



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 552**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07397043 .6**

96 Fecha de presentación : **22.11.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2062569**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.05.2009**

54 Título: **Sistema de administración vaginal.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.10.2011

73 Titular/es: **Bayer Oy**
Pansiontie 47
20210 Turku, FI

72 Inventor/es: **Talling, Christine;**
Keinänen, Antti;
Holmberg, Svante y
Nikander, Hannu

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 365 552 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 de administración vaginal.

La presente invención se refiere a un sistema de administración intravaginal mejorado para la liberación controlada de una o más sustancias terapéuticamente activas o sus profármacos, durante un período de tiempo prolongado. El sistema de administración comprende, por lo menos, un compartimento, comprendiendo ese compartimento o cada uno de ellos un núcleo y una membrana que recubre el núcleo, consistiendo esencialmente dicho núcleo y dicha membrana en la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, donde al menos uno de los compartimentos comprende drospirenona o una mezcla de drospirenona y un estrógeno.

Antecedentes

Los sistemas de administración vaginal capaces de liberar sustancias terapéuticamente activas a una velocidad de liberación sustancialmente constante o predeterminada, durante un período de tiempo prolongado son extremadamente útiles para algunas aplicaciones, por ejemplo, anticoncepción y terapia de reemplazo hormonal. La administración simultánea de dos o más sustancias terapéuticamente activas se ha utilizado ampliamente, en especial de un agente que tiene una actividad progestogénica y un agente que tiene una actividad estrogénica, preferiblemente, en una relación sustancialmente constante. La fiabilidad anticonceptiva es proporcionada principalmente por el componente progestogénico y el componente estrogénico aumenta el efecto de inhibición de la ovulación de la progestina y asegura la estabilidad del ciclo.

En la bibliografía se conocen algunas construcciones diferentes de anillos vaginales. En las soluciones básicas, por ejemplo, en las presentadas en los documentos de patente US 4.596.576 y US 4.237.885, el sistema de administración se forma simplemente con un núcleo de polímero que contiene el fármaco en forma de un anillo cerrado. Una modificación a lo anterior es un anillo cerrado que comprende un núcleo libre de fármaco, rodeado por una matriz de fármaco que contiene opcionalmente una variedad de fármacos diferentes y, además, opcionalmente una membrana de polímero externa.

El documento de patente EP 876815 se refiere a un sistema de administración vaginal preferiblemente en forma de anillo para la liberación simultánea de un compuesto esteroide progestogénico y un compuesto esteroide estrogénico, en una relación fisiológica determinada durante un período de tiempo prolongado. El sistema de administración comprende al menos un compartimento que comprende un núcleo de polímero termoplástico que contiene la mezcla de compuestos progestogénicos y estrogénicos y un recubrimiento de polímero termoplástico, estando el compuesto progestogénico inicialmente disuelto en el material del núcleo de polímero con un grado relativamente bajo de supersaturación. El dispositivo de administración del fármaco es físicamente estable sólo cuando se almacena por debajo de la temperatura ambiente. Tal como se indica en el documento de patente EP 876815, la progesterona eventualmente puede cristalizarse en la superficie externa del anillo vaginal. Dicha cristalización de la progesterona sobre la piel del dispositivo puede conducir a una liberación no controlada y con picos elevados.

El documento de patente EP 836473 se refiere a un dispositivo con forma de anillo que comprende un primer compartimento que tiene un núcleo no medicado de copolímero de etileno-acetato de vinilo, rodeado por una capa de copolímero de etileno-acetato de vinilo cargada con una hormona esteroide, y una capa externa no medicada de copolímero de etileno-acetato de vinilo; un segundo compartimento que comprende un núcleo de copolímero de etileno-acetato de vinilo cargado con una hormona esteroide y una capa externa no medicada de polímero de etileno-acetato de vinilo; y opcionalmente, compartimentos con placebo de un material termoplástico, que separan el primer compartimento del segundo. En una realización preferida, la invención se refiere a un anillo vaginal de dos compartimentos comprendiendo el primer compartimento etonogestrel cristalino y comprendiendo el segundo compartimento una mezcla (sub)saturada de etonogestrel y etinilestradiol, estando ambos compartimentos opcionalmente separados entre sí por compartimentos con placebo de polietileno de alta densidad.

El documento de patente WO 1995000199 se refiere a un sistema de administración intravaginal que comprende un medio de soporte flexible y un medio de administración transportado por el medio de soporte y que contiene un agente activo. El medio de soporte consiste en un núcleo sustancialmente en forma de anillo abierto, y el medio de administración consiste en al menos un cuerpo de polímero en forma de manguito que recubre el núcleo como si fuera un cinturón a lo largo de una parte de la longitud del núcleo.

El documento de patente WO 2005089723 se refiere a un sistema de administración de fármacos que consiste en uno o más compartimentos y que comprende un compuesto progestogénico disuelto en un copolímero de polietileno-acetato de vinilo termoplástico a través del cual, si el sistema de administración consiste en un compartimento, el compartimento comprende (i) un núcleo de un copolímero de polietileno-acetato de vinilo termoplástico que comprende el compuesto progestogénico, estando el compuesto progestogénico disuelto en el copolímero de polietileno-acetato de vinilo hasta una concentración por debajo del nivel de saturación a 25 °C y un compuesto estrogénico; y (ii) un recubrimiento de un copolímero de polietileno-acetato de vinilo termoplástico que recubre el núcleo, siendo dicho recubrimiento permeable para ambos compuestos; si el sistema de administración

5 consiste en más de un compartimento, sólo un compartimento comprende (iii) el compuesto progestogénico, estando dicho compuesto progestogénico disuelto en un núcleo de un copolímero de polietileno-acetato de vinilo termoplástico hasta una concentración por debajo del nivel de saturación a 25 °C y un compuesto estrogénico; y (iv) un recubrimiento de un copolímero de polietileno-acetato de vinilo termoplástico que recubre el núcleo, siendo dicho recubrimiento permeable para ambos compuestos.

