación en la práctica y una continua incertidumbre con respecto a la terapia más apropiada. Los efectos adversos y los problemas con el cumplimiento terapéutico también menoscaban el éxito del tratamiento médico.

Los fármacos utilizados en la terapia, administrados principalmente por vía oral, consisten en compuestos que reducen el sangrado menstrual tales como agentes antifibrinolíticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, progestágenos, combinaciones de estrógenos y progestágenos (anticonceptivos orales, por ejemplo), danazol, o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina.

Los activadores de plasminógeno son un grupo de enzimas que causan fibrinólisis (la disolución de los coágulos). Se ha encontrado un aumento en los niveles de activadores de plasminógeno en el endometrio de mujeres con sangrado menstrual abundante en comparación con aquellas que tienen una pérdida menstrual normal. Los inhibidores del activador de plasminógeno, es decir, los agentes antifibrinolíticos y especialmente el ácido tranexámico, se han usado por lo tanto como un tratamiento para el sangrado menstrual abundante (véase, por ejemplo, Tauber *et al.*, Am J Obstet Gynecol. 1981 Jun 1; 140 (3): 322-8, Wellington *et al.*, Drugs., 2003; 63 (13): 1417-33, Lethaby *et al.*, Cochrane Database Syst. Rev. 2000; (4): CD000249, Bongers *et al.*, Maturitas. 2004 Mar 15; 47 (3): 159-74). Ha habido reticencia a prescribir las altas dosis orales requeridas de ácido tranexámico debido a los posibles efectos secundarios del fármaco tales como un mayor riesgo de enfermedad trombogénica (trombosis venosa profunda). La terapia antifibrinolítica parece causar una mayor reducción en las medidas objetivas de sangrado menstrual abundante, pero no se asocia con un aumento de los efectos secundarios en comparación con el placebo u otras terapias médicas (los fármacos antiinflamatorios no esteroideos o AINEs, los progestágenos orales de fase lútea y el etamsilato).

El danazol es un esteroide sintético con actividad antiestrogénica y anti-progestagénica y propiedades androgénicas débiles. El danazol suprime los receptores de estrógeno y progesterona en el endometrio, lo que lleva a la atrofia endometrial (adelgazamiento del revestimiento del útero) y a la reducción de la pérdida menstrual y a la amenorrea en algunas mujeres. El danazol parece ser un tratamiento eficaz para el sangrado menstrual abundante en comparación con otros tratamientos médicos, aunque no está claro si es aceptable o no para las mujeres (véase, por ejemplo, Robins, Curr Womens Health Rep. 2001 Dec; 1 (3): 196-201, Beaumont *et al.*, Cochrane Database Syst Rev. 2002; (2): CD001017). El uso oral de danazol puede estar limitado por su perfil de efectos secundarios, su aceptabilidad para las mujeres y la necesidad de tratamiento continuo. El tratamiento con danazol produjo una duración más corta de la menstruación y más efectos adversos que los AINE, pero esto no pareció afectar a la aceptabilidad del tratamiento.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (los AINE) han demostrado ser útiles en el tratamiento de la menorragia. Los AINE reducen los niveles de prostaglandinas que son elevados en las mujeres con sangrado menstrual excesivo y también pueden tener un efecto beneficioso sobre la dismenorrea y los dolores de cabeza (véase, por ejemplo, Lethaby *et al.*, Cochrane Database Syst Rev. 2002; (1): CD000400). Además, se toman solo

durante la duración de la menstruación y son relativamente baratos. Como grupo, los AINE han demostrado ser menos eficaces que el ácido tranexámico o el danazol.

Además de su efecto anticonceptivo, las píldoras anticonceptivas orales combinadas pueden llevar también a reducciones sustanciales en la pérdida de sangre. Las píldoras para el control de la natalidad contienen formas sintéticas de estrógeno y progesterona, que previenen la ovulación y, por lo tanto, reducen la acumulación o engrosamiento endometrial. Como resultado, la mayoría de las usuarias de anticonceptivos orales tienen un sangrado menstrual más ligero o mínimo. Varios progestágenos sintéticos pueden equilibrar los efectos del estrógeno producido normalmente por el cuerpo y reducir el crecimiento endometrial. La hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) y la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o sus análogos también parece que reducen la pérdida de sangre menstrual (véase, por ejemplo, Higham, Br J Hosp Med. 1991 Jan; 45 (1): 19-21).

Se han realizado algunos esfuerzos para tratar las irregularidades del sangrado ginecológico utilizando la administración local, por ejemplo, de implantes intrauterinos y dispositivos intrauterinos.

Las patentes europeas EP 24779 y EP 24781 se refieren al uso de derivados de amidina o una mezcla de amidinas junto con un dispositivo intrauterino para producir un efecto antiproteolítico, antifibrinolítico y anticonceptivo a una tasa de 50 a 200 µg al día.

La solicitud de patente internacional WO 2006028431 se refiere a un implante intrauterino y a métodos de uso para crear fibrosis y producir amenorrea. En particular, el dispositivo se refiere a un implante intrauterino fácil de implementar que reduce o elimina de manera fácil y consistente el sangrado intrauterino anormal. Además, el dispositivo se usa también como un marcador uterino para visualizar el espesor del tejido endometrial y los posibles cambios. Los métodos de esta invención se refieren a enfoques terapéuticos y a la acción anticonceptiva adicional.

La solicitud de patente internacional WO 98/14169 se refiere a métodos y compuestos para el tratamiento de hemorragias uterinas anormales utilizando compuestos que bloquean la respuesta de las células estromales uterinas a factores de crecimiento angiogénicos al interferir con los propios factores de crecimiento o al inhibir o bloquear en el epitelio uterino o células estromales los receptores para estos factores de crecimiento. Los compuestos que bloquean la respuesta se introducen en el cuerpo de una paciente o sistémicamente o localmente en el útero, por ejemplo, a través de dispositivos intrauterinos medicados. Sin embargo, la solicitud no describe ningún ejemplo práctico de uso de estos dispositivos intrauterinos para introducir los compuestos.

La publicación CN 193113 A describe un dispositivo intrauterino anticonceptivo de material compuesto en donde los compuestos activos están incluidos como material particulado. Debido a esta estructura de compuesto particulado, se evitan las asperezas de la superficie de cobre causadas por la corrosión. La aspereza de la superficie de cobre se considera como una razón de los efectos secundarios no deseados de los DIU existentes con estructura de cobre sin recubrir. Además del cobre, este dispositivo puede contener también indometacina y un anticonceptivo hormonal esteroideo, tal como levonorgestrel.

