

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 100**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2004 E 04741599 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 1631255**

54 Título: **Sistema de administración de medicamentos**

30 Prioridad:

23.05.2003 EP 03101490

23.05.2003 US 473055 P

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

19.02.2013

73 Titular/es:

MSD OSS B.V. (100.0%)

**Kloosterstraat 6
5349 AB Oss, NL**

72 Inventor/es:

**GROENEWEGEN, RUDOLF JOHANNES JOSEPH;
DE GRAAFF, WOUTER y
OUT, HENK JAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 396 100 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema de administración de medicamentos

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de la anticoncepción femenina y de la terapia de reemplazo hormonal.

5 La presente invención se refiere a un sistema (dispositivo) de administración de medicamentos para la liberación simultánea de dos o más sustancias activas y, más particularmente, a un sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal, sistema que libera las sustancias activas en una relación sustancialmente constante durante un período de tiempo prolongado. Puesto que la invención se refiere a un artículo de administración de medicamentos para uso intravaginal, su uso se centra en indicaciones médicas típicamente
10 femeninas, tales como la anticoncepción y reemplazo hormonal. El artículo de acuerdo con la invención tiene particularmente forma de un anillo, y en lo sucesivo será referido como anillo vaginal.

Antecedentes de la invención

Los anillos vaginales son conocidos. Los antecedentes de la técnica a este respecto incluyen los siguientes documentos de patente.

15 Las patentes de Estados Unidos Nº 3.995.633 y 3.995.634, describen reservorios separados, preferiblemente esféricos o cilíndricos, que contienen diferentes sustancias activas que están montados en soportes especialmente contruidos.

La patente de Estados Unidos Nº 4.237.885 describe un tubo o espiral de material polimérico que se divide en porciones por medio de una pluralidad de "espaciadores" proporcionados en el tubo, después de lo cual cada una de
20 las porciones de tubo separadas se llena con una sustancia activa diferente en un fluido de silicona y los dos extremos del tubo se conectan posteriormente entre sí. X. Sin embargo, en este sistema de liberación, el transporte (difusión) del material activo desde un reservorio al otro tiene lugar a través de la pared del tubo, especialmente tras un almacenamiento prolongado, de modo que la tasa de liberación fija pre-establecida entre las sustancias activas en cuestión cambiará durante un período de tiempo.

25 La publicación de patente europea 0.050.867 desvela un anillo vaginal de dos capas que comprende un anillo de soporte farmacológicamente aceptable cubierto por dos capas preferiblemente de elastómeros de silicona, con lo que la capa interna es un elastómero de silicona cargado con una sustancia activa.

La patente de Estados Unidos Nº 4.292.965 describe un sistema de liberación vaginal en forma de anillo vaginal de tres capas fabricadas de elastómeros de silicona.

30 La patente de Estados Unidos 4.596.576 describe un anillo vaginal de dos compartimentos en el que cada compartimento contiene una sustancia activa diferente. Para conseguir un anillo adecuado con una tasa de liberación constante entre las diversas sustancias activas, las porciones extremas de los compartimentos están unidas por tapones de vidrio.

La publicación de patente WO 97/02015 describe un dispositivo de dos compartimentos, consistiendo un primer
35 compartimento en un núcleo, una capa intermedia medicada y una capa exterior no medicada, y consistiendo un segundo compartimento en un núcleo medicado y una capa exterior no medicada.

El documento EP 876 815 desvela un anillo vaginal (Nuvaring®) que está diseñado para la liberación simultánea de un compuesto esteroide progestogénico y un compuesto esteroide estrogénico en una relación fisiológica fija durante un período de tiempo prolongado. El sistema de administración de medicamentos comprende un
40 compartimento que comprende un núcleo de polímero termoplástico que contiene la mezcla de los compuestos progestogénicos y estrogénicos y una capa externa de polímero termoplástico, estando el compuesto progestogénico inicialmente disuelto en el material de núcleo polimérico en un grado relativamente bajo de sobresaturación.

A partir de las descripciones anteriores, es evidente que, por ejemplo el material, las capas y los compartimentos
45 son todos aspectos de un dispositivo de anillo que desempeña un papel en los diseños que han sido desarrollados.

Todas las opciones se hacen normalmente con el fin de obtener un patrón de liberación constante, lo que es complicado cuando dos o más sustancias activas están involucradas. Esto último es de particular importancia en el campo de la anticoncepción, para este propósito se utiliza, a menudo, una combinación de un progestágeno y un
50 estrógeno. También en el reemplazo hormonal es, sin embargo, deseado tener anillos que administren combinaciones de medicamentos.

Entre las divulgaciones anteriores, el documento EP 876 815 establece claramente una norma; el mismo implica un diseño de un compartimento, obvia la necesidad del polímero silástico mediante el uso de combinaciones de EVA y libera dos o más sustancias activas en una proporción sustancialmente constante de una con respecto a la otra

durante un período de tiempo prolongado.

5 Sin embargo, como cualquier producto tecnológico en todo momento, este último todavía se puede mejorar. El dispositivo de administración de medicamentos desvelado en el documento EP 876815 es físicamente estable sólo cuando se almacena por debajo de la temperatura ambiente. Requiere almacenamiento y transporte por debajo de la temperatura ambiente, lo cual es costoso, y requiere una gran cantidad de atención. Por otra parte, si no se almacena por debajo de la temperatura ambiente, el esteroide eventualmente se cristaliza sobre la capa externa del dispositivo, lo que puede conducir a la liberación por reventamiento incontrolable y alta.

10 El presente sistema de administración de medicamentos mejorado resuelve este problema ya que es físicamente estable bajo condiciones de temperatura ambiente y, por lo tanto, no necesita condiciones especiales de almacenamiento y transporte.

Adicionalmente, en el presente sistema de administración de medicamentos mejorado, es posible ajustar la tasa de liberación de más de un compuesto farmacéuticamente activo de forma independiente el uno del otro, en tanto mantiene la estabilidad física del sistema.

Sumario de la invención

15 La presente invención proporciona un diseño de anillo vaginal de tres capas, físicamente estable a temperatura ambiente, desde el cual se pueden liberar al menos dos compuestos farmacéuticamente activos de forma independiente el uno del otro.

20 El anillo comprende al menos un compartimento que comprende (i) un núcleo de polímero termoplástico medicado, (ii) una capa intermedia de polímero termoplástico medicada y (iii) una capa externa de polímero termoplástico no medicada que cubre la capa intermedia. La capa intermedia está medicada (cargada) con (a) cristales de una primera sustancia activa y con (b) una segunda sustancia activa en forma disuelta. El núcleo se carga con la segunda sustancia activa, del mismo modo, opcionalmente en la misma concentración que en la capa intermedia.

Figuras

Figura 1:

25 En tasas de liberación in vitro de etonogestrel (ENG) para todos los lotes de 4,0 mm.

Figura 2:

En tasas de liberación in vitro de etonogestrel para todos los lotes de 3,5 mm.

Figura 3:

En tasas de liberación in vitro de etinilestradiol (EE) para todos los lotes de 4,0 mm.

30 Figura 4:

En tasas de liberación in vitro de etinilestradiol para todos los lotes de 3,5 mm.

Figura 5:

Descripción esquemática de un anillo vaginal de la presente invención.

Figura 6:

35 En tasas de liberación in vitro de etonogestrel y etinilestradiol de un anillo A1.

Figura 7:

En tasas de liberación in vitro de etonogestrel y etinilestradiol de un anillo A2.

Figura 8:

En tasas de liberación in vitro de etonogestrel y etinilestradiol de un anillo A3.

40 Figura 9:

En tasas de liberación in vitro de etonogestrel y etinilestradiol de anillo A4.

Figura 10:

En tasas de liberación in vitro de etonogestrel y etinilestradiol de un anillo B1.

Figura 11:

En tasas de liberación in vitro de etonogestrel y etinilestradiol de un anillo B2.

Figura 12:

En tasas de liberación in vitro de etonogestrel y etinilestradiol de un anillo B3.

5

Figura 13:

En tasas de liberación in vitro de etonogestrel y etinilestradiol de un anillo B4.

Figura 14:

En tasas de liberación in vitro de etonogestrel para las variantes de fibra E, F, G, H e I.

Figura 15:

10

En tasas de liberación in vitro de etonogestrel para las variantes de fibra J, K, L, W y X.

Figura 16:

En tasas de liberación in vitro de etonogestrel para las variantes de fibra M, N, O, P y Q.

Figura 17:

En tasas de liberación in vitro de etonogestrel para las variantes de fibra R, S, T, U y V.

15

Figura 18:

En tasas de liberación in vitro de etinilestradiol para las variantes de fibra E, F, G, H e I.

Figura 19:

En tasas de liberación in vitro de etinilestradiol para las variantes de fibras J, K, L, W y X.

Figura 20:

20

En tasas de liberación in vitro de etinilestradiol para las variantes de fibra M, N, O, P y Q.

Figura 21:

En tasas de liberación in vitro de etinilestradiol para las variantes de fibra R, S, T, U y V.

Descripción detallada de la invención

25 La ley de difusión de Fick regula la liberación de compuestos, tales como los esteroides anticonceptivos de un anillo. De acuerdo con esta ley, la cantidad de masa transferida sobre la frontera es una función inversa de la distancia a través de la frontera. En un diseño de dos capas, el esteroide más cercano a la capa externa (la capa externa) se difundirá primero y esto resultará en el agotamiento del núcleo externo y, por lo tanto, la distancia de difusión aumentará. El agotamiento de la capa de núcleo externo y el aumento resultante de la distancia de difusión se traducirá en una disminución de la tasa de liberación. Cuando se habla de la tasa de liberación de una sustancia medicamento, el problema del agotamiento y el aumento de la distancia de difusión se pueden superar mediante la concentración de la sustancia de medicamento en una capa intermedia entre una capa externa de placebo y un núcleo de placebo. Dado que la sustancia de medicamento se concentra después en una capa relativamente fina, el alargamiento de la distancia de difusión durante la liberación es mínimo, lo que resulta en una tasa de liberación más constante a lo largo del tiempo.

35 La tasa de liberación de un diseño de reservorio cilíndrico/membrana es:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{2\pi L D_p K_{p/s} \Delta C}{\ln(r_0 / r_1)}$$

L = la longitud del cilindro

D_p = el coeficiente de difusión del compuesto en un polímero de la capa externa

K_{p/s} = coeficiente de partición del esteroide entre el polímero de la capa externa y del núcleo

40 ΔC = la diferencia de concentración entre el núcleo (o capa intermedia) y la capa externa

r₀ = es el radio total, es decir, el radio del cilindro incluyendo la capa externa

r₁ = es el radio del núcleo

La ecuación muestra que la liberación de orden cero se obtiene cuando el término en el lado derecho de la ecuación es constante, es decir, no es una función del tiempo. El alargamiento de la distancia de difusión debido al agotamiento del núcleo es insignificante en un diseño de tres capas que contiene una sustancia de medicamento y de ahí el término (r_0 / r_1) puede ser considerado casi constante. En caso de que el esteroide en la capa intermedia está presente en el estado disuelto, el gradiente de concentración (ΔC) disminuirá constantemente en el tiempo y en consecuencia, la tasa de liberación dM/dt disminuirá (cinética de liberación del orden desviado de cero).

La presente invención proporciona un sistema de administración de medicamentos que comprende al menos dos principios activos.

La presente invención proporciona un sistema de administración de medicamentos, que tiene una forma de anillo destinado a la administración vaginal, que comprende al menos un compartimento que consiste en (i) un núcleo de polímero termoplástico, (ii) una capa intermedia de polímero termoplástico y (iii) una capa externa de polímero termoplástico que cubre la capa intermedia, en el que dicha capa intermedia comprende (a) los cristales de un primer compuesto farmacéuticamente activo y (b) un segundo compuesto farmacéuticamente activo en estado disuelto y en el que dicho núcleo comprende dicho segundo compuesto, del mismo modo, opcionalmente en la misma concentración que en la capa intermedia.

La esencia de este novedoso anillo de tres capas de la presente invención reside en la provisión de la posibilidad de ajustar las tasas de liberación de más de un compuesto farmacéuticamente activo de forma independiente el uno del otro mientras se mantiene la estabilidad física del anillo a temperatura ambiente.

Esto se logra mediante (1) la incorporación de reservorios cristalinos del (primer) compuesto en la capa intermedia del anillo, (2) la carga tanto de la capa intermedia como del núcleo del anillo con el segundo compuesto en forma disuelta, permitiendo de este modo la ampliación del reservorio del compuesto, y (3) la definición del espesor de la capa externa del anillo.

En una realización específica de la presente invención, los compuestos son esteroides. En aras de la facilidad, en lo sucesivo nos referimos a esteroides, aunque también compuestos no esteroideos son también contemplados por la presente invención.

Las moléculas de esteroides incorporadas en la red cristalina están en equilibrio dinámico con el esteroide disuelto en el polímero de la capa intermedia. Cuando no se produce la difusión, la concentración de esteroides en el polímero será igual o se acercará a la concentración de equilibrio. Después de que el anillo ha sido puesto en un sumidero, los esteroides comenzarán a difundirse fuera del anillo y la concentración del esteroide disuelto en la capa intermedia polimérica se reducirá ligeramente. Como consecuencia de ello, los cristales de esteroides comenzarán a disolverse. Por lo tanto, la disminución del gradiente de concentración, debido al transporte difusivo fuera del anillo es contrarrestada por el esteroide en el reservorio cristalino. Las Figuras 1 y 2 ilustran este efecto estabilizador de los cristales en la capa intermedia. Al comienzo, la pendiente de la curva de liberación es muy plana, es decir, indica que la liberación es del orden de casi cero hasta el día 10. Entonces, después del día 10, la curva de liberación de repente se hace mucho más pronunciada, es decir, la tasa de liberación se hace más dependiente del tiempo (orden de menos de cero). Aparentemente este momento coincide con el momento en que el tamaño y la cantidad de cristales en la matriz de polímero se han reducido más allá de un cierto punto y desde este punto la pérdida de esteroides debido a la difusión fuera del anillo ya no puede ser adecuadamente compensada por los cristales que entran en disolución. Cuando la mayoría de los cristales se disuelven, el gradiente de concentración ya no está estabilizado y, por lo tanto, se observa una curva más pronunciada. La estabilización del gradiente de concentración por este mecanismo funciona cuando la disolución de los cristales de esteroides procede rápidamente en comparación con la pérdida de esteroides debido a la difusión. Por lo tanto, la caída de concentración está contrarequilibrada hasta cierto punto, y el efecto neto será cero dado que los cristales se disuelven relativamente rápido en el polímero.