10 El documento de patente EP 862396 se refiere a un anillo vaginal que contiene un cuerpo obtenido de un primer material polimérico que tiene al menos un canal interno hueco que define una abertura hacia el exterior de dicho cuerpo y dicho canal está adaptado para recibir un núcleo que contiene fármaco a través de dicha abertura, y un núcleo que contiene al menos un fármaco administrable intravaginalmente disperso en un segundo material polimérico dispuesto en el canal. El núcleo se posiciona en el cuerpo del anillo vaginal convenientemente antes del uso para evitar sustancialmente picos iniciales de fármaco en los tejidos de los sujetos y los efectos secundarios resultantes, tales como náuseas y vómitos.

15 La ventaja de los anillos vaginales en general es que la mujer está exenta de la necesidad de tener que ingerir pastillas diariamente. La estructura con forma de anillo es simple de aplicar, es bien tolerada y la propia mujer la puede retirar y reinsertar en cualquier momento. Sin embargo, todavía existe la necesidad de un sistema de administración mejorado, que se pudiera utilizar para la administración vaginal de una dosis diaria elevada de drospirenona, sola o en asociación con un estrógeno.

OBJETO DE LA INVENCION

20 El objeto de la presente invención es proporcionar un sistema de administración intravaginal mejorado para la liberación controlada de una o más sustancias terapéuticamente activas o sus profármacos durante un período de tiempo prolongado. El sistema de administración comprende al menos un compartimento, comprendiendo dicho uno o cada compartimento un núcleo y una membrana que recubre el núcleo, consistiendo esencialmente el núcleo y la membrana en la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, donde al menos un compartimento comprende drospirenona o una combinación de drospirenona y un estrógeno.

25 La presente invención proporciona especialmente un sistema de administración intravaginal para la administración de una dosis diaria lo suficientemente elevada de drospirenona ($6\beta,7\beta;15\beta;16\beta$ -dimetilen-3-oxo-17 α -preg-4-eno-21,17-carbolactona), o una combinación de drospirenona con un estrógeno, preferentemente estradiol, ésteres de estradiol, hemihidrato de estradiol, o etinilestradiol.

30 Debido a que con el sistema de administración de fármaco conforme a la invención se puede alcanzar la dosis óptima diaria de drospirenona, es especialmente adecuado para uso en el campo de la anticoncepción femenina y terapia de reemplazo hormonal. El sistema de administración también se puede utilizar para tratar enfermedades, trastornos y síntomas asociados, por ejemplo, a la menopausia natural, perimenopausia, posmenopausia, hipogonadismo o insuficiencia ovárica primaria en mujeres, en donde la cantidad de estrógeno es suficiente para tratar enfermedades, trastornos y síntomas asociados a niveles endógenos deficientes de estrógenos y la cantidad de drospirenona es suficiente para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno. El sistema de administración también se puede utilizar para el tratamiento de endometriosis y fibroides uterinos, basado en la supresión de la producción de esteroides sexuales endógenos, combinada con efectos progestogénicos exógenos. La invención también proporciona un sistema de administración de fármacos conveniente y altamente adaptable para uso en animales hembra.

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que describen diversas construcciones del sistema de administración intravaginal de acuerdo con la invención.

45 La Figura 1 es un sistema de administración intravaginal que comprende un anillo de soporte exento de agente activo o conteniendo el primer compartimento un agente terapéuticamente activo (1), el segundo compartimento (2) se aplica sobre la superficie externa de 1 y conteniendo un agente terapéuticamente activo y una capa de membrana (3) que recubre todo el sistema de administración o una parte de él. El anillo de soporte o compartimento 1 puede tener una muesca al menos en una parte de la superficie anular adaptada para acoplarse al compartimento 2 correspondiente.

50 La Figura 2 es un sistema de administración intravaginal que comprende dos compartimentos 4 y 5 recubiertos por una membrana 3, estando posicionado los compartimentos próximos entre sí.

55 La Figura 3 es un sistema de administración intravaginal que comprende tres compartimentos 4, 5 y 6 recubiertos por una membrana 3, el compartimento 4 está separado de otros compartimentos mediante membranas de separación a y b, los compartimentos 5 y 6 están posicionados próximos entre sí.

La Figura 4 es un sistema de administración intravaginal que comprende tres compartimentos 4, 5 y 6 recubiertos por una membrana 3. Un compartimento c con placebo inerte separa los compartimentos 4 y 6, los compartimentos 4 y 5, así como 5 y 6 están posicionados próximos entre sí. En este diseño, los compartimentos 4, 5 o 6 pueden contener o no una sustancia terapéuticamente activa, ya sea igual o diferente.

- 5 La Figura 5 es un diseño general de un sistema de administración intravaginal que comprende un núcleo 7 y una membrana 3 que recubre el núcleo.

La Figura 6 es otro tipo de diseño general de un sistema de administración intravaginal que comprende un núcleo 8, una membrana 3 que recubre el núcleo y un miembro de soporte inerte 9.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 10 Las ventajas de la invención se obtienen a través de un sistema de administración intravaginal que comprende al menos un compartimento, comprendiendo dicho compartimento o cada uno de ellos un núcleo y una membrana que recubre el núcleo, consistiendo esencialmente el núcleo y la membrana en la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, en donde al menos el compartimento o uno de ellos comprende drospirenona o una combinación de drospirenona y un estrógeno.

- 15 De acuerdo con una realización de la invención, el sistema de administración intravaginal comprende un compartimento, comprendiendo dicho compartimento un núcleo y una membrana que recubre dicho núcleo, consistiendo esencialmente dicho núcleo y dicha membrana en la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, en donde el núcleo comprende una mezcla de drospirenona o una mezcla de drospirenona y un estrógeno.

- 20 De acuerdo con otra realización de la invención, el sistema de administración intravaginal comprende al menos dos compartimentos, dichos compartimento comprenden un núcleo y una membrana que recubre dicho núcleo, dicho núcleo y dicha membrana están compuestos esencialmente por la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente, donde uno de los núcleos comprende drospirenona y otro núcleo comprende un estrógeno o una mezcla de drospirenona y un estrógeno.

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

- 30 El núcleo consiste esencialmente en una composición de polímero, es decir, el núcleo es una matriz de polímero donde están dispersas la sustancia o las sustancias terapéuticamente activas. Por lo tanto, incluso si la membrana que recubre el núcleo se dañase, las sustancias terapéuticamente activas no serán liberadas de un modo completamente incontrolado que cause efectos secundarios al paciente. De este modo, la composición de polímero del núcleo se elige preferiblemente de tal modo que la membrana regula principalmente la liberación del agente terapéuticamente activo. En general, las velocidades de liberación pueden ser controladas por la membrana únicamente o por la membrana junto con el núcleo. También es posible que la velocidad de liberación sea principalmente controlada por el núcleo.