Finalmente, se ha demostrado que el sistema intrauterino que libera levonorgestrel (SIU-LNG, por ejemplo, MIRENA, desarrollado por Bayer Schering Pharma Oy, Turku, Finlandia) es eficaz como tal en el tratamiento de las pérdidas de sangre menstrual abundantes (véase, por ejemplo, Luukkainen *et al.*, Contraception. 1995 Nov; 52 (5): 269-76; Andersson *et al.*, Br J. Obstet Gynaecol. 1990 Aug; 97 (8): 690-4; Moller *et al.*, Hum Reprod. 2005 May; 20 (5): 1410-7; Lethaby *et al.*, Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19; (4): CD002126 y Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD002126). Las propiedades del sistema intrauterino que libera levonorgestrel se exponen extensamente también en un artículo de revisión por Sitruk-Ware and Inki (Women's Health, 2005, 1(2) 171-182). El SIU-LNG es un anticonceptivo hormonal sistémico que proporciona un método eficaz para la anticoncepción y una reversibilidad completa, y tiene una excelente historia de tolerabilidad. La baja dosis de levonorgestrel liberada por el sistema asegura unos mínimos efectos adversos sistémicos relacionados con las hormonas, que disminuyen gradualmente después de los primeros meses de uso. También brinda a las usuarias beneficios de salud no anticonceptiva. La liberación local de levonorgestrel dentro de la cavidad endometrial produce una fuerte depresión del crecimiento endometrial porque el endometrio se vuelve insensible al estradiol ovárico. La depresión endometrial es la razón para una reducción en la duración y en la cantidad de sangrado menstrual y alivia la dismenorrea. Al reducir la pérdida de sangre menstrual, el SIU-LNG aumenta las reservas de hierro en el cuerpo y, por lo tanto, se puede usar para tratar eficazmente la menorragia. En muchas mujeres menorrágicas, el uso de estos sistemas intrauterinos (SIU) puede reemplazar a los métodos quirúrgicos más invasivos tales como la histerectomía o la resección endometrial.

Durante los primeros meses de uso de un sistema intrauterino, la irregularidad en el tipo de sangrado vaginal es el efecto secundario clínico más común. Las irregularidades pueden incluir un aumento en la pérdida de sangre menstrual en períodos cíclicos, una mayor duración de la hemorragia en los períodos, y sangrado y manchado intermenstruales. La patogenia de las alteraciones hemorrágicas en usuarias de SIU es multifactorial y se han sugerido diferentes etiologías para diferentes tipos de alteraciones hemorrágicas. El aumento local de la actividad fibrinolítica es la causa más aceptada para el aumento de pérdida de sangre menstrual. La distorsión de la vasculatura endometrial por la presencia de un sistema intrauterino se puede explicar por el efecto directo del dispositivo sobre los vasos superficiales, provocando abrasiones y erosiones con posible sangrado irregular y/o la

distorsión por presión del dispositivo, probablemente transmitida a través del tejido endometrial y que produce lesiones endoteliales con la formación de vasos sanguíneos frágiles y disfuncionales en la zona funcional del endometrio. La lesión del vaso provocará una hemorragia intersticial con la liberación de sangre con un perfil irregular a la cavidad uterina.

- 5 Un número importante de usuarias de los sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel (SIU-LNG) esperan no sólo protección anticonceptiva sino también menos problemas menstruales. Con los SIU-LNG, hay hemorragias no deseadas, particularmente durante los primeros seis a siete ciclos después de la inserción. La amenorrea completa se alcanza solo en parte de las usuarias incluso después del uso a largo plazo, y las usuarias a menudo informan de hemorragias ocasionales, que son irregulares y no predecibles. El sangrado irregular es una queja inicial común entre las usuarias y las hemorragias a largo plazo son a menudo una razón para suspender el uso del sistema. Por lo tanto, todavía existe la necesidad de un sistema de administración intrauterina, cuyo uso ofrezca un método mejorado y seguro de anticoncepción y la necesidad de suprimir el sangrado irregular y lograr una inducción rápida de la amenorrea.

Objetivo y sumario de la invención

- 15 El objetivo de la presente invención es proporcionar según la reivindicación 4, levonorgestrel e indometacina para uso en un método de anticoncepción y para prevenir o suprimir el sangrado irregular y lograr una inducción rápida de la amenorrea, en donde el levonorgestrel y la indometacina se liberan de un sistema de administración intrauterina según la reivindicación 1 durante un período de tiempo prolongado.

- 20 El sistema de administración intrauterina según la reivindicación 1, comprende una construcción de un cuerpo y al menos un reservorio que comprende un núcleo y una membrana que envuelve el núcleo, consistiendo el núcleo y la membrana esencialmente en una composición polimérica igual o diferente, en donde el levonorgestrel y la indometacina están en reservorios separados.

El objetivo de la invención es proporcionar además un sistema intrauterino anticonceptivo con mejoras clínicamente relevantes y un método para tratar las hemorragias intrauterinas indeseables.

- 25 El objetivo es particularmente proporcionar un sistema intrauterino que sea altamente satisfactorio para proporcionar un inicio más temprano de amenorrea fiamente estable y que tenga efectos secundarios o complicaciones relacionadas mínimos o ninguno.

- 30 En general, la presente invención contempla un sistema de administración intrauterina que proporciona un método que no solo mejora la acción antifertilidad del sistema, sino que también proporciona la reducción o eliminación del sangrado excesivo, tal como manchado o menorragia, durante un período de tiempo prolongado, así como también reduce las quejas menstruales, tales como la dismenorrea y los síntomas premenstruales. Evitar el sangrado menstrual no deseado siempre significa evitar también los síntomas asociados con el sangrado menstrual, tales como la dismenorrea y los síntomas premenstruales. Algunos de los compuestos propuestos pueden reducir también los problemas de hemorragia en mujeres con la enfermedad de van Willebrand.

- 35 Al utilizar el sistema de administración intrauterina, una acción antiproteolítica y una disminución de la actividad de la prostaglandina en el endometrio y/o en la pared muscular del útero pueden reducir el riesgo de expulsión.

- 40 La sustancia terapéuticamente activa capaz de prevenir o suprimir la hemorragia endometrial irregular se puede usar en dosis que son mucho más bajas en comparación con el tratamiento sistémico, pero sin perder su eficacia. Como se pueden suponer efectos sinérgicos entre el levonorgestrel y estos compuestos adicionales, es posible hacer reducciones adicionales de la dosis. Por lo tanto, el riesgo de efectos sistémicos no deseados sería extremadamente bajo. Un endometrio atrófico podría aumentar aún más la fiabilidad anticonceptiva.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un sistema de administración como se describe más adelante en las reivindicaciones independientes.

