

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 731**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03744867 .7**

96 Fecha de presentación: **27.03.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1494646**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2005**

54 Título: **Dispositivos de administración de fármacos mediante una matriz intravaginal**

30 Prioridad:
27.03.2002 IE 20020226

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.10.2012

73 Titular/es:
**Warner Chilcott (Ireland) Limited
Building B Xerox Technology Park
Dundalk Louth, IE**

72 Inventor/es:
**Muldoon, Brendan y
Gilligan, Claire**

74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

ES 2 388 731 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

Dispositivos de administración de fármacos mediante una matriz intravaginal

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

10 **[0001]** Esta invención se refiere a un procedimiento para alterar las características de liberación de dispositivos de administración de fármacos mediante una matriz intravaginal. Los dispositivos de administración de fármacos intravaginales están diseñados específicamente para uso intravaginal e incluyen comprimidos, pesarios, rollos, anillos y películas para la adhesión al epitelio de la mucosa. Aunque estos últimos sistemas pueden estar basados en polvos comprimidos, hidrogeles, ceras o elastómeros, la presente invención se refiere solamente a dispositivos de administración de fármacos mediante una matriz intravaginal formados a partir de "elastómeros", como se define a
15 continuación.

[0002] Los dispositivos elastoméricos intravaginales de administración de fármacos, diseñados para administrar hormonas sexuales esteroides, son muy conocidos en la materia. Jackanicz (Jackanicz, T. M., Vaginal Contraception: New Developments. Harper and Row, Hagerstown, pp. 201 – 212, 1979) enseña que son posibles tres diseños básicos de dispositivos elastoméricos intravaginales de administración de fármacos, a pesar de que existan variaciones de diseño adicionales. Los tres tipos básicos son el diseño homogéneo, el diseño de cáscara y el diseño central, pero la presente invención se refiere solamente al diseño homogéneo o "de matriz":

25 a) El diseño homogéneo o "de matriz", en el que el agente (o fármaco) activo (terapéutico) está distribuido de manera homogénea en un sistema elastomérico. Este diseño proporciona una caída de la liberación exponencial (de primer orden), caracterizada por una liberación del fármaco inicialmente elevada el día 1, conocida como efecto "explosivo", seguido de una velocidad de liberación del fármaco de mantenimiento inferior el día 2 y los días posteriores. Se acepta que este diseño no puede mantener una velocidad de liberación del fármaco sustancialmente constante y controlada, que reconocerán los expertos en la materia como "liberación de orden cero", durante un periodo prolongado.
30

b) El diseño de cáscara, en el que el agente activo (terapéutico) está contenido en una tira estrecha (o corona) entre un núcleo elastomérico central no medicado y una vaina elastomérica externa y estrecha no medicada que controla la velocidad.
35

c) El diseño central, en el que el agente activo (terapéutico) está homogéneamente mezclado con un polímero elastomérico para formar un núcleo homogéneo, todo ello rodeado por una vaina elastomérica no medicada que controla la velocidad.

40 **[0003]** La patente de EE.UU. Nº 4.155.991 describe un anillo vaginal de compuesto que contiene una cantidad segura y eficaz de un medicamento farmacéuticamente activo, que consiste esencialmente en un anillo vaginal de soporte exento de medicamento que consta esencialmente de una resina sintética fisiológicamente aceptable y que presenta una hendidura continua en forma de bolsillo que la rodea a lo largo del borde interior de la superficie anular a lo largo de su plano central adaptada para acoplarse con un segmento interior correspondiente de un anillo vaginal más pequeño que lo rodea y que contiene el medicamento; y un anillo vaginal interior más pequeño que lo rodea y que contiene el medicamento adaptado para acoplarse a la hendidura continua en forma de bolsillo que la rodea en la superficie anular modificada de dicho anillo vaginal de soporte exento de medicamento a lo largo de su plano central y que consta esencialmente de una cantidad segura y eficaz de un fármaco vaginal no iónico y lipófilo farmacéuticamente activo disuelto o suspendido de manera uniforme en una resina elastomérica y entrecruzada de
45 dimetilpolisiloxano lineal LTV.
50

[0004] La patente de EE.UU. Nº 5.188.835 describe un dispositivo intravaginal para su utilización por parte de mujeres hipoestrogénicas que comprende 17- β -estradiol incorporado en una matriz elastomérica de soporte de tal forma que el 17- β -estradiol será liberado de manera continua durante al menos un mes de la matriz elastomérica a una velocidad esencialmente constante de 0,5 aproximadamente a 25 μ g aproximadamente cada 24 horas. La invención descrita también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de mujeres hipoestrogénicas colocando en el cuerpo de la mujer un dispositivo intravaginal medicado que se puede retener, y que libera de manera continua 17- β -estradiol a una velocidad de 0,5 aproximadamente a 25 μ g / 24 horas aproximadamente.
55

60 **[0005]** La patente de EE.UU. Nº 4.012.497 describe una composición farmacéutica de liberación sostenida no tóxica en forma de objeto moldeado que tiene una dureza de Shore A de 45 – 70, que consiste esencialmente en una cantidad segura y farmacéuticamente activa de un fármaco lipófilo y no iónico que presenta una constante de

disociación inferior a 10^{-7} y que está olefínica o acetilénicamente insaturado y es soluble en éter, cloroformo o benceno, dicho fármaco que se disuelve o se suspende uniformemente en un elastómero no tóxico dimetilpolisiloxano lineal LTV vulcanizado y dicha composición que se prepara haciendo reaccionar, a una temperatura elevada y en contacto con una cantidad catalítica de un catalizador de vulcanización basado en platino capaz de catalizar la reacción entre una mezcla de los residuos de hidrógeno unidos al silicio y los residuos vinílicos unidos al silicio de dicho fármaco y una composición vulcanizable que consta esencialmente de un polidimetilsiloxano que tiene grupos vinilo en ambos extremos; un copolímero que consta esencialmente de unidades de SiO_2 , unidades de $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$, unidades de vinil- $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{0,5}$; y un componente de Si-H reticulante, que consiste esencialmente en unidades de $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{0,5}$, unidades de $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$ y unidades de CH_3HSiO .