- 35 De acuerdo con la realización en la que el sistema de administración consiste en dos o más compartimentos, dichos compartimentos pueden posicionarse próximos entre sí. Los compartimentos también pueden estar uno al lado del otro o uno sobre otro, por ejemplo, tal como se describe en los documentos de patente US 4.822.616 y US 4.012.496 de Schering AG, el compartimento superior se monta sobre la superficie del compartimento inferior, o se monta en una muesca sobre la superficie del compartimento inferior. La longitud de los compartimentos puede ser igual o diferente. Los compartimentos pueden estar separados entre sí mediante una membrana de separación o mediante un compartimento con placebo inerte. Una ventaja de la utilización de varios compartimentos separados entre sí por una membrana o un compartimento con placebo inerte es que las velocidades de liberación se pueden controlar con mayor facilidad, ya que no hay interacción entre las sustancias activas.

- 45 La membrana puede cubrir todo el sistema de administración o cubrir sólo una parte del sistema, por lo que el grado de extensión puede variar de acuerdo con una serie de factores, por ejemplo, la elección de los materiales y la elección de las sustancias activas. El espesor de la membrana depende de los materiales y sustancias activas utilizados, así como también de los perfiles de liberación deseados, pero, en general, el espesor es menor que el espesor del núcleo.

- 50 La membrana puede consistir en más de una capa. Cada capa tiene un cierto espesor, y el espesor de las capas puede ser igual o diferente. La combinación de diferentes capas de membrana, ya sea en espesor o en material o ambos, brinda una posibilidad adicional para controlar la velocidad de liberación de los agentes activos. La composición de polímero utilizada en la membrana es tal que permite velocidades de liberación predeterminadas de las sustancias terapéuticamente activas.

- 55 Las composiciones de polímero del núcleo, la membrana y la posible membrana de separación o el compartimento con placebo inerte pueden ser iguales o diferentes.

En principio se puede utilizar cualquier polímero, ya sea biodegradable o no biodegradable, siempre y cuando sea biocompatible. Como se sabe en la técnica, la cinética de liberación de un agente terapéuticamente activo desde un sistema de administración polimérico depende del peso molecular, la solubilidad, la difusión y la carga del agente terapéuticamente activo, así como también del porcentaje de la carga del agente terapéuticamente activo, de la distancia a la que el agente terapéuticamente activo debe difundirse a través del cuerpo del dispositivo para alcanzar su superficie, y de las características de cualquier matriz o membrana.

Los polisiloxanos, en particular, poli (dimetilsiloxano) (PDMS), son altamente adecuados para utilizar como membrana o matriz que regula la velocidad de penetración de los fármacos. Los polisiloxanos son fisiológicamente inertes, y un amplio grupo de fármacos son capaces de penetrar las membranas de polisiloxano, que también tienen las propiedades de resistencia requeridas. La velocidad de permeación de los fármacos se puede ajustar al nivel deseado modificando el material polimérico de manera adecuada, por ejemplo, ajustando las propiedades hidrófilas o hidrófobas del material. Es sabido, por ejemplo de la bibliografía, que la adición de grupos poli(óxido de etileno) o grupos trifluoropropilo a un polímero PDMS puede cambiar la velocidad de permeación de los fármacos.

Otros ejemplos de materiales adecuados incluyen, sin carácter limitativo, 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, polibutadieno, poliisopreno, poli(metacrilato), polimetilmetacrilato, copolímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno, poli(hidroxietilmetacrilato) (pHEMA), cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, poliéteres, poliacrilonitrilos, polietilenglicoles, polimetilpenteno, polibutadieno, polihidroxi alcanos, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), polianhídridos, poliortoésteres, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles hidrófilos, alcohol polivinílico reticulado, caucho de neopreno, caucho de butilo, organopolisiloxanos con terminación hidroxilo del tipo de vulcanización a temperatura ambiente que se endurecen en 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 los mismos.

La integridad estructural del material se puede mejorar mediante la adición de un material en forma de partículas como sílice o tierra de diatomeas. Los elastómeros también se pueden mezclar con otros aditivos para ajustar las propiedades hidrófilas o hidrófobas del elastómero, teniendo en cuenta que todos los aditivos necesitan ser biocompatibles e inocuos para el paciente. El núcleo o la membrana también puede comprender un material adicional para ajustar aún más 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 los picos iniciales de la sustancia a un nivel aceptado o deseado. También se pueden añadir sustancias auxiliares, por ejemplo, tales como tensioactivos, agentes antiespumantes, solubilizantes o retardantes de la absorción, o una mezcla de cualquiera de dos o más de dichas sustancias para impartir las propiedades físicas deseadas al cuerpo del sistema de administración.

De acuerdo con una realización, el núcleo y la membrana se realizan de una composición de elastómero a base de siloxano que comprende al menos un elastómero y posiblemente un polímero no reticulado.

El término "composición de elastómero" puede significar un único elastómero, cuya deformación causada por el esfuerzo es reversible, de manera que la forma del elastómero se recupera a un cierto nivel después del esfuerzo. La composición de elastómero también puede estar formada por dos o más elastómeros mezclados entre sí.

El término "elastómero a base de siloxano" deberá entenderse que abarca los elastómeros formados por poli(siloxanos disustituidos) en donde los sustituyentes son principalmente alquilo inferior, preferiblemente grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo, donde dicho alquilo o fenilo puede estar sustituido o sin sustituir. Un polímero de este tipo ampliamente utilizado y preferido es poli(dimetilsiloxano) (PDMS).

