

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 276**

51 Int. Cl.:

**A61F 6/14** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2010 PCT/FI2010/050753**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2011 WO11039418**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2010 E 10819959 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 2482768**

54 Título: **Sistema intrauterino**

30 Prioridad:

**01.10.2009 FI 20096003**

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

**25.03.2020**

73 Titular/es:

**BAYER OY (100.0%)**

**Pansiontie 47**

**20210 Turku , FI**

72 Inventor/es:

**TJÄDER, TAINA;**

**CALVO ALONSO, ULLA;**

**INKI, PIRJO;**

**JUKARAINEN, HARRI;**

**JUTILA, ILKKA;**

**KORTESUO, PIRJO;**

**LEHTINEN, JUHA;**

**LUKKARI-LAX, EEVA;**

**LYYTIKÄINEN, HEIKKI;**

**MOEDE, JOACHIM;**

**NIKANDER, HANNU;**

**SALLINEN, PIRJO;**

**SHAFIQ, FAISAL;**

**KAUFHOLD, WOLFGANG y**

**WAMPRECHT, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 750 276 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**

Sistema intrauterino

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos sistemas intrauterinos que comprenden una estructura flexible elástica que comprende un elastómero de poliuretano termoplástico y un reservorio conectado a la estructura, en donde al menos un extremo del reservorio está conectado a la superficie interior de la estructura y el reservorio comprende al menos una sustancia terapéuticamente activa. La invención se refiere adicionalmente a un método para fabricar dichos sistemas.

**Antecedentes de la invención**

10 En la práctica se han propuesto y aplicado un gran número de dispositivos intrauterinos diferentes. Los primeros DIU utilizados de forma generalizada eran grandes y extendía el útero y producían sangrado y dolor, a menudo acompañado de infecciones. Se han producido varios intentos de solventar las desventajas relacionadas con los sistemas intrauterinos, y se han diseñado dispositivos con modificaciones dirigidas a reducir el dolor y el sangrado, para facilitar la inserción y la extracción, para limitar el riesgo de expulsión y, especialmente, para minimizar el riesgo de perforación.

15 La solicitud de patente del solicitante FI 20085277 se refiere a un sistema de administración intrauterina que comprende una estructura y un reservorio conectado a la estructura, en donde la estructura conforma una sistema continuo, cerrado y flexible de forma poligonal, preferiblemente triangular o pentagonal, y en donde al menos un extremo del reservorio está conectado a la superficie interior de la estructura y el reservorio comprende al menos una sustancia terapéuticamente activa.

20 La patente EP 0873751 de Takeda Chemical Industries describe un DIU biodegradable en el que se dispersa un agente activo en un polímero biodegradable que es moldeado con una forma predeterminada de anillo. Dicho DIU no comprende partes separadas de estructura y reservorio. Como dichos sistemas normalmente son duros e inflexibles, la introducción de anillos fabricados a partir de dicho material en el cuerpo humano es muy difícil. Si la estructura anular del dispositivo se rompe durante el proceso de degradación, sería extremadamente difícil retirar el dispositivo, ya que se deformaría y sus pedazos duros producirían daños en los tejidos.

25 El documento NL 8601570 de Futura Nova se refiere a un dispositivo intrauterino que comprende un tallo alargado que se combina con un anillo de material polimérico. Se obtiene un efecto anticonceptivo recubriendo el tallo con un material anticonceptivo, preferiblemente con metal y especialmente con cobre en la forma de un anillo en espiral alrededor del tallo. Dicho dispositivo no comprende un reservorio separado que consiste en una matriz polimérica o una capa de polímero capaz de controlar la liberación del material anticonceptivo. Por lo tanto, la velocidad de liberación de dicho material anticonceptivo podría no ser controlable, sino que dependería de las características de solubilidad del anticonceptivo.

30 El documento GB 1.318.554 a nombre de Michael Reese Hospital & Medical Center describe un dispositivo intrauterino que comprende al menos una cápsula que contiene una progestina contenida dentro de una pared parcialmente permeable, pero no dispersa en ninguna matriz polimérica. En una realización el dispositivo comprende tres tubos de elastómero de silicona que contienen progestina y unidos mediante piezas de rincón de polietileno para formar un dispositivo generalmente de forma anular o triangular. Se dice que el dispositivo tiene una rigidez suficiente para mantener su forma cuando no es sometido a fuerzas exteriores, pero sigue pudiendo ser flexionado fácilmente según se requiera para la inserción. Sin embargo, aunque los extremos de los tubos de silicona no necesitan ser afilados, es probable que iriten la pared uterina, afectando de este modo de forma negativa al confort al portarlo.

35 La Patente de EE.UU. 7.489.720 A de Tyndall Plains-Hunter, Ltd., describe un polímero hidrofílico, termoplástico, de poliuretano producido haciendo reaccionar un diisocianato orgánico con agua y una mezcla de componentes de glicol que comprende etilen glicol o dietilen glicol, polioxietilen glicol, y polioxipropilen glicol. Se dice que los polímeros tienen uso en la forma de productos de película, recubrimientos de baja fricción, implantes corporales y medios de liberación de agentes activos. Los materiales poliméricos son hidrofílicos y absorben agua en medio acuoso. Esto produce el hinchamiento y ablandamiento del material, y no se alcanza la rigidez requerida para aplicaciones de SIU.

40 Sin embargo, muchos de los dispositivos presentados en la bibliografía son voluminosos y/o rígidos y por tanto puede producir efectos secundarios y una elevada tasa de abandono. Las complicaciones no deseadas que se han asociado al uso de estos dispositivos intrauterinos son dolor y dificultades en la inserción y/o extracción del dispositivo, dolor abdominal, infección, sangrado irregular, efectos secundarios hormonales, perforación uterina, laceración cervical, aborto séptico, embarazo ectópico, y expulsión de los SIU.

45 Se ha observado que las prestaciones óptimas de un sistema intrauterino están determinadas fundamentalmente por la interacción de los parámetros geométricos del útero y del dispositivo. La cavidad uterina posee una única dimensión axial y dimensiones transversales y anteroposteriores variables. Normalmente se producen cambios cíclicos de la forma y tamaño del útero en las mujeres durante las diferentes fases del ciclo menstrual. Un sistema intrauterino ideal

debería ser capaz de adaptarse funcionalmente a las variaciones cíclicas de la cavidad uterina. Se ha establecido que un mayor tamaño de un DIU aumenta el riesgo de expulsión y de efectos secundarios. Las anomalías de la geometría uterina debidas a lesiones congénitas o adquiridas que ocupan espacio reducen el espacio uterino disponible para los DIU y aumentan la probabilidad de expulsión del DIU y de otras complicaciones clínicas. Es de esperar que los dispositivos que se diseñan para ajustarse al tamaño de la cavidad endometrial tengan mejores registros de prestaciones que los insertados aleatoriamente, causando menos irritación y menos efectos secundarios (Kurz, *Contraception*. 1984 Jun 29(6): 495-510) y produciendo menos trauma endometrial y, consecuentemente, menos sangrado (Randic, *Contracept Deliv Syst*. 1980; 1(2): 87-94). La forma del DIU debería presentar superficies redondeadas y curvas suaves, y estar desprovista de elementos afilados que pueden causar lesiones uterinas. La rigidez axial y la flexibilidad transversal del dispositivo parecen mejorar las propiedades de aceptación (Hasson, *BJOG*, 89 (s4), 1-10, 1982).

Además de las dimensiones y de las características de diseño, las propiedades del material son importantes para un sistema intrauterino ideal.

Con los dispositivos en los que durante el procedimiento de inserción al menos parte del dispositivo queda fuera del tubo de inserción, el dolor de inserción está relacionado con el diámetro exterior, el diseño y la flexibilidad del tubo de inserción, pero también con el tamaño, el diseño y la flexibilidad del dispositivo, especialmente de la parte del dispositivo que queda fuera del tubo de inserción. El dolor aparece pronto después de la inserción en la forma de calambres uterinos, y probablemente está relacionado con una distensión o irritación uterina de la región ístmica producida por el dispositivo. El dolor o malestar raramente está presente más allá de las primeras semanas tras la inserción.

También es bien conocido que el útero se contrae con una determinada frecuencia continuamente y las contracciones pueden presionar al dispositivo hacia abajo, produciendo una expulsión parcial o completa. La contracción del útero producirá presión sobre el dispositivo insertado. La composición transversal de fuerzas deformará el dispositivo, y la composición longitudinal de fuerzas expulsará el dispositivo.

Por lo tanto, el material debería ser flexible pero presentar un grado relativamente elevado de rigidez (determinada según la norma DIN 53504), preferiblemente  $> 8 \text{ N/mm}^2$  (a una elongación del 100%), especialmente más de  $10 \text{ N/mm}^2$  (a una elongación del 100%). El material también debería presentar una dureza relativamente alta (medida según la norma DIN 5305), preferiblemente Shore D  $> 38$  y  $< 60$ , más preferiblemente Shore D  $> 40$  y  $< 55$ ). Además, el material debería presentar una buena capacidad de rebote (medida según la norma DIN 53512), preferiblemente  $> 30\%$ , especialmente más de  $35\%$ . El espesor de sección transversal debería ser suficientemente alto para proporcionar la resiliencia deseada durante el uso, y ésta depende del material usado. Sin embargo, la rigidez y el espesor no deben ser tan altos que impidan que el dispositivo, el núcleo, la estructura o ambos se doblen en un ángulo sustancial durante el uso. Adicionalmente, es importante que los materiales presenten una elasticidad relativamente elevada y las características que permitan que el dispositivo se deforme, y vuelva a recuperar su configuración original tras liberar la fuerza deformadora.

Una inserción correcta, con el DIU colocado en el fondo, se cree que reduce las posibilidades de expulsión y es necesaria una posición apropiada del dispositivo para alcanzar la eficacia anticonceptiva óptima.

A pesar del trabajo de desarrollo realizado, muchos sistemas intrauterinos todavía presentan desventajas. Para solventar los problemas relacionados con los diversos efectos secundarios descritos anteriormente, y para mejorar la aceptación por parte del paciente, se han presentado sistemas intrauterinos que comprenden un nuevo material con excelentes prestaciones. Los sistemas intrauterinos según la presente invención pueden ser insertados fácilmente en la posición óptima estable en el útero y son cómodos de usar. Son flexibles y presentan una forma suavizada para minimizar el riesgo de perforación, pero manteniendo una baja probabilidad de expulsión, y no presentan ningún elemento o característica estructural generadores de dolor.

#### 45 **Breve descripción de las figuras**

La invención se ilustra adicionalmente a través de los siguientes ejemplos, que describen varias construcciones del sistema intrauterino según la invención.

