

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 554**

51 Int. Cl.:

**A61F 6/06** (2006.01)

**A61F 6/16** (2006.01)

**A61F 6/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05853990 .9**

96 Fecha de presentación: **14.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1827328**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **DISPOSITIVO INTRAVAGINAL DE MALLA EN FORMA DE ANILLO.**

30 Prioridad:  
**14.12.2004 US 635887 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.01.2012**

73 Titular/es:  
**POLY-MED, INC.**  
**6309 HIGHWAY 187**  
**ANDERSON, SC 29625, US**

72 Inventor/es:  
**SHALABY, Sahlaby, W.**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

**ES 2 371 554 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

Dispositivo intravaginal de malla en forma de anillo

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un dispositivo intravaginal de malla en forma de anillo, de liberación de fármacos controlada, con múltiples características estructurales y de composición para garantizar su rendimiento funcional deseado. Para la estabilidad mecánica en el sitio vaginal, el componente de anillo del dispositivo es un material compuesto reforzado con fibra de una silicona elastomérica. Para facilitar la colocación y minimizar el traumatismo tisular en la vagina, el dispositivo se fija en una configuración plegada con respecto a un aplicador. Para maximizar la elasticidad del dispositivo y minimizar el área de contacto dentro de la pared vaginal, se diseña el borde del anillo de material compuesto para que tenga un área de sección transversal en forma de lágrima interconectándose el componente estrecho de la lágrima con la pared vaginal y el componente ancho en el perímetro interno del anillo. Para la aplicación específica del dispositivo para garantizar la anticoncepción, el anillo de material compuesto se diseña para que rodee una malla con porosidad adaptada y preferiblemente carga superficial para evitar la difusión de los espermatozoides a través de la malla y desviarlos lejos de la superficie, respectivamente.

15 Antecedentes de la invención

Las solicitudes anteriores del mismo inventor se han referido a un anillo de material compuesto reforzado con fibra para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo incorporado en una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables que pueden proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener el anillo en una cavidad corporal durante un periodo de tiempo deseado. Un sistema de anillo de este tipo puede usarse para la administración intravaginal, intraperitoneal y subcutánea de al menos un agente bioactivo, incluyendo los usos como anticonceptivos.

25 La solicitud PCT WO 2005/002471, técnica anterior sólo pertinente para la cuestión de novedad, da a conocer un dispositivo de liberación de fármacos controlada que comprende un sistema de anillo de material compuesto reforzado con fibra, parcial o completamente absorbible, que comprende una matriz absorbible o no absorbible, un construcción fibrosa de refuerzo absorbible y un recubrimiento absorbible para proporcionar tres modos para controlar la liberación de agentes bioactivos y un modo para modular la propiedad mecánica del anillo en una cavidad corporal durante el uso funcional del dispositivo. Para sistemas de anillo parcialmente absorbibles, la liberación del fármaco depende inicialmente de la tasa de difusión del fármaco a través de la matriz y el recubrimiento absorbible. A medida que el último se degrada con el tiempo, se impone la difusión a través de la matriz. Mientras tanto, dado que la construcción fibrosa de refuerzo absorbible experimenta degradación con el tiempo, la resistencia mecánica del anillo de material compuesto disminuye para proporcionar el perfil de retención de resistencia mecánica deseado. Para un sistema de anillo de material compuesto completamente absorbible, la degradación de la matriz ofrece un modo adicional para controlar el perfil de liberación en comparación con el equivalente parcialmente absorbible. De hecho, la invención de la solicitud PCT WO 2005/002471 se refiere a un sistema de anillo de material compuesto reforzado con fibra para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con una construcción fibrosa absorbible/biodegradable que puede proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el periodo de tiempo deseado, y en el que las fibras de refuerzo absorbibles/biodegradables están fabricadas principalmente de uno o más monómero(s) cíclico(s) que incluyen glicolida, *l*-lactida,  $\epsilon$ -caprolactona, p-dioxanona y carbonato de trimetileno.

45 Para el sistema de administración de fármacos controlada de anillo de material compuesto parcialmente absorbible/biodegradable de la solicitud PCT n.º WO 2006/028475, técnica anterior sólo pertinente para la cuestión de novedad, el anillo de material compuesto reforzado con fibra se refiere a la liberación controlada de al menos un agente bioactivo y comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables que pueden proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el periodo de tiempo deseado, en el que las fibras de refuerzo son absorbibles/biodegradables y la matriz es no absorbible/no biodegradable, en el que la matriz no absorbible comprende un polímero de metacrilato derivado de al menos un monómero de metacrilato de alquilo, y en el que el polímero de metacrilato se deriva de uno o más monómero(s) de metacrilato de alquilo y N-vinilpirrolidona. Alternativamente, la matriz puede comprender una ciclodextrina o derivado de ciclodextrina.

De manera obvia, el sistema de administración de fármacos controlada de anillo de material compuesto parcialmente absorbible/biodegradable de la solicitud PCT WO 2005/002471 no hizo referencia completamente al uso de matrices tales como siliconas y poliéter uretanos, que se citan en la técnica anterior como vehículos seguros de muchos agentes bioactivos.

55 El documento WO 2006/028475 se refiere a un material compuesto reforzado con fibra, parcialmente absorbible

para la administración controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una construcción de fibra absorbible que puede proporcionar propiedades mecánicas dependientes del tiempo de una matriz copolimérica elastomérica bioestable que contiene un polímero de intercambio de iones microparticulado absorbible para modular la liberación de dicho agente bioactivo durante el periodo de tiempo deseado en un sitio biológico específico, en el que (1) las fibras de refuerzo absorbibles están formadas de al menos un monómero cíclico seleccionado del grupo que consiste en glicolida, *l*-lactida,  $\epsilon$ -caprolactona, p-dioxanona, carbonato de trimetileno y una morfolin-2,5-diona; y (2) la matriz bioestable está fabricada de un elastómero de poliéter uretano o un elastómero de silicona, tal como polisiloxano en copolímero, que comprende secuencias de dimetilsiloxano, que puede fabricarse de al menos uno de la familia de Silastic<sup>®</sup> de elastómeros de silicona.