La composición de elastómero también se puede seleccionar del grupo que consiste en

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

De acuerdo con una realización preferida de la invención, en el elastómero a base de 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% ó 15-49,5%. Está comercialmente disponible un polímero de este tipo, en el que aproximadamente 50% de los sustituyentes metilo en los átomos de silicio están reemplazados con grupos 3,3,3-trifluoropropilo. El término "aproximadamente 50%" significa que el grado de sustitución 3,3,3-trifluoropropilo es, de hecho, algo inferior a 50%, porque el polímero debe contener cierta cantidad (aproximadamente 0,15% de los sustituyentes) de grupos reticulables tales como grupos vinilo o con terminación vinilo.
- De acuerdo con la invención, el elastómero a base de siloxano comprende grupos poli(óxido de alquileo), de modo tal que los grupos poli(óxido de alquileo) están presentes en dicho elastómero como injertos con terminación alcoxi de unidades de polisiloxano o como bloques, estando dichos injertos o bloques unidos a las unidades de polisiloxano mediante enlaces de silicio-carbono. Preferiblemente, los grupos poli(óxido de alquileo) mencionados anteriormente son grupos poli(óxido de etileno) (PEO). En la composición de polímero del núcleo o la membrana, la proporción del polisiloxano que comprende grupos poli(óxido de alquileo), por ejemplo, polidimetilsiloxano que comprende grupos poli(óxido de etileno) como injertos con terminación alcoxi o como bloques que están unidos a las unidades de polisiloxano mediante enlaces de silicio-carbono (copolímero PEO-b-PDMS), puede variar de cero a 80% de la cantidad total de polímeros, pero naturalmente puede ser mayor.
- Los métodos para la preparación de elastómeros adecuados se indican, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacionales WO 00/00550, WO 00/29464 y WO 99/10412 (cada una de ellas asignada a Leiras Oy).
- En una realización particular la sustancia terapéuticamente activa es drospirenona. En lugar de la propia sustancia activa, puede emplearse en la presente composición un éster o un profármaco de drospirenona, por ejemplo, una oximinopregnano carbolactona, como se describe en el documento de patente WO 98/24801.
- Además de la drospirenona, se puede utilizar cualquier sustancia terapéuticamente activa que tenga actividad progestogénica suficiente para lograr la anticoncepción o para que sea útil en la terapia de reemplazo hormonal. Los ejemplos de compuestos progestogénicos adecuados incluyen compuestos tales como acetato de ciproterona, desogestrel, etonogestrel, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, noretisterona, acetato de noretisterona, norgestimato o gestodeno.
- El estrógeno se puede seleccionar del grupo que consiste en estradiol, etinilestradiol, ésteres de estradiol tales como valerato de estradiol, benzoato de estradiol y succinato de estradiol, hemihidrato de estradiol, sulfamatos de estradiol, estrona, estriol, succinato de estriol y estrógenos conjugados- que incluyen estrógenos equinos conjugados tales como sulfato de estrona, sulfato de 17β -estradiol, sulfato de 17α -estradiol, sulfato de equilina, sulfato de 17β -dihidroequilina, sulfato de 17α -dihidroequilina, sulfato de equilenina, sulfato de 17β -dihidroequilenina y sulfato de 17α -dihidroequilenina o sus mezclas. Los estrógenos particularmente interesantes se seleccionan del grupo que consiste en estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, succinato de estradiol, hemihidrato de estradiol, etinilestradiol, sulfamatos de estradiol, estrona y sulfato de estrona o sus mezclas. Los compuestos más preferidos son etinilestradiol, estradiol, hemihidrato de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol y succinato de estradiol.
- La cantidad de sustancia terapéuticamente activa que se incorpora al sistema de administración varía según la propia sustancia particular, el uso deseado de la sustancia, la velocidad de liberación esperada y el tiempo durante el cual se espera que el sistema proporcione una terapia. Dado que se pueden formular varios dispositivos de tamaños variables para administrar dosificaciones, no existe un límite superior crítico con respecto a la cantidad de agente terapéuticamente activo incorporado al dispositivo. El límite inferior depende de la actividad de agente terapéuticamente activo y del tiempo de liberación esperado. El experto en la materia puede determinar fácilmente la cantidad de agente terapéuticamente activo necesario para cada aplicación específica del sistema de administración.
- Preferiblemente, la cantidad de agente terapéuticamente activo en el núcleo oscila de casi cero a 60% en peso, cuando se mezcla en el polímero, siendo la cantidad preferida de 5 a 40% en peso. Otros intervalos posibles de la cantidad de 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 5-35% en peso. La cantidad de agente terapéuticamente activo en la membrana varía de casi cero a 25% en peso, y la cantidad preferida varía de 1 a 20% en peso. Otros intervalos posibles de la cantidad de agente terapéuticamente activo son 0,5-15% en peso, 1-10% en peso, 5-20% en peso, 8-25% en peso.
- Con el sistema de administración según la invención se puede conseguir la dosificación diaria de las sustancias terapéuticamente activas para una afección determinada que se ha de tratar y para una sustancia definida, particularmente variando la composición de polímero de la matriz o la membrana o ambas, por ejemplo de forma tal que el elastómero de polisiloxano, contenga una cantidad adecuada de grupos poli(óxido de alquileo). Una concentración que aumenta de tales grupos en el elastómero aumentará la permeación de fármaco. Además de modificar el elastómero, otros parámetros tales como el tamaño y la forma del dispositivo, la carga de fármaco, etc., ejercerán influencia en la dosis diaria liberada por dicho dispositivo. Se necesitará alguna experimentación, pero no excesiva, para encontrar los parámetros más adecuados para cada combinación.

La dosis diaria, es decir, la velocidad de la liberación diaria requerida para anticoncepción está en el intervalo de 1 a 5 mg para drospirenona, 0,005 a 0,050 mg para etinilestradiol, 0,050 a 0,200 mg para estradiol y, por ejemplo, 0,040 a 0,080 mg para gestodeno. Una velocidad de liberación diaria preferida para la drospirenona es 2,5-3,5 mg, y una velocidad de liberación más preferida es 3 mg. Para la terapia hormonal, los valores correspondientes están en el intervalo de 0,1 a 10 mg para la drospirenona, de 0,001 a 0,100 mg para etinilestradiol y de 0,010 a 0,500 mg para estradiol y, por ejemplo, de 0,005 a 0,200 para gestodeno.

Según el uso del dispositivo, el tiempo de liberación de drospirenona o drospirenona y un estrógeno varía de una semana a varios meses, por ejemplo, de una semana a 12 meses, preferiblemente de una semana a 6 meses, y más preferiblemente de 21 días a 3 meses.