[0006] La patente de EE.UU. N° 6.103.256 describe un dispositivo intravaginal de administración de fármacos que comprende al menos un agente activo dispersado en una matriz polimérica, en donde la concentración de agente activo en la superficie externa del dispositivo en el momento de su utilización no es sustancialmente superior a la concentración de agente activo en el resto del dispositivo. En particular, se refiere a dichos dispositivos adecuados para la administración de un agente terapéutico tal como un estrógeno y/o un progestágeno, a una velocidad sustancialmente constante durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, en el tratamiento de deficiencias en estrógeno o en un método de contracepción.

[0007] Es un objeto de la presente invención proporcionar un dispositivo de administración de fármacos mediante una matriz intravaginal cuyo efecto "explosivo" del día 1 se ajusta a voluntad.

[0008] Es objeto de una forma de realización preferida de la presente invención proporcionar un dispositivo de administración de fármacos mediante una matriz intravaginal cuyas características de velocidad de liberación son sustancialmente independientes de la vida útil.

[0009] Es objeto adicional de una forma de realización preferida de la presente invención hacer posible la carga de un agente terapéutico (activo), en lo sucesivo denominada carga del fármaco, superior al 5 % (p/p) con respecto al peso total de la matriz polimérica.

[0010] Por consiguiente, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un procedimiento para alterar las características de liberación mediante un procedimiento para la preparación de un dispositivo de administración de fármacos mediante una matriz intravaginal y, en un segundo aspecto, un dispositivo de administración de fármacos mediante una matriz intravaginal preparado de esta forma.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0011] Esta invención se refiere a un procedimiento para alterar las características de liberación mediante un proceso para la preparación de un dispositivo de administración de fármacos mediante una matriz intravaginal, el proceso que comprende las etapas de:

combinar una cantidad superior o igual al 30 % (p/p) de al menos un agente terapéutico con al menos un polímero elastomérico biocompatible para formar una mezcla; para preparar un dispositivo de administración de fármacos que presenta unas velocidades de liberación reducidas el día 1; o combinar menos del 30 % (p/p) de al menos un agente terapéutico con al menos un polímero elastomérico biocompatible para formar una mezcla para preparar un dispositivo de administración de fármacos que presenta unas velocidades de liberación incrementadas el día 1;

curar dicha mezcla en un molde que tiene la forma de dicho dispositivo intravaginal de administración de fármacos, para formar una matriz polimérica; en la que el polímero elastomérico biocompatible es silicona y la etapa de curación se lleva a cabo a 50 – 100 °C durante 1 – 10 min; o 15 – 25 °C durante 1 – 24 horas;

madurar la matriz polimérica para formar el dispositivo intravaginal de administración de fármacos a 40 – 100 °C durante 2 – 72 horas.

[0012] La selección del intervalo de carga del fármaco, junto con la etapa de maduración del proceso de la presente invención, permite ajustar a voluntad el efecto "explosivo" del día 1.

[0013] La etapa de maduración del proceso de la presente invención también hace posible un dispositivo cuyas características de la velocidad de liberación son sustancialmente independientes de la vida útil. Por "sustancialmente independientes de la vida útil" se quiere decir un perfil de liberación que es sustancialmente constante durante el almacenamiento hasta la fecha de caducidad asignada, es decir, durante el periodo de almacenamiento asignado.

[0014] En la bibliografía científica o de patentes no hay información sobre cómo afecta la alteración de la carga del fármaco en una cantidad superior o igual; o inferior; al 30 % (p/p) para fármacos de solubilidad variable en la propia matriz polimérica, a las características de la velocidad de liberación de un dispositivo de matriz, a pesar de las ventajas que podrían derivarse del conocimiento de cómo modificar el perfil de liberación de dicho dispositivo. Específicamente, el incremento de la carga del fármaco por encima del 30 % (p/p), con respecto al peso total de la matriz polimérica y el sometimiento de la matriz polimérica a maduración, reduce las velocidades de liberación del día 1 después de la inserción del dispositivo en el espacio vaginal de una usuaria, a partir de un dispositivo con diseño de matriz. Este efecto es más pronunciado con el incremento de la solubilidad del fármaco en la matriz polimérica. Sin querer estar limitado por la teoría, se cree que la carga del fármaco afecta a la velocidad de curación. Esto tiene el efecto de endurecer la, en otro caso, estructura suelta de la matriz polimérica curada.

[0015] Alternativamente, la reducción de la carga del fármaco por debajo del 30 % (p/p) y el sometimiento de la matriz polimérica a maduración, incrementa las velocidades de liberación del día 1 después de la inserción del dispositivo en el espacio vaginal de una usuaria, a partir de un dispositivo de diseño de matriz. Este efecto es más pronunciado con la reducción de la solubilidad del fármaco en la matriz polimérica. Sin querer estar limitado por la teoría, se cree que la etapa de maduración, al incrementar la temperatura y el tiempo, fuerza al fármaco hacia la superficie del dispositivo.

[0016] De manera ventajosa, la etapa de curación se lleva a cabo en condiciones de temperatura y de tiempo suficientes para producir una matriz polimérica que retenga su forma, es decir, se puede extraer de un molde. Si el elastómero es silicona, y este es un material preferido, la etapa de curación se debe llevar a cabo a 50 – 100 °C, preferentemente a 60 – 90 °C, durante 1 – 10 minutos, preferentemente durante 1,5 a 4 minutos, o alternativamente, a temperatura ambiente (15 – 25 °C) durante 1 – 24 horas.