Figura 1: ilustra un sistema intrauterino (Figura 1a) y la correspondiente estructura (Figura 1b). La estructura presenta una estructura de forma triangular (1) con esquinas redondeadas. El reservorio (2) se monta sobre la vara (5) conectada a la parte inferior y a la parte superior de la estructura.

Figura 2: ilustra un sistema intrauterino (Figura 2a) y la correspondiente estructura (Figura 2b). La estructura (1) es un triángulo con esquinas redondeadas y con una sección transversal plana. El reservorio rectangular plano (2) está conectado a la parte superior de la estructura usando una pinza metálica o de polímero (6) y una extensión (4) de la estructura.

Figura 3: ilustra un sistema intrauterino que tiene una estructura (1) con una forma triangular cóncava y esquinas redondeadas. El reservorio (2) se coloca en el interior de la estructura en la punta inferior y ambos son empujados

dentro de una copa de polímero o metal (8). Se hacen pasar los hilos (3) a través del agujero de la parte inferior de la copa y se cosen a la estructura como sea posible. La Figura 3b ilustra la estructura.

Figura 4: ilustra ejemplos adicionales de estructuras y reservorios diferentes para los sistemas intrauterinos según la invención.

5 Figura 5: ilustra un sistema intrauterino en donde los extremos de una estructura abierta o de una mitad de estructura (1') se usan para unir el reservorio (2) a la estructura. Los hilos (3) para la retirada del sistema se unen al extremo inferior de la estructura o se insertan a través del reservorio y se unen al extremo superior del reservorio o de la estructura.

10 Figura 6: ilustra una vista frontal y una lateral de un sistema intrauterino con forma triangular que tiene una estructura con sección transversal redonda (Figura 6a) y sección transversal plana (Figura 6b).

15 Figura 7: ilustra la vista frontal de estructuras pentagonales (Figura 7a y 7b) y una vista lateral de las mismas estructuras (Figura 7c) que muestra un adelgazamiento local en la parte inferior de la estructura. Ambas estructuras presentan una barra (5) conectada a la parte inferior de la estructura y un sistema de cierre (5') en el extremo superior de la barra para retener al reservorio y evitar que se deslice hacia el exterior. La estructura 7a presenta indentaciones (4') y la estructura 7b una extensión (4) en la parte superior de la estructura.

Figura 8: ilustra una estructura con forma triangular (1, Figuras 8a y 8b) que comprende un medio de soporte metálico o polimérico dentro de la estructura (5). Los extremos del medio de soporte se doblan para formar un par de extensiones de tipo varilla o barras sobre las cuales se monta el reservorio (2).

20 Figuras 9 y 10: ilustran ejemplos adicionales de métodos diferentes para conectar los reservorios a la estructura usando un inserto metálico o polimérico, una manga, medios de soporte, pistón, grapa, clips especiales, conectores, adaptadores, medios de tipo pinza de ropa o pinzas o similares.

**Objeto de la invención**

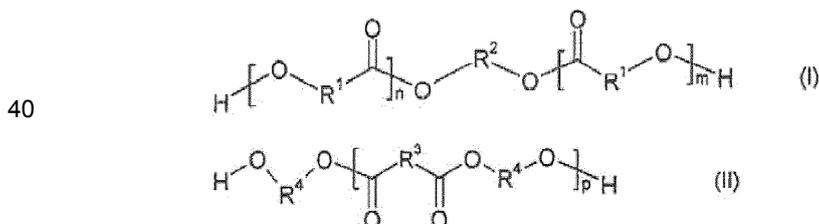
25 El objeto de la presente invención es un sistema intrauterino (SIU) para una inserción a plazo relativamente largo en una cavidad uterina, y los métodos para fabricar dicho tipo de sistemas intrauterinos. Los SIU según la invención comprenden una estructura y un reservorio conectado a la estructura, en donde la estructura forma un sistema continuo, cerrado y flexible de forma poligonal, preferiblemente triangular o pentagonal, y en donde al menos un extremo del reservorio está conectado a la superficie interior de la estructura y el reservorio comprende al menos una sustancia terapéuticamente activa. El reservorio conectado a la estructura proporciona la rigidez suficiente al sistema, especialmente durante la etapa de inserción.

30 La estructura comprende un elastómero de poliuretano termoplástico que es el producto de reacción de

- a) un componente de isocianato que es 1,6-hexametilen diisocianato,
- b) un componente de polioli que es un diol de policarbonato preparado a partir de 1,6-hexanodiol y dimetil carbonato, en donde dicho diol de policarbonato presenta un peso molecular medio en número de entre 1000 y 2500 g/mol
- 35 c) un componente extensor de cadena que comprende:

c1) entre 35 y 100 %mol de al menos un extensor de cadena difuncional que tiene un peso molecular medio en número de entre 118 y 286 g/mol y

c2) entre 0 y 65 %mol de un extensor de cadena con un peso molecular medio en número entre 104 y 500 g/mol, que es diferente del extensor de cadena c1), que corresponde a la fórmula (I) o la fórmula (II)



en donde

R<sup>1</sup> representa un radical alquileo ramificado o no ramificado con entre 1 y 12 átomos de C o un radical alcarileno sustituido o no sustituido con entre 6 y 24 átomos C,

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> representa cada uno un radical alquileo ramificado o sin ramificar con entre 1 y 12 átomos C o un radical alcoxilalquileo con entre 1 y 12 átomos C o un radical alcarileno sustituido o no sustituido con entre 6 y 24 átomos C o un radical alcoxiarileno sustituido o no sustituido con entre 6 y 24 átomos C,

5 R<sup>3</sup> representa un radical alquileo ramificado o no ramificado con entre 1 y 8 átomos C o un radical alcarileno sustituido o no sustituido con entre 6 y 20 átomos C o un radical arileno sustituido o no sustituido con entre 6 y 20 átomos C o un radical aralquileo sustituido o no sustituido con entre 6 y 20 átomos de C,

n, m representan cada uno de 0 a 10, donde  $n + m \geq 1$ , y

p representa de 1 a 10,

d) opcionalmente alcoholes monofuncionales como terminadores de cadena,

10 en presencia de

e) uno o más catalizadores,

con la adición de

f) entre 0,1 y 35 %p/p, en base al peso del poliuretano termoplástico preparado con los componentes a) a d), de rellenos inorgánicos,

15 g) opcionalmente, aditivos adicionales y/o sustancias auxiliares

en los que la ratio de los grupos isocianato de a) a los grupos reactivos con isocianato de b), c) y d) está entre 0,9:1 y 1,1:1.

El 1,6-hexametilen diisocianato se puede mezclar con otros diisocianatos alifáticos y/o cicloalifáticos.

El componente de polioliol b) puede mezclarse con un poliéter y/o poliéster de polioliol.

20 Un extensor de cadena preferible c) es una mezcla de un oligómero de cadena lineal, preparado a partir de 1,6-hexanodiol y  $\epsilon$ -caprolactona, e hidroquinona bis(2-hidroxietil)-éter. Otro extensor de cadena c) preferible se selecciona entre dioles alifáticos de cadena larga con más de 10 átomos de carbono, tales como 1,10-decanodiol o 1,12-dodecanodiol.

25 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un sistema intrauterino, que es fácil de insertar y extraer sin provocar ningún dolor, es fácil y cómodo de usar y tiene una forma y tamaño que se ajustan al tamaño de la cavidad endometrial, minimizando o eliminando de este modo la posibilidad de expulsión, y evitando los efectos secundarios, por ejemplo tales como los producidos por irritación del endometrio.

Un objetivo adicional de la invención es un sistema intra-uterino, que tiene un diseño seguro y optimizado para evitar perforaciones o penetraciones de la pared uterina.

30 Otro objeto adicional de la invención es un método cómodo y fiable para administrar sustancias terapéuticamente activas a un mamífero femenino. El método implica las etapas de preparar un sistema intrauterino que presenta una estructura continua, cerrada y flexible de forma poligonal y un reservorio conectado a la estructura, en donde la estructura comprende un elastómero de poliuretano termoplástico y el reservorio comprende al menos un núcleo que comprende una composición polimérica y una sustancia terapéuticamente activa mezclada en ella, posicionar y

35 mantener el sistema intrauterino en el útero del mamífero femenino a tratar, y mantenerlo ahí durante un periodo de tiempo prolongado, o al menos durante un tiempo suficiente para administrar una cantidad efectiva de la sustancia al mamífero femenino.

### Descripción detallada de la invención

40 Las ventajas de la invención se obtienen mediante el sistema intrauterino descrito anteriormente. El sistema comprende una estructura y un reservorio conectado a la estructura, en donde la estructura forma un sistema continuo, cerrado y flexible de forma poligonal y en donde al menos un extremo del reservorio está conectado a la superficie interior de la estructura y el reservorio comprende al menos una sustancia terapéuticamente activa. El reservorio proporciona la rigidez suficiente al sistema intrauterino durante el procedimiento de inserción y durante el uso. La estructura preferiblemente es triangular o pentagonal y comprende un elastómero de poliuretano termoplástico. El

45 sistema intrauterino tiene un diseño no complicado y puede prepararse mediante un proceso de fabricación económicamente atractivo.

Según una realización, la invención proporciona un sistema intrauterino mejorado que es fácil de insertar y de retirar, y que es seguro y cómodo de llevar. La forma y el tamaño del sistema están diseñados para ajustarse al tamaño de la cavidad endometrial y para evitar la irritación del endometrio, que habitualmente conduciría a varios efectos

50 secundarios y al abandono del sistema.

Según otra realización de la invención, el sistema presenta un diseño optimizado y una forma suavizada para evitar perforaciones o penetraciones de la pared uterina.

La estructura del sistema de administración comprende un elastómero de poliuretano termoplástico que se puede obtener a partir de un diol de policarbonato, 1,6-hexametileno diisocianato y al menos un extensor de cadena difuncional con un peso molecular medio en número  $M_n$  de 118 a 286 y opcionalmente al menos un extensor de cadena con un peso molecular medio en número  $M_n$  entre 104 y 500 g/mol, que es diferente del extensor de cadena c1), correspondientes a la fórmula (I) o la fórmula (II). El extensor de cadena preferiblemente puede ser una mezcla de un oligómero de cadena lineal, preparado a partir de 1,6-hexanodiol y  $\epsilon$ -caprolactona, e hidroquinona bis(2-hidroxietil)-éter. El extensor de cadena preferiblemente también puede ser un diol alifático de cadena larga, tal como 1,10-decanodiol o 1,12-dodecanodiol. La estructura es flexible y elástica pero mantiene todavía un grado relativamente alto de rigidez. El espesor de la sección transversal es suficientemente alto para proporcionar la resiliencia deseada en uso. Sin embargo, la rigidez y el espesor no son tan elevados como para impedir que la estructura se doble en un ángulo sustancial durante el uso. Adicionalmente, el material presenta una elasticidad relativamente elevada y unas características que permiten que la estructura se deforme y recupere nuevamente su configuración original tras liberar la fuerza deformadora.