10 Fabricación del dispositivo

El sistema de administración de fármacos de acuerdo con la presente invención se puede fabricar por cualquier técnica conocida. El agente terapéuticamente activo se puede mezclar con el material del núcleo o la membrana, procesar en la forma deseada mediante moldeo, moldeo por inyección, fundición, extrusión, tal como co-extrusión, y/o extrusión de masa fundida, u otros métodos apropiados. La capa de membrana se puede aplicar sobre el núcleo de acuerdo con métodos conocidos, tales como estiramiento mecánico o expandiendo una membrana prefabricada con forma de tubo mediante gas presurizado, por ejemplo, mediante aire, por hinchamiento en un disolvente adecuado, por ejemplo, ciclohexano, diglimes, propanol, isopropanol o una mezcla de disolventes, o por extrusión, moldeado, pulverización o inmersión. La superficie de una membrana o de una de las membranas se puede revestir, recubrir o espolvorear con partículas, cristales, microcristales, polvo o suspensión de una sustancia terapéuticamente activa o una sustancia promotora de la salud utilizando métodos conocidos, por ejemplo, pulverizando todo el sistema de administración o una parte de él, es decir, un núcleo o un compartimento, con una suspensión de dicha sustancia en un disolvente adecuado o sumergiendo el sistema de administración en dicha suspensión.

Un método especialmente adecuado para preparar el sistema de administración se describe en la patente finlandesa FI 97947. Esta patente describe una tecnología de extrusión en la que varillas prefabricadas que contienen el ingrediente activo se recubren de una membrana externa. Un agente terapéuticamente activo se mezcla con la composición de polímero de la matriz del núcleo y se procesa hasta obtener la forma y el tamaño deseados a través de métodos de extrusión conocidos. La capa de membrana se puede aplicar después sobre los núcleos prefabricados alimentando los núcleos en la extrusora, seguido de otro núcleo o un núcleo sin ingrediente activo, es decir, un compartimento con placebo, o de un espacio vacío lleno de aire, que durante el proceso de extrusión se llenará con el material de la membrana para formar una membrana de separación. El núcleo cargado de fármaco y la capa de membrana también se pueden preparar simultáneamente mediante coextrusión.

Las fibras o hilos así obtenidos se pueden cortar en piezas de la longitud requerida y cada pieza se puede ensamblar de cualquier modo adecuado para formar un dispositivo con una forma, un tamaño y adaptado para ser colocado en la vagina. El dispositivo puede presentar muchas formas, por ejemplo, varias formas curvas, continuas, como anular, con forma de anillo, ovalada, espiral, elíptica, toroidal y similares. La sección transversal del cuerpo del dispositivo puede presentar casi cualquier forma lisa y puede ser, por ejemplo, circular, ovalada, plana, elíptica, con forma de estrella y similar.

Los extremos de la fibra o segmentos se pueden unir entre sí para formar un dispositivo de administración de fármaco que utiliza un medio de acoplamiento, que puede ser cualquier método, mecanismo, dispositivo o material conocido en la técnica para adherir o unir materiales o estructuras. El acoplamiento puede incluir, por ejemplo, unión con disolvente, unión adhesiva, fusión térmica, unión térmica, presión y similar. Cuando se utiliza un disolvente, los extremos de los segmentos se humedecen con un disolvente orgánico que hace que las superficies sean pegajosas, y cuando se ponen en contacto, las superficies se unen y adhieren formando una unión hermética a los fluidos. Los extremos de la fibra pueden unirse aplicando un adhesivo o un sellador a al menos un extremo de un segmento y después poniendo en contacto los extremos, o colocando la fibra en un molde a una temperatura elevada (por ejemplo, temperatura superior a aproximadamente 40 °C), inyectando polietileno de alta densidad fundido entre los extremos de la fibra y enfriando el anillo preparado, o uniendo los extremos de la fibra mediante soldadura.

Los compartimentos tubulares también se pueden unir en un sistema cerrado utilizando un tapón o una tapa de un material biocompatible inerte que no permita el transporte de material activo. Los ejemplos de materiales impermeables adecuados son los metales, tales como oro, plata o aleaciones de plata, vidrio o material cerámico y cualquier polímero adecuado. Si se desea, se puede utilizar un adhesivo biocompatible para un mejor sellado o una mejor adherencia del tapón al compartimento.

El sistema de administración también puede comprender un medio de soporte sustancialmente inerte de un material que es biológicamente compatible y que permanece sin cambios durante un período de tiempo suficiente en las condiciones que prevalecen en la vagina. El término "sustancialmente inerte" significa en este contexto que el agente activo no puede, en ningún grado sustancial, difundirse o migrar de cualquier otro modo desde el núcleo hacia el medio de soporte. Los materiales de soporte adecuados son, por ejemplo, cauchos reticulados, por ejemplo, caucho

natural, caucho de butilo y elastómeros de polidimetilsiloxano, resinas termoplásticas flexibles, tales como etilvinilacetato (EVA), polímeros termoplásticos, tales como copolímeros de estireno, poliuretanos, poliolefinas termoplásticas y metales biocompatibles inertes.

5 El medio de soporte se puede preparar de cualquier manera conocida. Por ejemplo, un material polimérico adecuado se puede comprimir en un molde, o extruir para formar un miembro con forma de varilla de un diámetro adecuado, a continuación cortar el extruido en piezas de una longitud adecuada y vulcanizar en la forma sustancialmente anular deseada. El miembro de soporte puede ser un material sólido o hueco.

10 Se pueden ensamblar una o más secciones anulares o núcleos en el anillo de soporte prefabricado en forma de capas o recubrimientos. Se pueden preparar los núcleos que contienen el fármaco, por ejemplo, incorporando en la composición de polímero la sustancia activa finamente triturada o uniformemente micronizada para formar una suspensión, que luego se aplica como una capa sobre el medio de soporte utilizando técnicas conocidas, tales como pulverización, inmersión o la técnica de moldeado por inyección multicolor, y vulcanizar por calor. Se pueden ensamblar la membrana o las membranas de un modo similar.