[0017] De manera ventajosa, la etapa de maduración se lleva a cabo en unas condiciones de temperatura y de tiempo suficientes para alterar las características de la velocidad de liberación del dispositivo. Específicamente, la etapa de maduración puede ajustar al menos el efecto "explosivo" del día 1, dependiendo principalmente de la carga del fármaco (% en p/p) en el dispositivo, y en segundo lugar, de la solubilidad del fármaco en la propia matriz polimérica.

[0018] La etapa de maduración también puede ajustar al menos la velocidad de liberación del fármaco, después del día 1 (denominada en lo sucesivo velocidad de liberación "de mantenimiento"), dependiendo de la carga del fármaco (% en p/p) en el dispositivo. Más específicamente, si la carga del fármaco es inferior al 30 % (p/p), se observa un incremento pronunciado en el efecto "explosivo" el día 1 junto con un posterior incremento de la liberación de mantenimiento (es decir, liberación el día 2 y días posteriores). Si la carga del fármaco es superior al 30 % (p/p), se observa una reducción en el efecto "explosivo" el día 1, siendo este efecto más pronunciado con el incremento de la solubilidad del fármaco en la matriz polimérica.

[0019] Si el elastómero es silicona, la etapa de maduración se puede llevar a cabo a 40 – 100 °C, preferentemente a 50 – 80 °C, durante 2 a 72 horas, preferentemente durante 12 – 30 horas, y más preferentemente 16 – 24 horas.

[0020] Opcionalmente, el proceso de la invención incluye la etapa adicional de envejecer la matriz polimérica madurada. La etapa de envejecimiento se puede llevar a cabo a 15 – 30 °C, opcionalmente a temperatura ambiente (15 – 25 °C), durante 5 – 40 días.

[0021] La etapa de maduración o las etapas de maduración y envejecimiento sirven, de manera inesperada, para producir un dispositivo cuyas características de liberación son sustancialmente independientes de la vida útil.

[0022] Antes de la etapa de maduración o las etapas de maduración y envejecimiento, la matriz polimérica se puede albergar, si se desea, en una bolsa individual.

[0023] Un segundo aspecto de la invención se refiere a un dispositivo intravaginal de administración de fármacos cuando se prepara mediante el proceso del primer aspecto de la presente invención. Dicho dispositivo de la presente invención proporciona un medio de administración de fármacos intravaginal de una manera conveniente y con un elevado cumplimiento de los criterios de una estrategia de dosificación preferida. Específicamente, una carga del fármaco en el intervalo del 30 % al 60 % (p/p), con respecto al peso total de la matriz polimérica, hace posible un descenso en la velocidad de liberación del día 1 después de la inserción en el espacio vaginal de una usuaria, a partir de un dispositivo de diseño de matriz, mientras que una carga del fármaco en el intervalo del 5 % al 30 % (p/p), con respecto al peso total de la matriz polimérica, hace posible un incremento en la velocidad de liberación del día 1, junto con un incremento en la liberación después del día 1 es decir, una velocidad de liberación de mantenimiento incrementada.

[0024] Dentro de los conocimientos ordinarios de la persona experta está determinar las condiciones apropiadas para las etapas de maduración y envejecimiento, para cualquier elastómero descrito a continuación.

5 **[0025]** La cantidad de agente(s) terapéutico incluida en la matriz polimérica se selecciona(n) para proporcionar las características de liberación deseadas del agente(s) terapéutico.

[0026] La mezcla del al menos un agente terapéutico con al menos un polímero elastomérico biocompatible puede incluir un agente reticulante y, opcionalmente, un catalizador.

10 **[0027]** La mezcla del al menos un agente terapéutico con al menos un polímero elastomérico biocompatible puede incluir un excipiente que potencie la liberación y, opcionalmente, un agente reticulante y, además opcionalmente, un catalizador.

15 **[0028]** La invención proporciona un procedimiento para incrementar la liberación del día 1 de al menos un agente terapéutico a partir de un dispositivo de administración de fármacos mediante una matriz intravaginal durante el primer día después de la inserción del dispositivo en el espacio vaginal de una usuaria, el procedimiento que comprende la preparación de un dispositivo en el que se utiliza el 30 % (p/p) del al menos un agente terapéutico se utiliza para formar la mezcla y, preferentemente, el al menos un agente terapéutico presenta una solubilidad en aceite de silicona a 25 °C inferior a 0,1 mg/ml; y la inserción del dispositivo en el espacio vaginal de la usuaria. La invención también proporciona la utilización de menos del 30 % (p/p) del al menos un agente terapéutico en la mezcla y, preferentemente, la utilización de al menos un agente terapéutico que presenta una solubilidad en aceite de silicona a 25 °C inferior a 0,1 mg/ml, para incrementar la liberación del día 1 del al menos un agente terapéutico a partir de un dispositivo de administración de fármacos mediante una matriz intravaginal.

25 **[0029]** La invención además proporciona un procedimiento para reducir la liberación de al menos un agente terapéutico a partir de un dispositivo de administración de fármacos mediante una matriz intravaginal durante el primer día después de la inserción del dispositivo en el espacio vaginal de una usuaria, el procedimiento que comprende la preparación de un dispositivo en el que se utiliza una cantidad superior o igual al 30 % (p/p) del al menos un agente terapéutico para formar la mezcla y, preferentemente, el al menos un agente terapéutico presenta una solubilidad en aceite de silicona a 25 °C superior o igual a 0,1 mg/ml; y la inserción del dispositivo en el espacio vaginal de la usuaria. La invención también proporciona la utilización de una cantidad superior o igual al 30 % (p/p) del al menos un agente terapéutico en la mezcla y, preferentemente, la utilización de al menos un agente terapéutico que presenta una solubilidad en aceite de silicona a 25 °C superior o igual a 0,1 mg/ml, para reducir la liberación del día 1 del al menos un agente terapéutico a partir de un dispositivo de administración de fármacos mediante una matriz intravaginal.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

40 **[0030]** La presente invención se refiere en primer lugar a la administración intravaginal de al menos un agente terapéutico en el espacio vaginal de una usuaria.