De manera obvia, las solicitudes anteriores y enseñanzas relacionadas no dieron a conocer (1) el uso de una construcción de refuerzo no absorbible en el anillo de material compuesto; (2) una novedosa geometría de sección transversal del anillo y beneficios clínicos asociados en lo que se refiere a la facilidad de colocación y traumatismo de tejido vaginal minimizado; (3) uso de una característica novedosa que implica la presencia de una malla rodeada por el anillo de material compuesto, en el que tal malla puede usarse como agente espermiostático neto en un dispositivo anticonceptivo y/o un depósito para la liberación de agentes bioactivos que incluyen agentes antimicrobianos y antivirales; y (4) un aplicador de anillo que puede usarse según la necesidad del paciente sin la intervención del médico.

#### Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención se refiere a estos problemas desde una perspectiva técnica y clínica.

En general, la presente invención se refiere a un dispositivo intravaginal que es una malla plana, en forma de anillo, rodeada con un anillo de material compuesto reforzado con fibra, proporcionando el anillo de material compuesto la administración controlada de al menos un agente bioactivo, estando el anillo formado de una construcción fibrosa contenida dentro de una matriz copolimérica elastomérica, compatible, proporcionando la construcción fibrosa elasticidad y rigidez adecuadas para su estabilidad biomecánica en uso, conteniendo además la matriz copolimérica excipientes sólidos para modular el pH alrededor del anillo y la concentración del al menos un agente bioactivo.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un dispositivo intravaginal que comprende una malla plana, en forma de anillo, rodeada con un anillo de material compuesto reforzado con fibra para la administración controlada de al menos un agente bioactivo en el que dicho anillo comprende una construcción fibrosa que puede conferir rigidez, elasticidad y estabilidad biomecánica en uso necesarias a una matriz copolimérica elastomérica compatible del mismo que contiene excipientes sólidos para modular el pH de los eluatos acuosos y la concentración del agente o agentes bioactivo(s) liberado(s) en el mismo, en el que dicha malla es un material textil de poliolefina porosa, ablandado por soplado, no tejido, bioestable, tal como los fabricados de polietileno o polipropileno, que tienen un diámetro de poro promedio inferior a 100 micrómetros y preferiblemente inferior a 20 micrómetros y más preferiblemente inferior a 7 micrómetros y el anillo que rodea está fabricado de un copolímero elastomérico de silicona reticulada reforzado con una banda circular de hilo de múltiples filamentos de alto punto de fusión sometido a apresto con un polímero de bajo punto de fusión.

En una situación específica, la malla plana de material textil se fabrica de material textil ablandado por soplado que comprende fibras de polipropileno de dimensión inferior a un denier y el anillo de material compuesto reforzado con fibra comprende un elastómero de silicona reticulada reforzado con banda de múltiples filamentos de poli(tereftalato de etileno) sometido a apresto con poli- $\epsilon$ -caprolactona en el que dicha matriz contiene gluconato ferroso o ascorbato ferroso como agente espermiostático/espermicida y al menos un excipiente seleccionado del grupo representado por ácido ascórbico, poliglicolida que lleva carboxilo, glicina, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico y ácido glicólico. Debido a su composición y diseño, el dispositivo intravaginal se concibe como dispositivo polifacético biomecánica, bioquímica y farmacológicamente activo, para garantizar la anticoncepción en seres humanos y animales. Una característica clave de tal dispositivo y en particular de la malla plana es que las fibras de polipropileno de la malla están sulfonadas en superficie para repeler espermatozoides cargados negativamente, que se aproximen. Esto está asociado con el hecho de que los espermatozoides tiene una superficie cargada negativamente que será repelida por la superficie que lleva sulfonato cargada negativamente de la malla. Esto y la porosidad limitada de la malla, que puede estar asociada con un diámetro de poro de inferior a 7 micrómetros, evitará la difusión de los espermatozoides a través de la malla puesto que los espermatozoides tienen un diámetro de cabeza de aproximadamente 7 micrómetros. Otra característica clave de la poliolefina o más específicamente de la malla plana de polipropileno es que sus fibras pueden contener un agente o agentes antimicrobiano(s) tales como triclosán.

Otro aspecto específico de esta invención se refiere a un dispositivo intravaginal que comprende una malla plana, en forma de anillo, rodeada con un anillo de material compuesto reforzado con fibra para la administración controlada de al menos un agente bioactivo, en el que dicho anillo que comprende una construcción fibrosa que puede conferir rigidez, elasticidad y estabilidad biomecánica en uso necesarias a una matriz copolimérica elastomérica compatible del mismo que contiene excipientes sólidos para modular el pH de los eluatos acuosos y la concentración del agente

o agente(s) bioactivo(s) liberado(s) en el mismo, en el que dicha malla es un material textil tricotado o tejido o un material textil no tejido hilado electrostáticamente que comprende microfibras que tiene un diámetro promedio inferior a 6 micrómetros, y que tiene un diámetro de poro promedio inferior a 100 micrómetros y preferiblemente inferior a 20 micrómetros, y más preferiblemente inferior a 10 y lo más preferiblemente inferior a 7 micrómetros y el anillo que rodea está fabricado de un elastómero de silicona reticulada reforzado con una banda circular de hilo de múltiples filamentos, de alto punto de fusión sometido a apresto con un polímero de bajo punto de fusión, en el que la malla de material textil comprende un hilo de múltiples filamentos de absorción lenta de copolímero de lactida segmentado y el anillo de material compuesto reforzado con fibra comprende un elastómero de silicona reticulada reforzado con hilo de múltiples filamentos de copolímero de lactida segmentado sometido a apresto con un copolímero de caprolactona/glicolida 95/5 lineal o triaxial en el que dicha matriz contiene gluconato ferroso o ascorbato ferroso como agente espermicida y al menos un excipiente seleccionado del grupo representado por ácido ascórbico, poliglicolida que lleva carboxilo, glicina, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico y ácido glicólico. Por consiguiente, se considera que tal malla en forma de anillo es un agente polifacético biomecánica, bioquímica y farmacológicamente activo, para garantizar la anticoncepción en seres humanos y animales. Las características clave adicionales de esta malla no tejida electrohilada o tejida, tricotada, en forma de anillo están asociadas con las condiciones de que (1) las fibras de copolímero de lactida de la malla plana se tratan previamente en superficie con una disolución alcalina diluida dando altas concentraciones de carga negativa para repeler cualquier espermatozoide cargado negativamente que se aproxime; (2) las fibras de copolímero de lactida de la malla plana contienen un agente o agentes antimicrobiano(s) de liberación lenta tal como triclosán; (3) las fibras de copolímero de lactida de la malla plana están recubiertas con un polímero que contiene un agente antimicrobiano o antiviral; y (4) las microfibras del material textil no tejido electrohilado contienen gluconato ferroso o una mezcla de gluconato ferroso y ácido ascórbico.