Breve descripción de las figuras

- 45 La invención se ilustra adicionalmente por las siguientes figuras que describen una estructura común en forma de T como un ejemplo de un sistema intrauterino y varias construcciones del reservorio según la invención.

La Figura 1 ilustra un sistema intrauterino que comprende un cuerpo (1) y un reservorio (2) que contiene el agente o agentes terapéuticamente activos.

- 50 La Figura 2 ilustra un sistema intrauterino que comprende un cuerpo (1), y dos reservorios (2 y 3) que están situados uno sobre el otro y separados por una membrana de separación o un anillo de metal (4)

La Figura 3 ilustra un sistema intrauterino que comprende un cuerpo (1) y dos reservorios (2 y 3) unidos a diferentes partes del cuerpo. El reservorio (2) se mantiene en la posición correcta por medios de sujeción (5a y 5b).

La Figura 4 ilustra un reservorio de un sistema intrauterino (2) que comprende un núcleo (6) que contiene una sustancia o sustancias terapéuticamente activas y envuelto por una membrana (7).

La Figura 5 ilustra un reservorio de un sistema intrauterino (2) que comprende dos segmentos de núcleo (6a y 6b) unidos uno sobre el otro, envueltos por una membrana (7).

5 La Figura 6 ilustra un reservorio de un sistema intrauterino (2) que comprende dos segmentos de núcleo (6a y 6b), envueltos por una membrana (7). Los segmentos están separados uno de otro por una membrana de separación (4).

La Figura 7 ilustra un reservorio de un sistema intrauterino (2) que comprende dos segmentos de núcleo (6a y 6b), envueltos por una membrana (7). Los segmentos están separados uno de otro por un segmento de placebo inerte (8).

10 La Figura 8 ilustra una sección transversal de un conjunto en el que dos reservorios (2 y 3) están colocados uno dentro del otro, estando el conjunto envuelto por una membrana (7).

Descripción detallada

15 El objetivo de la presente invención es proporcionar un método para anticoncepción y para prevenir o suprimir la hemorragia endometrial irregular y lograr una inducción rápida de la amenorrea mediante el uso de un sistema de administración intrauterina que comprende levonorgestrel para la liberación controlada durante un período de tiempo prolongado y a un nivel requerido para la anticoncepción, y una cantidad suficiente de indometacina como sustancia terapéuticamente activa capaz de suprimir el sangrado endometrial irregular.

20 Según una realización de la invención, el sistema de administración intrauterina comprende una construcción de un cuerpo y al menos un reservorio que comprende un núcleo y opcionalmente una membrana que envuelve el núcleo, consistiendo dicho núcleo y dicha membrana esencialmente en una composición polimérica igual o diferente, en donde al menos un reservorio comprende levonorgestrel y un reservorio comprende indometacina como una sustancia o sustancias terapéuticamente activas capaces de suprimir el sangrado endometrial irregular. El sistema de administración intrauterina tiene un diseño sin complicaciones y se puede preparar por un procedimiento de fabricación económicamente interesante.

25 Según una realización adicional, el sistema de administración intrauterina consiste en una construcción de un cuerpo y al menos dos reservorios que comprenden un núcleo y opcionalmente una membrana que envuelve el núcleo, consistiendo dicho núcleo y dicha membrana esencialmente en una composición polimérica igual o diferente, en donde un reservorio comprende levonorgestrel y el otro reservorio comprende indometacina como una sustancia o sustancias terapéuticamente activas capaces de suprimir el sangrado endometrial irregular.

30 El núcleo comprende esencialmente una composición polimérica, es decir, el núcleo es una matriz polimérica en la que la sustancia o sustancias terapéuticamente activas están dispersas. Las composiciones poliméricas se seleccionan según las velocidades de liberación deseadas. Las velocidades de liberación se pueden controlar por la membrana o por la membrana junto con el núcleo, pero la velocidad de liberación también se puede controlar por el núcleo solo. Por lo tanto, incluso cuando pueda ser dañada la membrana que regula principalmente la liberación de
35 la sustancia terapéuticamente activa, la sustancia o sustancias no se liberarán de una manera completamente incontrolada, lo que causaría efectos secundarios al paciente.

La composición polimérica del núcleo y/o de la membrana se puede elegir de modo que el sistema intrauterino libere una cantidad predeterminada suficiente tanto de levonorgestrel como de indometacina como una sustancia terapéuticamente activa capaz de suprimir y/o de prevenir la hemorragia endometrial irregular.

40 Según la realización en la que el sistema de administración consiste en dos reservorios, dichos reservorios pueden estar colocados por separado en el cuerpo del sistema intrauterino. También pueden estar colocados uno dentro del otro o uno sobre el otro, en cuyo caso pueden estar unidos cerca uno del otro o pueden estar separados uno de otro por una membrana de separación o por un compartimento de placebo inerte.

45 Una ventaja de utilizar una membrana de separación o un segmento de placebo inerte para separar los reservorios o segmentos de núcleo uno de otro es, que las velocidades de liberación son más fácilmente controlables puesto que no hay o hay solamente una mínima interacción entre las sustancias activas. El material y el espesor de una membrana de separación o de un segmento de placebo dependen de la capacidad del material para evitar la permeación de las sustancias activas. Lo ideal es que la membrana de separación o el segmento de placebo evite por completo la mezcla de las sustancias activas, que de otro modo podría alterar el perfil de liberación. Cualquier
50 combinación de estructura es naturalmente posible y está dentro del alcance de la invención.

La membrana puede cubrir todo el reservorio o cubrir solo una parte del sistema, por ejemplo, un segmento del núcleo, por lo que el grado de extensión puede variar dependiendo de una serie de factores, por ejemplo, tales como la elección de los materiales y la elección de las sustancias activas. La composición polimérica utilizada en la membrana es tal que permite las velocidades de liberación constante predeterminadas de los agentes
55 terapéuticamente activos. El espesor de la membrana depende de los materiales y de las sustancias activas

utilizadas, así como de los perfiles de liberación deseados, pero en general el espesor es menor que el espesor del miembro del núcleo.

La membrana puede consistir en más de una capa. Cada capa tiene un cierto espesor, y el espesor de las capas puede ser el mismo o diferente. La combinación de diferentes capas de membrana ya sea en espesor o en material o en ambos, da una posibilidad adicional para controlar las velocidades de liberación de los agentes activos.

Las composiciones poliméricas, concretamente las composiciones poliméricas del núcleo, de la membrana y de la posible membrana de separación o del segmento inerte de placebo, pueden ser iguales o diferentes y pueden representar un único polímero, o la composición polimérica puede estar compuesta por dos o más polímeros.