[0031] El término "agente terapéutico" está previsto que abarque cualquier agente utilizado en la profilaxis o terapia de cualquier dolencia que afecte a la salud del ser humano o de especies animales.

45 **[0032]** El al menos un agente terapéutico en general está presente en el dispositivo de esta invención en una cantidad comprendida entre el 5 aproximadamente y el 60 % en p/p aproximadamente, preferentemente entre el 7,5 aproximadamente y el 50 % en p/p aproximadamente, y lo más preferentemente entre el 10 aproximadamente y el 40 % en p/p, en relación con el peso de la matriz polimérica. No obstante, la cantidad de agente terapéutico naturalmente se puede variar dependiendo, por ejemplo, del nivel de dosificación deseado, del agente terapéutico particular, del efecto sobre la velocidad de liberación de los excipientes utilizados en el dispositivo, y del sistema elastomérico particular empleado.

55 **[0033]** El término "elastómero" está previsto que signifique un polímero superior amorfo (o una de sus mezclas) por encima de su temperatura de transición vítrea. Los elastómeros se pueden estirar y retraer rápidamente; presentan una resistencia y un módulo elevados cuando se estiran; y se recuperan completamente cuando se elimina la tensión. El término "elastómero" incluye elastómeros unidos de manera covalente, en los que el polímero(s) está permanentemente reticulado para restringir la movilidad basta, y elastómeros termoplásticos, en los que el polímero(s) está reticulado reversiblemente para restringir la movilidad basta.

60 **[0034]** Ejemplos de elastómeros biocompatibles adecuados incluyen, pero no están limitados a, siliconas (organopolisiloxanos, incluyendo dimetilpolisiloxanos), copolímero de polietileno-acetato de vinilo, copolímeros en bloque de estireno-butadieno-estireno, polifosfacenos, poli(isopreno), poli(isobutileno), polibutadienos, poliuretanos,

cauchos de nitrilo, cauchos de neopreno o sus mezclas. Las siliconas son particularmente preferidas.

5 **[0035]** Los elastómeros preferidos incluyen organopolisiloxanos terminados en hidroxilo (tales como los polidimetilsiloxanos) de tipo RTV (vulcanización a temperatura ambiente), que se endurecen en elastómeros a temperatura ambiente o superior, tras la adición de agentes de reticulación en presencia de catalizadores de curación. Los agentes de reticulación y los catalizadores de curación adecuados son muy conocidos en la materia. Un catalizador de curación típico sería el octoato de estaño. Las temperaturas y los tiempos de curación pueden variar, dependiendo del elastómero(s) particular utilizado. Por ejemplo, la temperatura de curación puede variar entre temperatura ambiente (15 – 25 °C) y 150 °C, pero preferentemente está dentro del intervalo de 50 – 100 °C, opcionalmente de 60 – 90 °C. El tiempo de curación puede variar entre unos pocos segundos y hasta 24 horas, dependiendo del elastómero(s) utilizado y la temperatura de curación seleccionada.

10 **[0036]** Otros elastómeros adecuados incluyen composiciones de dimetilpolisiloxano de dos componentes que utilizan platino como catalizador de curación y a una temperatura de curación comprendida entre temperatura ambiente y una temperatura elevada.

15 **[0037]** Los dispositivos elastoméricos intravaginales de administración de fármacos de la presente invención pueden tener cualquier forma y ser de cualquier dimensión compatible con la administración intravaginal para el ser humano u otra hembra animal. Con los requerimientos impuestos por las cinéticas de administración de fármacos, un dispositivo intravaginal de administración de fármacos particularmente preferido de acuerdo con la presente invención es un anillo. Dicho anillo puede ser insertado profundamente por la propia usuaria en el interior de la vagina, donde se mantiene en su lugar debido a su forma y su elasticidad inherente. Más preferido es un dispositivo de administración de fármacos en forma de anillo, en el que el elastómero es silicona.

20 **[0038]** De manera ventajosa, el dispositivo intravaginal de administración de fármacos puede contener uno o más agentes farmacéuticamente compatibles diferentes. Dichos agentes incluyen otros agentes terapéuticos (farmacológicamente activos) así como agentes farmacológicamente inactivos conocidos en la materia como excipientes farmacéuticos. Por agente "farmacéuticamente compatible y farmacológicamente inactivo" se quiere decir cualquier agente no previsto para su utilización en profilaxis o terapia de cualquier dolencia que afecte a la salud del ser humano o una especie animal. Ejemplos de otros agentes terapéuticos (farmacológicamente activos) que se pueden incluir de manera ventajosa incluyen, pero no están limitados a, un anestésico local, como lidocaína, o un analgésico local o una de sus mezclas. Ejemplos de agentes farmacológicamente inactivos que se pueden incluir de manera ventajosa incluyen, pero no están limitados a, compuestos hidrófilos que potencian la velocidad de liberación del al menos un agente terapéutico a partir del dispositivo, por ejemplo, polímeros tales como povidona o polivinilpirrolidona (PVP); ésteres de celulosa modificados tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; celulosa microcristalina, ácido poliacrílico, carbómeros, ácido algínico, carragenano, ciclodextrinas, dextrina, goma de guar, gelatina, goma de xantano, lactosa, miristato de isopropilo y otros ésteres de ácidos grasos, y agentes tales como azúcares. Cuando se utiliza, el excipiente que potencia la velocidad de liberación en general está presente en una cantidad del 0,5 aproximadamente al 40 % en p/p aproximadamente, preferentemente del 2,5 aproximadamente al 20 % en p/p aproximadamente, y más preferentemente del 2,5 aproximadamente al 15 % en p/p aproximadamente, con respecto al peso de la matriz polimérica.