En otras palabras, el presente diseño de tres capas es un anillo de tres capas que comprende al menos un compartimento que consiste en (i) una capa intermedia cargada con dos esteroides, un (esteroide A) parcialmente presente en la fase cristalina y parcialmente disuelto en el polímero y el otro (esteroide B) completamente disuelto en el polímero, (ii) un núcleo cargado con el esteroide B (completamente disuelto y, opcionalmente, en la misma concentración que en la capa intermedia) y (iii) una capa externa de placebo.

En el presente anillo de tres capas, el esteroide B no sólo está acomodado en la capa intermedia, sino también en el núcleo. En una realización de la presente invención, la concentración del esteroide B es la misma en el núcleo y en la capa intermedia.

Mediante la carga tanto del núcleo como de la capa intermedia con el esteroide B, el reservorio para el esteroide B se incrementa en gran medida, lo que permite una tasa de liberación relativamente constante de este esteroide durante un período prolongado (véanse las Figuras 3 y 4). Como resultado de este diseño, la tasa de liberación del esteroide A y la tasa de liberación del esteroide B se pueden ajustar independientemente una de la otra. Además, mediante la carga del núcleo con el esteroide B, se evita también la retrodifusión del esteroide B desde la capa intermedia de vuelta al núcleo. La retrodifusión del esteroide B conduciría a una concentración cada vez menor en la

capa intermedia y, por lo tanto, a un perfil de liberación decreciente durante el almacenamiento (hasta una distribución uniforme del esteroide B en el núcleo y en la capa intermedia). También el esteroide A puede retrodifundirse en el núcleo. Esto, sin embargo, es menos crítico puesto que la concentración del esteroide A en la capa intermedia se estabiliza debido a su presencia en forma cristalina. En una realización especial de la presente invención, el esteroide A, en forma disuelta, puede sin embargo cargarse también en el núcleo. Esto reducirá (o eliminará) los efectos de difusión internos.

Por lo tanto, el concepto de este anillo vaginal de tres capas es concentrar el esteroide en una capa intermedia relativamente fina en la que una para del mismo estará presente en forma de cristales dispersos en la capa intermedia fina. La tasa de liberación deseada del esteroide A se obtiene mediante el ajuste del espesor de la capa externa. Por lo tanto, el esteroide A se incorpora en forma cristalina y el esteroide B en forma disuelta haciendo, por tanto, posible ajustar la concentración del esteroide B para el espesor de la capa externa ya pre-establecido. Dado que el volumen de la capa intermedia puede ser relativamente pequeño, este enfoque puede conducir a un contenido relativamente pequeño y puede llegar a agotarse relativamente rápido. Un posible agotamiento demasiado rápido del anillo de tres capas, se impide mediante la carga del núcleo con el segundo esteroide (B), también.

En una realización diferente de la presente invención, el sistema de administración de medicamentos es un anillo vaginal de tres capas que comprende al menos un compartimento que consiste en (i) una capa intermedia cargada con el esteroide A parcialmente presente en la fase cristalina y parcialmente disuelto en el polímero y (ii) un núcleo cargado con el esteroide B que se disuelve completamente en el polímero y (iii) una capa externa de placebo. Este diseño del anillo, a pesar de contener sólo el esteroide A en la capa intermedia (en lugar de dos esteroides en el diseño de anillo se ha descrito anteriormente), se convierte, después de algún tiempo, en el mismo diseño que el anillo que se ha descrito anteriormente en el que hay dos esteroides en la capa intermedia. Esto se debe a que en un período de tiempo, el esteroide B se difunde en la capa intermedia y, en un punto particular del tiempo, contendrá (i) una capa intermedia medicada con dos esteroides, un (esteroide A) parcialmente presente en la fase cristalina y parcialmente disuelto en el polímero y el otro (esteroide B) completamente disuelto en el polímero, (ii) un núcleo cargado con el esteroide B (completamente disuelto) y (iii) una capa externa de placebo.

El anillo vaginal de la presente invención puede fabricarse por el conocido proceso de extrusión, tal como co-extrusión y/o mezcla por extrusión. El núcleo cargado con medicamento, la capa intermedia cargada con medicamento y la capa exterior no medicada son todos co-extruidos. Las fibras así obtenidas se cortan en piezas de la longitud requerida y cada pieza se monta en un dispositivo en forma de anillo de cualquier manera adecuada. Los anillos se envasan después, por ejemplo, en un sobre adecuado, opcionalmente después de ser esterilizados o desinfectados.

El polímero termoplástico que puede utilizarse en la implementación de la invención, puede ser en principio cualquier polímero termoplástico o un material de elastómero adecuado para su uso farmacéutico, tal como polietileno de baja densidad, copolímeros de acetato de vinilo de etileno y copolímeros de estireno-butadieno-estireno. En una realización específica, acetato de vinilo de etileno (poli-EVA) se utiliza debido a sus excelentes propiedades mecánicas y físicas (por ejemplo, solubilidad de los esteroides en el material). El material poli-EVA puede ser utilizado en el núcleo, la capa intermedia, así como en la capa externa, y puede ser cualquier acetato de vinilo de etileno disponible en el mercado, tales como los productos disponibles bajo los nombres comerciales: Elvax, Evatane, Lupolen, Movriton, Ultrathene, Ateva y Vestypar.

En una realización, tanto el núcleo como la capa intermedia están fabricados del mismo grado polimérico. En otra realización, el núcleo y la capa intermedia no están fabricados del mismo grado polimérico para permitir una mayor flexibilidad del anillo. Al elegir diferentes grados poliméricos para el núcleo y la capa intermedia, se hace posible un preciso ajuste de la flexibilidad del anillo.

El anillo vaginal de acuerdo con la invención se puede fabricar en cualquier tamaño según sea necesario. En una realización, el anillo tiene un diámetro exterior (circunferencia exterior) entre 50 y 60 mm y en otra realización entre 52 y 56 mm, el diámetro de la sección transversal es entre aproximadamente 2,5 y 5 mm, en una realización específica entre aproximadamente 3,0 y 4,5 mm, y en otra realización entre aproximadamente 3,5 y 4,0 mm y en otra realización es de 4,0 mm.

También un objeto de la presente invención es proporcionar un anillo vaginal mejorado en el que la capa intermedia y/o el núcleo, además de los esteroides para la anticoncepción o terapia de reemplazo hormonal, comprenden también antimicrobianos, por ejemplo, para tratar de forma concomitante y/o prevenir las enfermedades de transmisión sexual (ETS) tales como el VIH, herpes, clamidia y gonorrea.

En la presente invención, la superficie del cuerpo de núcleo es más de 800 mm², y en otra realización más de 1000 mm² y estará típicamente en el orden de 1700-2200 mm², aunque son posibles superficies significativamente más grandes, siempre que el diseño (dimensiones físicas) del anillo vaginal evite molestias en el sujeto. A veces puede ser necesario añadir un segundo compartimento que es un compartimento de placebo o un compartimento cargado con uno o más de otros medicamentos. Dicho compartimento adicional puede ser necesario, por ejemplo, en la práctica de la terapia de reemplazo hormonal, en la que la proporción entre el progestágeno y estrógeno es diferente de la proporción adecuada para la anticoncepción. Dicho compartimento adicional puede también ser necesario para

administrar, además de los esteroides, medicamentos antimicrobianos para tratar y/o prevenir las ETS, tales como el SIDA, clamidia, herpes y gonorrea.

5 Cualquier medicamento antimicrobiano puede ser incorporado en un anillo vaginal de la presente invención (en la capa intermedia y/o en el núcleo y/o en un compartimiento adicional). El medicamento anti-microbiano puede ser cualquier medicamento anti-bacteriano, tal como cualquier antibiótico, cualquier agente anti-viral, cualquier agente antifúngico o cualquier agente anti-protozoos. Un ejemplo de un medicamento antimicrobiano contemplado para ser incorporado en el anillo vaginal de la presente invención es el polímero de condensación del ácido mandélico (Zanefeld *et al* (2002), *Fertility and Sterility* 78(5): 1107-1115). Otro ejemplo es la dapivirina (4-[[4-[2,4,6-trimetilfenil]amino-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo).

10 La Figura 5 muestra una descripción esquemática del anillo vaginal de la presente invención. R_1 es el diámetro de la fibra de tres capas. R_2 es el radio del núcleo junto con la capa intermedia y R_3 es el radio del núcleo. Las proporciones de R_1/R_2 y R_2/R_3 descritas en esa figura se definen como sigue:

Intervalos	R1/R2	R2/R3
Realización 1	1,0075-2,0000	1,0075-2,0000
Realización 2	1,0100-1,5000	1,0200-1,5000
Realización 3	1,0300-1,3000	1,0200-1,5000
Realización 4	1,0400-1,1800	1,0200-1,0500
Realización 5	1,0300-1,2000	1,0100-1,0900

Como se usa en la presente memoria descriptiva, "temperatura ambiente" es cualquier intervalo entre aproximadamente 18 °C y aproximadamente 30 °C.

15 [0043] Como se usa en la presente memoria descriptiva, un sistema de administración de medicamentos físicamente estable (anillo) es un sistema que se puede almacenar a aproximadamente 18 °C-30 °C durante al menos un año y medio (1,5) sin formación de cristales de esteroide en la superficie de la capa externa del anillo vaginal.

20 El anillo vaginal de acuerdo con la invención está diseñado principalmente para el uso de anticonceptivos, pero como se ha mencionado anteriormente, se puede utilizar también en determinadas condiciones en la HRT (terapia de reemplazo hormonal).

25 El anillo vaginal de la presente invención puede -como se ha mencionado anteriormente – utilizarse también para proporcionar concomitantemente la anticoncepción y combatir enfermedades microbianas. La infección microbiana a tratar y/o prevenir puede ser cualquier infección bacteriana, vírica, fúngica o protozoaria. Específicamente, las enfermedades de transmisión sexual, tales como, el VIH, la clamidia, la gonorrea o el herpes pueden ser tratadas mediante la incorporación de un agente anti-microbiano en el anillo de la presente invención.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método de anticoncepción que comprende las etapas de colocar un sistema de suministro de medicamentos de la presente invención en el tracto vaginal femenino y retener el sistema en el tracto vaginal durante al menos aproximadamente 21 días.

30 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para prevenir concomitantemente la anticoncepción y tratar o prevenir una enfermedad de transmisión sexual, que comprende las etapas de colocar un sistema de suministro de medicamentos de la presente invención en el tracto vaginal femenino y retener el sistema en el tracto vaginal durante al menos aproximadamente 21 días.

35 En una realización, el sistema de administración de medicamentos es retirado después de aproximadamente 21 días durante aproximadamente un período de una semana para permitir la menstruación. En otras realizaciones, el sistema de administración de medicamentos es retirado después de aproximadamente 42, 63, 84, 105, 126, 147, 186, 189, 210, 231, 252, 273, 294, 315, 336 ó 357 días durante aproximadamente un período de una semana para permitir la menstruación. Después de la semana aproximada para permitir la menstruación, un nuevo sistema de administración de medicamentos de la presente invención se inserta en la vagina femenina para proporcionar la anticoncepción en el próximo ciclo o ciclos menstruales.

40 La presente invención contempla además el uso de un sistema de suministro de medicamentos de la presente invención para la fabricación de un kit anticonceptivo.

La presente invención abarca además el uso de un sistema de suministro de medicamentos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para la terapia de reemplazo hormonal.

La presente invención proporciona también el uso de un sistema de suministro de medicamentos de la presente

invención para la fabricación de una preparación de combinación para proporcionar la anticoncepción y para tratar y/o prevenir una enfermedad de transmisión sexual, tal como, por ejemplo el SIDA, herpes, clamidia y gonorrea.

5 El compuesto esteroideo progestogénico de la presente invención puede ser cualquier progestágeno adecuado, tal como desogestrel, etonogestrel, levonorgestrel, norgestimato, gestodeno o cualquier otro compuesto esteroideo con actividad progestogénica. El compuesto esteroideo estrogénico puede ser cualquier estrógeno adecuado, tal como estradiol, estriol, mestranol y etinilestradiol. En una realización específica de la presente invención, el progestágeno es etonogestrel. En una realización específica de la presente invención el uso de anticonceptivos de estrógeno es etinilestradiol. En otra realización, el estradiol es el estrógeno usado para la HRT.

10 En una realización de la presente invención, el etinilestradiol está presente en la capa intermedia y en el núcleo en aproximadamente 0,05-1,5% en peso. En otras realizaciones, el etinilestradiol está presente en la capa intermedia y en el núcleo en aproximadamente 0,08-0,5% en peso, de aproximadamente 0,09-0,20% en peso, de aproximadamente 0,09-0,18% en peso o de aproximadamente 0,09-0,15% en peso.

15 En una realización de la presente invención, el etonogestrel está presente en la capa intermedia en aproximadamente 6-80% en peso. En otras realizaciones, el etonogestrel está presente en la capa intermedia en aproximadamente 6-70% en peso, de aproximadamente 10-53% en peso, de aproximadamente 10-30% en peso, de aproximadamente 10-15% en peso, o de aproximadamente 10-12% en peso.

La presente invención proporciona también un procedimiento de fabricación del sistema de administración de medicamentos de tres capas de la presente invención mediante:

20 (i) La producción de un granulado del núcleo de polímero homogéneo cargado (medicado) y un granulado de la capa intermedia de polímero homogéneo cargada (medicada);
(ii) la co-extrusión del granulado del núcleo y del granulado de la capa intermedia con un granulado de la capa externa de polímero para formar el sistema de administración de medicamentos de tres capas.

La producción del granulado del núcleo de polímero homogéneo cargado (medicado) y del granulado de la capa intermedia de polímero homogéneo cargada (medicada) comprende:

25 (a) moler el polímero;
(b) mezclar el polvo seco del polímero molido con los compuestos activos que se cargan en la capa intermedia;
(c) mezclar el polvo seco del polímero molido con el compuesto activo se carga en el núcleo;
(d) extrudir la mezcla de las mezclas de polvo resultantes de las etapas (b) y (c);
30 (e) cortar las hebras poliméricas cargadas resultantes en gránulos, obteniendo de este modo un granulado del núcleo y un granulado de la capa intermedia;
(f) lubricar tanto el granulado del núcleo como el granulado intermedio con un lubricante;

en el que las etapas (b) y (c) son intercambiables.

35 La presente invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos que, de ninguna manera, pretenden limitar el alcance de la invención como se reivindica.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación del anillo de tres capas

Se prepararon ocho (8) fibras de tres capas (A1-A4 y B1- B4). Las fibras se estiraron hasta 3,5 mm (Bx) y 4,0 mm (Ax) desde un capilar único (4,1 mm).