En principio, se divulga cualquier polímero, ya sea biodegradable o no biodegradable, siempre que sea biocompatible. Como se conoce en la técnica, la cinética de liberación de un agente terapéuticamente activo a partir de un sistema de administración basado en un polímero depende del peso molecular, la solubilidad, la difusividad y la carga del agente terapéuticamente activo, así como de las características del polímero, del porcentaje de la carga del agente terapéuticamente activo, de la distancia por la que el agente terapéuticamente activo se debe difundir a través del cuerpo del dispositivo para alcanzar su superficie y de las características de cualquier matriz o membrana.

Los polisiloxanos, en particular el poli(dimetil siloxano) (PDMS), son muy adecuados para uso como membrana o matriz que regula la velocidad de permeación de los fármacos. Los polisiloxanos son fisiológicamente inertes, y un amplio grupo de sustancias terapéuticamente activas son capaces de penetrar las membranas de polisiloxano, que también tienen las propiedades de resistencia requeridas. La velocidad de permeación de las sustancias terapéuticamente activas se puede ajustar a un nivel deseado modificando el material polimérico de una manera adecuada, p. ej. ajustando las propiedades hidrófilas o hidrófobas del material. Por ejemplo, se sabe por las publicaciones científicas que la adición de grupos de poli(óxido de etileno) o grupos de trifluoropropilo a un polímero de PDMS cambia la velocidad de permeación de las sustancias terapéuticamente activas.

Se divulgan también copolímeros de dimetilsiloxanos y metilvinilsiloxanos, copolímeros de etileno/acetato de vinilo (EVA), polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, polímeros de ácido acrílico, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, politetrafluoroetileno (PTFE), poliuretanos, poliuretanos termoplásticos y elastómeros de poliuretano, polibutadieno, poliisopreno, poli(metacrilato), polimetilmetacrilato, copolímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno, poli(metacrilato de hidroxietilo) (pHEMA), cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, poliéteres, poliacrilo-nitrilos, polietilenglicoles, polimetilpenteno, polibutadieno, polihidroxi alcanosatos, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), polianhidridos, poliortoésteres, polímeros hidrófilos tales como los hidrogeles hidrófilos, alcohol polivinílico reticulado, caucho de neopreno, caucho de butilo, organopolisiloxanos terminados en hidroxilo del tipo de vulcanización a temperatura ambiente que se endurecen a elastómeros a temperatura ambiente después de la adición de agentes de reticulación en presencia de catalizadores de curado, composiciones de dimetilpolisiloxano de uno o dos componentes curadas por hidrosililación a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, así como mezclas de las mismas. También es claro para un experto en el campo que los materiales adecuados pueden estar compuestos por los copolímeros de los homopolímeros mencionados anteriormente.

La integridad estructural del material se puede mejorar por la adición de un material particulado tal como sílice o tierra de diatomeas. Los elastómeros también se pueden mezclar con otros aditivos para ajustar las propiedades hidrófilas o hidrófobas del elastómero, mientras se tiene en cuenta que todos los aditivos deben ser biocompatibles e inofensivos para el paciente. El núcleo o la membrana pueden comprender también material adicional para ajustar además la velocidad de liberación de una o varias de las sustancias terapéuticas, por ejemplo, agentes formadores de complejos tales como derivados de ciclodextrina para ajustar la salida inicial de golpe de la sustancia al nivel aceptado o deseado. También se pueden añadir sustancias auxiliares, por ejemplo, tales como tensioactivos, agentes antiespumantes, solubilizantes o retardadores de la absorción, o una mezcla de cualquiera de dos o más de tales sustancias, para impartir las propiedades físicas deseadas al cuerpo del sistema de administración. .

Según una realización, el núcleo y la membrana están hechos de una composición de elastómero basada en siloxano que comprende al menos un elastómero y posiblemente un polímero no reticulado.

El término "composición de elastómero" puede representar un solo elastómero, cuya deformación causada por la tensión es reversible de modo que la forma del elastómero se recupera hasta un cierto nivel después de la tensión. La composición de elastómero también puede estar compuesta de dos o más elastómeros mezclados uno con otro.

El término "elastómero basado en siloxano" se debe entender que cubre elastómeros hechos de poli(siloxanos disustituidos) donde los sustituyentes son principalmente alquilo inferior, preferiblemente grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o grupos fenilo, en donde dicho alquilo o fenilo puede ser sustituido o no sustituido. Un polímero de este tipo ampliamente utilizado y preferido es el poli(dimetilsiloxano) (PDMS).

La composición de elastómero se selecciona del grupo que consiste en

- una composición elastomérica que comprende poli(dimetilsiloxano) (PDMS),

- una composición elastomérica que comprende un elastómero basado en siloxano que comprende grupos 3,3,3-trifluoropropilo unidos a los átomos de silicio de las unidades de siloxano,
- una composición elastomérica que comprende grupos poli(óxido de alquileno), estando dichos grupos poli(óxido de alquileno) presentes como injertos o bloques terminados en alcoxi unidos a las unidades de polisiloxano por enlaces de silicio-carbono o como una mezcla de estas formas, y
- una combinación de al menos dos de ellas.

5
10 Según una realización preferida de la invención, en el elastómero basado en siloxano de 1 a aproximadamente 50 % de los sustituyentes unidos a los átomos de silicio de las unidades de siloxano son grupos 3,3,3-trifluoropropilo. El porcentaje de los sustituyentes que son grupos 3,3,3-trifluoropropilo puede ser, por ejemplo, 5-40 %, 10-35 %, 1-29 % o 15-49,5 %. El término "aproximadamente 50 %" significa que el grado de sustitución con 3,3,3-trifluoropropilo es de hecho algo inferior al 50 %, porque el polímero debe contener una cierta cantidad (aproximadamente 0,15 % de los sustituyentes) de grupos reticulables tales como vinilo o grupos terminados en vinilo.

15 Según otra realización preferida de la invención, el elastómero a base de siloxano comprende grupos poli(óxido de alquileno) de manera que los grupos poli(óxido de alquileno) están presentes en dicho elastómero como injertos de unidades de polisiloxano terminados en alcoxi o como bloques, estando ligados dichos injertos o bloques a las unidades de polisiloxano por enlaces de silicio-carbono. Preferiblemente, los grupos poli(óxido de alquileno) mencionados anteriormente son grupos poli(óxido de etileno) (PEO).

Los métodos para la preparación de polímeros adecuados se dan, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacional WO 00/00550, WO 00/29464 y WO 99/10412 (cada una asignada a Leiras Oy).

20 El agente terapéuticamente activo

El compuesto progestágeno es el levonorgestrel.