15 Alternativamente, el núcleo o los núcleos en forma de manguito huecos se montan sobre el medio de soporte con forma de varilla preferentemente aumentando primero el diámetro hasta cierto grado y luego simplemente deslizándolo sobre el medio de soporte o insertando el medio de soporte en los núcleos huecos. Cuando los núcleos son de un polímero a base de silicona o un caucho reticulado, el agrandamiento puede tener lugar, por ejemplo, por hinchamiento en un disolvente orgánico adecuado, después de lo cual el cuerpo hinchado se monta sobre el medio de soporte. Cuando el disolvente se evapora, los núcleos se ajustan sobre el medio de soporte. Como alternativa, el núcleo con forma de tubo se puede estirar mecánicamente con un dispositivo adecuado o utilizando, por ejemplo, gas presurizado, y se enrosca en estado estirado sobre el medio de soporte. Cuando se interrumpe la fuerza de estiramiento, el cuerpo con forma de manguito se ajusta sobre el medio de soporte. La membrana o las membranas se pueden ensamblar montando un tubo de polímero adecuado sobre un núcleo individual o sobre un sistema de administración con forma de varilla que utiliza, por ejemplo, hinchamiento en disolvente o estiramiento mecánico. Finalmente, se unen los extremos de la varilla o el hilo obtenidos usando técnicas conocidas.

20 El sistema de administración de acuerdo con la invención se puede fabricar de cualquier tamaño requerido, dependiente el tamaño exacto del mamífero y la aplicación particular. En la práctica, para una mujer el diámetro externo del anillo es de típicamente 35 a 70 mm, preferiblemente de 35 a 58 mm o de 45 a 65 mm, y más preferiblemente de 50 a 58 mm. El diámetro de la sección transversal es típicamente de 1 a 10 mm. En una realización particular el diámetro de la sección transversal está entre 2 y 6 mm, en una realización específica entre aproximadamente 3,0 y 5,5 mm, y en otra realización entre aproximadamente 3,5 y 4,5 mm, y en otra realización más es de 4,0 o 5,0 mm.

30 Las longitudes de los núcleos del sistema de administración de fármaco se seleccionan para proporcionar el comportamiento requerido. Las relaciones de las longitudes de los núcleos dependerán de la aplicación terapéutica particular, que incluye la relación deseada y las dosificaciones de cada fármaco que se va a administrar. La longitud de los compartimentos que contienen el fármaco puede ser por ejemplo de 5 a 160 mm, o hasta la longitud total del sistema de administración. La longitud de cada compartimento con placebo que separa los núcleos que contienen fármaco puede variar generalmente entre 2-110 mm y depende de la naturaleza del material y de su capacidad para evitar la permeación de los materiales activos. Lo que es más ideal es que el compartimento con placebo impida por completo la mezcla de las sustancias activas que, de lo contrario, podría alterar el patrón de liberación.

40 El espesor de una membrana de separación puede ser de aproximadamente 0,2 a 5 mm. La capa que contiene la sustancia activa puede tener un espesor de 0,1 a 5,0 mm y, preferiblemente de 0,2 a 3,5 mm. El espesor de la membrana es de 0,1 a 1,0 mm, preferiblemente de 0,2 a 0,6 mm.

45 El sistema de administración intravaginal realizado conforme a la invención puede ser esterilizado utilizando métodos conocidos, por ejemplo, mediante calor, óxido de etileno o radiación.

PARTE EXPERIMENTAL

Ensayo de liberación de fármaco

La velocidad de liberación de fármaco desde el dispositivo se mide *in vitro* de la siguiente manera:

50 Los sistemas de administración están unidos a un soporte de acero inoxidable en posición vertical y los soportes con los dispositivos se colocan en botellas de vidrio que contienen 250 ml o menos de un medio. Se agitan las botellas de vidrio en un baño de agua agitada a 100 rpm a 37 °C. Se retira el medio de disolución y es reemplazado por un medio de disolución nuevo a intervalos de tiempo predeterminados, y se analiza la cantidad de fármaco liberado utilizando métodos de HPLC estándar. Se selecciona la concentración del medio de disolución y el momento de cambio (retirada y reemplazamiento) del medio para mantener las condiciones de sedimentación durante el ensayo. Se selecciona la frecuencia del muestreo para mantener las condiciones de sedimentación en el medio.

La invención, así como también las velocidades de liberación medidas, que fueron del nivel esperado, se ilustran a través de los siguientes ejemplos no limitativos.

Los sistemas de administración de los ejemplos se fabrican de acuerdo con las técnicas estándar conocidas en la técnica y descritas en la solicitud de patente. El agente terapéuticamente activo se mezcla con la composición de polímero de la matriz del núcleo y se procesa hasta obtener la forma deseada utilizando métodos conocidos. La membrana se obtiene y se ensambla sobre los núcleos de acuerdo con los métodos conocidos, por ejemplo, expandiendo la membrana prefabricada con forma de tubo en un disolvente adecuado, por ejemplo, propanol, isopropanol, o utilizando un método de co-extrusión descrito en la patente finlandesa FI 97947. De acuerdo con dicho método, cada uno de los núcleos se alimenta a un extrusor seguido o bien de un espacio vacío lleno de aire o de otro núcleo sin ingrediente activo. Se unen entre sí los extremos de las varillas fabricadas que comprenden los núcleos y la membrana utilizando un tapón o un sellador. Se utiliza como carga preferentemente sílice.

Ejemplo 1

Un sistema de administración para la administración simultánea de drospirenona y estradiol

Se prepara un dispositivo que comprende drospirenona a una velocidad de liberación diana de 1,6 mg/día y estradiol a una velocidad de liberación diana de 120 µg/día. El núcleo que contiene drospirenona consiste en la composición que contiene copolímero PEO-b-PDMS (25% en peso de la cantidad total de polímeros) y PDMS, y la longitud del núcleo es 100 mm. El segundo núcleo que comprende estradiol consiste en copolímero PEO-b-PDMS (24% en peso de la cantidad total de polímeros) y PDMS, y la longitud es 15 mm. El diámetro externo de los núcleos es 3,0 mm. Dos compartimentos con placebo añadidos para separar los núcleos que contienen fármaco consisten en PDMS y su longitud es 20 y 35 mm. El contenido de drospirenona y estradiol en el núcleo es 40% en peso y 18% en peso, respectivamente. La membrana se obtiene de copolímero PEO-b-PDMS (15% en peso) y PDMS (85% en peso). La pared del tubo de membrana es de 0,25 mm, el diámetro interno es 2,85-2,9 mm y el diámetro externo 3,35-3,4 mm. Los núcleos y la membrana con forma de tubo se obtienen por extrusión. El núcleo se recubre de una membrana sumergiendo la membrana en propanol. Los extremos del sistema de administración se unen en un anillo utilizando un tapón de polietileno.