40 Con el fin de mezclar los ingredientes activos de etonogestrel (esteroide A) y etinilestradiol (esteroide B) homogéneamente a través del polímero, se han realizado dos etapas de mezclado posteriores. En la primera etapa, la mezcla de polvo seco se llevó a cabo con los compuestos activos micronizados y los polvos de polímero. Estos compuestos micronizados se mezclaron con polvo de polímero en un tambor de acero inoxidable usando un Rhönrad (principio de aro de barril) con una velocidad de rotación fija de aproximadamente 26 rpm durante 60
45 minutos. Esta primera etapa de mezclar el polvo se realizó para mezclar el polímero y los compuestos activos tanto para el núcleo (polvo de polímero y etinilestradiol micronizado), así como para la capa intermedia (polvo de polímero, etinilestradiol micronizado y etonogestrel micronizado). Posteriormente, la mezcla en polvo homogeneizada se extruyó mezclada usando extrusora de mezcla por doble tornillo co-giratorios de 25 mm (Berztorff ZE25) y las hebras de polímero medicadas resultantes se cortaron en gránulos usando una granuladora Scheer. De acuerdo con
50 este proceso de fabricación un lote de granulado del núcleo y un lote de granulado de la capa intermedia. Después de la granulación, estos lotes se lubricaron con estearato de magnesio para facilitar la siguiente etapa de procesamiento (co-extrusión). La composición de los lotes de granulado que se utilizó para fabricar la fibra de tres capas, usando un proceso de co-extrusión, se describe en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1:

Material	Composición	
	Granulado del núcleo	Granulado de la Capa Intermedia
Etonogestrel	-	10,3%
Etinilestradiol	0,095%	0,092%
Evatane 28-25	99,8%	89,5%
Estearato de magnesio	0,1%	0,1%
Total	100,0%	100,0%

Co-extrusión tri-capa

5 Una co-extrusora Plastic Maschinenbau (15/18 mm) en combinación con una extrusora EX10, Fourné (10 mm) se utilizó para la extrusión de tres capas (trico-extrusión). Las extrusoras Plastic Maschinenbau de 18 mm y de 15 mm procesaron el núcleo y la capa intermedia, respectivamente, y la extrusora Fourné de 10 mm se utilizó para procesar la capa externa (capa exterior). Las tres extrusoras se conectaron con un bloque de hilado de 3 compartimentos (Ankutech, Alemania) con 3 bombas de hilatura separadas (para controlar la tasa de flujo volumétrico (flujo de fusión) de cada capa). Los tres flujos de fusión se combinaron en una tobera de hilatura resultando en una fibra con 3 capas. Se utilizó un capilar de 4,1 mm. Todas las fibras se extrudieron a una temperatura de extrusión de 110 °C.

10 La velocidad de hilado fue ajustada para obtener el diámetro de fibra deseado, ya sea de 3,5 mm ó 4,0 mm, y el espesor de capa deseado para la capa externa y la capa intermedia se obtuvo por medio del ajuste de las bombas de hilatura. Cada una de las variantes de fibra de tres capas fue producida utilizando las configuraciones de velocidad de hilado y de la bomba de hilatura adecuadas (totalmente 2 x 4 variantes, A1-A4 y B1- B4). Después de aproximadamente 20 minutos de la co-extrusión tri-capa de cada variante, la fibra tri-capa se recogió en un carrete de acero inoxidable durante 30 minutos. El diámetro exterior de la fibra se midió en línea utilizando continuamente un micrómetro de láser y se registró. Al principio y al final de estos 30 minutos, el diámetro de la fibra, el espesor de la capa intermedia, el espesor de la capa externa fueron medidos y registrados.

15 Las fibras cargadas se procesaron a una velocidad de extrusión de 3 m/min para las variantes A y de 3,9 m/min para las variantes B. Excepto la variante 3 que se procesó a 1,0 m/min para la fibra A3 y a 1,3 m/min para la fibra B3.

20 *Dimensiones de fibra*

25 Las dimensiones de las fibras (diámetro exterior, espesor de la capa intermedia y espesor de la capa externa) se determinaron directamente después de su procesamiento y en 10 anillos ensamblados. El diámetro exterior se determinó por medio de un medidor de espesor por láser (Mitutoyo). El espesor de la capa intermedia y de la capa externa se determinó utilizando un microscopio (Jena). Los resultados para los lotes cargados se muestran en las Tablas 2a y 2b.

Tabla 2a: Dimensiones de fibra de fibras cargadas de 4,0 mm procesadas a una velocidad de extrusión de 3 m/min (excepto la variante A3, que se procesó a 1 m/min)

Variante	Diámetro de Fibra [mm]	Capa Intermedia [µm]	Capa Externa [µm]	Polímero de Capa Externa	R1/R2	R2/R3
A1	4,00	67	66	Evatane 1020 VN3	1,0341	1,0359
A2	4,00	61	81	Evatane 1020 VN3	1,0422	1,0328
A3	3,99	67	294	Evatane 1040 VN4	1,1728	1,0410
A4	4,00	51	80	Evatane 1020 VN3	1,0417	1,0273

ES 2 396 100 T3

Tabla 2a: Dimensiones de fibra de fibras cargadas de 3,5 mm procesadas a una velocidad de extrusión de 3,9 m/min (excepto la variante B3, que se procesó a 1,3 m/min)

Variante	Diámetro de Fibra [mm]	Capa Intermedia [µm]	Capa Externa [µm]	Polímero de Capa Externa	R1/R2	R2/R3
B1	3,49	54	58	Evatane 1020 VN3	1,0344	1,0331
B2	3,51	52	73	Evatane 1020 VN3	1,0434	1,0319
B3	3,50	59	261	Evatane 1040 VN4	1,1753	1,0413
B4	3,50	48	70	Evatane 1020 VN3	1,0417	1,0294

La concentración de los componentes activos en el núcleo y en la capa intermedia era idéntica para todos los anillos (10,3% ENG, 0,092% EE en capa intermedia y 0,095% EE en el núcleo). La concentración de 0,092 y 0,095% para la capa intermedia y el núcleo, respectivamente, se consideró (prácticamente) idéntica.

En tasas de liberación in vitro

Los resultados de liberación in vitro se muestran en la Tabla 3, en las Figuras 1 a 4 y en las Figuras 6 a 13. Las Figuras 1 y 2 muestran la tasa de liberación de etonogestrel a partir de una muestra de cada tipo de anillo sometido a ensayo. Las Figuras 3 y 4 muestran la tasa de liberación de etinilestradiol a partir de una muestra de cada tipo de anillo sometido a ensayo. Las Figuras 6 a 13 muestran también las tasas de liberación de etonogestrel y etinilestradiol a partir de una muestra de cada tipo de anillo sometido a ensayo (A1-A4 y B1-B4). En la Tabla 3, las tasas de liberación se calcularon a partir de seis (6) muestras de cada tipo de anillo sometido a ensayo.

Tabla 3: Tasas de liberación in vitro para todos los lotes producidos en t = 0.

Lote	Tasa de liberación in vitro de etonogestrel (µg/día/anillo)				Tasa de liberación in vitro de EE (µg/día/anillo)			
	Día 1	Día Medio (2-21)	Rsd (%)	Día 21	Día 1	Día Medio (2-21)	Rsd (%)	Día 21
A1	258-264	194	1	177-180	22-22	14	1	11-12
A2	216-225	162	1	149-152	19-20	12	1	10-10
A3	179-184	119	0	113-114	25-25	11	0	8-9
A4	213-221	156	1	130-132	19-20	12	1	10-10
B1	223-232	188	1	157-163	19-21	13	2	10-11
B2	191-197	158	1	139-143	18-19	11	1	9-10
B3	168-172	117	1	110-112	26-26	10	1	8-8
B4	182-196	145	2	104-111	17-19	11	2	9-9

La tasa de liberación del día 1 y del día 21 se presenta como el intervalo de los resultados individuales de 6 anillos (valor mínimo y máximo dados).

La liberación del día medio 2-21 representa la tasa de liberación media desde el día 2 hasta e incluyendo el día 21. El valor presentado es la media de los 6 anillos.

Montaje

Los lotes de 4 mm (Ax) se cortaron en piezas de 157 mm y se soldaron con una temperatura de soldadura de 130 °C y durante tiempo de soldadura de 15 segundos, en la unidad de soldadura TWI mono.

Las fibras de 3,5 mm se cortaron en piezas de 157 mm y los extremos se pegaron entre sí (Loctite, tipo 406 y 770; cat nr. 40621 y 77012).

Por lo tanto, un nuevo diseño de un anillo de tres capas, con capas que varían de 50 a 300 mm, fue procesado con

variaciones limitadas en el espesor de la capa externa y espesor de la capa intermedia.

Ejemplo 2 - Estabilidad física

La estabilidad de almacenamiento de NuvaRing® a temperatura de almacenamiento normal (hasta 30 °C) está limitada debido a la formación de cristales de esteroides en la superficie de la capa externa del anillo vaginal, lo que conduce a una liberación en instalación cada vez mayor, la denominada liberación por reventamiento y, por tanto, a una estabilidad física cada vez menor. La liberación por reventamiento (liberación del día 1) de 8 lotes de un anillo de la presente invención se puso a prueba en el tiempo cero y después de 12, 18 y 24 meses de almacenamiento a 30 °C/75% de HR en una bolsita de papel de aluminio laminado cerrada (WO 99/30976). La liberación por reventamiento de 3 lotes de NuvaRing® representativos se sometió también a ensayo en el tiempo cero y después de 12, 18 y 24 meses de almacenamiento a 30 °C/75% de HR en dicha bolsita de papel de aluminio laminado cerrada. La tasa de liberación en el tiempo cero se determinó mediante el análisis de 12 anillos por lote y la tasa de liberación después de 12, 18 y 24 meses se determinó mediante el análisis de 6 anillos por lote. Los resultados de estos análisis se describen en las Tablas 4, 5 y 6. Es evidente que la liberación por reventamiento de todos los tres lotes de NuvaRing® aumenta tras el almacenamiento ya después de 12 meses a 30 °C. Con excepción de la variante A3, todos los siete lotes de un anillo de la presente invención muestran una constante o una liberación por reventamiento inferior después del almacenamiento a 30 °C. El examen visual de los anillos del lote A3, reveló que el aumento de la liberación por reventamiento no se debe a la formación de cristales de esteroides sobre la superficie del anillo. El hecho de que el aumento de la liberación por reventamiento del lote A3 no se deba a la formación de cristales en la superficie del anillo se muestra también por las pequeñas diferencias observadas entre los resultados de ensayo individuales, como se indica por el bajo valor de la RSD (desviación estándar relativa).

Tabla 4: Tasa de liberación del día 1 a tiempo cero y después de 12 meses de almacenamiento a 30 °C/75% de HR

NuvaRing®	Liberación en instalación			
	resultados individuales t=0	RSD (%)	resultados individuales t=12 meses	RSD (%)
N1	186,4; 193,2; 186,6; 185,5; 189,9; 188,5; 187,8; 187,6; 189,6; 184,4; 188,3; 190,2	1,3	210,6; 191,0; 179,5; 178,6; 171,8; 205,9	8,3
N2	197,4; 199,0; 199,3; 198,2; 199,7; 198,3; 205,1; 200,5; 200,4; 200,1; 200,3; 198,3	1,0	188,5; 190,5; 194,4; 195,4; 215,3; 200,1	4,9
N3	194,6; 197,5; 197,0; 193,8 198,3; 197,5; 198,3; 199,4; 198,7; 204,5; 211,6; 201,8	2,4	255,1; 325,3; 276,3; 215,0 505,9; 222,5	36,6
Anillo de la presente invención				
A1	260,7; 264,9; 263,7; 260,3; 263,6; 261,6; 265,2; 264,7; 263,7; 261,7; 265,5; 258,4	0,9	210,2; 207,1; 220,7; 217,2; 209,3; 209,2	2,5
A2	219,5; 221,6; 219,5; 219,2; 219,4; 225,0; 222,5; 221,7; 215,8; 223,6; 218,0; 221,2	1,1	184,2; 181,1; 176,9; 179,9; 177,3; 177,0	1,6
A3	181,0; 180,8; 180,0; 182,2; 179,3; 180,7; 180,5; 181,5; 181,2; 182,1; 180,7; 193,6	0,6	198,7; 194,0; 197,7; 202,5; 199,0; 199,5	1,4
A4	217,9; 213,4; 216,3; 216,9; 215,1; 219,2; 220,1; 220,6; 221,1; 218,0; 217,9; 219,2;	1,1	169,1; 171,1; 176,6; 176,6; 175,0; 169,3	2,0
B1	222,9; 230,0; 225,5; 227,8; 230,5; 229,4; 229,5; 226,8; 226,4; 231,9; 232,3; 226,6	1,2	181,6; 178,4; 180,8; 181,8; 178,1; 179,0	0,9
B2	194,8; 194,5; 194,3; 197,4; 190,9; 195,2; 194,9; 192,8; 191,5; 192,6; 194,2; 194,0	0,9	154,1; 152,5; 151,0; 154,3; 154,1; 153,7	0,8
B3	171,3; 171,3; 170,1; 171,4; 168,8; 172,0; 171,5; 171,5; 169,7; 169,7; 167,5; 167,9	0,9	179,0; 177,8; 176,6; 183,2; 179,1; 178,9	1,2
B4	188,2; 189,9; 195,8; 185,9; 189,9; 181,7; 194,3; 192,2; 191,5; 182,5; 189,7; 193,6	2,3	155,1; 150,6; 148,8; 150,4; 151,6; 148,3	1,6

ES 2 396 100 T3

Tabla 5: Tasa de liberación del día 1 a tiempo cero y después de 18 meses de almacenamiento a 30 °C/75% de HR