Flexible se refiere aquí a la capacidad de la estructura para doblarse fácilmente y soportar el estrés y la distensión sin dañarse o romperse. El estrés es la fuerza aplicada por unidad de área de una sección transversal que produce deformación. La distensión es la elongación o el aumento de longitud respecto a la longitud original. Por ejemplo, la estructura de la presente invención puede deformarse o flexionarse fácilmente, por ejemplo aplicando presión desde extremos externos opuestos de la estructura. Tras aliviar la presión, la estructura retornará a su forma original. La flexibilidad es particularmente importante y útil para mejorar el confort de la usuaria durante la inserción, el uso o la extracción del sistema intrauterino.

La estructura tiene una forma y un tamaño diseñados y adaptados para colocarse en la cavidad endometrial. La estructura presenta una forma continua, curvada, que difiere de un círculo completo por ser esencialmente poligonal, preferiblemente pentagonal o triangular. Las esquinas de las estructuras poligonales preferiblemente están ligeramente redondeadas. La estructura puede estar recubierta por una capa polimérica, una película o una membrana, comprendiendo dicha estructura y capa polimérica la misma composición de polímero o diferente.

La sección transversal de la estructura puede presentar casi cualquier forma redondeada, y puede ser, por ejemplo, circular, semi-circular, rectangular, oval, plana, elíptica, con forma de estrella, angular, poligonal y similares. La sección transversal también puede variar a lo largo de la longitud de la estructura presentando un estrechamiento localizado, por ejemplo en las esquinas de estructuras poligonales, tal como triangulares o pentagonales, para ajustar o reducir adicionalmente la rigidez de la estructura. La forma y sección transversal óptimas de la estructura permitirán al sistema permanecer en el fondo. El término permanecer en el fondo significa que en lugar de provocar la expulsión del sistema o de cambiar la posición del sistema, las fuerzas producidas por el útero o por contracciones uterinas producirán como mucho solo una ligera presión del sistema hacia el exterior, estando equilibrada la tensión principal con el movimiento o la vibración de la estructura flexible.

La estructura puede comprender además un medio de soporte, por ejemplo en la forma de un núcleo, fibra o alambre, para reforzar la estructura y/o para proporcionar una flexibilidad adicional a la estructura. El medio de soporte puede estar fabricado en cualquier material que sea inerte y biológicamente compatible, siempre que posea una resistencia y una elasticidad suficientes y permanezca inalterado durante un periodo de tiempo suficiente en las condiciones que prevalecen en el útero. Los materiales biomédicos estables adecuados para uso humano son bien conocidos en la técnica e incluyen, aunque sin limitación, metales biocompatibles inertes, materiales compuestos poliméricos, gomas reforzadas, elastómeros termoplásticos flexibles, tal como etil vinil acetato (EVA), polímeros termoplásticos, tal como copolímeros de estireno, por ejemplo copolímero de estireno-isobutileno-estireno (SIBS) y copolímero de estireno-butadieno-estireno (SBS), poliuretanos, elastómeros de uretano termoplásticos, elastómeros de silicona y poliuretano termoplásticos, poliolefinas termoplásticas, poliamidas, politetrafluoroetileno y polietilenos. Pueden usarse polímeros biodegradables para los medios de soporte contemporáneos.

La estructura también puede comprender medios para unirla a un dispositivo de inserción, por ejemplo una proyección, pomo, agujero o una indentación.

El reservorio comprende al menos un núcleo que comprende una composición polimérica. Dicho uno o cada núcleo puede estar envuelto en una o más capas de polímero, ya sea una membrana o una película. La longitud del reservorio preferiblemente es mayor que el diámetro o la anchura o altura. Los extremos del reservorio pueden abrirse o sellarse usando, por ejemplo, un adhesivo o la composición polimérica de la membrana.

Según una realización de la invención, el reservorio comprende un núcleo envuelto en una capa polimérica, ya sea una membrana o una película, comprendiendo esencialmente el núcleo y la capa polimérica la misma o diferente composición polimérica.

Según otra realización de la invención, el reservorio comprende dos o más núcleos, cada uno envuelto por una capa polimérica, ya sea una membrana o una película, comprendiendo preferiblemente dichos núcleos y capas poliméricas la misma o diferente composición polimérica.

5 Según otra realización adicional de la invención, al menos uno de los núcleos del reservorio comprende uno o más agentes terapéuticamente activos para administración en el útero.

10 El reservorio puede adoptar diversos tamaños y formas. Preferiblemente, el reservorio es un elemento alargado con forma de vara que presenta una sección transversal circular, redonda, oval, plana, elíptica, rectangular, angular, poligonal o con forma de estrella, y similares. El reservorio plano presenta una sección transversal rectangular o esencialmente elíptica. Las esquinas o bordes del reservorio con sección transversal rectangular, angular, poligonal o de forma de estrella preferiblemente son ligeramente redondeados para evitar cualesquier puntos de contacto afilados que pudieran irritar el útero o reducir el confort de uso. Eligiendo la forma plana, se puede reducir el diámetro exterior del reservorio, y de este modo las dimensiones del tubo de inserción y/o del propio sistema intrauterino. Los reservorios con sección transversal asimétrica, por ejemplo los reservorios planos o rectangulares, pueden ubicarse en el plano de la estructura o perpendiculares a dicho plano.

15 Según la realización en la que los reservorios comprenden dos o más núcleos, dichos núcleos pueden posicionarse unos próximos a los otros, lado-a-lado, uno sobre el otro o uno dentro del otro. La longitud y el diámetro de los núcleos puede ser igual o diferente. Los núcleos pueden separarse unos de otros mediante una membrana de separación o mediante un núcleo de placebo inerte. Uno o más de los núcleos también puede ser una vara, un alambre o un hilo que consiste en un metal o polímero biocompatible inerte, cuyo propósito es proporcionar una rigidez y una durabilidad  
20 adicionales al reservorio, y/o servir de ancla o de unión del reservorio sobre la estructura. Cualquier combinación de estructura es naturalmente posible y entra dentro del alcance de la invención.

25 La capa polimérica, una membrana o una película, puede cubrir completamente la estructura, el medio de soporte o el núcleo, o cubrir solo una parte de los mismos, con lo cual el grado de extensión puede variar dependiendo de una serie de factores, por ejemplo, tal como la elección de materiales. El espesor de la capa polimérica depende, por ejemplo, de los materiales usados, así como del uso pretendido del sistema intrauterino. La membrana o película puede consistir en más de una capa, en cuyo caso cada capa presenta un determinado espesor, y el espesor de las capas puede ser igual o diferente.

30 El sistema intrauterino puede comprender una unión de hilos, es decir uno o más hilos o tiras que se pueden usar para retirar o colocar el sistema, o para detectar la presencia del sistema si se sospecha la expulsión. Los hilos pueden estar unidos a la estructura de diferentes formas, por ejemplo, dependiendo de si el reservorio está conectado a la parte superior o a la parte inferior de la estructura. Cuando el reservorio está conectado a la parte superior de la estructura, los hilos se unen, por ejemplo, a la parte inferior de la estructura, al extremo inferior del reservorio o a ambos. Alternativamente, los hilos pueden pasar a través del reservorio hasta la parte superior de la estructura. Cuando el reservorio está conectado a la parte inferior de la estructura, los hilos están unidos, por ejemplo, a la parte  
35 inferior de la estructura, o los hilos pueden pasar a través del reservorio hasta su parte superior. En caso de que el reservorio comprenda uno o más núcleos en la forma de un hilo, dichos hilos también pueden usarse como cuerdas para detectar o extraer el sistema intrauterino después del uso, o cuando sea necesario.

40 El sistema intrauterino según la invención, tanto la estructura como el reservorio, o ambos, pueden comprender adicionalmente al menos un medio potenciador de la imagen para facilitar la detección del dispositivo sin necesidad de intrusión física en el área del cuerpo en la que ha sido insertado el dispositivo. El medio puede ser, por ejemplo, un agente de contraste de rayos-X, un agente ferromagnético o un agente para el análisis por imágenes de ultrasonidos o fluoroscópico del sistema.

Dicho medio potenciador de la imagen preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en

- 45
- a) un recubrimiento de metal inerte en al menos parte del cuerpo del sistema intrauterino;
  - b) insertos metálicos inertes, clips, anillos o mangas colocados en una posición fija del cuerpo del sistema intrauterino;
  - c) polvos o partículas metálicas o ferromagnéticas, o sales metálicas o de metal alcalino mezcladas durante la etapa de composición en las materias primas de la estructura, la matriz del núcleo o la membrana del sistema intrauterino, y
  - 50 d) una copa metálica, conector, adaptador, pinza, manga, barra o sostén fijado en una posición adecuada de la estructura, que también puede usarse como ancla o unión del reservorio con la estructura.

El metal preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en metales inertes, tal como plata, oro, titanio, wolframio, bismuto, platino, tántalo y paladio. Los metales preferidos son plata, oro, titanio y platino, que se sabe que son compatibles (es decir, físicamente inertes) con el cuerpo humano. Sin embargo, también se puede usar cobre.

55 Típicamente el espesor del recubrimiento metálico puede variar entre aproximadamente 0,1 nm y aproximadamente 500 nm, preferiblemente entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 50 nm. Sin embargo, son posibles recubrimientos incluso más gruesos de aproximadamente 0,1 mm.

5 Los clips, anillos, mangas metálicos, y similares, pueden estar embebidos o al menos parcialmente embebidos en el cuero de un SIU. El embebido parcial de las partes metálicas suaviza la superficie del SIU, pero sin perjudicar la visibilidad sonográfica con respecto a las contrapartidas no embebidas. En el caso de los anillos, es ventajoso usar anillos dobles para potenciar la ecogenicidad. En el caso de los clips y las mangas, cuanto más ancho sea el clip o la manga, mejor es la visibilidad.

Si se mezcla polvo, partículas o sales de metal con las materias primas de la estructura, la matriz de núcleo o la membrana de un SIU durante la etapa de composición, la cantidad de polvo metálico típicamente está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 25% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10% en peso de las materias primas.

10 El sistema intrauterino según la invención ha sido diseñado para una inserción a plazo relativamente largo en una cavidad uterina. Sin embargo, una inserción a largo plazo puede variar enormemente, por ejemplo entre un par de semanas a varios años, estando el tiempo típicamente entre uno y diez años, preferiblemente entre 1 y 5 años.