La sustancia terapéuticamente activa que se puede usar conjuntamente con la invención para evitar o suprimir la hemorragia endometrial es la indometacina.

25 La liberación de levonorgestrel debería durar preferiblemente de uno a diez años, o de uno a cinco años, o preferiblemente de tres a cinco años, y la liberación de fármacos adicionales debería durar al menos desde una semana hasta el máximo de cinco años, o de una semana a un año, o preferiblemente de una semana a seis meses.

30 La cantidad de las sustancias terapéuticamente activas incorporadas en el sistema de administración, tanto de levonorgestrel como de indometacina, varía dependiendo del agente terapéuticamente activo particular y del tiempo durante el cual se espera que el sistema intrauterino proporcione la terapia. No existe un límite superior crítico sobre la cantidad de agente terapéuticamente activo incorporado en el dispositivo ya que, dependiendo de la construcción del cuerpo seleccionado, el tamaño, la forma y el número de reservorios para administrar las dosis pueden ser variadas y modificadas. El límite inferior depende de la eficacia del agente terapéuticamente activo y del tiempo de liberación esperado.

35 El sistema de administración según la invención proporciona suficientes cantidades y velocidades de liberación de dichos compuestos terapéuticamente activos para uso en la anticoncepción y/o en la terapia hormonal y para suprimir o prevenir el sangrado endometrial. Por estas cantidades y velocidades de liberación suficientes se entiende que, durante todo el período de liberación necesario, en cada punto en el tiempo se libera una cantidad eficaz segura y suficiente de los compuestos. En particular, el perfil de liberación del levonorgestrel puede no ser demasiado excesivo. La liberación media requerida depende del uso. En una realización adicional más para uso en la anticoncepción, la liberación media también puede no ser demasiado baja. Una persona experta en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad de agente terapéuticamente activo necesaria para cada aplicación específica del sistema de administración.

45 Las dosis terapéuticas de indometacina se deben adaptar debido a sus actividades locales en el endometrio. Dosis significativamente más bajas que las necesarias para la aplicación sistémica son suficientes si se liberan por el sistema intrauterino. Estas dosis más bajas deben estar en el intervalo de equivalencia farmacológica con las dosis totales de 4-6 g de ácido tranexámico administradas por vía oral diariamente.

50 Preferiblemente, la cantidad de levonorgestrel, así como la cantidad de indometacina capaz de prevenir o suprimir la hemorragia endometrial varían de casi cero a 60 % en peso, cuando se mezcla en la matriz del núcleo, estando la cantidad preferida entre 5-50 % en peso. Otros intervalos posibles de la cantidad del agente terapéuticamente activo son 0,5-60 % en peso, 5-55 % en peso, 10-50 % en peso, 25-60 % en peso, 40-50 % en peso y 5-40 % en peso.

Fabricación de sistemas de administración intrauterina

La forma y el tamaño del sistema de administración expuesto en esta solicitud pueden ser elegidos por los expertos en la técnica dentro de las dimensiones de la cavidad uterina. También es evidente que los sistemas según la invención se pueden destinar para aplicación a los seres humanos, así como a los mamíferos animales.

Un sistema de administración intrauterina comprende preferiblemente un cuerpo que forma la estructura del sistema y un reservorio o reservorios que contienen sustancias terapéuticamente activas unidas al cuerpo. Un sistema intrauterino usado comúnmente es un objeto en forma de T fabricado de cualquier material biocompatible y que consiste en un miembro alargado que tiene en un extremo un miembro transversal que comprende dos brazos, formando el miembro alargado y el miembro transversal una pieza sustancialmente en forma de T cuando el sistema se coloca en el útero. El reservorio o reservorios medicados se pueden unir al miembro alargado, al miembro o miembros transversales, o tanto al miembro alargado como al miembro o miembros transversales. El cuerpo del sistema intrauterino puede tener naturalmente otras formas diferentes, por ejemplo, formas curvadas continuas, como forma circular, angular, ovalada, forma de escudo o poligonal, siempre que su forma y tamaño se ajusten al tamaño y geometría de la cavidad endometrial.

La fabricación de estos sistemas se expone a continuación, aunque es bien conocida en la técnica.

El cuerpo y el reservorio o reservorios se pueden fabricar simultáneamente o por separado, seguido de su ensamblaje. El cuerpo se puede fabricar preferiblemente mediante moldeo por inyección o compresión. Los núcleos que contienen fármaco se pueden fabricar mezclando la sustancia o sustancias terapéuticamente activas dentro del material de la matriz del núcleo, por ejemplo, tal como polidimetilsiloxano (PDMS) o los componentes que forman la composición polimérica como se ha definido antes y procesar a la forma deseada mediante moldeo, fundición, extrusión, o por cualquier otro método apropiado conocido en la técnica.

La capa de membrana, si la hubiera, se puede aplicar sobre el núcleo de acuerdo con métodos conocidos tales como utilizando métodos de moldeo por extrusión o inyección, pulverización o inmersión. Como alternativa, el tubo de membrana prefabricado se puede expandir mecánicamente, por ejemplo, con un dispositivo adecuado o utilizando, por ejemplo, gas a presión, tal como aire, o hinchándolo en un disolvente adecuado, tal como ciclohexano, diglima, isopropanol, o en una mezcla de disolventes, donde después el tubo de membrana hinchado se monta sobre el núcleo. Cuando se evapora el disolvente, la membrana se tensa sobre el núcleo.

El reservorio se puede fijar sobre la estructura utilizando diferentes métodos. La estructura puede comprender, por ejemplo, una extensión alargada en forma de un eje, núcleo, varilla o pasador o similar, de metal o de polímero, en un punto adecuado sobre el que se ensambla el reservorio hueco similar a un tubo, preferiblemente aumentando primero el diámetro del tubo de reservorio hasta cierto punto, por ejemplo, mediante presión o hinchamiento del disolvente, y después deslizando simplemente el reservorio sobre la extensión o insertando la extensión en el reservorio hueco. También es posible ensamblar primero el núcleo tubular hueco sobre el cuerpo y después ensamblar la membrana sobre el núcleo. Otros métodos para unir el reservorio a la estructura incluyen, por ejemplo, técnicas conocidas de soldadura, uso de un adhesivo, o el uso de insertos, clips, conectores, adaptadores, medios del tipo de alfileres o pinzas especiales o similares, de metal o de polímero.

Si es necesario, un extremo o cada uno de los extremos de los reservorios así obtenidos se pueden sellar utilizando técnicas conocidas, por ejemplo, aplicando una gota de un adhesivo o cola de silicona.