NuvaRing®	Liberación en instalación			
	resultados individuales t=0	RSD (%)	resultados individuales t=18 meses	RSD (%)
N1	186,4; 193,2; 186,6; 185,5; 189,9; 188,5; 187,8; 187,6; 189,6; 184,4; 188,3; 190,2	1,3	188,6; 237,0; 301,8; 252,6; 234,0; 186,4	18,5
N2	197,4; 199,0; 199,3; 198,2; 199,7; 198,3; 205,1; 200,5; 200,4; 200,1; 200,3; 198,3	1,0	210,8; 183,0; 261,6; 202,1; 241,8; 249,4	13,7
N3	194,6; 197,5; 197,0; 193,8 198,3; 197,5; 198,3; 199,4; 198,7; 204,5; 211,6; 201,8	2,4	479,6; 560,2; 510,2; 483,0; 579,4; 477,9	8,6
Anillo de la presente invención				
A1	260,7; 264,9; 263,7; 260,3; 263,6; 261,6; 265,2; 264,7; 263,7; 261,7; 265,5; 258,4	0,9	205,5; 209,1; 201,9; 207,5; 199,0; 198,3	2,2
A2	219,5; 221,6; 219,5; 219,2; 219,4; 225,0; 222,5; 221,7; 215,8; 223,6; 218,0; 221,2	1,1	172,5; 174,0; 174,0; 180,5; 177,0; 174,5	1,7
A3	181,0; 180,8; 180,0; 182,2; 179,3; 180,7; 180,5; 181,5; 181,2; 182,1; 180,7; 193,6	0,6	194,0; 203,4; 197,9; 201,5; 190,2; 197,9	2,5
A4	217,9; 213,4; 216,3; 216,9; 215,1; 219,2; 220,1; 220,6; 221,1; 218,0; 217,9; 219,2;	1,1	166,9; 163,2; 165,7; 168,1; 159,4; 166,4	1,9
B1	222,9; 230,0; 225,5; 227,8; 230,5; 229,4; 229,5; 226,8; 226,4; 231,9; 232,3; 226,6	1,2	171,8; 169,7; 167,6; 173,7; 171,6; 169,4	1,3
B2	194,8; 194,5; 194,3; 197,4; 190,9; 195,2; 194,9; 192,8; 191,5; 192,6; 194,2; 194,0;	0,9	147,6; 146,1; 146,0; 146,8; 142,9; 143,7	1,3
B3	171,3; 171,3; 170,1; 171,4; 168,8; 172,0; 171,5; 171,5; 169,7; 169,7; 167,5; 167,9	0,9	172,3; 170,9; 171,7; 172,0; 169,5; 177,1	1,5
B4	188,2; 189,9; 195,8; 185,9; 189,9; 181,7; 194,3; 192,2; 191,5; 182,5; 189,7; 193,6	2,3	147,5; 146,5; 142,4; 127,3; 145,6; 145,5	5,4

Tabla 6: Tasa de liberación del día 1 a tiempo cero y después de 24 meses de almacenamiento a 30 °C/75% de HR

NuvaRing®	Liberación en instalación			
	resultados individuales t=0	RSD (%)	resultados individuales t=24 meses	RSD (%)
N1	186,4; 193,2; 186,6; 185,5; 189,9; 188,5; 187,8; 187,6; 189,6; 184,4; 188,3; 190,2	1,3	199,0; 175,9; 219,9; 188,9; 206,9; 184,8	8,2
N2	197,4; 199,0; 199,3; 198,2; 199,7; 198,3; 205,1; 200,5; 200,4; 200,1; 200,3; 198,3	1,0	247,0; 275,7; 297,3; 371,9; 215,6; 269,0	19,0
N3	194,6; 197,5; 197,0; 193,8 198,3; 197,5; 198,3; 199,4; 198,7; 204,5; 211,6; 201,8	2,4	271,3; 262,2; 268,1; 247,2; 436,6; 329,4	23,6
Anillo de la presente invención				
A1	260,7; 264,9; 263,7; 260,3; 263,6; 261,6; 265,2; 264,7; 263,7; 261,7; 265,5; 258,4	0,9	206,4; 208,6; 201,8; 203,7; 209,9; 213,7	2,1
A2	219,5; 221,6; 219,5; 219,2; 219,4; 225,0; 222,5; 221,7; 215,8; 223,6; 218,0; 221,2	1,1	179,1; 172,1; 173,4; 179,8; 179,8; 172,8	2,0
A3	181,0; 180,8; 180,0; 182,2; 179,3; 180,7; 180,5; 181,5; 181,2; 182,1; 180,7; 193,6	0,6	197,7; 195,8; 196,8; 197,8; 197,7; 204,9	1,6
A4	217,9; 213,4; 216,3; 216,9; 215,1; 219,2; 220,1; 220,6; 221,1; 218,0; 217,9; 219,2;	1,1	170,1; 163,6; 163,5; 168,2; 164,6; 166,9	1,6
B1	222,9; 230,0; 225,5; 227,8; 230,5; 229,4; 229,5; 226,8; 226,4; 231,9; 232,3; 226,6	1,2	171,3; 170,3; 172,1; 175,9; 168,2; 171,8	1,5

(continuación)

NuvaRing®	Liberación en instalación			
	resultados individuales t=0	RSD (%)	resultados individuales t=24 meses	RSD (%)
B2	194,8; 194,5; 194,3; 197,4; 190,9; 195,2; 194,9; 192,8; 191,5; 192,6; 194,2; 194,0;	0,9	143,5; 145,8; 146,8; 148,0; 150,0; 148,8	1,6
B3	171,3; 171,3; 170,1; 171,4; 168,8; 172,0; 171,5; 171,5; 169,7; 169,7; 167,5; 167,9	0,9	173,9; 173,0; 173,9; 177,4; 175,4; 175,9	0,9
B4	188,2; 189,9; 195,8; 185,9; 189,9; 181,7; 194,3; 192,2; 191,5; 182,5; 189,7; 193,6	2,3	145,0; 145,6; 144,9; 143,9; 142,6; 143,4	0,8

Ejemplo 3 – Anillo de tres capas mejorado frente al anillo descrito en el documento US 4.292.965

5 Este ejemplo ilustra los beneficios del presente anillo de tres capas mejorado en relación con el anillo de tres capas descrito en el documento US 4.292.965.

En el documento US 4.292.965 dos esteroides son alojados en la capa intermedia; ningún esteroide está presente en el núcleo.

10 La esencia del anillo de tres capas mejorado es que la tasa de liberación de dos o más esteroides se puede ajustar independientemente el uno del otro y que el anillo es capaz de mantener esta tasa de liberación durante un periodo más prolongado de tiempo mientras mantiene su estabilidad física a condiciones de temperatura ambiente. Este ejemplo demuestra la ventaja del anillo de tres capas mejorado, que tiene también un núcleo cargado sobre un diseño de anillo con un núcleo no medicado, tal como se describe en el documento US 4.292.965.

15 No es posible cargar más de un esteroide en la capa intermedia en forma cristalina y tener una liberación independiente. Con el fin de ajustar la tasa de liberación de dos (o más) esteroides de un compartimento, sólo un esteroide puede estar presente en la fase cristalina y el otro u otros tienen que estar presente en fase disuelta. En el caso en que el esteroide A está parcialmente presente en la fase cristalina, el esteroide en la red cristalina estará en equilibrio dinámico con el esteroide disuelto. Puesto que la concentración del esteroide A está predeterminada, la tasa de liberación del esteroide A se puede ajustar mediante la elección del espesor de la capa externa derecha. Teniendo en cuenta el hecho de que el espesor de la capa externa ya se utiliza como un medio para ajustar la tasa de liberación del esteroide A, la tasa de liberación del segundo componente, esteroide B sólo se puede ajustar mediante la elección de la concentración apropiada. Puesto que el esteroide B sólo está presente en forma disuelta, más esteroides se pueden incorporar en el anillo (mientras se mantiene el mismo gradiente de concentración en la membrana) al aumentar el volumen del reservorio (el núcleo). Por lo tanto, el volumen del reservorio determina la cantidad del esteroide B disuelto que se puede cargar en el anillo.

25 Para el anillo A2 de la presente invención (véase ejemplo 1), el volumen de la capa intermedia y del reservorio del núcleo se pueden calcular como sigue. Las dimensiones de la fibra del anillo A2 son aproximadamente; longitud de 15,7 cm, diámetro 4,0 mm, espesor de la capa intermedia aproximadamente 60 μm y aproximadamente 80 μm de la capa externa y el volumen de la capa intermedia y del núcleo de aproximadamente $V_{\text{int}} = 0,11 \text{ ml}$ y $V_{\text{nucleo}} = 1,71 \text{ ml}$. Las densidades tanto del núcleo como de la capa intermedia están relativamente cerca de 1 g/ml y, en consecuencia, la masa del núcleo y de la capa intermedia es aproximadamente 1,71 g y 0,11 g, respectivamente. La concentración de EE en el núcleo y capa intermedia es de aproximadamente 0,095% m/m. y, por lo tanto, el núcleo contiene aproximadamente 1620 μg de EE y la capa intermedia contiene aproximadamente 106 μg de EE. Por lo tanto, en este caso particular (A2) más de aproximadamente 15 veces más de EE se puede cargar en el diseño del anillo de tres capas mejorado en comparación con un anillo con un núcleo no medicado.

35 La liberación de EE a partir del anillo A2 como una función del tiempo se presenta en la Figura 3 y se puede utilizar para ilustrar la ventaja de cargar el núcleo con EE. La liberación de estado semi-estable (día de liberación 2 -21) está entre 15 y 10 $\mu\text{g}/\text{día}$ y el contenido de tan solo la capa intermedia (106 μg) no sería suficiente para mantener una tasa de liberación relativamente constante durante un largo periodo de unos pocos días. Después de menos de 7 días de la capa intermedia estaría casi completamente agotada y la tasa de liberación ya se reduciría drásticamente después de unos pocos días.

45 Por otra parte, en un diseño de anillo, tal como el del documento US 4.292.965, debido a la difusión interna en el núcleo, se obtiene una situación de no equilibrio y, por consiguiente, la concentración de EE en la capa intermedia disminuirá, lo que resulta en un producto farmacéutico con un perfil de liberación inestable. Sin embargo, cuando el núcleo está cargado con la misma concentración de EE que en la capa intermedia, se obtiene la situación de equilibrio deseada.

Este comportamiento de estado no estable debido a la difusión interna (también llamada retrodifusión) es inherente

al diseño de tres capas de acuerdo con el documento US 4.292.965, mientras que el diseño de tres capas mejorado elimina también los efectos no deseados.

Ejemplo 4 - Preparación de los anillos de tres capas adicionales

5 Se prepararon veinte (20) fibras de tres capas adicionales (EX). Las variantes de fibra tenían una dimensión de 4 mm (EV), 3 mm (variante W) y 5 mm (variante X). Todas las fibras se hilaron a partir de un capilar único (3,6 mm).

Varios granulados del núcleo e intermedios (C1-C4 y D1-D2, respectivamente) se prepararon usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con las siguientes modificaciones menores:

Los granulados C4, D1 y D2 se mezclaron en un tambor de acero inoxidable usando un Rhönrad (principio del aro de barril) con una velocidad fija de aproximadamente 47 rpm durante 60 minutos.

10 Tabla 7: Composición de granulados del núcleo

Variante	Etonogestrel	Etinilestradiol	Ateva 2820A	Estearato de magnesio	Total
C1	--	0,16%	99,7%	0,1%	100,0%
C2	--	0,13%	99,8%	0,1%	100,0%
C3	--	0,20%	99,7%	0,1%	100,0%
C4	0,33%	0,16%	99,4%	0,1%	100,0%

Tabla 8: Composición de granulados de la capa intermedia

Variante	Etonogestrel	Etinilestradiol	Ateva 2820A	Estearato de magnesio	Total
D1	10,5%	0,16%	89,2%	0,1%	100,0%
D2	52,5%	0,16%	47,2%	0,1%	100,0%

Co-extrusión tri-capa

15 Una extrusora de tres capas Fourné (25/18/18 mm) se utilizó para la producción de fibras de tres capas. La extrusora de 25 mm procesó la capa de núcleo, mientras que las dos extrusoras de 18 mm procesaron la capa intermedia y la capa externa (capa exterior), respectivamente. Las tres extrusoras se conectaron con un bloque de hilado de 3 compartimientos con 3 bombas de hilatura separadas (para controlar la tasa de flujo volumétrico (flujo de fundido) de cada capa). Los tres flujos de fusión se combinaron en una tobera de hilatura resultando en una fibra con 3 capas. Se utilizó un capilar de 3,6 mm. Todas las fibras se extrudieron a una temperatura de extrusión de 110 °C.

20 La velocidad de hilado fue ajustada para obtener el diámetro de fibra deseado de 3; 4 mm ó 5 mm, y el espesor de capa deseado para la capa externa y la capa intermedia se obtuvo por medio del ajuste de las bombas de hilatura. Cada una de las variantes de fibra de tres capas fue producida utilizando las configuraciones de velocidad de hilado y de la bomba de hilatura adecuadas (totalmente 20 variantes, E-X). Después de aproximadamente 20 minutos de la co-extrusión tri-capa de cada variante, la fibra tri-capa se recogió en un carrete de acero inoxidable durante 120 minutos. El diámetro exterior de la fibra se midió en línea utilizando continuamente un micrómetro de láser y se registró. Al principio y al final de estos 120 minutos, el diámetro de la fibra, el espesor de la capa intermedia, el espesor de la capa externa fueron medidos y registrados. Las variantes W y X se recogieron sólo durante 30 minutos.

30 Las fibras cargadas fueron procesadas a una velocidad de extrusión de 2,00 m/min para las variantes E-V, a 3,59 m/min para la variante W, y a 1,28 m/min para la variante X.

Dimensiones de fibra

35 El espesor de la capa intermedia y el espesor de la capa externa se determinaron para cada variante de fibra a partir de piezas de fibra de 4 muestras durante la trico-extrusión. El diámetro exterior se determinó para cada variante de fibra a partir de piezas de fibra de 6 muestras durante el procesamiento en fibras trico-extruidas. El diámetro exterior se determinó por medio de un medidor de espesor por láser (Zumbach). Los espesores de la capa intermedia y de la capa externa se determinaron utilizando un microscopio (Jena). Los resultados para los lotes cargados se muestran en las Tablas 9a, 9b y 9c.