25 **[0039]** El efecto de la etapa de maduración o, alternativamente, las etapas de maduración y envejecimiento sobre el perfil de la velocidad de liberación depende de las propiedades físico-químicas del fármaco, es decir, la solubilidad en la propia matriz polimérica; y la concentración del fármaco (carga).

30 **[0040]** Por ejemplo, para una carga del fármaco relativamente baja inferior al 30 % (p/p), por ejemplo, del 10 o del 20 % en p/p aproximadamente, la maduración, o la maduración y el envejecimiento, de un dispositivo de matriz que comprende al menos un agente terapéutico, que no es de solubilidad "elevada", incrementará la magnitud de la liberación del día 1. Este efecto es más pronunciado para un fármaco con una mayor solubilidad, no siendo de solubilidad "elevada" como se define a continuación, en la matriz polimérica.

35 **[0041]** Para una carga del fármaco relativamente elevada superior al 30 % (p/p) (por ejemplo, del 35 – 40 % en p/p aproximadamente), la maduración o maduración y envejecimiento reducirán la magnitud de la liberación del día 1. Este efecto es más pronunciado para un fármaco con una menor solubilidad en la matriz polimérica.

40 **[0042]** Por carga del fármaco "relativamente baja", se quiere decir una carga del fármaco inferior al 30 % (p/p), opcionalmente inferior al 25 % (p/p), o incluso inferior al 20 % (p/p) aproximadamente, quizás en el intervalo del 10 – 20 % (p/p), todo con respecto al peso total de la mezcla.

45 **[0043]** Por carga del fármaco "relativamente elevada", se quiere decir una carga del fármaco superior al 30 % (p/p), opcionalmente superior al 35 % (p/p), quizás en el intervalo del 35 – 40 % (p/p), todo con respecto al peso total

de la mezcla.

[0044] Para un fármaco de una elevada solubilidad en la matriz polimérica, a una carga del fármaco del 30 % (p/p) o inferior, la maduración, o maduración y envejecimiento, no tendrán un efecto observable sobre la liberación del día 1. Por "elevada solubilidad" cuando la matriz polimérica es silicona, se quiere decir una solubilidad en silicona líquida a 25 °C de 0,24 mg/ml o superior. La persona experta apreciará que, si se cambia la matriz polimérica, la definición de "elevada solubilidad" deberá ser valorada en esa matriz polimérica particular.

[0045] Por "solubilidad superior" se quiere decir, una solubilidad en aceite de silicona a 25 °C superior a 0,1 mg/ml, pero inferior a 0,24 mg/ml. Así, las solubilidades de la testosterona y el terconazol en aceite de silicona a 25 °C son de 0,14 mg/ml y 0,20 mg/ml, respectivamente.

[0046] Por "baja solubilidad" se quiere decir una solubilidad en aceite de silicona a 25 °C inferior a 0,1 mg/ml. Así, la solubilidad del metronidazol y el aciclovir son 0,006 mg/ml y < 0,08 mg/ml, respectivamente, en aceite de silicona a 25 °C.

[0047] A pesar de que el dispositivo de matriz normalmente presenta una caída de la liberación de primer orden, y la velocidad "de mantenimiento" de liberación del fármaco, después del periodo inicial de 24 horas, se puede adaptar para "que parezca" sustancialmente lineal si la distancia de difusión que debe recorrer el fármaco desde los límites en retroceso del fármaco hasta la superficie exterior del dispositivo es tan pequeña como sea posible. Esto significa, en efecto, que se puede emplear una carga de fármaco inferior al 30 % (p/p), junto con las condiciones de maduración anteriormente mencionadas, para fomentar la migración del fármaco hacia la periferia del dispositivo. Este efecto de migración potenciada es más pronunciado para fármacos de baja solubilidad. Alternativamente, se puede emplear una carga de fármaco superior al 30 %, junto con las condiciones de maduración, para endurecer la estructura del dispositivo. Esto en cambio inhibe la migración del fármaco hacia la periferia del dispositivo, un efecto que es más pronunciado para fármacos de solubilidades superiores.

[0048] La geometría del anillo (cuando el dispositivo sea un anillo) también desempeña un papel en la consecución de las características deseadas de liberación del fármaco – en el presente contexto, el término "geométrico" engloba el diámetro total del anillo y su diámetro transversal.

[0049] El tamaño de partículas del al menos un agente terapéutico se puede variar para alterar las características de la velocidad de liberación del dispositivo de esta invención, en forma de dispositivo con diseño de matriz.

[0050] Ahora se describirán varias formas de realización de la invención con referencia a los siguientes ejemplos. Se debe entender que estas formas de realización se describen solamente con el fin de ilustrar en profundidad la invención y no se deben tomar de ninguna forma como una limitación del alcance de dicha invención.

Procedimiento general de fabricación

[0051] Un dispositivo intravaginal de administración de fármacos de acuerdo con la presente invención se puede preparar mezclando 94,24 partes en peso de un polímero elastomérico hidrófobo (polidimetilsiloxano) que contiene el 10 % en p/p aproximadamente de tierra diatomácea como agente de relleno, con 5,76 partes en peso de un agente reticulante, n-propilortosilicato, para formar una mezcla elastomérica. Un polímero elastomérico hidrófobo adecuado es un polímero de polidimetilsiloxano curado con octoato de estaño, del cual un ejemplo adecuado es Dow Coming 382. A continuación se añade la cantidad adecuada del al menos un agente terapéutico, para formar una mezcla. Opcionalmente, en esta fase se pueden incluir agentes farmacológicamente activos o excipientes farmacéuticos adicionales mezclándolos de forma similar en la mezcla – así, los anillos del Ejemplo 2 y 5 contienen cada uno el 10 % (p/p) de un excipiente farmacéutico, a saber, miristato de isopropilo y lactosa, respectivamente. Antes del moldeo por inyección o la extrusión, la mezcla que contiene el fármaco se activó mezclando 140 partes en peso de esta mezcla con 1 parte en peso de un catalizador, por ejemplo, octoato de estaño. La mezcla activa final resultante se inyectó en un molde adecuado y se curó. A continuación este molde se abrió, y el dispositivo se extrajo y se recortó.