15 Según la invención, la estructura del dispositivo intrauterino comprende elastómeros de poliuretano termoplásticos que pueden prepararse usando métodos conocidos a partir de los reactivos definidos anteriormente que comprenden polioliol, diisocianato, extensores de cadena, y opcionalmente terminadores de cadena monofuncionales, catalizador(es), sustancias auxiliares y aditivos convencionales. Específicamente, dichos poliuretanos termoplásticos presentan una resistencia excelente frente a la hidrólisis, la luz, la degradación oxidativa, el calor y similares. También presentan excelentes propiedades mecánicas con respecto a la flexibilidad, las propiedades a baja temperatura y la recuperación elástica.

20 Los polioles incluyen, por ejemplo, polioles de poliéter, polioles de poliéster y polioles de policarbonato. Los polioles a menudo contienen cantidades pequeñas de compuestos no lineales que son el resultado de su preparación. El término "polioles sustancialmente lineales", por tanto, se usa a menudo.

25 El diol de policarbonato puede ser, por ejemplo, un diol de policarbonato obtenible mediante polimerización de apertura de anillo de un carbonato de alqueno, mediante transesterificación de un compuesto diol con un cloroformiato, o mediante reacción de un polioliol con fosgeno o un dialquilo carbonato o un diaril carbonato. El dialquilo carbonato puede ser un alquilo carbonato C1-C4 tal como, por ejemplo, dimetilcarbonato y dietilcarbonato. Los dioles o las mezclas de dioles adecuados comprenden los alcoholes polihídricos mencionados per se anteriormente en relación con los polioles de poliéster y que tienen una funcionalidad OH de 2 o más, por ejemplo tal como 2-metilpropanodiol, dipropilenglicol, 1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol, 3-metil-1,5-pentanodiol, neopentil glicol, 1,5-octanodiol, y 1,4-bis-(hidroximetil)ciclohexano. Preferiblemente los dioles son 1,4-butanodiol y 1,6-hexanodiol y mezclas de los mismos.

30 Dichos dioles de policarbonato preferiblemente presentan pesos moleculares medios en número de entre 1000 y 2500 g/mol.

Los poliisocianatos usados en la presente invención incluyen 1,6-hexametilendiisocianato.

35 Los ejemplos de otros diisocianatos adecuados incluyen diisocianatos alifáticos seleccionados por ejemplo del grupo que consiste en trimetilen diisocianato, 1,4-tetrametilen diisocianato, 1,6-hexametilen diisocianato, 2,2,4- y/o 2,4,4-trimetilhexametilen diisocianato, decametilen diisocianato, etilen diisocianato, etiliden diisocianato, propilen-1,2-diisocianato, ciclohexano-1,4-diisocianato, 4,4'-diciclohexilmetano diisocianato, y los ciclohexanodimetilen diisocianatos isoméricos, isoforona diisocianato, y mezclas de los mismos.

Se prefiere el uso de 1,6-hexametilen diisocianato.

40 Los extensores de cadena c) pueden ser alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos y los ejemplos son dioles, que incluyen dioles de poliéster, dioles de poliéter y dioles de policarbonato, diaminas y amino alcoholes. El extensor de cadena preferiblemente es, por ejemplo, un diol tal como 1,2-etanodiol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,8-octanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol o hidroquinona bis-2-hidroxietil éter (HQEE). Se prefieren 1,8-octanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol e hidroquinona bis-2-hidroxietil éter (HQEE). Son particularmente preferidos 1,12-dodecanodiol e hidroquinona bis-2-hidroxietil éter (HQEE). En la presente invención, también son particularmente preferidas las mezclas de un oligómero de cadena lineal preparado a partir de 1,6-hexanodiol y  $\epsilon$ -caprolactona, e hidroquinona bis-2-hidroxietil éter (HQEE).

Opcionalmente se pueden usar alcoholes o aminas monofuncionales como terminador de cadena d).

50 Los catalizadores se usan preferiblemente en las mezclas de reacción de poliuretano. Cualquiera de los catalizadores empleados convencionalmente o conocidos en la técnica y en la bibliografía por catalizar la reacción de un isocianato con un compuesto reactivo que contiene hidrógeno pueden ser empleados para este propósito. Dichos catalizadores incluyen particularmente sales de ácidos orgánicos e inorgánicos de, y derivados organometálicos de, bismuto, estaño, hierro, antimonio, cobalto, torio, aluminio, zinc, níquel, cerio, molibdeno, vanadio, cobre, manganeso y zirconio, así como fosfinas y aminas orgánicas terciarias. Los catalizadores representativos incluyen por ejemplo catalizadores de bismuto estéricamente condicionados, por ejemplo tal como neodecanoato de bismuto, octoato de bismuto o carboxilato de bismuto (BiCat), compuestos de estaño tales como diacetato estañoso, dioctoato estañoso, dilaurato

55

estañoso, o las sales de dialquilestaño de ácidos carboxílicos alifáticos, p.ej., diacetato de dibutilestaño, dilaurato de dibutilestaño, dioctoato de dibutilestaño, ésteres titánicos, compuestos de hierro, p.ej., acetilacetato férrico o similares. Las cantidades del catalizador usadas habitualmente están entre 0,0001 y 0,5 partes en peso por cada 100 partes en peso de compuesto polihidroxi (b). Además de los catalizadores, también se pueden añadir compuestos auxiliares convencionales a los componentes estructurales, que incluyen por ejemplo sustancias tensio-activas, retardantes de llama, agentes nucleantes, antioxidantes, recubrimientos, materiales colorantes, conservantes, lubricantes, y agentes de liberación de molde, colorantes, y pigmentos, y, si es apropiado, estabilizantes, p.ej. con respecto a la hidrólisis, la luz, el calor, o la decoloración, rellenos inorgánicos y/u orgánicos, material, que puede usarse, por ejemplo, para la identificación o la detección del sistema intrauterino, tal como partículas metálicas o magnéticas o un medio de contraste de rayos-X como sulfato de bario, agentes de refuerzo, y plastificantes.

Los ejemplos de estabilizantes de luz UV adecuados que pueden usarse incluyen a modo de ejemplo no limitativo Tinuvin® 144, Tinuvin® 234, Tinuvin® 328, Tinuvin® 765, Tinuvin® 770, todos los cuales se encuentran disponibles comercialmente. Entre los antioxidantes disponibles comercialmente que se consideran útiles se encuentran UVINUL® A03 e IRGANOX® 1010, IRGANOX® 1035, IRGANOX® 1076, IRGANOX® 1098 e IRGANOX® 1222. Un antioxidante adecuado disponible comercialmente y un desactivante metálico es el IRGANOX® MD 1024.

El elastómero de poliuretano de la presente invención se puede preparar haciendo reaccionar un diol de policarbonato con un compuesto de diisocianato y extensores de cadena en presencia de un catalizador y opcionalmente rellenos y opcionalmente en presencia de un antioxidante y/o un agente de curado y otros aditivos, si el caso lo requiere. Además, se puede usar un lubricante adecuado o un agente de liberación de molde. Se puede emplear un método conocido seleccionado entre un método one-shot, un método prepolímero, etc.

Según una realización preferida, el elastómero de poliuretano termoplástico se prepara haciendo reaccionar un diol de policarbonato, preparado a partir de 1,6-hexanodiol y dimetil carbonato y que tiene un peso molecular medio en número de entre 1000 y 2500, con 1,6-hexametilendiisocianato, una mezcla de un oligómero de cadena lineal, preparado a partir de 1,6-hexanodiol y ε-caprolactona, e hidroquinona bis(2-hidroxietil)éter como extensor de cadena. Otro elastómero de poliuretano termoplástico preferido se prepara haciendo reaccionar un diol de policarbonato, preparado a partir de 1,6-hexanodiol y dimetilcarbonato y que tiene pesos moleculares medios en número entre 1000 y 2500 g/mol con 1,6-hexametilendiisocianato y 1,12-dodecanodiol como extensor de cadena.

Las composiciones de polímero del núcleo, la membrana y la posible membrana de separación o el compartimento de placebo inerte, pueden ser iguales o diferentes y pueden incluir un único polímero o una composición polimérica, o pueden estar constituidos por polímeros que se mezclan unos con otros. En principio se puede usar cualquier polímero, tanto biodegradable como no biodegradable, siempre que sea biocompatible. Además, el sistema intrauterino debería mantener su integridad estructural durante el tiempo del periodo de uso pretendido.

Los materiales adecuados son materiales naturales o sintéticos, preferiblemente materiales que son biológicamente compatibles con fluidos corporales, y con los tejidos uterinos, y esencialmente insolubles en los fluidos corporales con los que entrará en contacto el dispositivo. Debe evitarse el uso de materiales de disolución rápida o de materiales altamente solubles en los fluidos corporales ya que el sistema está dirigido a permanecer en su lugar durante periodos prolongados de tiempo.

Una composición polimérica preferida comprende elastómero basado en siloxano, poliuretano termoplástico, elastómero de poliuretano termoplástico, EVA, elastómero de silicona de poliuretano termoplástico o una mezcla de al menos dos de ellos.

La integridad estructural del material puede potenciarse mediante la adición de un material particulado tal como sílice o tierras diatomeas. Los elastómeros también pueden mezclarse con otros aditivos para ajustar las propiedades hidrofílicas o hidrofóbicas del elastómero, teniendo en cuenta que todos los aditivos tienen que ser biocompatibles e inofensivos para la paciente. El núcleo o la membrana también pueden comprender materiales adicionales para justar adicionalmente la velocidad de liberación de una o más sustancias terapéuticas, por ejemplo, agentes formadores de complejo tales como derivados de ciclodextrina para ajustar la explosión inicial de la sustancia al nivel aceptado o deseado o un éster de ácido graso, preferiblemente uno que contiene entre 2 y 20 átomos de carbono. También se pueden añadir sustancias auxiliares, por ejemplo tan como tensioactivos, agentes anti-espumantes, estabilizantes, solubilizantes o retardantes de la absorción, o una mezcla de cualesquier dos o más de dichas sustancias, a fin de conferir las propiedades físicas deseadas al cuerpo del sistema de administración. Adicionalmente, se pueden añadir aditivos tales como pigmentos, agentes abrillantadores, agentes de mate, colorantes, mica o iguales al cuerpo del sistema de administración o a la membrana, o a ambos, a fin de proporcionar al sistema de administración una apariencia visual deseada. Adicionalmente, la matriz polimérica puede comprender otro material, que por ejemplo puede usarse para identificación o detección del sistema intrauterino, tal como partículas metálicas o magnéticas o un medio de contraste de rayos-X como sulfato de bario.

Cualquier diseño adecuado del sistema de administración o cualquier combinación de estructura es naturalmente posible y entra dentro del alcance de la invención.