El sistema de administración también se puede fabricar recubriendo el cuerpo con el material del núcleo que contiene el fármaco usando tecnología conocida, por ejemplo, tal como inmersión, pulverización, moldeo por inyección y similares. Según la realización en la que los reservorios están dentro uno del otro, el sistema de administración se puede fabricar, por ejemplo, recubriendo el cuerpo primero con una capa de polímero que contiene progestágeno seguido opcionalmente de una capa de membrana, y después recubriendo el sistema con una capa de polímero que comprende una sustancia terapéuticamente activa capaz de prevenir o suprimir el sangrado endometrial, y si es necesario, seguido de una capa de membrana externa.

Los reservorios, cuyos núcleos consisten en varias partes o segmentos, también se pueden preparar, por ejemplo, utilizando un método de coextrusión descrito en la patente finlandesa FI 97947. Una sustancia terapéuticamente activa se mezcla dentro de la composición polimérica de la matriz del núcleo, y se procesa en la forma y tamaño deseados utilizando métodos de extrusión conocidos. La capa de membrana se puede aplicar entonces sobre los núcleos prefabricados alimentando cada uno de los segmentos del núcleo a la extrusora seguido de otro segmento sin ningún ingrediente activo o dejando un espacio vacío lleno de aire entre los segmentos, el cual durante el proceso de extrusión se llenará con el material de membrana para formar una membrana de separación.

El cuerpo del sistema puede comprender además medios específicos de bloqueo para mantener los núcleos o los reservorios en su lugar durante la etapa de inserción, durante el uso del dispositivo o durante la extracción del dispositivo. Para mejorar la visualización y la detección del sistema intrauterino, por ejemplo en un examen por rayos X o por ultrasonidos, el sistema puede comprender clips, anillos o mangas metálicos inertes en el cuerpo o en el reservorio, o un recubrimiento de metal inerte en al menos parte del cuerpo, o polvo metálico, partículas metálicas o agentes de contraste de rayos X mezclados con las materias primas del cuerpo, de la matriz del núcleo o de la membrana del sistema durante la etapa de composición, o el anclaje de un bucle metálico al cuerpo de un SIU.

El sistema de administración según la invención se puede fabricar en cualquier tamaño según se requiera, dependiendo del tamaño exacto del mamífero y de la aplicación particular. En la práctica, las dimensiones del sistema de administración deben ser cercanas al tamaño de la cavidad uterina. Para una mujer, la longitud del

cuerpo del SIU es normalmente del orden de 20 a 40 mm de longitud, preferiblemente de 25 a 38 mm y la anchura del cuerpo es del orden de 20 a 32 mm que corresponde generalmente al ancho de la porción del fondo uterino de la cavidad endometrial. El diámetro de la sección transversal del miembro del cuerpo es del orden de 1 a 4 mm, preferiblemente de 1,5 a 3 mm.

- 5 Las longitudes de los núcleos del sistema de administración de fármacos se eligen para proporcionar el rendimiento requerido. Las relaciones de las longitudes del núcleo dependerán de la aplicación terapéutica particular, incluyendo la relación deseada y las dosis de cada fármaco a administrar. La longitud del reservorio, así como la de un segmento de núcleo puede ser, por ejemplo, de 1 a 35 mm. La longitud de un segmento de placebo que separa los reservorios o segmentos del núcleo puede variar generalmente entre 1-5 mm y depende de la naturaleza del material y de su capacidad para evitar la permeación de los materiales activos.

- 10 El espesor de una membrana de separación puede ser de aproximadamente 0,2 a 5 mm. El espesor, es decir, el diámetro exterior del núcleo o segmento del núcleo puede ser de 0,1 a 5,0 mm, y preferiblemente de 0,2 a 3,5 mm. El espesor de la membrana que envuelve el núcleo o segmento del núcleo es de 0,1 a 1,0 mm, preferiblemente de 0,2 a 0,6 mm.

- 15 Parte experimental

Se describe:

Ejemplo de referencia 1

Preparación del núcleo

- 20 Se mezclaron 45 partes en peso de levonorgestrel, 10 partes en peso de ácido tranexámico y 50 partes en peso de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) y 1,2 partes en peso de pasta de diclorobenzoilperóxido-polidimetilsiloxano (50 % de peróxido de diclorobenzoilo) con un molino de 2 rodillos. Se extruyó la mezcla a una forma tubular con un espesor de pared de 0,8 mm y un diámetro exterior de 2,8 mm y se curó por calor a +150 °C durante 15 minutos, durante los cuales tuvo lugar la reticulación. El núcleo reticulado se cortó con una longitud de 24 mm.

Preparación del sistema de administración

- 25 Se hinchó el núcleo en ciclohexano y se apretó sobre el cuerpo del SIU. Se dejó evaporar el ciclohexano.

Ejemplo de referencia 2

Preparación del núcleo

- 30 Se mezclaron 50 partes en peso de levonorgestrel, 50 partes en peso de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) y 1,2 partes en peso de pasta de diclorobenzoilperóxido-polidimetilsiloxano (50 % de peróxido de diclorobenzoilo) con un molino de 2 rodillos. Se extruyó la mezcla a una forma tubular con un espesor de pared de 0,8 mm y un diámetro exterior de 2,8 mm y se curó con calor a +150 °C durante 15 minutos, durante los cuales tuvo lugar la reticulación. El núcleo reticulado se cortó con una longitud de 15 mm.

El segundo núcleo se preparó de una manera similar utilizando 10 partes en peso de danazol en lugar de levonorgestrel. El núcleo reticulado se cortó con una longitud de 8 mm.

- 35 Preparación de la membrana

- 40 Se mezclaron 99 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) relleno de sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de reacción) y 0,03 partes de inhibidor (etinilciclohexanol) y aproximadamente 0,6 partes de reticulante poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de 2 rodillos Basándose en el método descrito en el documento FI 97947, se coextruyó el material de membrana a una forma tubular insertando simultáneamente los dos núcleos preparados anteriormente a través de la boquilla interna en la matriz dejando un espacio vacío entre los núcleos para ser relleno con material de membrana. El espesor de la pared de la membrana fue de 0,23 mm. El espesor de la membrana de separación formada entre los núcleos fue de 1,8 mm.

Ejemplo de referencia 3

Preparación del núcleo

- 45 Se mezclaron 54 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) comercial, 45,5 partes en peso de levonorgestrel, 0,4 partes de reticulante poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano), 0,02 partes de inhibidor etinilciclohexanol y 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de reacción) en vinil-metil-siloxano en un molino de amasado. Se extruyó la mezcla a una forma tubular con un espesor de pared de 0,7 mm y se curó con calor a + 115 °C durante 30 minutos y se enfrió.