[0052] Las características geométricas del dispositivo se pueden variar según las necesidades mediante la utilización de moldes o boquillas de extrusión con un tamaño apropiado, como será obvio para los expertos en la materia.

Ejemplo 1 – Metronidazol

[0053] El metronidazol utilizado tenía una distribución de tamaños de partículas en la que el 90 % es inferior a 90 µm y el 50 % es inferior a 20 µm. La cantidad adecuada de metronidazol, que se añadió a la mezcla elastomérica

anteriormente mencionada, era del 40 % (p/p) con respecto al peso del dispositivo manufacturado final. Esta mezcla activa se inyectó en un molde adecuado (diámetro transversal = 9,5 mm, diámetro externo = 56 mm) y se curó a 90 °C durante 4 minutos. El dispositivo intravaginal de administración de fármacos de matriz resultante presenta una geometría anular de 9,2 mm (diámetro transversal) y 54 mm (diámetro externo). El anillo se sometió a una etapa de maduración a 60 °C durante 16 horas, seguido opcionalmente por una etapa de envejecimiento en una bolsa individual, específicamente, y el posterior almacenamiento a temperatura ambiente (15 – 25 °C), para mejorar las características mecánicas y de liberación.

Liberación del fármaco *in vitro*: Ejemplo 1

[0054] Estas velocidades de liberación se determinaron en solución salina al 0,9 % (p/v). Cada anillo se suspendió en solución salina, en un volumen de 500 ml para el día 1 y en 250 ml durante cada uno de los días posteriores. Los matraces se mantuvieron a 37 °C en una incubadora en agitación, y la solución salina se renovó cada 24 horas.

[0055] A continuación se muestran velocidades de liberación *in vitro* típicas, para un anillo control sin etapa de maduración o envejecimiento (n = 6); para un anillo de la presente invención con una maduración a 60 °C durante 16 horas (n = 12); y para un anillo (n = 3) de la presente invención con una maduración a 60 °C durante 16 horas, seguido por una etapa de envejecimiento (almacenamiento, en bolsas individuales, a una temperatura controlada de 25 °C y una humedad relativa del 60 %) durante 3 semanas.

Día	Sin maduración o envejecimiento	Madurado a 60 °C / 16 horas	Madurado a 60 °C / 16 horas y envejecido (almacenado a temperatura controlada durante 3 semanas)
Media (% de la RSD) de la velocidad de liberación del fármaco (mg/día)			
1	82,9 (4,0)	74,4 (3,4)	70,5 (0,4)
2	42,0 (2,3)	42,3 (3,8)	48,6 (2,3)
3	31,5 (3,2)	33,6 (3,9)	37,2 (1,6)
4	24,2 (2,9)	28,5 (3,9)	33,1 (3,6)
5	21,2 (5,7)	24,4 (3,3)	30,1 (1,7)
Media de 2 – 5	29,7	32,2	37,3

[0056] Estos datos sugieren que la etapa de maduración y la etapa opcional de envejecimiento sirven para alterar las características de la velocidad de liberación del dispositivo intravaginal de administración de fármacos. Específicamente, la velocidad de liberación del día 1, o efecto "explosivo" se reduce al 89,7 % y 85,0 %, respectivamente (en relación con el control), mientras que la velocidad de liberación de mantenimiento (media de los días 2 – 5) después del día 1, se incrementa al 108,4 % y 125,6 %, respectivamente (de nuevo en relación con el control).

Ejemplo 2 – Terconazol

[0057] El terconazol utilizado tenía una distribución de tamaños de partículas en la que el 100 % es inferior a 10 µm. La cantidad adecuada de terconazol, que se añadió a la mezcla elastomérica anteriormente mencionada, fue del 37 % (p/p), con respecto al peso del dispositivo manufacturado final. Esta mezcla activa se inyectó en un molde adecuado (diámetro transversal = 9,5 mm, diámetro externo = 56 mm) y se curó a 60 °C durante 1,5 minutos. El dispositivo intravaginal de administración de fármacos de matriz resultante presenta una geometría anular de 9,2 mm (diámetro transversal) y 54 mm (diámetro externo). El anillo se sometió a una etapa de maduración a 50 °C o 60 °C durante 24 horas.

Liberación del fármaco *in vitro*: Ejemplo 2

[0058] Estas velocidades de liberación se determinaron en solución salina al 0,9 % (p/v). Cada anillo se suspendió en solución salina, en un volumen de 2000 ml para el día 1 y en 1000 ml durante cada uno de los días posteriores. Los matraces se mantuvieron a 37 °C en una incubadora en agitación, y la solución salina se renovó cada 24 horas.

[0059] A continuación se muestran velocidades de liberación *in vitro* típicas, para un anillo control sin etapa de maduración (n = 3); para un anillo de la presente invención con una maduración a 50 °C durante 24 horas (n = 3); y para un anillo (n = 3) de la presente invención con una maduración a 60 °C durante 24 horas – todos los anillos se

probaron en la hora siguiente a la finalización de la etapa de maduración.

Día	Sin maduración	Madurado a 50 °C / 24 horas	Madurado a 60 °C / 24 horas
Media (% de la RSD) de la velocidad de liberación del fármaco (mg/día)			
1	94,6 (1,6)	46,6 (2,5)	47,0 (3,5)
2	23,1 (4,3)	19,7 (6,2)	18,9 (2,7)
3	14,4 (10,3)	14,5 (2,4)	14,4 (4,6)
4	12,3 (3,7)	11,4 (1,5)	11,5 (2,6)
5	14,9 (2,1)	12,5 (2,5)	12,1 (2,2)
Media de 2 – 5	16,2	14,5	14,2

[0060] Estos datos sugieren que la etapa de maduración sirve para alterar las características de la velocidad de liberación del dispositivo intravaginal de administración de fármacos. Específicamente, la velocidad de liberación del día 1, o efecto "explosivo" se reduce al 49,3 % y 49,7 %, respectivamente (en relación con el control), mientras que la velocidad de liberación de mantenimiento (media de los días 2 – 5) después del día 1, se reduce ligeramente al 89,5 % y 87,7 %, respectivamente (de nuevo en relación con el control). Además, no hay diferencias estadísticas entre la maduración a 50 °C y a 60 °C, cada una durante 24 horas.