Un aplicador en anillo intravaginal está formado de un componente tubular que puede alojar un dispositivo en anillo intravaginal flexible en una configuración plegada o rizada y medios para desplazar el anillo del componente tubular con la inserción en la cavidad vaginal, de modo que con el desplazamiento del componente tubular, el dispositivo en anillo flexible se abre en una configuración esencialmente plana. Una forma alternativa de aplicación implica un tubo flexible con dos orificios en un extremo a través del que se enhebra un filamento delgado. Este último se usa para mantener una configuración plegada del anillo durante la inserción. En el sitio de aplicación, se retira el filamento para permitir que el anillo se despliegue y adquiera su forma normal a través del canal vaginal.

30 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Esta invención se refiere a un dispositivo intravaginal de administración de fármacos controlada que comprende una malla en forma de anillo, rodeada con un anillo de material compuesto. La malla puede fabricarse de (1) material textil de poliolefina ablandado por soplado, no tejido, no absorbible, que, a su vez, se fabrica de polietileno o polipropileno; (2) un material textil tejido o tricotado que, a su vez, se fabrica de un poliéster (por ejemplo, poli(tereftalato de etileno) o copolímero de poli(tereftalato de butileno)-poliéster segmentado) o poliamida (por ejemplo, nailon 6, nailon 66, nailon 610 y nailon 11); (3) un micromaterial textil electrohilado, no tejido, que, a su vez, se fabrica de un copolímero de lactida segmentado; y/o (4) un material textil tejido o tricotado, que, a su vez, se fabrica de un copolímero de lactida segmentado. Las fibras que constituyen la malla pueden contener uno o más agentes antimicrobianos (por ejemplo, triclosán, miconazol, metronidazol) y/o un agente antiviral. La porosidad de la malla puede asociarse con un diámetro de poro inferior a 500 micrómetros o de tan solo inferior a 7 micrómetros. La porosidad de la malla puede controlarse adicionalmente aplicando un recubrimiento de superficie que contiene preferiblemente agentes antimicrobianos y/o antivirales. Tener tal porosidad baja de manera controlable y particularmente una que está asociada con un diámetro de poro inferior a 7 micrómetros evitará el paso al útero de espermatozoides que tienen un diámetro de cabeza promedio de aproximadamente 7 micrómetros. Por consiguiente, la malla en forma de anillo garantiza la anticoncepción a través de sus propiedades biomecánicas y de barrera diseñadas. Para mallas no recubiertas, la superficie puede tratarse químicamente para desarrollar una carga negativa densa en la superficie de la malla, que puede repeler espermatozoides cargados negativamente que se aproximen. La carga superficial negativa puede desarrollarse (1) tratando con sulfonato o maleato (seguido de hidrólisis) mallas fabricadas de una poliolefina o un poliéster no absorbible; o (2) tratando la superficie de mallas absorbibles con disolución alcalina diluida para producir grupos carboxilo formadores de aniones. La malla y el anillo que rodea pueden contener un colorante similar o distinto para un reconocimiento visual y una estética mejorados.

El anillo de material compuesto que rodea puede ser prácticamente no absorbible en el que la matriz se fabrica de elastómero de silicona reticulada reforzado con una banda de hilo de múltiples filamentos, no absorbible sometido a apresto. El hilo sometido a apresto puede fabricarse de hilo de múltiples filamentos de poli(tereftalato de etileno), que se somete a apresto mediante un recubrimiento, prácticamente no absorbible, de bajo punto de fusión o agente de apresto, tal como policaprolactona, poli(adipato de butileno), o poli(adipato de polietileno). En efecto, el hilo se recubre con el agente de apresto para conseguir un aditamento del 10-30 por ciento. Entonces, el hilo recubierto se enrolla en un mandril para formar una banda circular, recubierta. El calentamiento de esta última a o ligeramente por encima de la temperatura de fusión del recubrimiento (o agente de apresto) produce una banda que comprende múltiples filamentos que están revestidos prácticamente en el recubrimiento de bajo punto de fusión. La unión de

varias bandas a un sustrato de malla puede conseguirse (1) colocando las bandas en la malla y calentándolas en presencia de fuerza compresiva ligera; o (2) aplicando una fuerza compresiva ligera y activando la fusión del agente de apresto en la superficie de contacto banda/malla, usando radiación de microondas. Las mallas en forma de anillo individuales se separan usando un método de corte ultrasónico o por láser. Las construcciones de banda/malla fusionadas se colocan en la cavidad de un molde que puede calentarse en el que se inyectan los componentes de silicón curables que contienen los agentes bioactivos y excipientes necesarios. Tras el termocurado, el molde se enfría, se abre y se aíslan las mallas en forma de anillo individuales. La activación de superficie de la malla puede preceder a su unión a la banda sometida a apresto. Sin embargo, el recubrimiento de superficie puede aplicarse en los componentes de la malla en forma de anillo ensamblada para reducir el diámetro de poro de la malla.