- Se ha determinado que las fuerzas de inserción de los dispositivos intrauterinos (DIU) y de los sistemas intrauterinos (SIU) dependen del material y de las dimensiones del dispositivo, de las características del diseño tales como el contorno de borde de avance, y del diseño del sistema de inserción, las dimensiones y las propiedades del material.
- 5 Se ha observado que las fuerzas producidas en el proceso de extracción del dispositivo dependen de las dimensiones, flexibilidad y diseño de los SIU. Dichas fuerzas pueden traducirse en dolor durante la inserción y la extracción, así como en incomodidad al portarlo durante el uso del sistema. Además, también se cree que las dimensiones del material de los SIU afectan a la comodidad al portar los SIU cuando se colocan en el útero. Adicionalmente, un tamaño optimizado de un DIU respecto a la cavidad uterina se asocia a una reducción del riesgo de complicaciones, tales como la expulsión del DIU o un sangrado anormal.
- 10 Para evaluar las propiedades de los sistemas intrauterinos y para proporcionar una base científica para la evaluación y el desarrollo de una construcción y diseño óptimos de dichos sistemas, a fin de alcanzar la máxima comodidad al portarlos y el posicionamiento apropiado del sistema en el útero, se ha usado una modelización virtual asistida por ordenador y se han desarrollado modelos de ensayo de laboratorio funcionales relevantes.
- 15 El modelo con la típica anatomía pélvica femenina, que incluye características de material que proporcionan una sensación al tacto similar a la de una situación in vivo, fue diseñado y fabricado moldeando las partes internas usando los polímeros apropiados para proporcionar una sensación lo más realista posible. Se usaron elementos intercambiables de cérvix y útero con diferentes tamaños y formas, así como una variedad de posiciones (anteversión, retroversión) para ajustar y cambiar la anatomía y permitir la simulación del rango completo de anatomías pélvicas femeninas. También se pudo ajustar la flexión, es decir la región de bisagra entre el cérvix uterina y el cuerpo uterino,
- 20 para permitir la comparación de las fuerzas de inserción y de extracción que representan el dolor durante dichos procedimientos, respectivamente.
- Con los modelos de ensayo se pudieron simular las características anatómicas típicas que afectan a las características críticas del dispositivo en términos de fuerzas de inserción y de extracción, así como de fuerzas ejercidas al ser colocado in situ en el útero. Los modelos de ensayo también posibilitaron modificaciones para simular situaciones anatómicas extremas, y para comparar las propiedades y el comportamiento de dichos sistemas con los dispositivos intrauterinos y los sistemas intrauterinos existentes. Los modelos también permitieron el montaje in-vitro para la evaluación de atributos relativos repetibles con la posibilidad de incluir tejido animal para la evaluación absoluta.
- 25 La presión producida por el sistema intrauterino sobre las paredes del útero y el cérvix se evaluó usando un modelo de ensayo de laboratorio y modelización virtual asistida por ordenador. El posicionamiento correcto y la tendencia a la expulsión pudieron ser deducidos en base a las fuerzas relativas que ejerce el sistema sobre el fondo, las paredes uterinas y el cérvix.
- 30 Los experimentos realizados con modelos de ensayo de laboratorio confirmaron que las fuerzas de inserción dependieron principalmente de las dimensiones, características de diseño y de las propiedades de material del sistema intrauterino. Las fuerzas necesarias para la extracción del sistema intrauterino, que representan la propensión del sistema a la expulsión, dependen de las dimensiones, la flexibilidad y el diseño del SIU.
- 35 Los sistemas intrauterinos según la presente invención tienen un cuerpo con superficies romas y curvas suaves, sin ninguna característica afilada que pudiera causar lesiones uterinas. Por tanto, cumplen especialmente con los requisitos de un sistema intrauterino ideal.
- 40 Según la invención, se observó que los sistemas intrauterinos que tienen una estructura continua cerrada ejercen presiones relativamente bajas, lo que sugiere que son más confortables que la mayoría de los dispositivos y sistemas intrauterinos existentes. Los sistemas intrauterinos que presentan una estructura con forma más natural de útero aparecen en los ensayos de simulación como propensos a ir al fondo, al contrario que los sistemas que presentan estructuras con formas esencialmente redondas. Especialmente, las estructuras con forma poligonal, tal como triangular o pentagonal, así como las estructuras con forma de escudo y de almendra, es decir, aquellas estructuras
- 45 que se estrechan hacia el cérvix, generalmente ejercen una mayor proporción de fuerza global sobre el fondo, presentando de esta manera una tendencia muy baja o nula a la expulsión. Adicionalmente, estas estructuras presentan una proyección reducida en las uniones utero-tubales y por tanto no irritan las paredes uterinas en absoluto.
- Las formas más redondeadas que presentan tendencia a extenderse o alargarse hacia abajo, o en ambas direcciones, y ejercer presión sobre el cérvix, tienen una mayor tendencia a la expulsión. El tamaño del sistema intrauterino es de forma natural un factor importante. Las estructuras poligonales que tienen esquinas redondeadas, por ejemplo, de almendra o escudo, que fueron modeladas intencionadamente demasiado grandes para el útero, presentan propensión a alargarse y aplicar presión tanto al fondo como al cérvix. Algunas estructuras con propensión a ir al fondo, aunque no ejercen presión sobre el cérvix, pueden aplicar una fuerza elevada sobre las paredes superiores del útero, especialmente si la parte superior de la estructura es muy rígida o relativamente grande. Este problema que
- 50 afecta negativamente a las propiedades de aceptación puede solventarse optimizando el tamaño de la estructura y seleccionando el material adecuado para la estructura. Una sección transversal más plana de la estructura poligonal, en comparación con una sección transversal sustancialmente redonda, tiende a aumentar la memoria del dispositivo y la fuerza de apertura, y también da lugar a menores presiones sobre el útero, lo que sugiere que un diseño basado en la forma podría exhibir propiedades de propensión a ir al fondo y de una mayor aceptación. Además, para reducir
- 55

la rigidez se puede usar una sección transversal variable en la estructura, por ejemplo, un estrechamiento localizado en las esquinas de una estructura poligonal.

#### Métodos de fabricación

5 Los sistemas intrauterinos según la invención pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Se puede usar una variedad de técnicas de procesamiento termoplástico que incluyen por ejemplo técnicas de extrusión, tal como extrusión, co-extrusión, extrusión multi-capas, extrusión multi-lumen, etc., y técnicas de moldeo, tal como moldeo rotacional y moldeo por inyección, en donde se desean estructuras multicapa, compresión o cualesquier otros métodos apropiados conocidos en la técnica. La geometría deseada del sistema intrauterino se puede lograr usando moldes o troqueles de extrusión con la forma y el tamaño apropiados. La estructura y el reservorio se pueden fabricar por separado, seguido de su ensamblaje, simultánea o secuencialmente.

10 El moldeo por inyección de uno o más materiales poliméricos puede usarse para producir eficientemente una estructura, un reservorio que comprende una membrana y un núcleo, que contiene opcionalmente un agente activo, o un sistema intrauterino completo que comprende una estructura y un reservorio. La composición polimérica puede inyectarse en una cavidad de molde con la forma deseada secuencialmente con una o más boquillas o jeringas de inyección, o simultáneamente usando una boquilla de co-inyección que tiene dos aberturas simétricas axialmente. El molde puede ser capaz de producir más de un artículo en un ciclo de inyección dado mediante el uso de múltiples cavidades de molde. Los moldes y los diseños de molde son bien conocidos en la técnica, y pueden seleccionarse o adaptarse para producir la forma física deseada del producto.

15 Otro método preferido de fabricación comprende la extrusión. La composición polimérica seleccionada es extruida a través de un troquel adecuado para conformar una extruido con forma de varilla o de tubo que tienen el diámetro y la forma de sección transversal deseados. La fibra es cortada en trozos que tienen la longitud apropiada requerida para conformar la estructura, el reservorio o el medio de soporte para la estructura, cada uno con una forma y tamaño deseados. A continuación, se pueden ensamblar las piezas de cualquier modo usando diferentes métodos adecuados para dicho fin, por ejemplo, colocando la pieza o piezas en un molde que tiene una forma deseada para producir un reservorio de tipo varilla que tiene uno o más núcleos, o una estructura cerrada continua como la descrita anteriormente. Los extremos de las piezas extruidas pueden unirse de forma apropiada usando medios de acoplamiento, si es necesario.

20 Los medios de acoplamiento pueden ser cualquier método, mecanismo, dispositivo o material conocido en la técnica para unir materiales o estructuras. Los ejemplos de medios de acoplamiento incluyen, por ejemplo, moldeo por inyección, técnicas de soldadura, tal como la técnica de soldadura de gas caliente, bien conocida en la técnica, unión con disolventes, fusión térmica, unión por calor, presión, y similares. Cuando se fabrica la estructura, la sustancia polimérica debe ser suficientemente maleable en seco para permitir que las varillas se doblen y adopten la forma final de la estructura.

25 También se pueden unir elementos de estructura tubulares en un sistema cerrado usando un pistón o un tapón fabricado con un material inerte biocompatible. Los ejemplos de material adecuado son metales, tal como oro, plata o aleaciones de plata, tantalito, platino, vidrio o material cerámico o cualquier polímero adecuado. Si se desea, se puede usar un adhesivo biocompatible para sellar mejor y mejorar la adhesión del pistón o tapón al elemento de la estructura.

30 La capa polimérica, una membrana o una película, se pueden aplicar sobre la estructura, núcleo o el conjunto de núcleos según métodos conocidos tales como empleando métodos de moldeo por extrusión o inyección, recubrimiento, pulverización o inmersión. Se puede usar un recubrimiento discontinuo para producir reservorios con extremos sellados. Como alternativa, se puede usar el tubo de membrana prefabricada. En primer lugar, el tubo es expandido mecánicamente, por ejemplo, con un dispositivo adecuado o usando por ejemplo gas presurizado, tal como aire, o hinchando el tubo en un disolvente adecuado, tal como ciclohexano, diglima, isopropanol, o en una mezcla de disolventes, después de lo cual el tubo de membrana hinchado es montado sobre el núcleo. Cuando el disolvente se evapora, la membrana se ajusta sobre el núcleo.

35 También se pueden preparar reservorios que comprenden varios núcleos o el elemento de estructura que consiste en más de un segmento, por ejemplo, usando un método de co-extrusión descrito en la Patente de Finlandia FI 97947. El polímero o la composición polimérica es procesado en la forma y tamaño deseados usando métodos de extrusión conocidos. La capa de membrana se aplica entonces sobre los núcleos prefabricados dimensionados de forma adecuada introduciendo cada uno de los núcleos en el extrusor seguido de otro núcleo o de un espacio vacío lleno de aire, que durante el proceso de extrusión se llenará con el material de membrana.