Ejemplo 3 – Testosterona

[0061] La testosterona utilizada tenía una distribución de tamaños de partículas en la que el 100 % es inferior a 15 µm. La cantidad adecuada de testosterona, que se añadió a la mezcla elastomérica anteriormente mencionada, fue del 10 % (p/p), con respecto al peso del dispositivo manufacturado final. Esta mezcla activa se inyectó en un molde adecuado (diámetro transversal = 9,5 mm, diámetro externo = 56 mm) y se curó a 80 °C durante 2 minutos. El dispositivo intravaginal de administración de fármacos de matriz resultante presenta una geometría anular de 9,2 mm (diámetro transversal) y 54 mm (diámetro externo). El anillo se sometió a una etapa de maduración a 50 °C u 80 °C durante 24 horas.

Liberación del fármaco *in vitro*: Ejemplo 3

[0062] Estas velocidades de liberación se determinaron en laurilsulfato sódico (SLS) al 0,3 % (p/v). Cada anillo se suspendió en SLS, en un volumen de 2500 ml para el día 1 y en 1000 ml durante cada uno de los días posteriores. Los matraces se mantuvieron a 37 °C en una incubadora en agitación, y el medio se renovó cada 24 horas.

[0063] A continuación se muestran velocidades de liberación *in vitro* típicas, para un anillo control sin etapa de maduración (n = 3); para un anillo de la presente invención con una maduración a 50 °C durante 24 horas (n = 3); y para un anillo (n = 3) de la presente invención con una maduración a 80 °C durante 24 horas – todos los anillos se probaron en la hora siguiente a la finalización de la etapa de maduración.

Día	Sin maduración	Madurado a 50 °C / 24 horas	Madurado a 80 °C / 24 horas
Media (% de la RSD) de la velocidad de liberación del fármaco (mg/día)			
1	39,6 (0,9)	44,3 (0,4)	43,8 (0,4)
2	17,5 (0,4)	22,3 (1,0)	21,7 (0,5)
3	12,5 (1,3)	16,9 (0,4)	16,5 (1,8)
4	10,2 (1,6)	14,0 (0,2)	13,7 (0,8)
5	8,7 (1,1)	12,1 (0,6)	11,8 (1,0)
Media de 2 – 5	12,2	16,3	15,9

[0064] Estos datos sugieren que la etapa de maduración altera las características de la velocidad de liberación del

dispositivo intravaginal de administración de fármacos. Específicamente, la velocidad de liberación del día 1, o efecto "explosivo" se incrementa en un 111,9 % y 110,6 %, respectivamente (en relación con el control), mientras que la velocidad de liberación de mantenimiento (media de los días 2 – 5) después del día 1, se incrementa ligeramente al 133,6 % y 130,3 %, respectivamente (de nuevo en relación con el control). Además, no hay diferencias estadísticas entre la maduración a 50 °C y a 80 °C, cada una durante 24 horas para la liberación el día 1, o para la liberación de mantenimiento.

Ejemplo 4 – 3-acetato de estradiol

[0065] El 3-acetato de estradiol utilizado tenía una distribución de tamaños de partículas en la que el 99 % es inferior a 16 µm. La cantidad adecuada de 3-acetato de estradiol, que se añadió a la mezcla elastomérica anteriormente mencionada, fue del 10 % (p/p), con respecto al peso del dispositivo manufacturado final. Esta mezcla activa se inyectó en un molde adecuado (diámetro transversal = 9,5 mm, diámetro externo = 56 mm) y se curó a 80 °C durante 2 minutos. El dispositivo intravaginal de administración de fármacos de matriz resultante presenta una geometría anular de 9,2 mm (diámetro transversal) y 54 mm (diámetro externo). El anillo se sometió a una etapa de maduración a 50 °C u 80 °C durante 24 horas.

Liberación del fármaco *in vitro*: Ejemplo 4

[0066] Estas velocidades de liberación se determinaron en laurilsulfato sódico (SLS) al 0,3 % (p/v). Cada anillo se suspendió en SLS, en un volumen de 2000 ml para el día 1 y en 1000 ml durante cada uno de los días posteriores. Los matraces se mantuvieron a 37 °C en una incubadora en agitación, y el medio se renovó cada 24 horas.

[0067] A continuación se muestran velocidades de liberación *in vitro* típicas, para un anillo control sin etapa de maduración (n = 3); para un anillo de la presente invención con una maduración a 50 °C durante 24 horas (n = 3); y para un anillo (n = 3) de la presente invención con una maduración a 80 °C durante 24 horas – todos los anillos se probaron en la hora siguiente a la finalización de la etapa de maduración.

Día	Sin maduración	Madurado a 50 °C / 24 horas	Madurado a 80 °C / 24 horas
Media (% de la RSD) de la velocidad de liberación del fármaco (mg/día)			
1	45 (3,7)	42 (2,6)	39,4 (0,6)
2	19,3 (4,7)	20,0 (1,0)	19,3 (1,2)

[0068] Estos datos sugieren que, para un fármaco de solubilidad elevada, y una carga de fármaco relativamente baja, no existe una alteración significativa en la velocidad de liberación del día 1.