- 5
- 10 Para anillos que rodean de material compuesto que son parcialmente absorbibles, la (1) matriz puede fabricarse de un elastómero de silicón reticulada que contiene el agente bioactivo y excipientes necesarios; y (2) la construcción fibrosa de refuerzo puede fabricarse de un copolímero de lactida segmentado en forma de hilo de múltiples filamentos sometido a apresto con un copolímero de caprolactona/glicolida lineal o triaxial. El ensamblaje del anillo parcialmente absorbible con una malla de absorción lenta fabricada de copolímero de lactida segmentado puede conseguirse tal como se describió anteriormente para la malla en forma de anillo prácticamente no absorbible.
- 15

Para mallas en forma de anillo destinadas a su uso para garantizar la anticoncepción en seres humanos o animales, el anillo de material compuesto puede contener (1) gluconato ferroso y/o ascorbato ferroso, pudiendo usarse este último para prolongar el periodo de liberación de los iones ferrosos simultáneamente con el ácido ascórbico, que puede ser ventajoso con respecto al gluconato ferroso espermicida bien establecido; (2) ácidos (por ejemplo, ácidos oxálico, cítrico, tartárico, málico y glicólico) y/o polímeros que producen ácido (por ejemplo, poliglicolida de bajo peso molecular, que lleva carboxilo) para ayudara a mantener el pH vaginal por debajo de 6 y preferiblemente a 3-4,5; (3) un aminoácido (por ejemplo, glicina) para ayudar a mediar la acidez de los eluatos iniciales; (4) ácido ascórbico o ascorbato de sodio para interactuar con las proteínas de la mucosa vaginal y hacerlas más viscosas y por tanto, reducir la movilidad de los espermatozoides; y (5) intercambiador de cationes degradable (por ejemplo, poliglicolida que lleva carboxilo) para regular de manera constante la difusión del ión ferroso, particularmente durante la etapa temprana del periodo de aplicación. Otra característica importante de la malla en forma de anillo parcialmente absorbible es el uso de una construcción fibrosa de refuerzo de absorción lenta para asegurar la estabilidad biomecánica inmediata del anillo tras su colocación y el aumento gradual de conformidad a través de la degradación en aumento y la pérdida de resistencia hacia el final del periodo de uso, para minimizar la incomodidad mecánica tardía. Además, a medida que la construcción se degrada, los subproductos ácidos liberados contribuirán al papel de los excipientes productores de ácido.

20

25

30

En todos los casos, las mallas en forma de anillo pueden esterilizarse mediante métodos tradicionales o al menos desinfectarse usando una combinación de alcohol isopropílico y radiación UV, sin comprometer su rendimiento funcional.

35

Para facilitar el uso de la malla en forma de anillo intravaginal, o lo que es lo mismo, cualquier sistema intravaginal de liberación controlada de material compuesto, esta invención se refiere a un aplicador de fácil uso para la paciente que comprende un componente tubular polimérico y un cordel. En un diseño típico, el anillo o la malla en forma de anillo se pliega en una configuración alargada y se coloca dentro del extremo distal del componente tubular del aplicador y por encima del nudo de dos hebras (o cordeles) trenzadas, recubiertas, entrelazadas, extendiéndose los cuatro extremos hacia arriba para enhebrar a través de cuatro orificios cercanos al borde distal del componente tubular y volver hacia abajo y más allá del extremo proximal fuera de tal tubo. Durante la inserción, las hebras trenzadas del aplicador cargado permanecen estacionarias. Tras la inserción, la paciente puede tirar de la hebra mientras se retira el tubo. La acción simultánea de tirar del hilo y retirar el tubo da como resultado una extrusión sincronizada y un despliegue del anillo o la malla en forma de anillo con la eliminación del componente tubular del aplicador. El componente tubular puede fabricarse mediante moldeo por inyección de un polímero termoplástico flexible, tal como policaprolactona o polietileno de baja densidad. La hebra trenzada puede fabricarse de hilo de múltiples filamentos absorbible (por ejemplo, copolímero de lactida segmentado) o no absorbible (por ejemplo, nailon 66). El cordel o hebra trenzada puede recubrirse con un material de bajo punto de fusión, bajo peso molecular, lubricante, absorbible (copolímero de caprolactona/glicolida 95/5) o no absorbible, lineal o poliaxial para facilitar su paso al interior y al exterior durante la colocación del dispositivo intravaginal.

40

45

50

Alternativamente, puede emplearse un émbolo para desplazar el anillo al interior de la cavidad vaginal.

Aunque la enseñanza de esta invención se refiere en más detalle al sistema de malla en forma de anillo anticonceptivo, no se excluye en modo alguno el uso de los diseños y composiciones cubiertos por la invención para otras aplicaciones. De hecho, las mallas en forma de anillo de material compuesto, o sólo los anillos de material compuesto y aplicadores de los mismos, puede usarse para el tratamiento y/o la prevención de infección vaginal por bacterias anaerobias o aerobias, hongos y/o virus. También pueden usarse en el tratamiento del cáncer de cuello uterino.

55

En determinadas aplicaciones, puede recubrirse el anillo de material compuesto con un recubrimiento absorbible o no absorbible con el fin de modular la liberación de sus principios activos y excipientes necesarios.

Conjuntamente con la enseñanza mencionada anteriormente, es obvio que esta invención se refiere a un dispositivo intravaginal de malla en forma de anillo, de liberación de fármacos controlada, con múltiples características estructurales y de composición para garantizar su rendimiento funcional destinado. Para la estabilidad mecánica en el sitio vaginal, el componente de anillo del dispositivo es un material compuesto reforzado con fibra de una silicona elastomérica. Para facilitar la colocación y minimizar el traumatismo tisular en la vagina, se fija el dispositivo en una configuración plegada con respecto a un aplicador. Para maximizar la elasticidad del dispositivo y minimizar el área de contacto dentro de la pared vaginal, se diseña el borde del anillo de material compuesto para que tenga un área de sección transversal en forma de lágrima, interconectándose el componente estrecho de la lágrima con la pared vaginal y el componente ancho en el perímetro interno del anillo. Para la aplicación específica del dispositivo para garantizar la anticoncepción, el anillo de material compuesto se diseña para que rodee una malla con porosidad adaptada y preferiblemente carga superficial para evitar la difusión de los espermatozoides a través de la malla y desviarlos lejos de la superficie, respectivamente.