ES 2 396 100 T3

Tabla 9a: Dimensiones de fibra de fibras cargadas de 4,0 mm procesadas a una velocidad de extrusión de 2,00 m/min

Variante	Diámetro de Fibra [mm]	Núcleo composición	Capa Intermedia [µm]	Capa intermedia composición	Capa Externa [µm]	R1/R2	R2/R3	Polímero de Capa Externa
E	4,01	C1	61	D1	110	1,0580	1,0333	Ateva 1070
F	4,01	C3	60	D1	100	1,0525	1,0325	Ateva 1070
G	4,02	C3	63	D1	126	1,0669	1,0346	Ateva 1070
H	4,02	C2	53	D1	94	1,0491	1,0284	Ateva 1070
I	4,04	C2	62	D1	123	1,0648	1,0338	Ateva 1070
J	4,02	C1	148	D1	110	1,0579	1,0845	Ateva 1070
K	4,00	C1	28	D2	111	1,0588	1,0150	Ateva 1070
L	4,03	C4	67	D1	112	1,0589	1,0365	Ateva 1070
M	4,01	C1	61	D1	146	1,0780	1,0339	Ateva 1231
N	4,03	C2	60	D1	133	1,0701	1,0329	Ateva 1231
O	4,01	C2	63	D1	167	1,0909	1,0355	Ateva 1231
P	4,02	C3	63	D1	132	1,0703	1,0347	Ateva 1231
Q	4,02	C3	60	D1	161	1,0871	1,0335	Ateva 1231
R	4,04	C1	70	D1	315	1,1848	1,0428	Ateva 1525
S	0,05	C2	69	D1	277	1,1585	1,0411	Ateva 1525
T	4,02	C2	68	D1	335	1,2000	1,0423	Ateva 1525
U	4,04	C3	67	D1	298	1,1731	1,0405	Ateva 1525
V	4,04	C3	65	D1	334	1,1981	1,0401	Ateva 1525

ES 2 396 100 T3

Tabla 9b: Dimensiones de fibra de fibras cargadas de 3 mm procesadas a una velocidad de extrusión de 3,59 m/min

Variante	Diámetro de Fibra [mm]	Núcleo composición	Capa Intermedia [μm]	Capa intermedia composición	Capa Externa [μm]	R1/R2	R2/R3	Polímero de Capa Externa
W	3,03	C1	45	D1	83	1,0580	1,0324	Ateva 1070

Tabla 9c: Dimensiones de fibra de fibras cargadas de 5mm procesadas a una velocidad de extrusión de 1,28 m/min

Variante	Diámetro de Fibra [mm]	Núcleo composición	Capa Intermedia [μm]	Capa intermedia composición	Capa Externa [μm]	R1/R2	R2/R3	Polímero de Capa Externa
X	5,00	C1	74	D1	138	1,0584	1,0323	Ateva 1070

5 Tasas de liberación in vitro

Los resultados para la liberación in vitro se muestran en la Tabla 10 y en las Figuras 14 a 21, que muestran las tasas de liberación de etonogestrel y etinilestradiol de todas las fibras (E-W). En la Tabla 10 y también en las Figuras 14-21, las tasas de liberación se calculan a partir de seis (6) muestras de cada tipo de anillo sometido a ensayo.

Tabla 10: Tasas de liberación in vitro para todos los lotes producidos en t = 0

Lote	Tasa de liberación in vitro de etonogestrel (μg/día/anillo)				Tasa de liberación in vitro de EE (μg/día/anillo)			
	Día 1	Día Medio (2-21)	Rsd (%)	Día 21	Día 1	Día Medio (2-21)	Rsd (%)	Día 21
E	140-162	94	1	89-90	23-24	14	3	12-13
F	153-162	108	2	99-104	29-30	19	2	17-18
G	125-131	82	1	76-79	24-25	15	2	12-14
H	148-157	106	2	97-101	20-21	13	3	10-12
I	122-127	82	1	76-79	17-18	10	4	8-9
J	208-214	101	1	91-93	23-24	14	2	12-13
K	123-135	95	2	88-93	21-23	13	3	11-12
L	178-187	98	2	87-91	21-23	13	3	11-11
M	187-197	123	1	113-117	34-35	19	2	16-17
N	193-198	133	1	121-125	30-31	17	2	14-15
O	165-171	106	1	98-101	26-28	14	2	11-12
P	182-208	138	1	127-131	39-44	25	2	22-23
Q	170-180	112	1	103-107	38-40	21	2	19-19
R	186-203	118	1	109-113	26-29	19	2	15-17
S	226-236	131	1	123-126	36-38	18	2	14-15
T	190-197	110	1	102-105	27-29	15	2	12-12

ES 2 396 100 T3

(continuación)

Lote	Tasa de liberación in vitro de etonogestrel (µg/día/anillo)				Tasa de liberación in vitro de EE (µg/día/anillo)			
	Día 1	Día Medio (2-21)	Rsd (%)	Día 21	Día 1	Día Medio (2-21)	Rsd (%)	Día 21
U	218-224	125	1	116-119	41-44	24	2	20-22
V	181-193	111	1	103-107	30-32	22	2	19-19
W	20-122	96	1	83-85	21-21	13	2	11-12
X	134-144	84	3	77-84	21-22	12	3	10-12

Las tasas de liberación del día 1 y del día 21 se presentan como el intervalo de los resultados individuales de 6 anillos (valor mínimo y máximo dados).

- 5 La liberación del día medio 2-21 representa la tasa de liberación media en el día 2 hasta e incluyendo el día 21. El valor presentado es la media de 6 anillos.

Montaje

- 10 Las fibras de 4 mm (E-V) se cortaron en piezas de 157 mm y se soldaron a una temperatura de soldadura de 130 °C y durante tiempo de soldadura de 17 segundos, en una unidad de montaje de CCM (Centrum voor Constructie en Mechatronica, Países Bajos). Las fibras W y X se cortaron manualmente a 157 mm y los extremos de las fibras se pegaron entre sí utilizando el adhesivo Loctite (tipo 406 y 770; cat nr. 40621 y 77012).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal que comprende al menos un compartimento que consiste en (i) un núcleo de polímero termoplástico cargado con medicamento, (ii) una capa intermedia de polímero termoplástico cargada con medicamento y (iii) una capa externa de polímero termoplástico no medicada que cubre la capa intermedia, en el que dicha capa intermedia está cargada con (a) cristales de un primer compuesto farmacéuticamente activo y con (b) un segundo compuesto farmacéuticamente activo en forma disuelta y en el que dicho núcleo está cargado con dicho segundo compuesto en forma disuelta.
2. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 1 que es físicamente estable a aproximadamente 18-30 °C.
- 10 3. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho segundo compuesto en el núcleo está presente en la misma concentración que en la capa intermedia.
4. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho primer compuesto activo es un esteroide y dicho segundo compuesto activo es un esteroide.
- 15 5. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho primer esteroide activo es un progestágeno.
6. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho segundo esteroide activo es un estrógeno.
7. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el estrógeno es etinilestradiol.
- 20 8. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el progestágeno es etonogestrel.
9. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el primer compuesto activo es etonogestrel y el segundo compuesto activo es etinilestradiol.
- 25 10. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** al menos la capa externa, pero opcionalmente también el núcleo y la capa intermedia, comprenden el copolímero de etilen-vinil acetato como el polímero termoplástico.
11. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** el núcleo y la capa intermedia comprenden el mismo grado del copolímero de etilen-vinil acetato como el polímero termoplástico.
- 30 12. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** el núcleo y la capa intermedia comprenden un grado diferente del copolímero de etilen-vinil acetato como el polímero termoplástico.
13. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado porque** el núcleo está cargado adicionalmente con el primer compuesto.
- 35 14. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 7, en el que etinilestradiol está presente en la capa intermedia y en el núcleo en aproximadamente 0,05-1,5% en peso.
15. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 14, en el que etinilestradiol está presente en la capa intermedia y en el núcleo en aproximadamente 0,08-0,5% en peso.
- 40 16. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 15, en el que etinilestradiol está presente en la capa intermedia y en el núcleo en aproximadamente 0,09-0,18% en peso.
17. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 16, en el que etinilestradiol está presente en la capa intermedia y en el núcleo en aproximadamente 0,09-0,15% en peso.
18. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 15, en el que etinilestradiol está presente en la capa intermedia y en el núcleo en aproximadamente 0,09-0,20% en peso.
- 45 19. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 8, en el que etonogestrel está presente en la capa intermedia en aproximadamente 6-80% en peso.
20. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 19, en el que etonogestrel está presente en la capa intermedia en aproximadamente 6-70% en peso.
21. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 20, en

- el que etonogestrel está presente en la capa intermedia en aproximadamente 10-53% en peso.
22. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 21, en el que etonogestrel está presente en la capa intermedia en aproximadamente 10-30% en peso.
- 5 23. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 22, en el que etonogestrel está presente en la capa intermedia en aproximadamente 10-15% en peso.
24. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 23, en el que etonogestrel está presente en la capa intermedia en aproximadamente 10-12% en peso.
- 10 25. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compartimento es una fibra, R_1 es el radio de la fibra, R_2 es el radio del núcleo junto con la capa intermedia y R_3 es el radio del núcleo, y la relación R_1/R_2 está entre 1,0075-2,0000 y la relación R_2/R_3 está entre 1,0075-2,0000.
26. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 25, en el que la relación R_1/R_2 está entre 1,0100-1,5000 y la relación R_2/R_3 está entre 1,0200-1,5000.
27. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 26, en el que la relación R_1/R_2 está entre 1,0300-1,3000 y la relación R_2/R_3 está entre 1,0200-1,5000.
- 15 28. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 27, en el que la relación R_1/R_2 está entre 1,0400-1,800 y la relación R_2/R_3 está entre 1,0200-1,0500.
29. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compartimento es una fibra, R_1 es el radio de la fibra, R_2 es el radio del núcleo junto con la capa intermedia y R_3 es el radio del núcleo, y la relación R_1/R_2 está entre 1,0300-1,2000 y la relación R_2/R_3 está entre 1,0100-1,0900.
- 20 30. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con las reivindicaciones 4-29, **caracterizado porque** la capa intermedia contiene adicionalmente un agente anti-microbiano.
31. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con las reivindicaciones 4-29, **caracterizado porque** el núcleo contiene adicionalmente un agente anti-microbiano.
- 25 32. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el dispositivo contiene dos compartimentos.
33. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 32, en el que el segundo compartimento contiene un agente anti-microbiano.
34. El sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de acuerdo con las reivindicaciones 30-33, en el que el agente anti-microbiano es un polímero de condensación del ácido mandélico.
- 30 35. Uso del sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de las reivindicaciones 1-29 para la fabricación de un kit anticonceptivo.
36. Uso del sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de las reivindicaciones 1-29 para la fabricación de un medicamento para la terapia de reemplazo hormonal.
- 35 37. Uso del sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de las reivindicaciones 1-29 para la fabricación de una preparación de combinación para proporcionar la anticoncepción y para tratar y/o prevenir una enfermedad de transmisión sexual.
38. El uso de la reivindicación 37, en el que la enfermedad es el SIDA.
39. El uso de la reivindicación 37, en el que la enfermedad es el herpes.
40. El uso de la reivindicación 37, en el que la enfermedad es la clamidia.
- 40 41. El uso de la reivindicación 37, en el que la enfermedad es la gonorrea.
42. Un procedimiento de fabricación del sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de tres capas de la reivindicación 1 que comprende:
- 45 (i) Producir un granulado del núcleo de polímero homogéneo cargado y un granulado de la capa intermedia de polímero homogéneo cargada;
- (ii) Co-extrudir el granulado del núcleo y el granulado de la capa intermedia con un granulado de la capa externa de polímero para formar el sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal de tres capas.

43. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 42, en el que la etapa (i) comprende:

(a) moler el polímero;

(b) mezclar el polvo seco del polímero molido con los compuestos activos que se cargan en la capa intermedia;

5 (c) mezclar el polvo seco del polímero molido con el compuesto activo se carga en el núcleo;

(d) extrudir la mezcla de las mezclas de polvo resultantes de las etapas (b) y (c);

(e) cortar las hebras poliméricas cargadas resultantes dando gránulos, obteniendo de este modo un granulado del núcleo y un granulado de la capa intermedia;

10 (f) lubricar tanto el granulado del núcleo como el granulado intermedio con un lubricante; en el que las etapas (b) y (c) son intercambiables.

44. Un sistema de administración de medicamentos en forma de anillo vaginal que comprende al menos un compartimento que consiste en (i) un núcleo de polímero termoplástico cargado con medicamento, (ii) una capa intermedia de polímero termoplástico cargada con medicamento y (iii) una capa externa de polímero termoplástico no medicada que cubre la capa intermedia, en el que dicha capa intermedia está cargada con los cristales de un primer compuesto farmacéuticamente activo y en el que dicho núcleo está cargado con dicho segundo compuesto farmacéuticamente activo en forma disuelta.