El segundo núcleo se preparó de una manera similar utilizando 79,5 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmethylsiloxano) comercial y en lugar de levonorgestrel 20 partes en peso de ácido mefenámico.

Preparación de la membrana

- 5 Se mezclaron 9 partes de copolímero multibloque poli(óxido de etileno)-b-poli(dimetilsiloxano) (PEO-b-PDMS) terminado en α,ω -divinil éter, 89 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmethylsiloxano) relleno de sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de reacción), 0,03 partes de inhibidor (etinilciclohexanol) y aproximadamente 2 partes de reticulante poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de dos rodillos. Se extruyó la mezcla a una forma tubular con un espesor de pared de 0,2 mm y se curó con calor.

Preparación del sistema de administración

- 10 Se hinchó la membrana en isopropanol y se apretó sobre ambos núcleos. Se dejó evaporar el isopropanol. El reservorio que contiene levonorgestrel se cortó a la longitud de 22 mm y el reservorio que contiene ácido mefenámico a la longitud de 4 mm. A continuación, los reservorios tubulares se hincharon en ciclohexano y se ensamblaron en el vástago vertical de un cuerpo en forma de T separando los reservorios uno de otro mediante un anillo de plata que tenía esencialmente el diámetro interior del vástago vertical y el diámetro exterior justo ligeramente más pequeño que el diámetro exterior de los reservorios. Se dejó evaporar nuevamente el ciclohexano.
- 15

Ejemplo de referencia 4

Preparación del núcleo

- 20 Se mezclaron 29 partes de PEO-b-PDMS, 29 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmethylsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de reacción), 0,02 partes de inhibidor (etinilciclohexanol) y aproximadamente 2,4 partes de reticulante poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de dos rodillos y se añadieron 39 partes de levonorgestrel. Se extruyó la mezcla a una forma tubular con un espesor de pared de 0,8 mm y un diámetro exterior de 2,8 mm y se curó con calor a +150 °C durante 15 minutos, durante los cuales tuvo lugar la reticulación. El núcleo reticulado se cortó con una longitud de 12 mm.

- 25 El segundo núcleo se preparó de una manera similar usando 20 partes en peso de ácido mefenámico en lugar de levonorgestrel. El núcleo reticulado se cortó con una longitud de 10 mm. El tercer núcleo, un segmento de placebo, se preparó con un método similar, pero sin añadir ninguna sustancia activa. El núcleo reticulado se cortó con una longitud de 3 mm.

Preparación de la membrana

- 30 Se mezclaron 9 partes de PEO-b-PDMS, 89 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmethylsiloxano) relleno de sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de reacción), 0,03 partes de inhibidor (etinilciclohexanol) y aproximadamente 2 partes de reticulante poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de dos rodillos. El material de la membrana se extruyó con recubrimiento sobre los tres núcleos preparados anteriormente insertándolos sucesivamente a través de la boquilla interna (en el orden de núcleo de levonorgestrel, placebo, núcleo de ácido mefenámico) en la matriz. El espesor de la pared formada de la membrana era de 0,22 mm.

- 35 Ejemplo de referencia 5

Preparación del núcleo

- 40 Se mezclaron 24 partes de PEO-b-PDMS, 24 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmethylsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (de la especie de reacción), 0,02 partes de inhibidor (etinilciclohexanol) y aproximadamente 2,4 partes de reticulante poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de dos rodillos y se añadieron 35 partes de levonorgestrel y 14,5 partes de ácido mefenámico. Se extruyó la mezcla a una forma tubular con un espesor de pared de 0,8 mm y un diámetro exterior de 2,8 mm y se curó con calor a +150 °C durante 15 minutos, durante los cuales tuvo lugar la reticulación. El núcleo reticulado se cortó con una longitud de 24 mm.

Preparación de la membrana

- 45 Se mezclaron 100 partes en peso de poli(trifluoropropilmetilsiloxano-co-vinilmethylsiloxano) relleno de sílice, en el que el contenido de unidades de trifluoropropil-methylsiloxano era de 99 % en moles; es decir, el grado de sustitución de trifluoropropilo era de 49,5 %, y 1,2 partes en peso de pasta de diclorobenzoiiperóxido-polidimetilsiloxano (50 % de peróxido de diclorobenzoiilo) con un molino de 2 rodillos. Se extruyó la mezcla en forma tubular con un espesor de pared de 0,22 mm y se curó con calor.

Preparación del sistema de administración

- 50 Se hinchó la membrana en isopropanol y se apretó sobre el núcleo. Se dejó evaporar el disolvente. A continuación, el reservorio tubular se hinchó con ciclohexano y se montó en un cuerpo de SIU en forma de T. Nuevamente se dejó evaporar el ciclohexano. Los extremos del reservorio se sellaron usando pegamento de silicona.

Preparación del sistema de administración, ejemplos 2 y 4

El reservorio de núcleo-membrana se hinchó en ciclohexano y el vástago del cuerpo se insertó en el reservorio hueco. Nuevamente se dejó evaporar el ciclohexano.

Prueba de liberación de fármacos

5 La velocidad de liberación del fármaco desde el implante se midió *in vitro* como sigue:

10 Los sistemas de administración intrauterina se unieron a un soporte de acero inoxidable en posición vertical y los soportes con los dispositivos se colocaron en frascos de vidrio que contenían 250 ml de un medio de disolución. Los frascos de vidrio se agitaron en un baño de agua con agitación a 100 rpm a 37 °C. Se retiró el medio de disolución y se reemplazó por un medio de disolución nuevo a intervalos de tiempo predeterminados, y la cantidad de fármaco liberado se analizó utilizando métodos de HPLC estándar. La concentración del medio de disolución y el momento de cambio (retirada y reemplazo) del medio se seleccionaron de tal modo que se mantuvieran las condiciones de sumidero durante la prueba.