Para hacer hincapié en el amplio alcance de esta invención y su enseñanza, ha de observarse que se refiere en general a un dispositivo intravaginal que comprende una malla plana, en forma de anillo, rodeada con un anillo de material compuesto reforzado con fibra para la administración controlada de al menos un agente bioactivo, en el que dicho anillo que comprende una construcción fibrosa que puede conferir rigidez, elasticidad y estabilidad biomecánica en uso necesarias a una matriz copolimérica elastomérica compatible del mismo que contiene excipientes sólidos para modular el pH de los eluatos acuosos y la concentración del agente o agentes bioactivo(s) liberado(s) en el mismo, en el que dicha malla es un material textil de poliolefina porosa, ablandado por soplado, no tejido, bioestable, tal como los fabricados de polietileno o polipropileno, que tienen un diámetro de poro promedio inferior a 100 micrómetros y preferiblemente inferior a 20 micrómetros y más preferiblemente inferior a 7 micrómetros y el anillo que rodea está fabricado de un copolímero elastomérico de silicona reticulada reforzado con una banda circular de hilo de múltiples filamentos de alto punto de fusión sometido a apresto con un polímero de bajo punto de fusión.

En una situación específica, la malla plana de material textil se fabrica de material textil ablandado por soplado que comprende fibras de polipropileno de dimensión inferior a un denier y el anillo de material compuesto reforzado con fibra comprende un elastómero de silicona reticulada reforzado con banda de múltiples filamentos de poli(tereftalato de etileno) sometido a apresto con poli-ε-caprolactona en el que dicha matriz contiene gluconato ferroso o ascorbato ferroso como agente espermioestático/espermicida y al menos un excipiente seleccionado del grupo representado por ácido ascórbico, poliglicolida que lleva carboxilo, glicina, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico y ácido glicólico. Debido a su composición y diseño, el dispositivo intravaginal se concibe como dispositivo polifacético biomecánica, bioquímica y farmacológicamente activo, para garantizar la anticoncepción en seres humanos y animales. Una característica clave de tal dispositivo y en particular de la malla plana es que las fibras de polipropileno de la malla están sulfonadas en superficie para repeler espermatozoides cargados negativamente, que se aproximen. Esto está asociado con el hecho de que los espermatozoides tienen una superficie cargada negativamente que será repelida por la superficie de lleva sulfonato cargada negativamente de la malla. Esto y la porosidad limitada de la malla, que puede estar asociada con un diámetro de poro inferior a 7 micrómetros, evitará la difusión de los espermatozoides a través de la malla puesto que los espermatozoides tienen un diámetro de cabeza de aproximadamente 7 micrómetros. Otra característica clave de la poliolefina o más específicamente de la malla plana de polipropileno es que sus fibras pueden contener un agente o agentes antimicrobiano(s) tales como triclosán.

Otro aspecto específico de esta invención se refiere a un dispositivo intravaginal que comprende una malla plana, en forma de anillo, rodeada con un anillo de material compuesto reforzado con fibra para la administración controlada de al menos un agente bioactivo, en el que dicho anillo que comprende una construcción fibrosa que puede conferir rigidez, elasticidad y estabilidad biomecánica en uso necesarias a una matriz copolimérica elastomérica compatible del mismo que contiene excipientes sólidos para modular el pH de los eluatos acuosos y la concentración del agente o agente(s) bioactivo(s) liberado(s) en el mismo, en el que dicha malla es un material textil tricotado o tejido o un material textil no tejido hilado electrostáticamente que comprende microfibras que tiene un diámetro promedio inferior a 6 micrómetros, y que tiene un diámetro de poro promedio inferior a 100 micrómetros y preferiblemente inferior a 20 micrómetros, y más preferiblemente inferior a 10 y lo más preferiblemente inferior a 7 micrómetros y el anillo que rodea está fabricado de un elastómero de silicona reticulada reforzado con una banda circular de hilo de múltiples filamentos, de alto punto de fusión sometido a apresto con un polímero de bajo punto de fusión, en el que la malla de material textil comprende un hilo de múltiples filamentos de absorción lenta de copolímero de lactida segmentado y el anillo de material compuesto reforzado con fibra comprende un elastómero de silicona reticulada reforzado con hilo de múltiples filamentos de copolímero de lactida segmentado sometido a apresto con un copolímero de caprolactona/glicolida 95/5 lineal o triaxial en el que dicha matriz contiene gluconato ferroso o ascorbato ferroso como agente espermicida y al menos un excipiente seleccionado del grupo representado por ácido ascórbico, poliglicolida que lleva carboxilo, glicina, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico y ácido glicólico. Por consiguiente, se considera que tal malla en forma de anillo es un agente polifacético biomecánica, bioquímica y

- farmacológicamente activo, para garantizar la anticoncepción en seres humanos y animales. Las características clave adicionales de esta malla tejida o tricotada, en forma de anillo están asociadas con las condiciones de que (1) las fibras de copolímero de lactida de la malla plana se tratan previamente en superficie con una disolución alcalina diluida dando altas concentraciones de carga negativa para repeler cualquier espermatozoide cargado negativamente que se aproxime; (2) las fibras de copolímero de lactida de la malla plana contienen un agente o agentes antimicrobiano(s) de liberación lenta tal como triclosán; (3) las fibras de copolímero de lactida de la malla plana están recubiertas con un polímero que contiene un agente antimicrobiano o antiviral; y (4) las microfibras del material textil no tejido electrohilado contienen gluconato ferroso o una mezcla de gluconato ferroso y ácido ascórbico.
- 5
- 10 Un aplicador de anillo intravaginal comprende un componente tubular para colocar una configuración plegada de dicho anillo y un cordel para retener la configuración del anillo durante la colocación en el sitio vaginal y para el desdoblado posterior para adquirir una configuración circular en el mismo. Una forma alternativa de la aplicación implica un tubo flexible con dos orificios en un extremo a través del que se enhebra el filamento delgado. Este último se usa para mantener una configuración plegada del anillo durante la inserción. En el sitio de aplicación, se retira el filamento para permitir que el anillo se despliegue y adquiera su forma normal a través del canal vaginal.
- 15