40 El medio de soporte puede ser un material sólido o hueco y puede prepararse de un modo similar.

45 El reservorio de forma práctica puede ser cualquier punto dentro de la estructura, estando conectado al menos un extremo del reservorio a un punto cualquiera de la superficie interior de la estructura, mediante el uso de diversos métodos alternativos. Para lograr una inserción simple, el reservorio preferiblemente se une a la parte inferior o superior de la estructura, o a ambas partes. La estructura o el reservorio comprenden un medio de retención o de cierre para fijar y retener el reservorio y para evitar que se deslice.

5 El reservorio se puede fijar a la estructura usando diferentes métodos. La estructura puede, por ejemplo, comprender una extensión alargada en la forma de una barra, núcleo, varilla o pin metálico o polimérico, o similar, en un punto adecuado sobre el cual se ensambla el reservorio de tipo tubo hueco, preferiblemente agrandando primero el diámetro del tubo del reservorio en cierto grado, por ejemplo, usando presión o hinchamiento con disolvente, y después simplemente deslizando el reservorio sobre la extensión o insertando la extensión en el reservorio hueco. La extensión preferiblemente es flexible para facilitar el ensamblaje del reservorio sobre ella. Una vez que el reservorio ha sido ensamblado, el extremo libre de la extensión alargada puede conformarse, por ejemplo, térmicamente, para crear un elemento de retención física para retener mecánicamente el reservorio e impedir que se deslice. Para mantener el reservorio en su sitio, la extensión también puede comprender un tapón o un medio de cierre de forma adecuada, sobre el cual se inserta el reservorio hinchado.

10 La estructura también puede comprender un medio de soporte metálico o polimérico que se dobla en los extremos para formar extensiones de tipo varilla sobre las cuales se ensambla o moldea el reservorio. Los extremos de una estructura abierta, o de mitades de estructura abierta, pueden insertarse en el reservorio para unir el reservorio y la estructura, formando así simultáneamente el sistema intrauterino que tiene una estructura cerrada continua. Los extremos de una estructura abierta también pueden doblarse para formar extensiones, sobre las cuales se ensambla o se moldea el reservorio. Además, el reservorio se puede fabricar recubrimiento la extensión con una capa polimérica, que contiene una sustancia terapéuticamente activa, usando moldeo por inyección, inmersión, pulverización y similares.

15 Otros métodos para unir el reservorio a la estructura incluyen, por ejemplo, técnicas conocidas de soldadura, el uso de un adhesivo o el uso de insertos, clips, conectores, adaptadores, pinzas o sujeciones especiales metálicas o poliméricas, y similares. El sistema intrauterino también puede fabricarse usando una copa metálica o polimérica, un pistón o una manga que retiene mecánicamente el reservorio, los hilos y la estructura o los extremos de un elemento de estructura abierta. La copa, pistón o manga podrían estar acanalados en la superficie interior para reducir la "fricción estática" y permitir una separación más sencilla. En este caso los hilos preferiblemente sobresalen a través de la base de la copa. Estos métodos son especialmente adecuados para uso con reservorios sólidos, es decir, los reservorios que no tienen una estructura hueca, de tipo tubular. Un sistema intrauterino completo puede fabricarse adicionalmente usando, por ejemplo, técnicas de moldeo por inyección.

20 La estructura según la invención puede fabricarse principalmente en cualquier tamaño requerido. Para unas prestaciones y un confort de portabilidad óptimos, el tamaño exacto depende del mamífero y de la aplicación particular, y el tamaño debería ser tal que el sistema no tuviera tendencia a moverse o rotar en el interior de la cavidad uterina de tamaño promedio. Para mujeres, el diámetro exterior de la estructura típicamente oscila entre 18 y 42 mm, preferiblemente entre 20 y 38 mm o entre 22 y 36 mm. El diámetro de la sección transversal típicamente oscila entre 0,5 y 10 mm, preferiblemente entre 1 y 6 mm y más preferiblemente entre aproximadamente 1,5 y 4 mm.

25 Las dimensiones del reservorio dependen de la aplicación en la que se use el sistema intrauterino. Las dimensiones de un sistema de administración que contiene un fármaco dependen de la velocidad de liberación esperada de la sustancia terapéuticamente activa y de la vida esperada del sistema intrauterino. Típicamente, el diámetro exterior del reservorio, o la altura y la anchura en el caso de un reservorio plano o rectangular, puede variar entre 0,5 y 5 mm, preferiblemente entre 1 y 3,5 mm. Si el reservorio se fabrica mediante métodos de recubrimiento, el espesor de pared puede ser de entre 0,01 y aproximadamente 5 mm, preferiblemente entre 0,2 y 3,5 mm. La longitud del reservorio puede variar entre 0,5 mm y hasta el diámetro interno de la estructura, preferiblemente entre 15 y 36 mm.

30 El espesor de la capa polimérica, la membrana o la película, que rodea al núcleo es tal que puede fabricarse dentro de tolerancias aceptables mediante métodos conocidos en la técnica y de forma conveniente está en el rango entre 0,01 y 1,0 mm, preferiblemente entre 0,1 y 0,6 mm. El espesor de una capa polimérica que separa los núcleos puede ser de aproximadamente 0,01 a 5 mm.

35 Los sistemas de administración intrauterina según la invención se pueden fabricar asépticamente o pueden esterilizarse usando métodos conocidos, por ejemplo, usando esterilización física, química o técnica.

40 La estructura preferiblemente se fabrica mediante moldeo por inyección usando métodos conocidos y herramientas que tienen una forma y tamaño adecuados. El reservorio según la presente invención puede fabricarse fácilmente de acuerdo a técnicas estándar. Una vez que la composición polimérica del núcleo o núcleos ha sido seleccionada, se obtiene la forma deseada del reservorio por ejemplo mediante moldeo, extrusión en molde, o mediante otros procesos apropiados. Cuando el material del núcleo comprende polímeros tales como elastómeros de silicona, puede ser necesaria una etapa adicional de curado. La capa de membrana o película se aplica entonces al núcleo conformado de esta manera usando un método apropiado discutido anteriormente, p.ej., hinchando un tubo de polímero prefabricado en un disolvente adecuado o usando estiramiento mecánico, colocándolo sobre el núcleo y permitiendo que el polímero se seque en posición, o mediante inmersión, envoltura, pulverización, laminación o de acuerdo a otras técnicas conocidas.

45 Una sustancia terapéuticamente activa en forma finamente molida o incluso micronizada será mezclada con el material polimérico del núcleo antes del procesamiento para alcanzar una dispersión sustancialmente uniforme. El especialista en la técnica es capaz de elegir fácilmente la geometría del dispositivo y la composición polimérica, de tal modo que

se alcance la liberación diaria deseada del al menos un agente farmacológicamente activo, y para determinar la cantidad del agente terapéuticamente activo necesario para cada aplicación específica y durante el tiempo deseado de duración. En la presente memoria el término “geometría” del dispositivo abarca principal y específicamente las dimensiones generales y la forma del reservorio, es decir, el diámetro de la sección transversal, o la altura y la anchura, así como la longitud.

Se puede usar una variedad de sustancias terapéuticamente activas o profilácticas en conjunción con la invención. Con “sustancia terapéuticamente activa” se pretende indicar cualquier sustancia o una sal, un éster o un profármaco de la misma, que por administración al útero es capaz de defender contra un estado de enfermedad, o de tratarlo, en el cuerpo humano o animal. Con “sustancia profiláctica” se pretende indicar cualquier sustancia (o su sal o profármaco) efectiva en la defensa contra un estado de enfermedad en el cuerpo humano o animal, preferiblemente el cuerpo humano. La(s) sustancia(s) activa(s) pueden ser materiales hidrofílicos o lipofílicos.

Las sustancias terapéuticamente activas o profilácticas adecuadas para uso en la presente invención incluyen, aunque sin limitación, las siguientes: hormonas, esteroides, fármacos anticonceptivos, fármacos para terapias de sustitución hormonal, moduladores de receptor de andrógeno selectivos (SARM), fármacos para el tratamiento del síndrome premenstrual, fármacos para el tratamiento de la endometriosis, fármacos para el tratamiento de fibroides uterinos (leiomioma y leiomiomasarcoma uterino), fármacos para maduración cervical / inducción del parto, moduladores de receptor de estrógeno selectivos (SERMs), moduladores de receptor de progesterina selectivos (SPRM), sustancias antimatarias, fármacos de osteoporosis, antiprogestinas, inhibidores de aromataza, sustancias activas óseas, sustancias anti-incontinencia urinaria, inhibidores de recaptación de serotonina (SSRIs), fármacos para trastornos genito-uritarios, fármacos anti-eméticos, antagonistas de 5HT<sub>3</sub>, factores de anti-angiogénesis, factores de crecimiento, enzimas, anestésicos, analgésicos, sustancias anticoagulantes y trombolíticas, sustancias anti-inflamatorias, antimicrobianos, sustancias anti-protozoos, sustancias antivíricas, fármacos neurolépticos y antipsicóticos, antagonistas y agonistas opiáceos, sustancias anti-fibroides, anti-hipertensivos, inhibidores de angiotensina, sustancias anti-protozoos, fármacos anti-adicción, factores anti-angiogénesis, sustancias antibacterianas, sustancias quimioterapéuticas anticancerígenas, antifúngicos, antioxidantes, diuréticos, fármacos para el sistema nervioso central, sustancias fibrinolíticas, secuestradores de radicales libres, sustancias de terapia génica, factores de crecimiento, factores neurotróficos, péptidos, sustancias de terapia fotodinámica, proteínas, sustancias simpatomiméticas, inhibidores de trombina, sustancias trombolíticas, y una combinación de al menos dos de ellos.

Las sustancias terapéuticamente activas especialmente adecuadas para uso en la presente invención incluyen gestagenes seleccionados del grupo de levonorgestrel, norgestimat, norelgestromina, norethisteron, didrogesteron, drospironon, 3-beta-hidroxisogestrel, 3-cetodesogestrel (= etonogestrel), 17-desacetilnorgestimat, 19-norprogesteron, acetoxipregnenolon, alilestrenol, amgeston, clormadinon, ciproteron, demegeston, desogestrel, dienogest, dihidrogesteron, dimetisteron, etisteron, etinodioldiacetat, flurogestonacetat, gastrinon, gestoden, gestrinon, hidroximetilprogesteron, hidroxiprogesteron, linestrenol (= linoestrenol), mecirogeston, medroxiprogesteron, megestrol, melengestrol, nomegestrol, noretindron (= noretisteron), noretinodrel, norgestrel (que incluye d-norgestrel y dl-norgestrel), norgestrienon, noretisteron, progesteron, quingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metilen-19-norpregna-4,15-dien-20-in-3-on, tibolon, trimegeston, algeston acetofenid, nestoron, promegeston, 17-hidroxiprogesteronester, 19-nor-17hidroxiprogesteron, 17alfa-etinil-testosteron, 17alfa-etinil-19-nor-testosteron, d-17beta-acetoxi-13beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-onoxim, tanaproget, o estrógenos seleccionados del grupo que consiste en etinilestradiol, mestranol, quinestranol, estradiol, estron, estran, estriol, estetrol, estrogénos equinos conjugados.