15

Figura 1

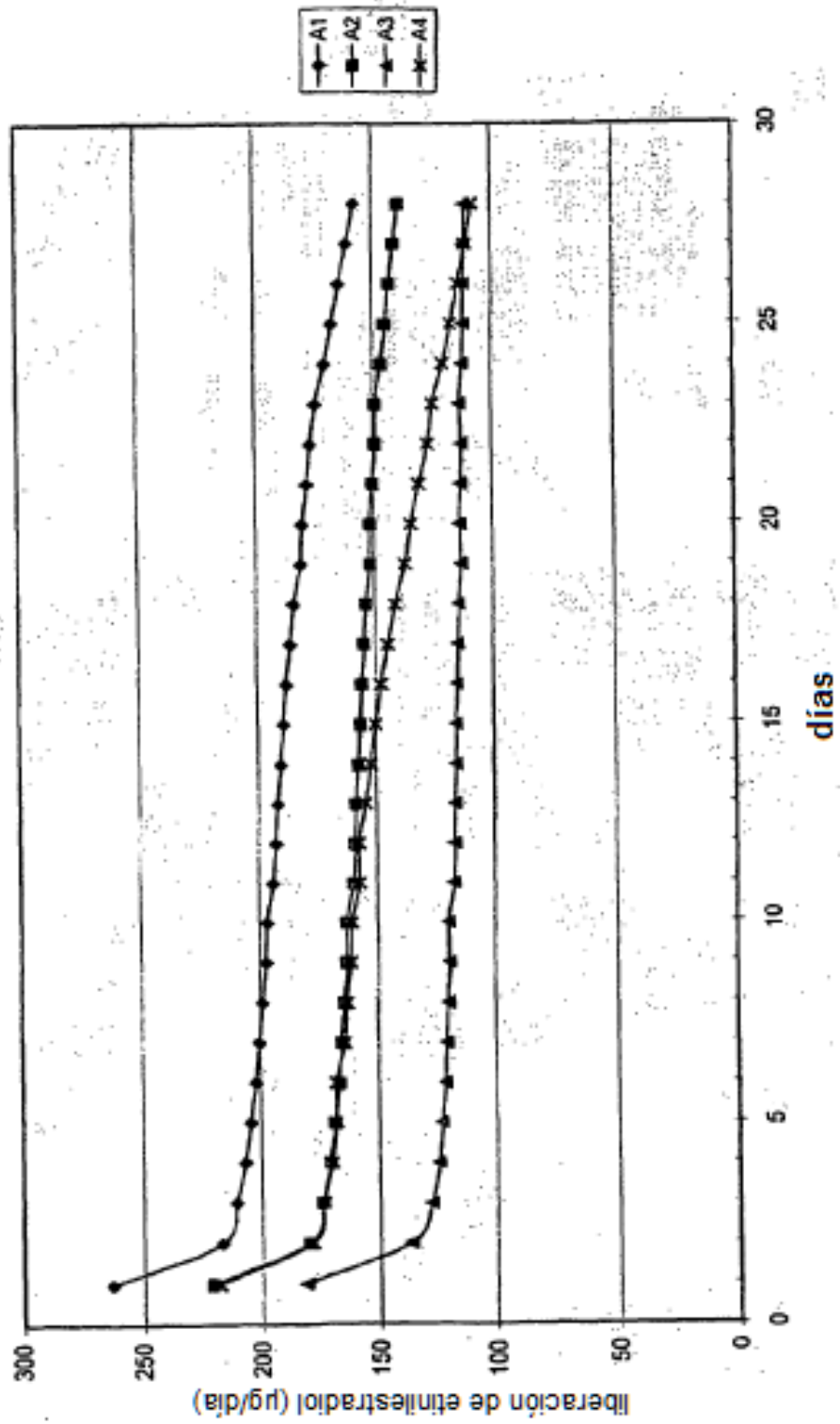


Figura 2

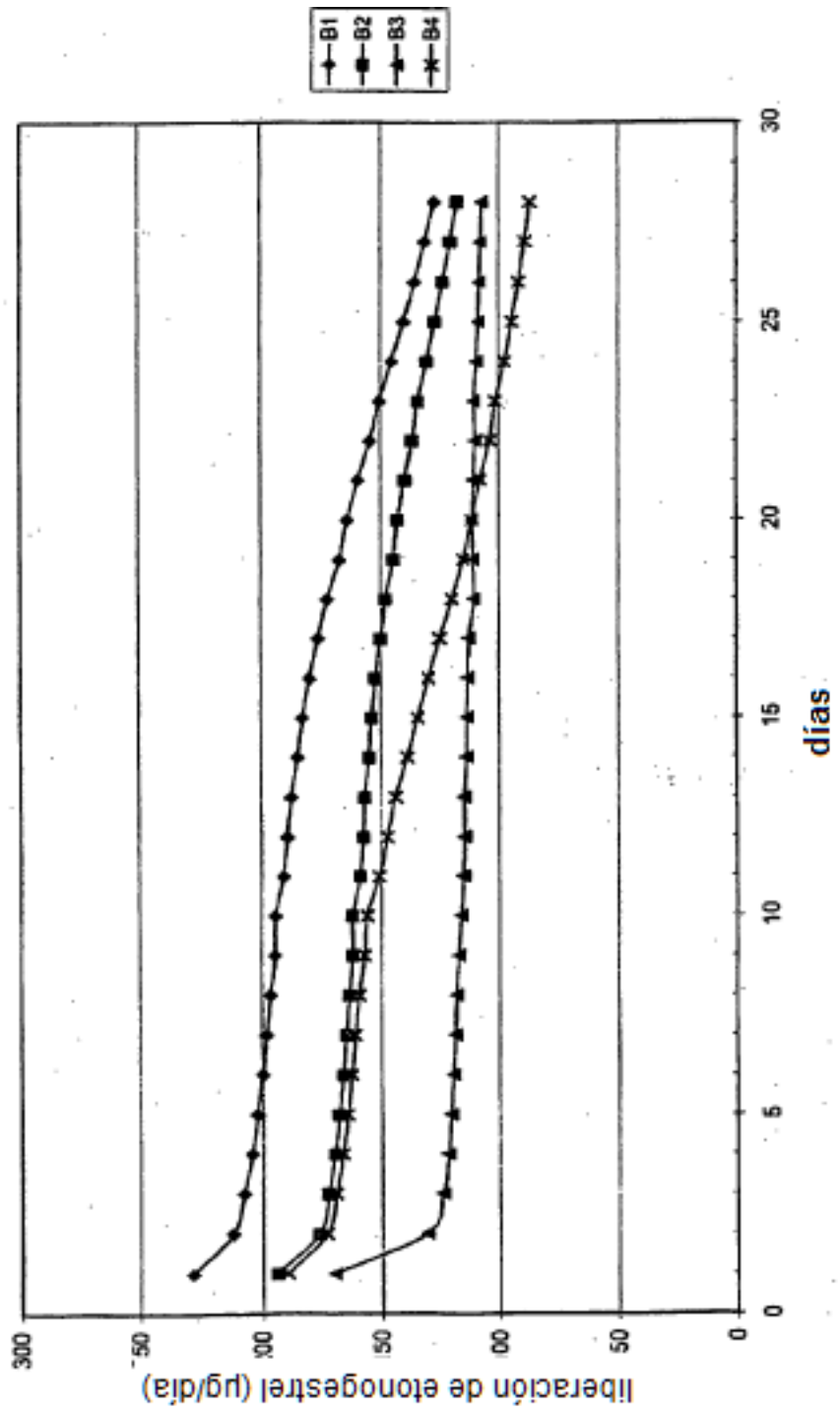


Figura 3

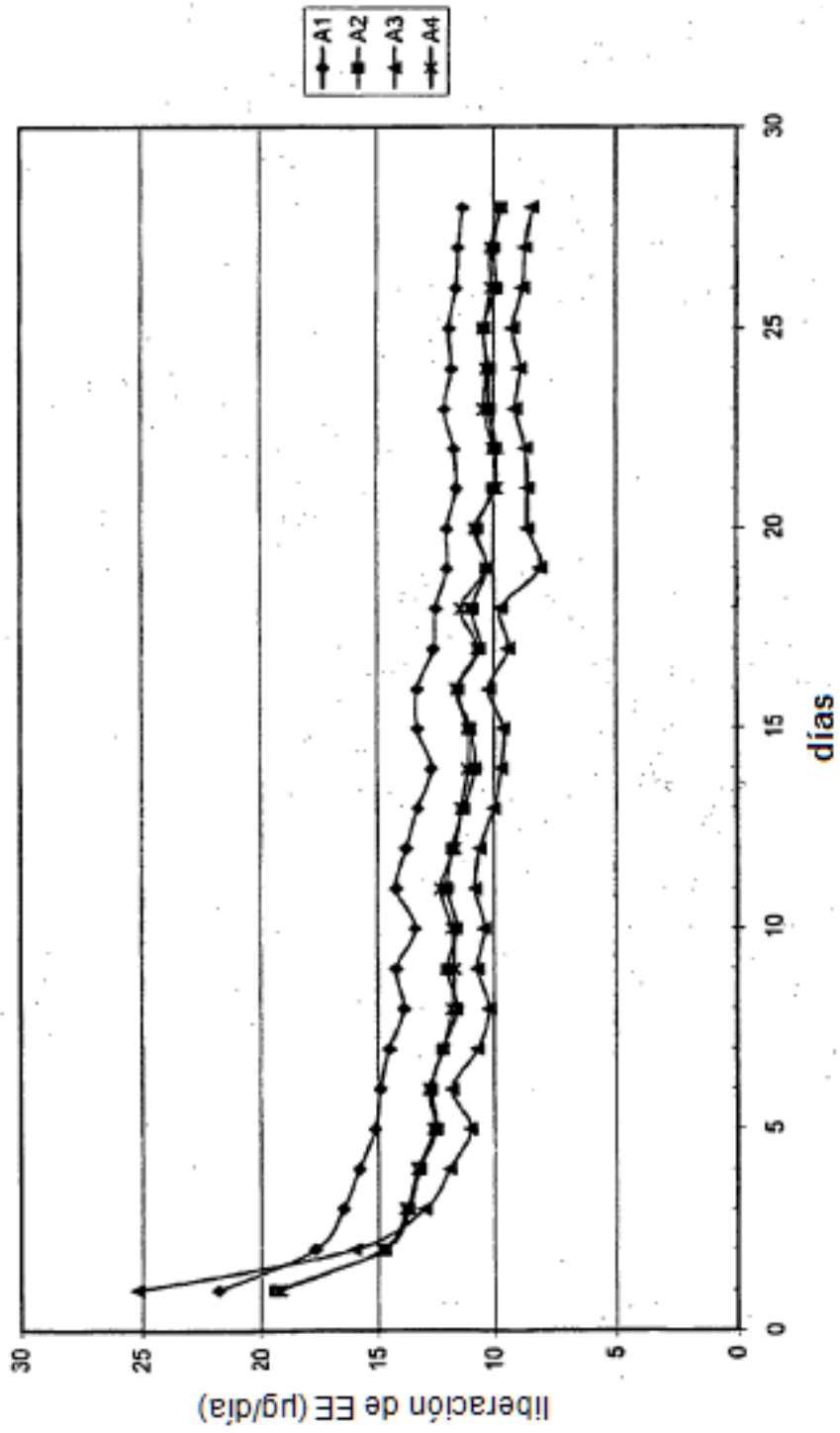


Figura 4

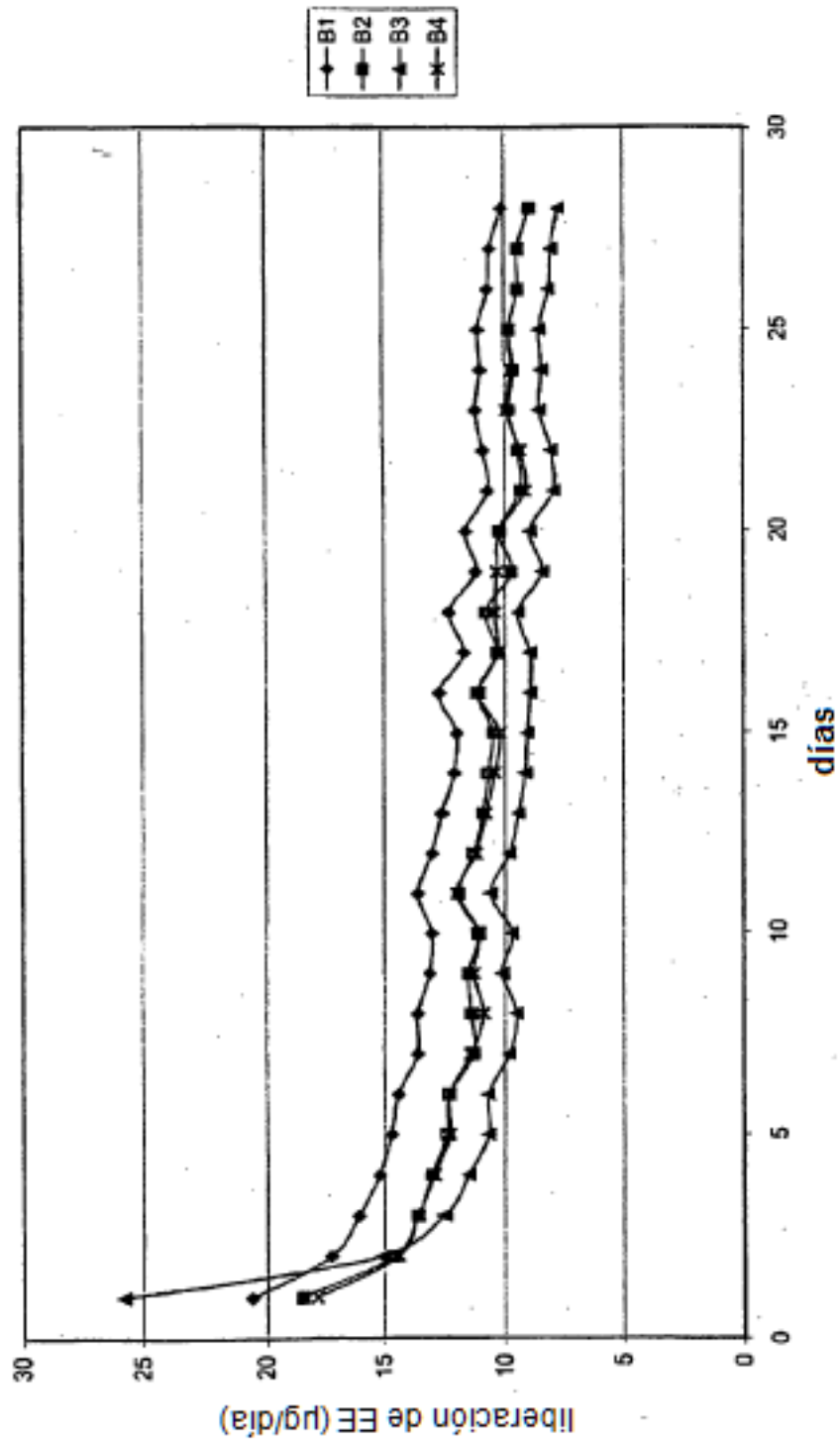


Figura 5