Se proporcionan ilustraciones adicionales de la presente invención mediante los siguientes ejemplos:

#### **EJEMPLO 1**

##### Preparación de material microparticulado de intercambio de cationes de poliglicolida terminada en ácido (PG-61)

- Se polimerizó la glicolida en presencia de ácido glicólico y octanato estannoso para producir poliéster PG-61 hidrolíticamente degradable, de bajo peso molecular, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.413.539. También se llevó a cabo la purificación y reducción en tamaño de PG-61 según la enseñanza de la patente estadounidense n.º 6.413.539.
- 20

#### **EJEMPLO 2**

##### Preparación de recubrimiento de copolímero de $\epsilon$ -caprolactona/glicolida 95/5 lineal (CT-1)

- Se preparó el copolímero CT-1 mediante la copolimerización de  $\epsilon$ -caprolactona (0,625 moles) con glicolida (32,3 mmoles) en presencia de ácido glicólico (3,756 mmoles) como iniciador y octanato estannoso (0,1247 mmoles como disolución 0,2 M en tolueno) como catalizador. Se llevó a cabo la polimerización en un reactor agitado de manera mecánica bajo atmósfera de nitrógeno seco a 150°C durante 6,25 horas. A la conclusión de la polimerización, tal como se determinó mediante GPC, se extrajeron trazas de monómero sin reaccionar mediante destilación a presión reducida. Se verificó la composición del polímero purificado mediante IR y RMN. Se demostró que el polímero se funde a 55°C tal como se determinó mediante DSC.
- 25
- 30

#### **EJEMPLO 3**

##### Preparación de recubrimiento de copolímero de $\epsilon$ -caprolactona/glicolida 95/5 triaxial 95/5 (CT-2)

- Se preparó el polímero CT-1 mediante la copolimerización de  $\epsilon$ -caprolactona (0,625 moles) con glicolida (32,3 mmoles) en presencia de trietanolamina (1,05 mmoles) como iniciador y octanato estannoso (0,1247 mmoles como disolución 0,2 M en tolueno) como catalizador. Se llevó a cabo la polimerización en un reactor agitado de manera mecánica bajo atmósfera de nitrógeno seco a 150°C durante 8,0 horas. A la conclusión de la polimerización, tal como se determinó mediante GPC, se extrajeron trazas de monómero sin reaccionar mediante destilación a presión reducida. Se verificó la composición del polímero purificado mediante IR y RMN. Se demostró que el polímero se funde a 61°C tal como se determinó mediante DSC.
- 35
- 40

#### **EJEMPLO 4**

##### Preparación de copolímero de *l*-lactida/carbonato de trimetileno 88/12 segmentado (S-P) y sus conversiones en hilo de múltiples filamentos (S-Y)

- Se preparó, purificó y caracterizó el copolímero S-P siguiendo los procedimientos generales descritos en la patente estadounidense n.º 6.342.065 (2002) asociado con copolímeros de *l*-lactida segmentados de composiciones similares. Se hiló por fusión el polímero y se orientó según el procedimiento general descrito en la patente estadounidense n.º 6.342.065. Más específicamente (1) una prensa extrusora de husillo único de 3/4" equipada con una bomba de fusión y troquel de 25 orificios; y (2) para estiraje por hilatura, se usó una serie de rodillos estiradores calentados y no calentados en línea con la prensa extrusora para conseguir el diámetro de filamento único y denier
- 45

de hilo total deseados.

#### **EJEMPLO 5**

##### Preparación de hilo sometido a apresto (SS-Y) y tratamiento para dar bandas circulares: método general

5 El hilo de múltiples filamentos (S-Y) del ejemplo 4 se dobló en un multipléte de ocho hilos de 25 filamentos y se calentó a 80°C durante 30 minutos en tensión. Entonces, se enhebra el hilo doblado a través de una disolución de acetona al 10-20 por ciento de polímero de recubrimiento, CT-2, y se seca en línea. Se enrolla el hilo recubierto, seco (con el 15-30 por ciento de aditamento) en un mandril especial para formar varias bandas circulares (para su uso como construcciones fibrosas de refuerzo en el anillo de material compuesto). Se calienta el mandril durante más de 5 minutos en un horno mantenido a  $80 \pm 2^\circ\text{C}$  para permitir que el recubrimiento se una al hilo de múltiples filamentos para dar bandas coherentes.

#### **EJEMPLO 6**

##### Tricotado de hilo de múltiples filamentos (S-Y)

15 Se usó hilo de múltiples filamentos, S-Y, del ejemplo 4 con o sin doblado para dar hilo de denier superior para tricotar dando lugar a mallas con un diámetro de poro promedio inferior a 500 micrómetros. Se calientan las mallas en tensión a  $80 \pm 2^\circ\text{C}$  durante 30 minutos para estabilizar sus dimensiones. Se determina la porosidad de la malla, en lo que se refiere al diámetro de poro de cobertura, usando un microscopio óptico.