La cantidad de sustancia terapéuticamente activa incorporada en el reservorio del sistema de administración varía dependiendo de la sustancia terapéuticamente activa particular, del efecto terapéutico deseado y del tiempo durante el cual se espera que el sistema proporcione la terapia. Los reservorios con tamaño y formas variables pueden formularse para administrar dosis para diferentes áreas terapéuticas. El límite superior de la cantidad de sustancia terapéuticamente activa depende del tamaño del reservorio. El límite inferior depende de la actividad de la sustancia terapéuticamente activa y del tiempo de liberación esperado. El especialista en la técnica es capaz de determinar la cantidad de la sustancia terapéuticamente activa necesaria para cada aplicación específica del sistema de administración. Preferiblemente, la cantidad de sustancia terapéuticamente activa varía entre casi cero y 70 % p/p, cuando se mezcla en la composición polimérica, estando la cantidad preferida entre 20 y 60 % p/p. Otros rangos posibles de la cantidad de sustancia terapéuticamente activa son 0,5-70 % p/p, 5-65 % p/p, 10-50 % p/p, 25-70 % p/p, 50-60 % p/p y 40-50 % p/p.

En base a lo anterior, un objeto adicional de la invención es un método para fabricar un sistema intrauterino que tiene una estructura continua cerrada y un reservorio conectado a la estructura, comprendiendo dicho método el moldeo por inyección, la extrusión o la compresión de la estructura y el reservorio usando un proceso secuencial que comprende las etapas de preparar la estructura, preparar la primera composición que comprende un agente terapéuticamente activo y una composición polimérica para proporcionar un núcleo, preparar la segunda composición que comprende una composición polimérica para proporcionar una membrana que rodea el núcleo, combinar el núcleo y la membrana para producir un reservorio, y conectar el reservorio con la estructura.

Evaluación mecánica de las estructuras

5 Las propiedades mecánicas de los sistemas intrauterinos, y especialmente de la estructura, deben asegurar una compatibilidad uterina y una aceptabilidad de la usuaria óptimas. Si la resistencia mecánica es demasiado baja, el sistema podría ser expulsado del útero o presentar tendencia a la ruptura. Si la resistencia mecánica es demasiado elevada, la falta de flexibilidad del dispositivo podría producir irritación o ulceración del tejido uterino. Por lo tanto, las características mecánicas, se evaluaron la flexibilidad y la memoria de las estructuras usando métodos estándar de compresión descritos en la bibliografía. La flexibilidad se evalúa para caracterizar la propiedad de una estructura para resistir una deformación pequeña y a plazo moderadamente corto. La memoria se mide para caracterizar la capacidad de una estructura para recuperar su forma después de una compactación aguda.

La invención se ilustra adicionalmente a través de los siguientes ejemplos.

10 Se emplean las siguientes abreviaturas:

DE C2201: Desmophen® C 2201; Diol de policarbonato basado en 1,6-hexanodiol con un peso molecular medio en número Mn de 2000 g/mol; producto de Bayer Material Science AG HDI: 1,6 Hexametilén diisocianato

HQEE: 1,4-Di(2-hidroxietil)hidroquinona

DDO: 1,12-Dodecanediol

15 Cap-HDO: Extensor de cadena basado en 1,6-Hexanodiol y  $\epsilon$ -Caprolactona preparado como se describe en el documento EP 1 854 818 A1, página 6, línea 5.

Licowax® E: Agente de liberación de molde de Clariant GmbH

Irganox® 1010: Antioxidante de Ciba Speciality Chemicals Inc.

Irganox® MD 1024: Desactivante metálico y antioxidante primario (fenólico) de Ciba Speciality Chemicals Inc.

20 K-KAT® 348: Catalizador de bismuto de King Industries Inc.

BaSO<sub>4</sub>: Sulfato de bario

Descripción de la producción de los poliuretanos termoplásticos (TPUs):

Ejemplo 1:

25 Se calentó a 110°C una mezcla de 722,3 g de DE C2201, 222,0 g de HQEE, 174 g de Cap-HDO, 4,5 g de Irganox 1010 y 0,7 g de K-Kat 348, agitando con un agitador de palas a una velocidad de 500 revoluciones por minuto (rpm). A continuación, se añadieron 376,4 g de HDI. La mezcla se agitó entonces hasta obtener el máximo incremento posible en la viscosidad, y a continuación se separó por decantación el TPU. El material fue sometido a un post-tratamiento térmico durante 30 minutos a 80 °C y a continuación, tras enfriar a temperatura ambiente, fue granulado. Este material se usó como material de base para el ejemplo 3.

30 Ejemplo 2

35 Se calentó a 125°C una mezcla de 954,6 g de DE C2201, 249,8 g de DDO, 4,5 g de Irganox 1010 y 1,0 g de K-Kat 348, agitando con un agitador de palas a una velocidad de 500 revoluciones por minuto (rpm). A continuación, se añadieron 290,1 g de HDI. La mezcla se agitó entonces hasta obtener el máximo incremento posible en la viscosidad, y a continuación se separó por decantación el TPU. El material fue sometido a un post-tratamiento térmico durante 30 minutos a 80 °C y a continuación, tras enfriar a temperatura ambiente, fue granulado.

Ejemplo 3

Se añadieron 385 g de BaSO<sub>4</sub>, 5,25 g de Licowax E y 5,25 g de Irganox MD 1024 a 1355 gránulos de TPU preparados según el ejemplo 1. La mezcla se extruye en un extrusor de tipo DSE 25/4Z, 360 Nm, que presenta la siguiente estructura:

- 40
1. zona de entrada fría con elementos transportadores
  2. primera zona de calefacción (210 °C) con una primera zona de amasado
  3. segunda zona de calefacción (225 °C) con elementos transportadores y una segunda zona de amasado
  4. tercera zona de calefacción (225 °C) con zona de amasado, elementos transportadores y desgasificación a vacío
- 45
5. cabeza deflectora (220 °C) y troquel (220 °C), con una velocidad de administración de 4,8 kg/h y una velocidad de 30 – 40 rpm.

Los extruidos fueron procesados a continuación como gránulos utilizando un granulador de extruido y como láminas moldeadas por inyección utilizando una máquina de moldeo por inyección.

Las propiedades mecánicas de los materiales de poliuretano termoplástico (TPU) de los ejemplos 2 y 3 se presentan en la Tabla 1.

Material TPU	Ejemplo 2	Ejemplo 3
MVR (5 min/10 kg/200 °C) [mL/10 min]	13,5	50
Shore D	43	46
Elongación a rotura [%]	580	524
Resistencia a la tracción [N/mm <sup>2</sup> ]	34	27
Resistencia 10% [N/mm <sup>2</sup> ]	5,4	6,4
Resistencia 20% [N/mm <sup>2</sup> ]	7,5	8,7
Resistencia 50% [N/mm <sup>2</sup> ]	10,2	11,2
Resistencia 100% [N/mm <sup>2</sup> ]	12,6	12,6
Resistencia 300% [N/mm <sup>2</sup> ]	18,8	17,1
Rebote [%]	51	40
Módulo de flexión E [N/mm <sup>2</sup> ]	88	100

Ejemplo 4:

5 Preparación del núcleo

Se mezclan 98,8 partes en peso de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) y 1,2 partes en peso de pasta de diclorobenzoilperóxido-polidimetilsiloxano (50% de diclorobenzoilperóxido) con un molino de 2 rodillos. La mezcla es extruida para conformar una vara con un diámetro exterior de 1,8 mm y se somete a un curado térmico a + 150 °C durante 15 minutos, durante el cual se produce la reticulación. El núcleo reticulado se corta en una longitud de 23 mm.

10 Preparación de membrana

Se mezclan 100 partes en peso de poli(trifluoropropilmetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) relleno con sílice, en el cual el contenido de unidades de trifluoropropil-metilsiloxano fue de 99 % mol, es decir el grado de sustitución de trifluoropropilos es del 49,5 %, y 1,2 partes en peso de pasta de diclorobenzoilperóxido-polidimetilsiloxano (50 % de diclorobenzoilperóxido) con un molino de dos rodillos. La mezcla se extruye con forma de tubo, con un espesor de pared de 0,22 mm, y es curada térmicamente.

Preparación del reservorio

El tubo de membrana de 25 mm es hinchado con ciclohexano e introducido alrededor del núcleo. Se deja evaporar el ciclohexano. Los extremos del reservorio se cierran con un adhesivo de silicona.

Ejemplo 5:

20 Preparación del núcleo

El núcleo que tiene una longitud de 18 mm se prepara según el Ejemplo 4

Preparación de membrana

25 Se mezclan 99 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) relleno con sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo) y 0,03 partes de inhibidor (etnil ciclohexanol) y aproximadamente 0,6 partes de reticulante de poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de 2 rodillos. El material de membrana se extruye en forma de tubo con un espesor de pared de 0,3 mm y se cura térmicamente.

Ejemplo 6:

Preparación de núcleo

5 Se mezclan 99,6 partes de reticulante comercial poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano), 0,4 partes de reticulante poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano), 0,02 partes de inhibidor de etinil ciclohexanol y 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo) en vinil-metil-siloxano en un molino de amasado. La mezcla se extruye con forma de tubo con un espesor de pared de 0,7 mm y un diámetro exterior de 2,6 mm. El extruido es curado térmicamente a +115 °C durante 30 minutos, se enfría y se corta en una longitud de 30 mm.

#### Preparación de membrana

10 Se mezclan 9 partes de copolímero multibloque de poli(óxido de etileno)-b-poli(dimetilsiloxano) terminado en  $\alpha,\omega$ -diviniléter (PEO-b-PDMS), 89 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) relleno de sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo), 0,03 partes de inhibidor (etinil ciclohexanol), y aproximadamente 2 partes de reticulante de poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de dos rodillos. La mezcla se extruye en forma de tubo con un espesor de pared de 0,15 mm y se cura térmicamente.

#### Preparación del sistema intrauterino

15 El tubo de membrana que tiene una longitud de 3,1 mm es hinchado en isopropanol y forzado alrededor del núcleo. Se deja que el isopropanol se evapore. Después de eso, el reservorio es hinchado en isopropanol y forzado sobre la extensión alargada de la estructura que comprende elastómero de poliuretano termoplástico preparado según uno cualquiera de los ejemplos 1 a 3. Nuevamente, se deja que el isopropanol se evapore.