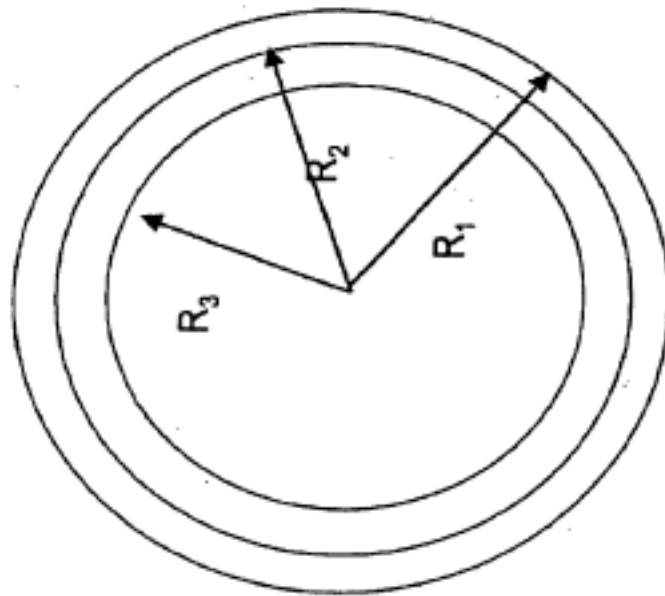


Figura 6

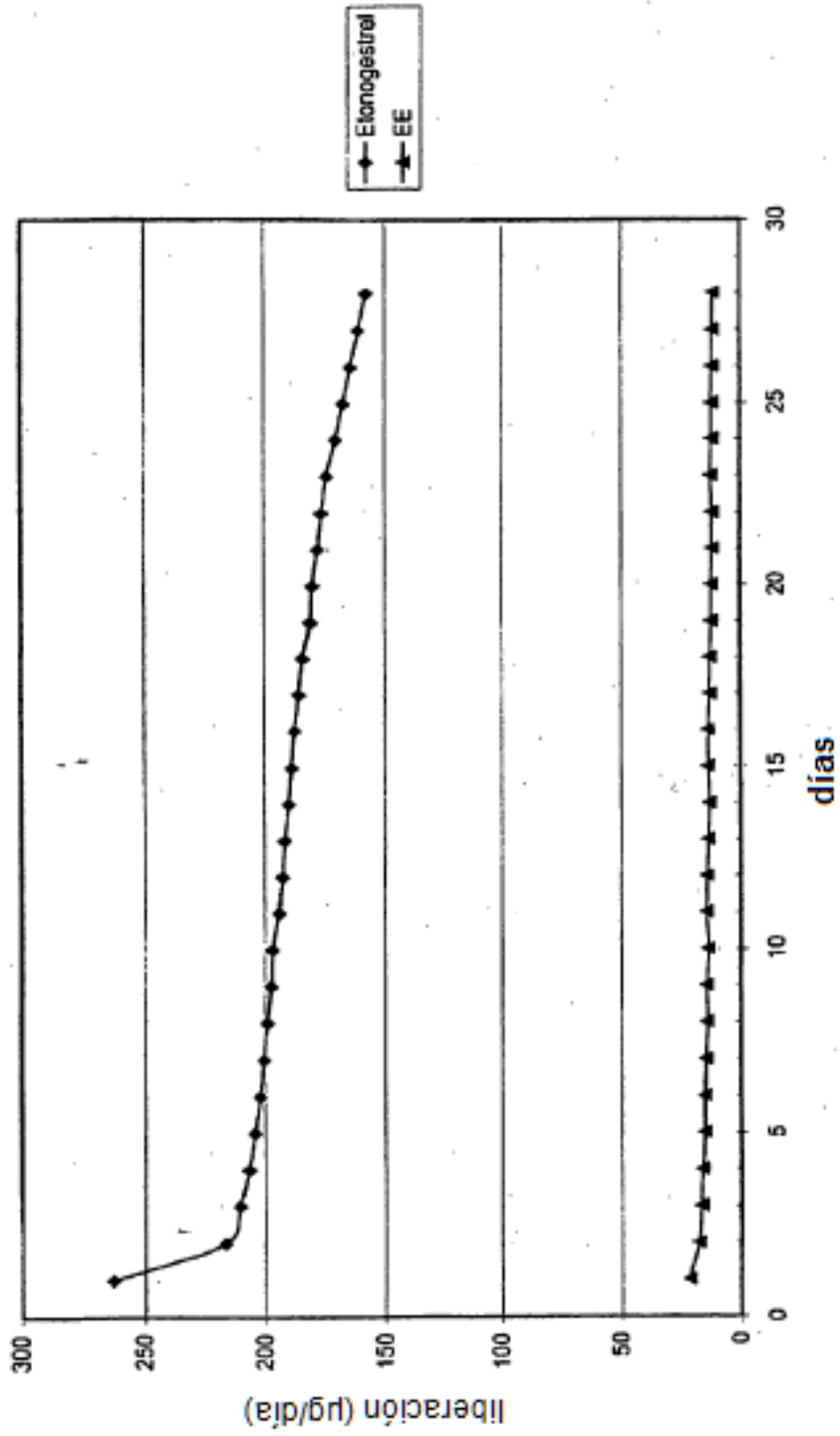


Figura 7

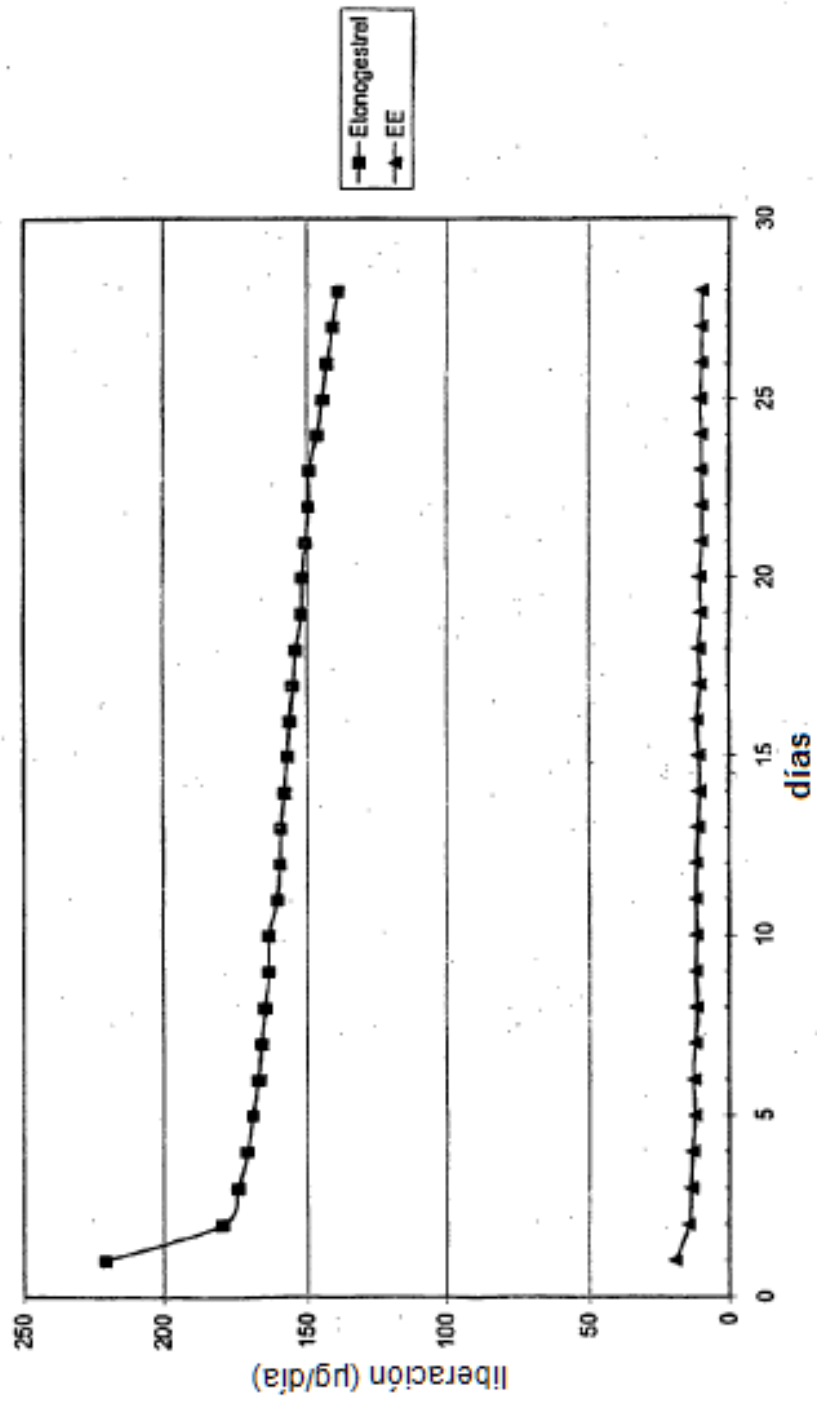


Figura 8

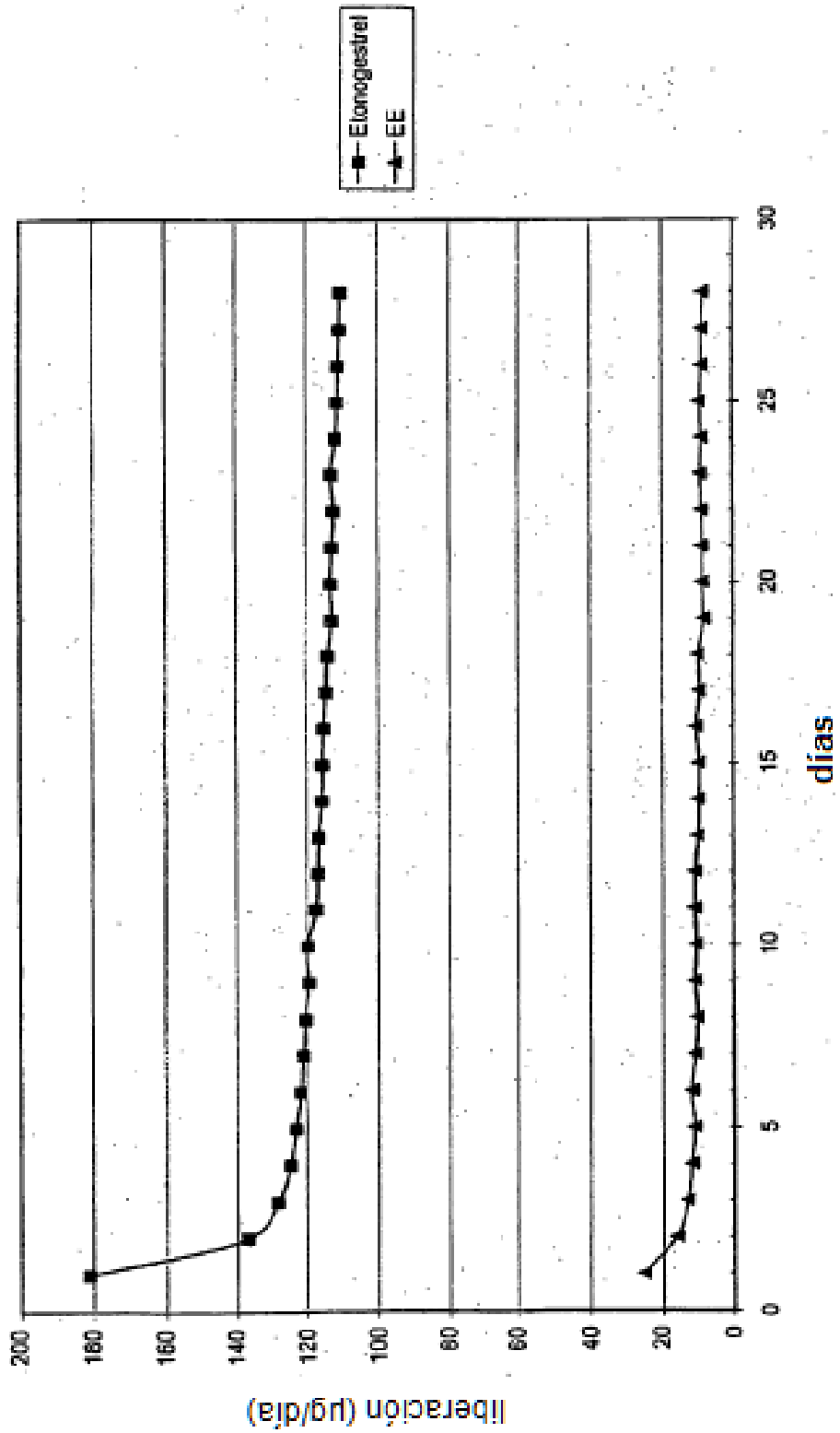


Figura 9

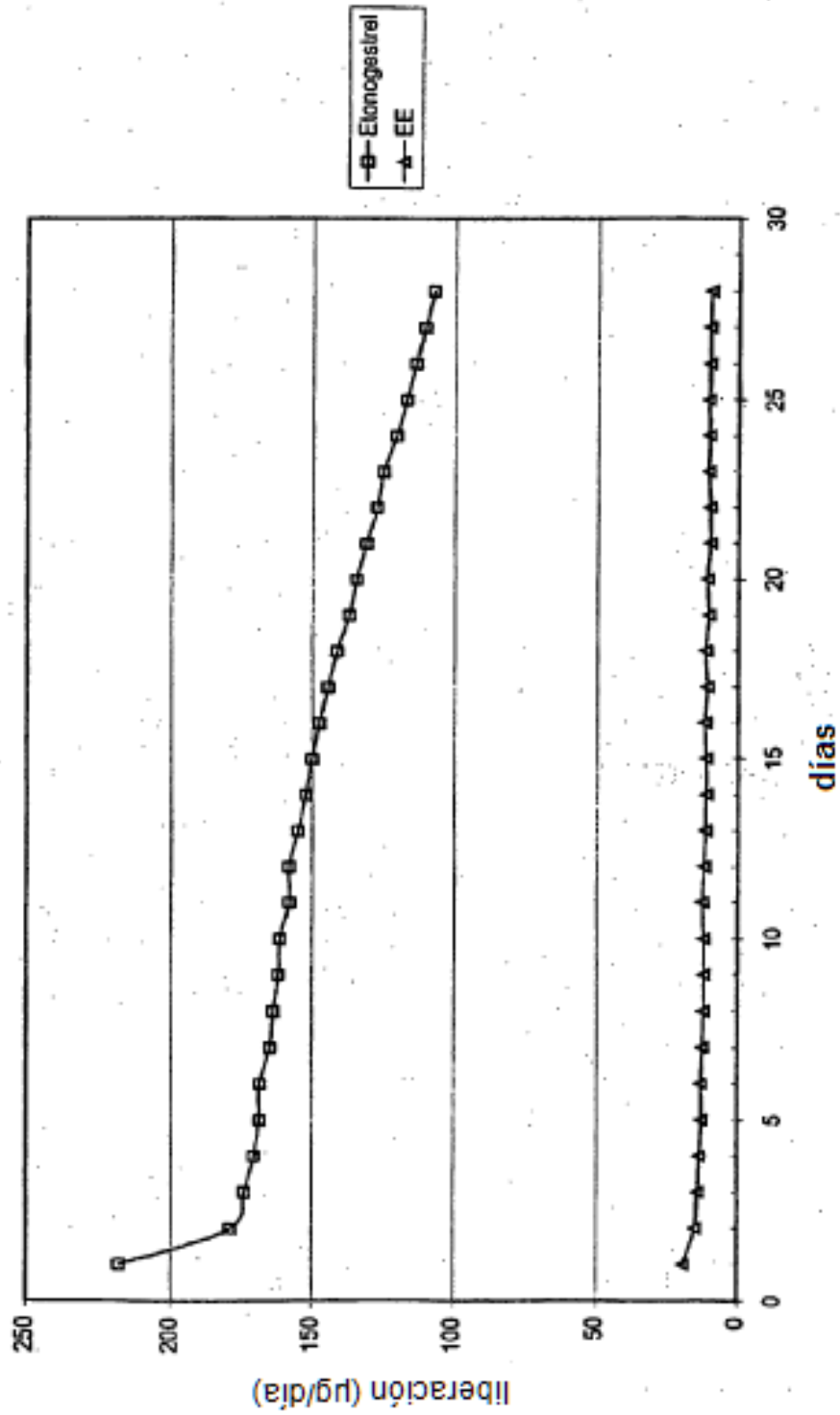