#### **EJEMPLO 7**

##### Hilatura electrostática de copolímero de *l*-lactida/carbonato de trimetileno 88/12 segmentado y formación de material textil no tejido: método general

20 Se electrohiló una disolución al 7-9 por ciento de S-P (del ejemplo 4) en una disolución 80/20 de  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para dar material textil no tejido de aproximadamente 0,2-0,7 mm de espesor que comprende microfibras que tienen un diámetro promedio inferior a 6 micrómetros. Se llevó a cabo la electrohilatura en las siguientes condiciones usando una jeringa de 60 ml con aguja plana de calibre 20, de acero inoxidable, y un tambor de acero inoxidable como electrodos positivos y de conexión a tierra, respectivamente: voltaje, 15-20 kV; velocidad de flujo, de 0,05 a 0,10 ml/min. Se secó el material textil no tejido en el tambor y se extrajo para su uso.

#### **EJEMPLO 8**

##### Adhesión de las bandas circulares en las mallas planas del ejemplo 6: método general

30 Se anclaron mallas planas individuales del ejemplo 6 en una lámina de teflón y se marcaron las mallas para designar las ubicaciones para colocar y fusionar las bandas circulares. Entonces, se colocaron las bandas sobre las ubicaciones marcadas y se formaron las superficies de contacto de banda/malla colocando una segunda lámina de teflón sobre las bandas y calentando a  $80 \pm 2^\circ\text{C}$  durante menos de un minuto. Se cortaron la malla/bandas ensambladas y se prepararon para su uso en moldeo por inserción tal como se describe en el ejemplo 9.

#### **EJEMPLO 9**

##### Ensamblaje y sometimiento a prueba de una malla en forma de anillo, parcialmente absorbible: método general

35 A continuación se enumeran los componentes de una matriz activa que se mezclan e introducen en un molde de teflón de 2 partes, cerrado, que tiene una cavidad de tipo anillo con sección transversal en forma de lágrima (DE total = 55 mm; DI = 47,5 mm; volumen de anillo =  $348 \text{ mm}^3$ ; área superficial =  $2371 \text{ mm}^2$ ; ancho horizontal en sección transversal de la lágrima = 7,5 mm; extremo ancho curvado interno correspondiente a un radio de 2,5 mm; extremo estrecho curvado externo correspondiente a un radio de 2 mm), una entrada para introducir los reactivos, y una salida para extraer nitrógeno seco desplazado usado en la purga previa del molde seco. La mitad inferior del molde se diseña para que tenga un cráter de poca profundidad de pocas micrómetros para alojar el componente de malla del ensamblaje malla/banda (del ejemplo 8). Se coloca el ensamblaje M/B del ejemplo 7 en la mitad inferior de la cavidad del molde. Se carga una fracción de los componentes enumerados a continuación, que se han mezclado bajo nitrógeno, en la mitad inferior del molde abierto que contiene la banda de múltiples filamentos con el componente adherente de la malla bajo una atmósfera de nitrógeno. Entonces se coloca la parte superior sobre la parte inferior y se cierra el molde y se asegura de manera mecánica. Entonces se inyecta la fracción restante de los componentes mezclados en el molde a través de orificios de alimentación tras purgar con nitrógeno.



Lista de componentes de la matriz mezclados y carga

- Dos componentes Silastic®
  - Construcción fibrosa (banda de múltiples filamentos sometida a apresto con componente adherente de la malla)
  - Intercambiador de cationes microparticulado (del ejemplo 1)
- 5 • Agente(s) bioactivo(s)

10 Se calienta el molde cargado a 80°C durante el periodo de tiempo requerido. A la conclusión del ciclo de calentamiento, se extrae la malla en forma de anillo y se recubre, si es necesario, con poli(caprolactona-co-glicolida) 95/5 (del ejemplo 2) sumergiendo en una disolución de acetona al 5 por ciento. Tras secar, se usa entonces la malla en forma de anillo para someterla a prueba en una disolución tamponada con fosfato a 37°C como función del tiempo para: (1) el perfil de liberación del fármaco a pH 4,5; y (2) perfil de retención de compresibilidad, tal como se mide en lo que se refiere a la fuerza de deformación radial (FDR) que se requiere para lograr un grado predeterminado de deformación, usando un dispositivo de prueba universal MTS (858 MiniBionix) en el modo de compresión.

**EJEMPLO 10**

15 Ensamblaje de una malla en forma de anillo parcialmente absorbible típica para su aplicación como anticonceptivo

Se ensambla la malla en forma de anillo tal como se describió en el método general del ejemplo 9 usando los siguientes principios activos y excipientes como parte de la composición de la matriz. Se llevó a cabo el curado a 80°C durante 4 horas.

Matriz Silastic®

Tipo	Q7-4840
Peso del componente A, g	2,3
Peso del componente B, g	2,3
Construcción fibrosa <sup>a</sup> , mg	-185
Principio activo, mg	
Gluconato ferroso	380
Excipiente	
Ácido ascórbico, mg	340
Intercambiador de cationes <sup>b</sup> , mg	160
Matriz Silastic®	
Glicina <sup>c</sup> , mg	40

<sup>a</sup>Múltiples filamentos sometidos a apresto (aproximadamente 150 mg de hilo + 25 mg de agente de apresto + ~10 mg de componente de malla adherente)

<sup>b</sup>Intercambiador de cationes/precursor ácido tal como PG- 61 del ejemplo 1.

<sup>c</sup>Como modulador de pH

**EJEMPLO 11**

Recubrimiento de la parte expuesta del ensamblaje de malla en anillo/malla: método general

5 Esto se lleva a cabo para reducir el diámetro de poro si se desea. Por consiguiente, se coloca la parte de anillo de material compuesto detrás de una máscara y se aplica disolución de acetona (5-10 por ciento) de polímero de recubrimiento CT-2 (del ejemplo 3) sobre la malla usando una pistola de micropulverización (o nebulizador). A la conclusión el proceso de recubrimiento, se coloca la malla en forma de anillo en una campana de flujo laminar a 25°C y luego a presión reducida para extraer el disolvente residual.