15 Aunque la invención se ha descrito en términos de realizaciones y aplicaciones particulares, los expertos en la técnica pueden, a la luz de esta enseñanza, generar realizaciones y modificaciones adicionales sin exceder el alcance de la invención reivindicada. En consecuencia, se debe entender que los dibujos y las descripciones de la presente memoria se ofrecen a modo de ejemplo para facilitar la comprensión de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración intrauterina para la liberación controlada de levonorgestrel durante un período de tiempo prolongado y a un nivel requerido para anticoncepción, en donde el sistema de administración intrauterina comprende una construcción corporal y al menos un reservorio que comprende un núcleo y una membrana que envuelve el núcleo, consistiendo el núcleo y la membrana esencialmente en una misma o diferente composición polimérica, caracterizado porque dicho sistema de administración intrauterina comprende levonorgestrel y adicionalmente indometacina capaz de prevenir o suprimir la hemorragia endometrial irregular, en donde el levonorgestrel y la indometacina están en reservorios separados y las composiciones poliméricas del núcleo y de la membrana se seleccionan del grupo que consiste en
- 5
- 10
- una composición polimérica que comprende poli(dimetilsiloxano),
 - una composición polimérica que comprende un polímero a base de siloxano que comprende grupos 3,3,3-trifluoropropilo unidos a los átomos de Si de las unidades de siloxano,
 - una composición polimérica que comprende grupos poli(óxido de alquileo), estando presentes dichos grupos poli(óxido de alquileo) como injertos o bloques terminados en alcoxi unidos a las unidades de polisiloxano por
- 15
- enlaces de silicio-carbono, o una mezcla de estas formas, y
 - una combinación de al menos dos de ellas.
2. El sistema de administración intrauterina según la reivindicación 1, caracterizado porque en el polímero basado en siloxano de 1 a aproximadamente 50 % de los sustituyentes unidos a los átomos de Si de las unidades de siloxano son grupos 3,3,3-trifluoropropilo.
- 20
3. El sistema de administración intrauterina según la reivindicación 1, caracterizado porque los grupos de poli(óxido de alquileo) son grupos poli(óxido de etileno).
4. Levonorgestrel e indometacina para uso en un método para anticoncepción y para prevenir o suprimir la hemorragia endometrial irregular y para inducir la amenorrea, en donde el levonorgestrel y la indometacina se liberan de un sistema de administración intrauterina según la reivindicación 1, durante un período prolongado de
- 25
- tiempo.

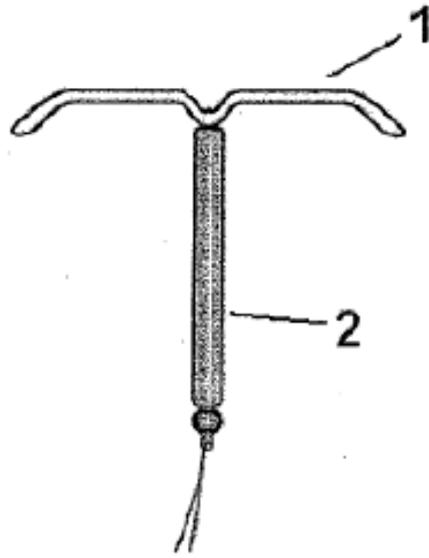


Figura 1

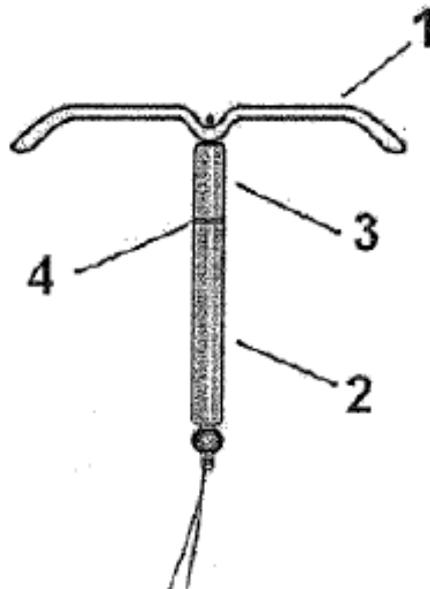


Figura 2

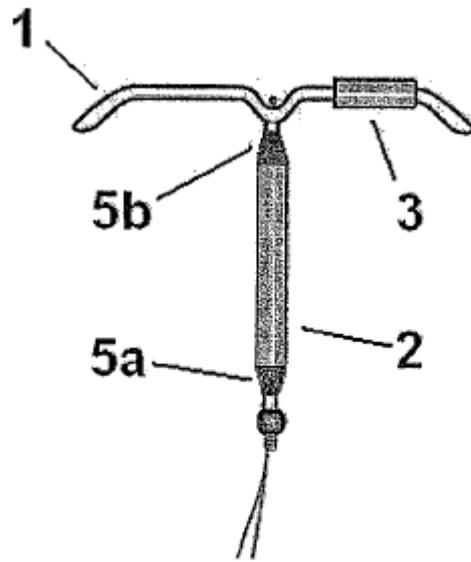


Figura 3

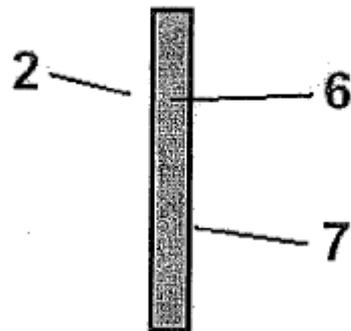


Figura 4

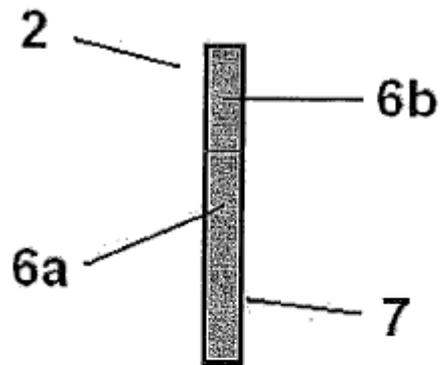


Figura 5

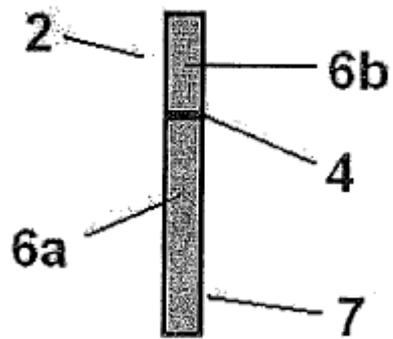


Figura 6

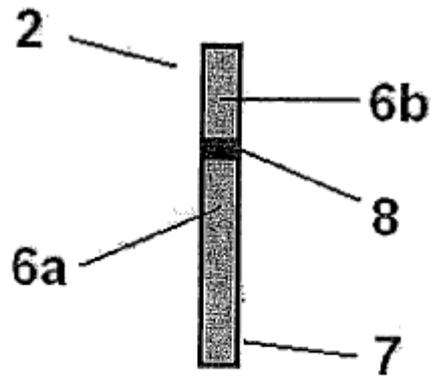


Figura 7

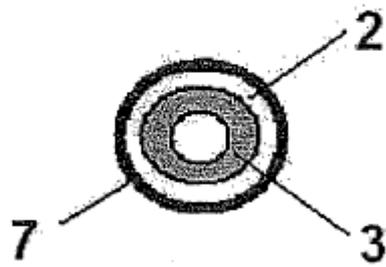


Figura 8