Ejemplo 2

Un sistema de administración para la administración simultánea de drospirenona y hemihidrato de estradiol

Se prepara un dispositivo que comprende drospirenona a una velocidad de liberación diana de 5,0 mg/día y hemihidrato de estradiol a una velocidad de liberación diana de 150 µg/día. El primer núcleo que comprende drospirenona (38% en peso) consiste en una composición que contiene PEO-b-PDMS (41% en peso de la cantidad total de polímeros) y PDMS, y la longitud del núcleo es 130 mm. El segundo núcleo que comprende estradiol (20% en peso) consiste en PEO-b-PDMS (50% en peso de la cantidad total de polímeros) y PDMS, y la longitud es 10 mm. El diámetro externo del núcleo es 3,6 mm. Se añade un núcleo inerte que consiste en PDMS para obtener una varilla que tiene una longitud total de 180 mm. Los núcleos están recubiertos por una membrana que consiste en PEO-b-PDMS/PDMS en una relación 20:80. La capa de membrana se aplica sobre los núcleos prefabricados utilizando coextrusión. Un espacio vacío de 3 mm que queda entre los núcleos que contienen el fármaco se llena, durante el proceso, con el material de la membrana, formando así una membrana de separación. El espesor de la pared de la membrana es 0,3 mm, el diámetro interno del tubo es 3,4 mm y el diámetro externo es 4,0-4,05 mm.

Ejemplo 3

Sistema de administración para la administración simultánea de gestodeno y estradiol

Se prepara un dispositivo que comprende gestodeno a una velocidad de liberación diana de 60 µg/día y estradiol a una velocidad de liberación diana de 20 µg/día. El núcleo consiste en PDMS que comprende gestodeno y la longitud es 45 mm. El segundo núcleo que comprende estradiol consiste en PEO-b-PDMS (50% en peso de la cantidad total de polímero) y PDMS, y la longitud del núcleo es 30 mm. El diámetro externo de los núcleos es 2,58 mm. Se utilizan dos compartimentos con placebo de 50 mm que consisten en PDMS para separar los núcleos que contienen el fármaco. Los núcleos están recubiertos de una membrana que consiste en PDMS y metiltrifluoropropilmetilvinil siloxano en una relación 70:30. El espesor de la pared de la membrana es 0,25 mm, el diámetro interno es 2,40 mm y el diámetro externo es 2,90 mm. Los extremos del sistema de administración se unen en un sistema cerrado.

Ejemplo 4

Un sistema de administración para la administración simultánea de drospirenona y estradiol

Se prepara un dispositivo que comprende drospirenona a una velocidad de liberación diana de 3,0 mg/día y estradiol a una velocidad de liberación diana de 100 µg/día. El primer núcleo que comprende drospirenona (35% en peso) consiste en PEO-b-PDMS (41% en peso de la cantidad total de polímeros), y PDMS y la longitud del núcleo es 130 mm. El segundo núcleo que comprende estradiol consiste en PEO-b-PDMS (25% en peso de la cantidad total de

5 polímeros) y PDMS, y la longitud del núcleo es 10 mm. El diámetro externo del núcleo es 3,6 mm. Se añade un núcleo inerte que consiste en PDMS para obtener una varilla que tiene una longitud total de 180 mm. Los núcleos están recubiertos por una membrana que consiste en PEO-b-PDMS/PDMS en una relación 10:90. La capa de membrana se aplica a los núcleos prefabricados mediante coextrusión. Un espacio vacío de 3 mm que queda entre los núcleos que contienen el fármaco se llena, durante el proceso, con el material de la membrana, formando así una membrana de separación. El espesor de la pared de la membrana es 0,35 mm, el diámetro interno del tubo es 3,45 mm y el diámetro externo es 4,15-4,2 mm.

Ejemplo 5

Un sistema de administración para la administración simultánea de drospirenona y etinilestradiol

10 Se prepara un dispositivo que comprende drospirenona a una velocidad de liberación diana de 2,5 mg/día y etinilestradiol a una velocidad de liberación diana de 15 µg/día. El primer núcleo que contiene drospirenona (30% en peso) consiste en PEO-b-PDMS (35% en peso de la cantidad total del polímero) y PDMS, y la longitud del núcleo es 120 mm. El segundo núcleo que comprende etinilestradiol (10% en peso) consiste en PEO-b-PDMS (20% en peso de la cantidad total del polímero) y PDMS, y la longitud es 10 mm. El diámetro externo de los núcleos es 3,5 mm. Se añaden dos núcleos inertes de 20 mm y 20 mm que consisten en PDMS para separar los núcleos que contienen el fármaco. Los núcleos están recubiertos por una membrana que consiste en PEO-b-PDMS/PDMS en una relación 33:67. El espesor de la pared de la membrana es 0,25 mm, el diámetro interno del tubo es 3,35-3,4 mm y el diámetro externo es 3,85-3,9 mm. Los extremos del sistema de administración se unen y forman un anillo utilizando un tapón de polietileno.

20 Ejemplo 6

Un sistema de administración para la administración de drospirenona

25 Se prepara un dispositivo que comprende drospirenona a una velocidad de liberación diana de 3,0 mg/día. El núcleo que comprende drospirenona (35% en peso) consiste en PEO-b-PDMS (43% en peso de la cantidad total de polímero) y PDMS, y la longitud del núcleo es 165 mm. El diámetro externo del núcleo es 4,0 mm. El núcleo está recubierto por una membrana que consiste en PEO-b-PDMS/PDMS en una relación 35:65. Se aplica un tubo de membrana conformado previamente a los núcleos prefabricados utilizando como disolvente un disolvente que libera isopropanol. El espesor de la pared de membrana es 0,4 mm, el diámetro interno del tubo es 3,8-3,85 mm y el diámetro externo es 4,6-4,65 mm.