10 Se han descrito realizaciones preferidas de la invención usando términos y dispositivos específicos. Las palabras y los términos usados son sólo para fines ilustrativos. Las palabras y términos son palabras y términos de descripción, más que de limitación. Ha de entenderse que el experto habitual en la técnica puede realizar cambios y variaciones sin apartarse del espíritu o alcance de la invención, que se expone en las siguientes reivindicaciones. Además, debe entenderse que pueden intercambiarse aspectos de las diversas realizaciones en su totalidad o en parte. Por tanto, el alcance de las reivindicaciones adjuntas no debe limitarse a las descripciones y ejemplos en el presente documento).

15

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo intravaginal que comprende una malla plana, en forma de anillo, rodeada con un anillo de material compuesto reforzado con fibra, proporcionando el anillo de material compuesto la administración controlada de una concentración de al menos un agente bioactivo, comprendiendo el anillo de material compuesto una construcción fibrosa contenida dentro de una matriz copolimérica elastomérica, compatible, proporcionando la construcción fibrosa elasticidad y rigidez adecuadas para su estabilidad biomecánica en uso, conteniendo además la matriz copolimérica excipientes sólidos para modular el pH alrededor del anillo de material compuesto y la concentración del al menos un agente bioactivo.
- 10 2. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 1, en el que la malla es un material textil de poliolefina porosa, ablandado por soplado, no tejido, bioestable que tiene un diámetro de poro promedio inferior a 100 micrómetros, en el que la matriz copolimérica del anillo de material compuesto comprende un copolímero elastomérico de silicona reticulada, y en el que la construcción fibrosa de refuerzo comprende una banda circular de hilo de múltiples filamentos de alto punto de fusión sometido a apresto con un polímero de bajo punto de fusión.
- 15 3. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 2, en el que el material textil de poliolefina ablandado por soplado comprende fibras de polipropileno de dimensión inferior a un denier, en el que la matriz copolimérica contiene gluconato ferroso como agente espermiostático/espermicida y al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ácido ascórbico, poliglicolida que lleva carboxilo, glicina, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico y ácido glicólico, y en el que la construcción fibrosa de refuerzo comprende una banda de múltiples filamentos de poli(tereftalato de etileno) sometida a apresto con poli-ε-caprolactona.
- 20 4. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 3, como dispositivo polifacético biomecánica, bioquímica y farmacológicamente activo, para garantizar la anticoncepción en seres humanos y animales.
5. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 3, en el que las fibras de polipropileno de la malla plana están sulfonadas en superficie para repeler espermatozoides cargados negativamente, que se aproximen.
- 25 6. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 3, en el que las fibras de polipropileno de la malla plana contienen al menos un agente antimicrobiano de liberación lenta.
7. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 3, en la que la malla plana está recubierta con un polímero que contiene un agente antimicrobiano.
- 30 8. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 1, en el que la malla comprende un material textil construido mediante un método seleccionado del grupo que consiste en tejeduría, tricotado y una hilatura electroestática, y que tiene un diámetro de poro promedio inferior a 100 micrómetros, en el que la matriz copolimérica del anillo de material compuesto comprende un elastómero de silicona reticulada, y en el que la construcción fibrosa de refuerzo comprende una banda circular de hilo de múltiples filamentos, de alto punto de fusión sometido a apresto con un polímero de bajo punto de fusión.
- 35 9. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 8, en el que el material textil de la malla comprende un hilo de múltiples filamentos de absorción lenta de copolímero de lactida segmentado, en el que la matriz copolimérica contiene gluconato ferroso como agente espermicida y al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ácido ascórbico, poliglicolida que lleva carboxilo, glicina, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico y ácido glicólico, y en el que el anillo fibroso de refuerzo comprende una banda de múltiples filamentos de copolímero de lactida segmentado sometida a apresto con un copolímero de caprolactona/glicolida 95/5 lineal o triaxial.
- 40 10. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 9, como agente polifacético, biomecánica, bioquímica y farmacológicamente activo, para garantizar la anticoncepción en seres humanos y animales.
11. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 10, en el que las fibras de copolímero de lactida de la malla plana se tratan previamente en superficie con una disolución alcalina diluida para dar una alta concentración de carga negativa para repeler espermatozoides cargados negativamente que se aproximen.
- 45 12. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 9, en el que las fibras de copolímero de lactida de la malla plana contiene al menos un agente antimicrobiano de liberación lenta.
13. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 9, en el que las fibras de copolímero de lactida de la malla plana están recubiertas con un polímero que contiene un agente antimicrobiano.
14. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 1, en el que la malla comprende un material textil no tejido que

- 5 comprende microfibras hiladas electrostáticamente que tienen un diámetro de poro promedio inferior a 100 micrómetros, en el que la matriz copolimérica del anillo de material compuesto comprende un elastómero de silicona reticulada y en el que la construcción fibrosa de refuerzo del anillo de material compuesto comprende una banda circular de hilo de múltiples filamentos, de alto punto de fusión sometido a apresto con un polímero de bajo punto de fusión.
- 10 15. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 14, en el que el material textil no tejido comprende un hilo de múltiples filamentos de absorción lenta de copolímero de lactida segmentado, en el que la matriz copolimérica contiene gluconato ferroso como agente espermicida y al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ácido ascórbico, poliglicolida que lleva carboxilo, glicina, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico y ácido glicólico, y en el que la construcción fibrosa de refuerzo comprende una banda de múltiples filamentos de copolímero de lactida segmentado sometido a apresto con un copolímero de caprolactona/glicolida 95/5 lineal o triaxial.
- 15 16. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 15, como agente polifacético biomecánica, bioquímica y farmacológicamente activo, para garantizar la anticoncepción en seres humanos y animales.
- 15 17. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 15, en el que las fibras de copolímero de lactida de la malla plana se tratan previamente en superficie con una disolución alcalina diluida para dar una alta concentración de carga negativa para repeler espermatozoides cargados negativamente que se aproximen.
18. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 15, en el que las fibras de copolímero de lactida de la malla plana contienen al menos un agente antimicrobiano de liberación lenta.
- 20 19. Dispositivo intravaginal según la reivindicación 15, en el que las fibras de copolímero de lactida de la malla plana están recubiertas con un polímero que contiene un agente antimicrobiano.