#### Ejemplo 7:

##### Preparación de núcleo

20 Se mezclan 48,5 partes de PEO-b-PDMS, 49 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo), 0,02 partes de inhibidor (etinil ciclohexanol), y aproximadamente 2,4 partes de reticulante de poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de dos rodillos. El material se extruye para formar una varilla con un diámetro exterior de 2,1 mm y se cura térmicamente a + 150 °C durante 15 minutos, durante lo cual se produce la reticulación. El núcleo reticulado es cortado en la longitud de 15 mm.

25 El segundo núcleo se prepara según el Ejemplo 6. El núcleo reticulado que tiene un diámetro exterior de 2,1 mm es cortado en la longitud de 10 mm.

##### Preparación de la membrana y del reservorio

30 Se mezclan 9 partes de PEO-b-PDMS, 89 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) relleno de sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo), 0,03 partes de inhibidor (etinil ciclohexanol), y aproximadamente 2 partes de reticulante de poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de dos rodillos. El material de membrana se extruye por recubrimiento sobre los dos núcleos anteriores mediante inserción sucesiva de los mismos en la boquilla interior. El espesor de la pared formada de la membrana es de 0,2 mm.

##### Preparación del sistema intrauterino

35 El hilo se enlaza primero alrededor de la estructura triangular que comprende elastómero de poliuretano termoplástico preparado según uno cualquiera de los ejemplos 1 a 3. Los extremos del hilo se hacen pasar entonces a través del agujero de la parte inferior de una copa de plata. A continuación, se coloca el reservorio dentro de la estructura en el saliente inferior. El saliente inferior de la estructura con el reservorio se presiona hacia el interior de la copa de plata y los hilos se tensan para asegurar que las tres partes están colocadas en un nudo atado para asegurar el montaje. Los hilos son cortados entonces a la longitud apropiada.

#### Ejemplo 8

##### Preparación de núcleo

45 Se mezclan 48,5 partes de PEO-b-PDMS, 49 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano), 10 ppm de catalizador de Pt (del reactivo), 0,02 partes de inhibidor (etinil ciclohexanol), y aproximadamente 2,4 partes de reticulante de poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de dos rodillos. La mezcla se extruye para formar una varilla plana rectangular con bordes ligeramente redondeados y se cura térmicamente a + 150 °C durante 15 minutos, durante lo cual se produce la reticulación. Los diámetros exteriores del núcleo son 0,9 mm (altura) y 2,1 mm (anchura). El núcleo reticulado es cortado en la longitud de 22 mm.

##### Preparación del sistema intrauterino

50 Para preparar el reservorio, el núcleo es recubierto por inmersión con una membrana de PDMS que tiene un espesor de pared de 0,22 mm. Se prepara una estructura pentagonal con bordes redondeados de poliuretano termoplástico mediante moldeo por inyección. El reservorio se conecta a la parte superior de la estructura usando un conector eléctrico modificado. La parte superior del clip o conector forma un bucle sobre la estructura y es tensado alrededor

de la estructura. El otro extremo, la lengüeta, es atrapado detrás del reservorio que se mantiene en posición mediante las mordazas del conector fijadas alrededor del reservorio.

#### Ejemplo 9

##### Preparación de núcleo

5 Se mezclan 54 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano), 45,5 partes en peso de levonorgestrel, 0,4 partes de reticulante poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano), 0,02 partes de inhibidor de etinil ciclohexanol y 10 ppm de catalizador de Pt (de las especies de reacción) en vinil-metil-siloxano en un molino de amasado. La mezcla se extruye y se cura térmicamente a +115 °C durante 30 minutos y se enfría. El núcleo reticulado con un diámetro exterior de 2,2 mm se corta en una longitud de 20 mm.

##### 10 Preparación de membrana

15 Se mezclan 27 partes de copolímero multibloque de poli(óxido de etileno)-b-poli(dimetilsiloxano) terminado en  $\alpha,\omega$ -diviniléter (PEO-b-PDMS), 71 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmetilsiloxano) relleno de sílice, 10 ppm de catalizador de Pt (de las especies de reacción), 0,03 partes de inhibidor (etinil ciclohexanol), y aproximadamente 2 partes de reticulante de poli(hidrogenometilsiloxano-co-dimetilsiloxano) en un molino de dos rodillos. La mezcla se extruye en forma de tubo con un espesor de pared de 0,22 mm y se cura térmicamente.

##### Preparación del sistema de administración

La membrana es hinchada en isopropanol y forzada alrededor del núcleo. El reservorio así formado se une a un clip metálico fijado firmemente a la parte inferior de la estructura pentagonal que comprende el elastómero de poliuretano termoplástico.

#### 20 Ejemplo 10

##### Preparación del sistema intrauterino que comprende la estructura, el reservorio, un anillo de plata y el hilo de extracción

25 La estructura se moldea por inyección. Se inyecta termoplástico fundido a alta presión en un molde, que es el inverso de la forma de la estructura. La estructura moldeada es eyectada de la herramienta y cuando se enfría se retira la puerta y la espita y se cortan los rebordes. A continuación, se ensambla el anillo de plata y el reservorio con forma de tubo prefabricado en la barra central de la estructura. El extremo libre de la barra central es conformado térmicamente entonces para crear una característica de retención física para retener mecánicamente el reservorio y evitar que se deslice. A continuación, se forma un bucle con el hilo a través de la estructura y se asegura con un nudo. Los hilos son cortados entonces en la longitud adecuada.

## REIVINDICACIONES

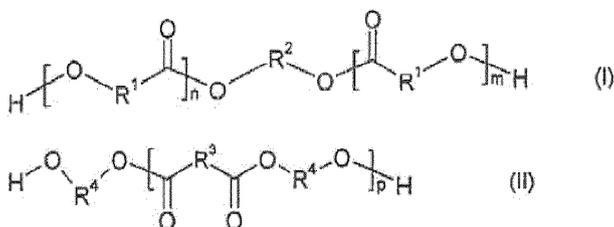
1. Un dispositivo intrauterino para una inserción a largo plazo en una cavidad uterina que comprende un reservorio y una estructura flexible cerrada y continua de forma poligonal, en donde al menos un extremo del reservorio está conectado a la superficie interior de la estructura y el reservorio comprende al menos una sustancia terapéuticamente activa, que se caracteriza por que la estructura comprende un elastómero de poliuretano termoplástico que comprende el producto de reacción de

- a) un componente de isocianato que es 1,6-hexametilen diisocianato,
- b) un componente de polioli que es un diol de policarbonato preparado a partir de 1,6-hexanodiol y dimetil carbonato, en donde dicho diol de policarbonato presenta un peso molecular medio en número de entre 1000 y 2500 g/mol,

c) un componente extensor de cadena que comprende:

c1) entre 35 y 100 %mol de al menos un extensor de cadena difuncional que tiene un peso molecular medio en número de entre 118 y 286 g/mol y

c2) entre 0 y 65 %mol de un extensor de cadena con un peso molecular medio en número entre 104 y 500 g/mol, que es diferente del extensor de cadena c1), que corresponde a la fórmula (I) o la fórmula (II)



en donde

R<sup>1</sup> representa un radical alquileo ramificado o no ramificado con entre 1 y 12 átomos de C o un radical alcarileno sustituido o no sustituido con entre 6 y 24 átomos C,

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> representa cada uno un radical alquileo ramificado o sin ramificar con entre 1 y 12 átomos C o un radical alcoxialquileo con entre 1 y 12 átomos C o un radical alcarileno sustituido o no sustituido con entre 6 y 24 átomos C o un radical alcoxialarileno sustituido o no sustituido con entre 6 y 24 átomos C,

R<sup>3</sup> representa un radical alquileo ramificado o no ramificado con entre 1 y 8 átomos C o un radical alcarileno sustituido o no sustituido con entre 6 y 20 átomos C o un radical arileno sustituido o no sustituido con entre 6 y 20 átomos C o un radical aralquileo sustituido o no sustituido con entre 6 y 20 átomos de C,

n, m representan cada uno de 0 a 10, donde n + m ≥ 1, y

p representa de 1 a 10,

d) opcionalmente alcoholes monofuncionales como terminadores de cadena,

en presencia de

e) uno o más catalizadores,

con la adición de

f) entre 0,1 y 35 %p/p, en base al peso del poliuretano termoplástico preparado con los componentes a) a d), de rellenos inorgánicos,

g) opcionalmente, aditivos adicionales y/o sustancias auxiliares

en los que la ratio de los grupos isocianato de a) a los grupos reactivos con isocianato de b), c) y d) está entre 0,9:1 y 1,1:1.

2. Un sistema intrauterino según la reivindicación 1, que se caracteriza por que el componente de diol c) es una mezcla de hidroquinona bis(2-hidroxietil)éter y un oligómero de cadena lineal preparado a partir de 1,6-hexanodiol y ε-caprolactona.

3. Un sistema intrauterino según la reivindicación 1, que se caracteriza por que el componente de diol c) es 1,12-dodecanodiol.
4. Un sistema intrauterino según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que se caracteriza por que la estructura es esencialmente triangular o pentagonal.
- 5 5. Un sistema intrauterino según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que se caracteriza por que la sección transversal del reservorio es circular, oval, plana, elíptica, rectangular, angular, poligonal o con forma de estrella.
6. Un sistema intrauterino según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que se caracteriza por que el reservorio comprende al menos un núcleo.
- 10 7. Un sistema intrauterino según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que se caracteriza por que la estructura comprende un medio de soporte que consiste en una composición polimérica o un metal biocompatible.
8. Un sistema intrauterino según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que se caracteriza por que dicho sistema comprende al menos un medio de potenciación de imagen para mejorar la detección y/o la localización del sistema.
9. Un sistema intrauterino según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que se caracteriza por que la estructura o el reservorio comprende un medio de retención o de cierre para retener el reservorio y evitar su deslizamiento.
- 15 10. Un método para fabricar un sistema intrauterino según una de las reivindicaciones precedentes que tiene una estructura cerrada continua y flexible de forma poligonal y un reservorio que comprende al menos una sustancia terapéuticamente activa, reservorio que está conectado a la superficie interna de la estructura, en donde la estructura comprende un elastómero de poliuretano termoplástico, comprendiendo dicho método el moldeo por inyección, la extrusión o la compresión de la estructura y el reservorio mediante el uso de un proceso secuencial que comprende las etapas de preparar la estructura, preparar la primera composición que comprende una sustancia terapéuticamente activa y una composición polimérica para proporcionar un núcleo, preparar la segunda composición que comprende una composición polimérica para proporcionar una membrana de envoltura del núcleo, combinar el núcleo y la membrana para producir un reservorio, y conectar el reservorio y la estructura.
- 20