Ejemplo 5 – Aciclovir

[0069] El aciclovir utilizado tenía una distribución de tamaños de partículas en la que el 100 % es inferior a 24 µm. La cantidad adecuada de aciclovir, que se añadió a la mezcla elastomérica anteriormente mencionada, era del 20 % (p/p) con respecto al peso del dispositivo manufacturado final. Esta mezcla activa se inyectó en un molde adecuado (diámetro transversal = 9,5 mm, diámetro externo = 56 mm) y se curó a 60 °C durante 1,5 minutos. El dispositivo intravaginal de administración de fármacos de matriz resultante presenta una geometría anular de 9,2 mm (diámetro transversal) y 54 mm (diámetro externo). El anillo se sometió a una etapa de maduración a 50 °C o 60 °C durante 24 horas.

Liberación del fármaco *in vitro*: Ejemplo 5

[0070] Estas velocidades de liberación se determinaron en solución salina al 0,9 % (p/v). Cada anillo se suspendió en solución salina, en un volumen de 2000 ml para el día 1 y en 1000 ml durante cada uno de los días posteriores. Los matraces se mantuvieron a 37 °C en una incubadora en agitación, y la solución salina se renovó cada 24 horas.

[0071] A continuación se muestran velocidades de liberación *in vitro* típicas, para un anillo control sin etapa de maduración (n = 3); para un anillo de la presente invención con una maduración a 50 °C durante 24 horas (n = 3); y para un anillo (n = 3) de la presente invención con una maduración a 60 °C durante 24 horas – todos los anillos se probaron en la hora siguiente a la finalización de la etapa de maduración.

ES 2 388 731 T3

Día	Sin maduración	Madurado a 50 °C / 24 horas	Madurado a 60 °C / 24 horas
Media (% de la RSD) de la velocidad de liberación del fármaco (µg/día)			
1	2595,2 (8,9)	5660,3 (4,2)	5775,4 (9,9)
2	573,5 (2,8)	1189,7 (15,0)	1395,8 (19,0)
3	361,9 (3,2)	786,5 (18,1)	947,5 (17,2)
4	285,3 (11,4)		
5	283,6 (2,8)		
Media de 2 – 3	467,7	988,1	1171,7

5 **[0072]** Estos datos sugieren que la etapa de maduración altera las características de la velocidad de liberación del dispositivo intravaginal de administración de fármacos. Específicamente, la velocidad de liberación del día 1, o efecto "explosivo" se incrementa al 218,1 % y 222,5 %, respectivamente (en relación con el control), mientras que la velocidad de liberación de mantenimiento (media de los días 2 – 3) después del día 1, también se incrementa al 211,3 % y 250,5 %, respectivamente (de nuevo en relación con el control). Hay, por tanto, una mayor diferencia entre la maduración a 50 °C y a 60 °C, cada una durante 24 horas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para alterar las características de liberación de un dispositivo de administración de fármacos mediante una matriz intravaginal, el procedimiento que comprende la preparación del dispositivo de administración de fármacos mediante un proceso que comprende las etapas de:
- 10 (i)(a) combinar una cantidad superior o igual al 30 % (p/p) de al menos un agente terapéutico con al menos un polímero elastomérico biocompatible para formar una mezcla para preparar un dispositivo de administración de fármacos que presenta unas velocidades de liberación reducidas el día 1 o
- (i)(b) combinar menos del 30 % (p/p) de al menos un agente terapéutico con al menos un polímero elastomérico biocompatible para formar una mezcla para preparar un dispositivo de administración de fármacos que presenta unas velocidades de liberación incrementadas el día 1;
- 15 (ii) curar dicha mezcla para formar una matriz polimérica, en la que el polímero elastomérico biocompatible es silicona y la etapa de curación se lleva a cabo a 50 – 100 °C durante 1 – 10 min, opcionalmente durante 1,5 a 5 minutos, o la etapa de curación se lleva a cabo a 15 – 25 °C durante 1 – 24 horas; y
- (iii) madurar dicha matriz polimérica que retiene la forma en condiciones de temperatura y tiempo suficientes para formar el dispositivo intravaginal de administración de fármacos, en donde dicha etapa de maduración se lleva a cabo a 40 – 100 °C durante 2 – 72 horas.
- 20 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de curación se lleva a cabo a 60 – 90 °C, durante 1 – 10 minutos, opcionalmente durante 1,5 a 5 minutos.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende la etapa
- 25 (i) (b) de combinar menos del 30 % (p/p) de al menos un agente terapéutico con al menos un polímero elastomérico biocompatible, y en el que el al menos un polímero elastomérico biocompatible es silicona y el al menos un agente terapéutico tiene una solubilidad en aceite de silicona a 25 °C inferior a 0,1 mg/ml.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende la etapa
- 30 (i) (a) de combinar una cantidad superior o igual al 30 % (p/p) de al menos un agente terapéutico con al menos un polímero elastomérico biocompatible, y en que el al menos un polímero elastomérico biocompatible es silicona y el al menos un agente terapéutico tiene una solubilidad en aceite de silicona a 25 °C superior o igual a 0,1 mg/ml.
5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, ó 4, en el que la etapa de maduración se lleva a cabo a 40 – 100 °C durante 12 – 30 horas, preferiblemente 16 – 24 horas.
- 35 6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 5, en el que la etapa de maduración se lleva a cabo a 50 – 80 °C durante 2 – 72 horas, preferiblemente durante 12 – 30 horas, más preferiblemente durante 16 – 24 horas.
- 40 7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 6, en el que la etapa de maduración se lleva a cabo para producir un dispositivo cuyas características de liberación son sustancialmente independientes de la vida útil.
8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el
- 45 proceso comprende adicionalmente una etapa de envejecimiento de la matriz polimérica madurada.
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la etapa de envejecimiento se lleva a cabo a 15 – 30 °C, preferiblemente a 15 – 25 °C, durante 5 – 40 días.
- 50 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, cuando depende de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la etapa de maduración y la etapa de envejecimiento se llevan a cabo para producir un dispositivo cuyas características de liberación son sustancialmente independientes de la vida útil.