Ejemplo 7

30 Un sistema de administración para la administración simultánea de drospirenona y valerato de estradiol

35 Se prepara un dispositivo que comprende drospirenona a una velocidad de liberación diana de 1,1 mg/día y valerato de estradiol a una velocidad de liberación diana de 130 µg/día. El primer núcleo que comprende drospirenona (38% en peso) consiste en PEO-b-PDMS (18% en peso de la cantidad total de polímero), y PDMS y la longitud del núcleo es 110 mm. El segundo núcleo que comprende valerato de estradiol (20% en peso) consiste en PEO-b-PDMS (15% en peso de la cantidad total de polímero) y PDMS, y la longitud del núcleo es 15 mm. El diámetro externo del núcleo es 3,6 mm. Se añade un núcleo inerte que consiste en PDMS metiltrifluoropropilmetilvinil siloxano para obtener una varilla que tiene una longitud total de 180 mm. Los núcleos están recubiertos por una membrana que consiste en PEO-b-PDMS/PDMS en una relación 20:80. La capa de membrana se aplica a los núcleos prefabricados mediante coextrusión. Un espacio vacío de 3 mm que queda entre los núcleos que contienen el fármaco se llena, durante el proceso, con el material de la membrana, formando así una membrana de separación. El espesor de la pared de la membrana es 0,3 mm, el diámetro interno del tubo es 3,4-3,45 mm y el diámetro externo es 4,0-4,05 mm.

45 Aunque la invención se ha descrito en términos de realizaciones y aplicaciones particulares, el experto en la materia a la luz de estas enseñanzas puede generar realizaciones y modificaciones adicionales sin apartarse del alcance de la invención reivindicada tal como se define en las reivindicaciones anejas. De acuerdo con esto, se entiende que las figuras y las descripciones de la presente se ofrecen a modo de ejemplo para facilitar la comprensión de la invención y no deben interpretarse como limitativas de su alcance.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración intravaginal para la liberación controlada de una o más sustancias terapéuticamente activas o uno de sus profármacos durante un período de tiempo prolongado, comprendiendo el sistema al menos un compartimento (1,2,4,5,6), comprendiendo dicho uno o cada compartimento un núcleo (7,8) y una membrana (3) que recubre el núcleo, consistiendo esencialmente dicho núcleo y dicha membrana en la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente en donde al menos uno de los compartimentos comprende drospirenona, caracterizado por que la composición de polímero comprende un elastómero de poli(dimetilsiloxano) y un elastómero basado en poli(dimetilsiloxano) que comprende grupos de poli(óxido de alquileo).
- 5
2. Un sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que uno de los compartimentos comprende un estrógeno.
- 10
3. Un sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que uno de los compartimentos comprende una mezcla de drospirenona y un estrógeno.
4. Un sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado por que el estrógeno se selecciona entre el grupo que consiste en estradiol, etinilestradiol, ésteres de estradiol, hemihidrato de estradiol, sulfamatos de estradiol, succinato de estradiol y estrógenos conjugados, que incluye estrógenos equinos conjugados tales como sulfato de estrona, sulfato de 17 β -estradiol, sulfato de 17 α -estradiol, sulfato de equilina, sulfato de 17 β -dihidroequilina, sulfato de 17 α -dihidroequilina, sulfato de equilenina, sulfato de 17 β -dihidroequilenina y sulfato de 17 α -dihidroequilenina o sus mezclas.
- 15
5. Un sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado por que el estrógeno es estradiol, hemihidrato de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, succinato de estradiol, etinilestradiol o sulfamato de estradiol.
- 20
6. Un sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que en la composición de elastómero basado en poli(dimetilsiloxano) que comprende grupos de poli(óxido de etileno), dichos grupos de poli(óxido de etileno) están presentes como injertos con terminación alcoxi unidos a las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono.
- 25
7. Un sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 1 ó 6, caracterizado por que en la composición de polímero la cantidad de polidimetilsiloxano que comprende grupos poli(óxido de alquileo) oscila entre 5 y 80% en peso de la cantidad total de polímeros.
- 30
8. Un sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por que los grupos poli(óxido de alquileo) son grupos poli(óxido de etileno).
9. Un sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado por que en el sistema que comprende dos o más compartimentos, al menos dos de dichos compartimentos son adyacentes entre sí.
- 35
10. Un sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado por que en el sistema que comprende dos o más compartimentos, al menos dos de dichos compartimentos están separados por un espacio inerte(c) que consiste esencialmente en misma composición de polímero o una composición de polímero diferente.
- 40
11. Un sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado por que en el sistema que comprende dos o más compartimentos, al menos dos de dichos compartimentos están separados por una membrana de separación (a,b) que consiste esencialmente en la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente.
- 45
12. Un sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado por que la membrana comprende al menos dos capas, consistiendo cada una en la misma composición de polímero o una composición de polímero diferente.
13. Un método de fabricación de un dispositivo de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el método comprende dispersar al menos una sustancia terapéuticamente activa en una matriz de núcleo farmacéuticamente aceptable, curar el receptáculo y aplicar una membrana para recubrir el núcleo.

Figure 1

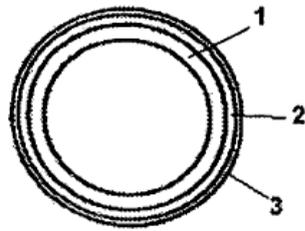


Figure 2

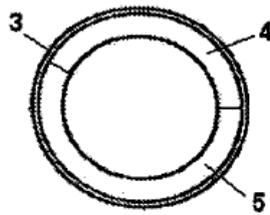


Figure 3

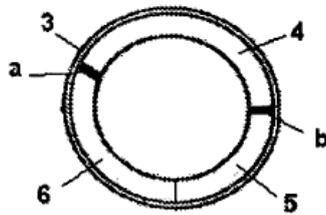


Figure 4

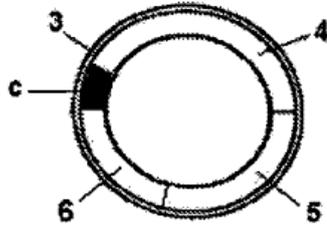


Figure 5

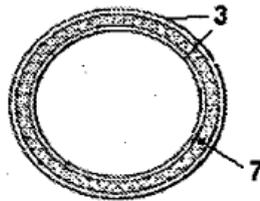


Figure 6