Figura 10

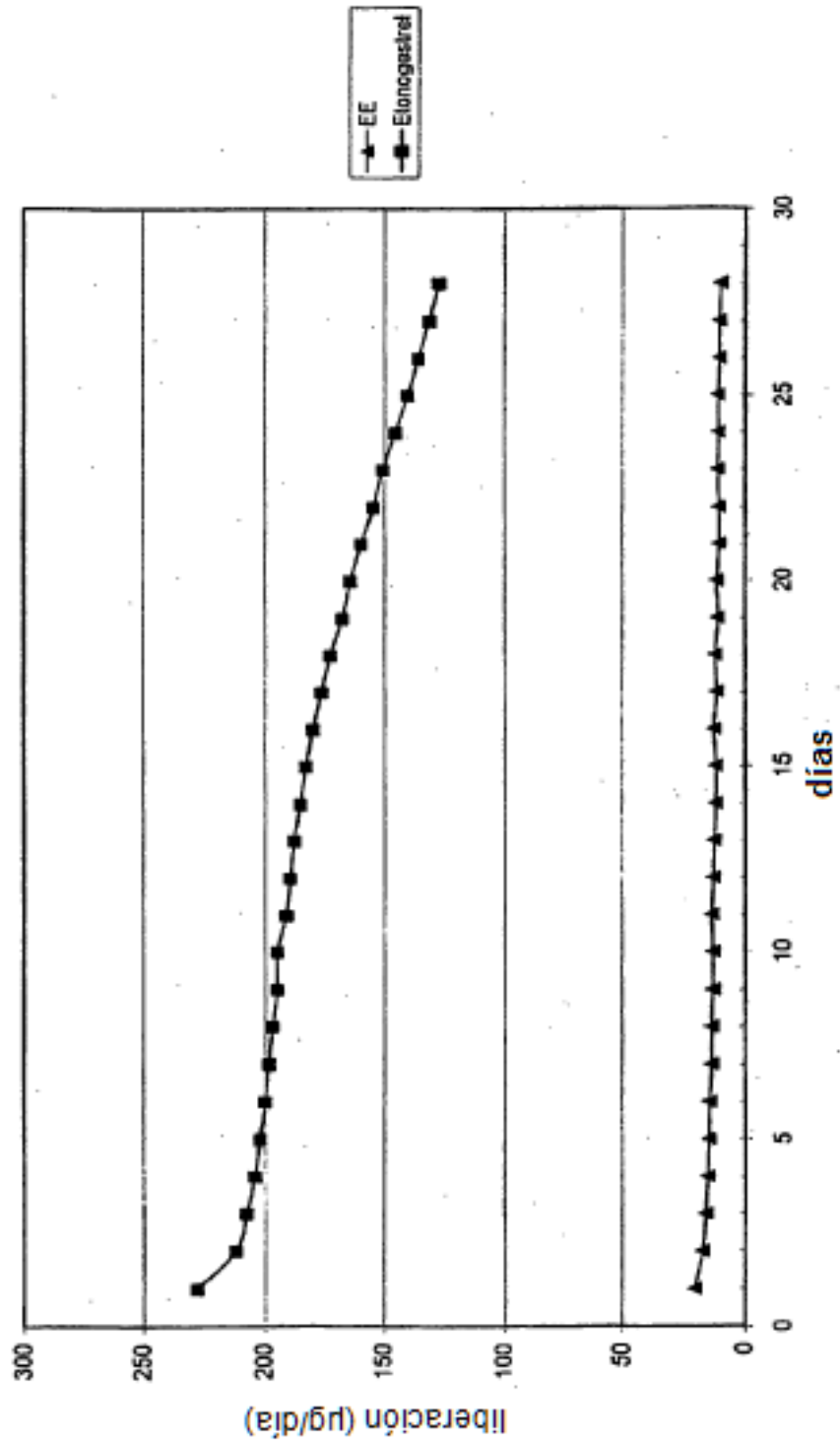


Figura 11

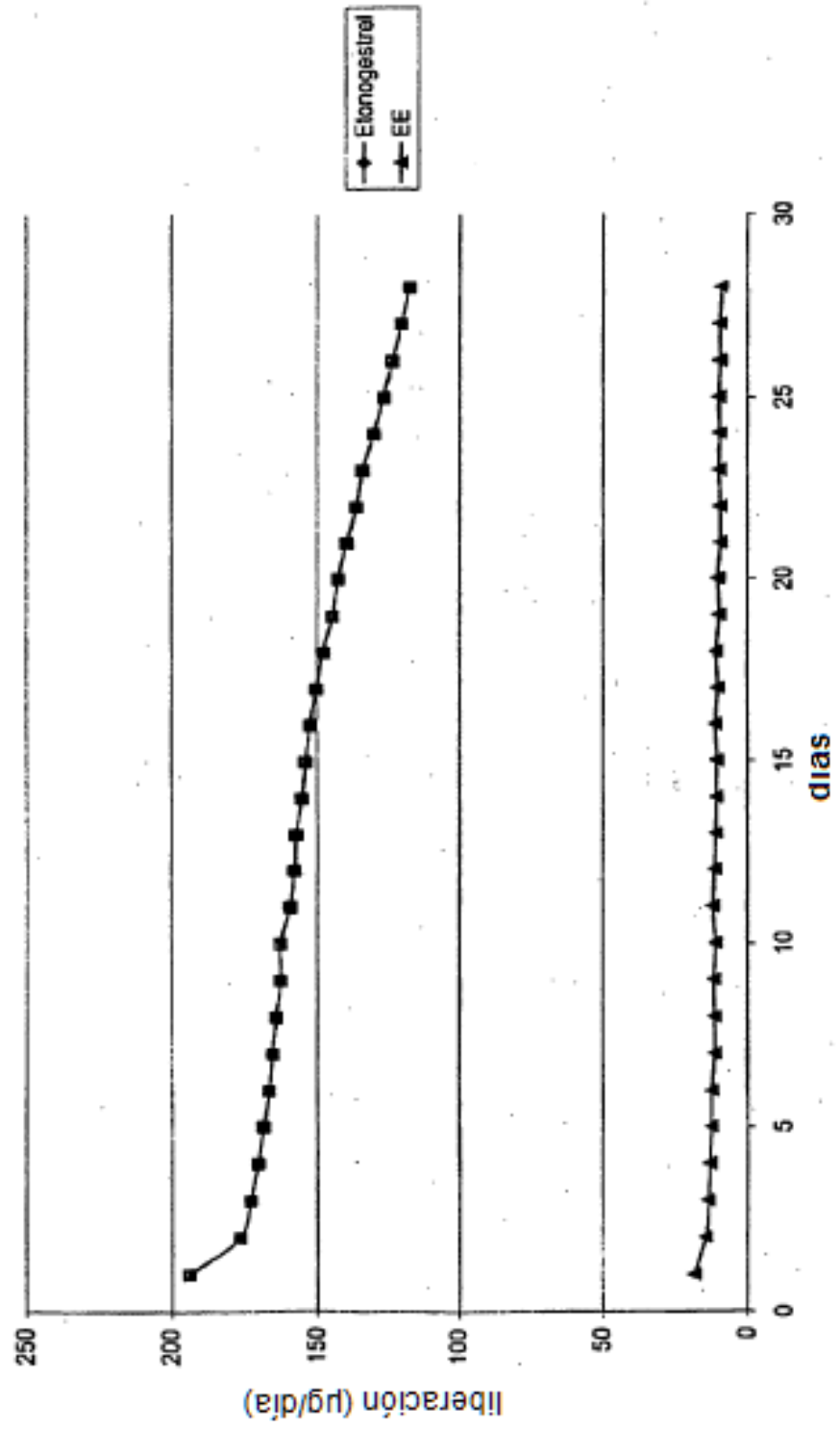


Figura 12

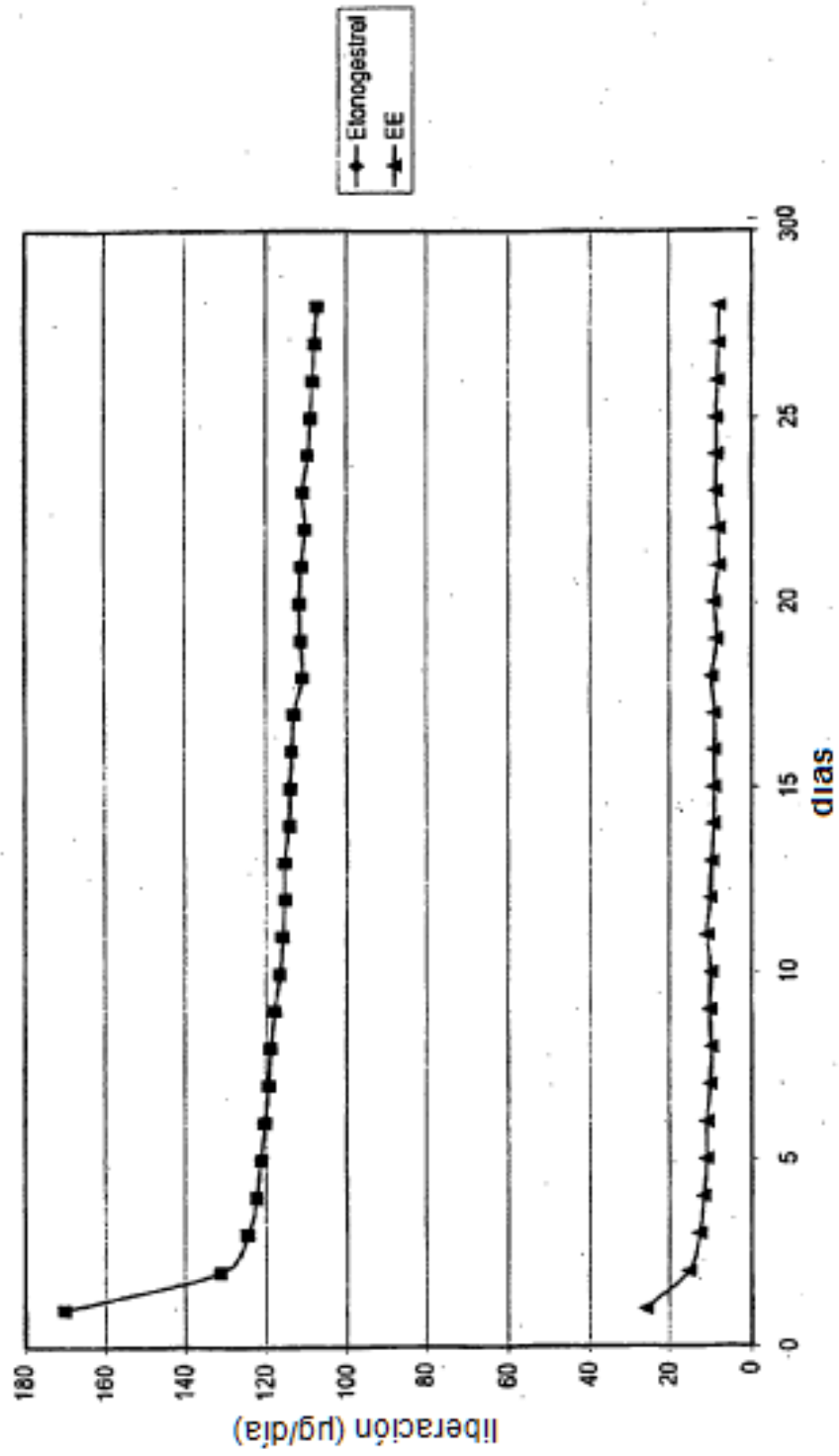


Figura 13

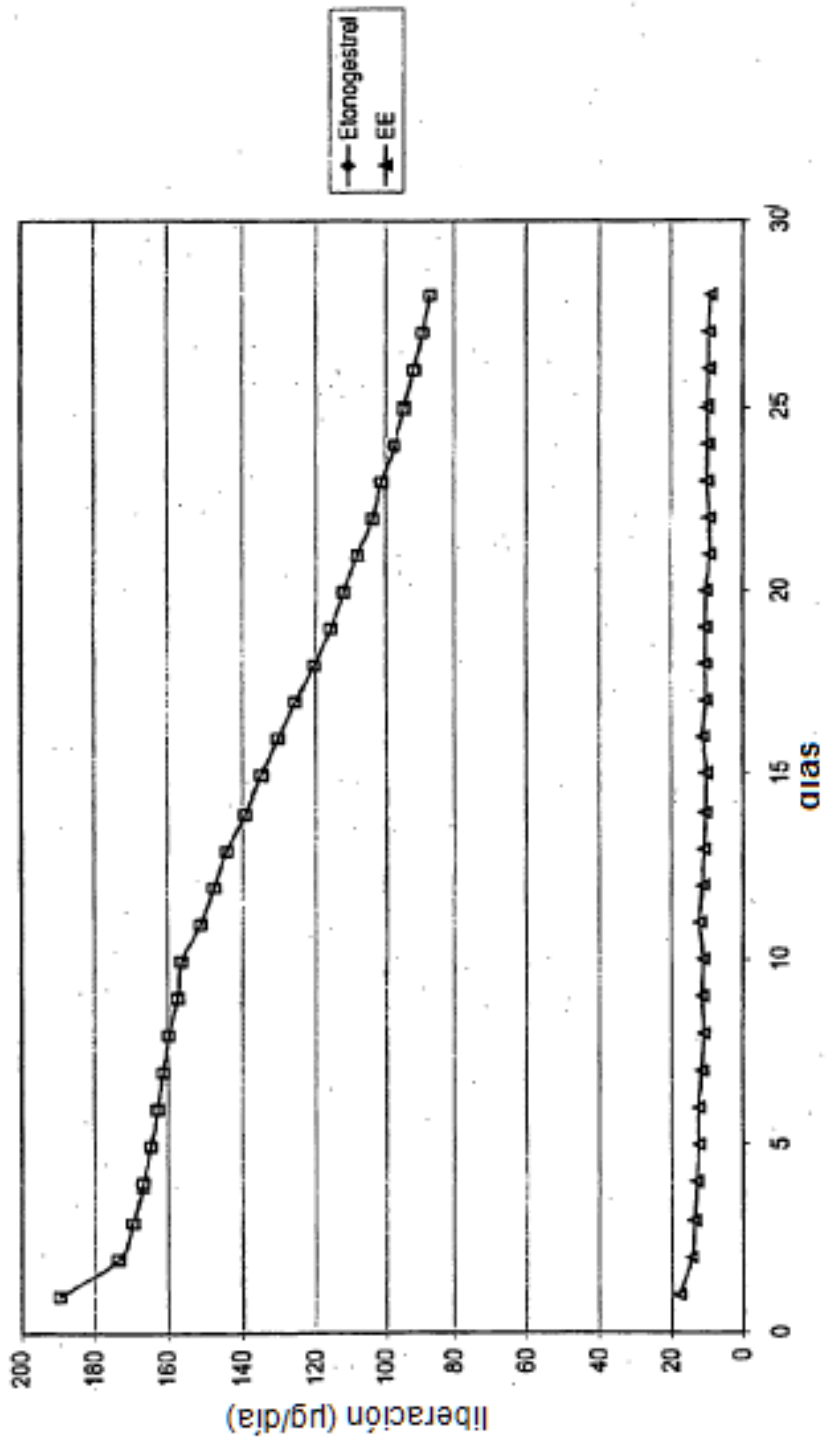


Figura 14

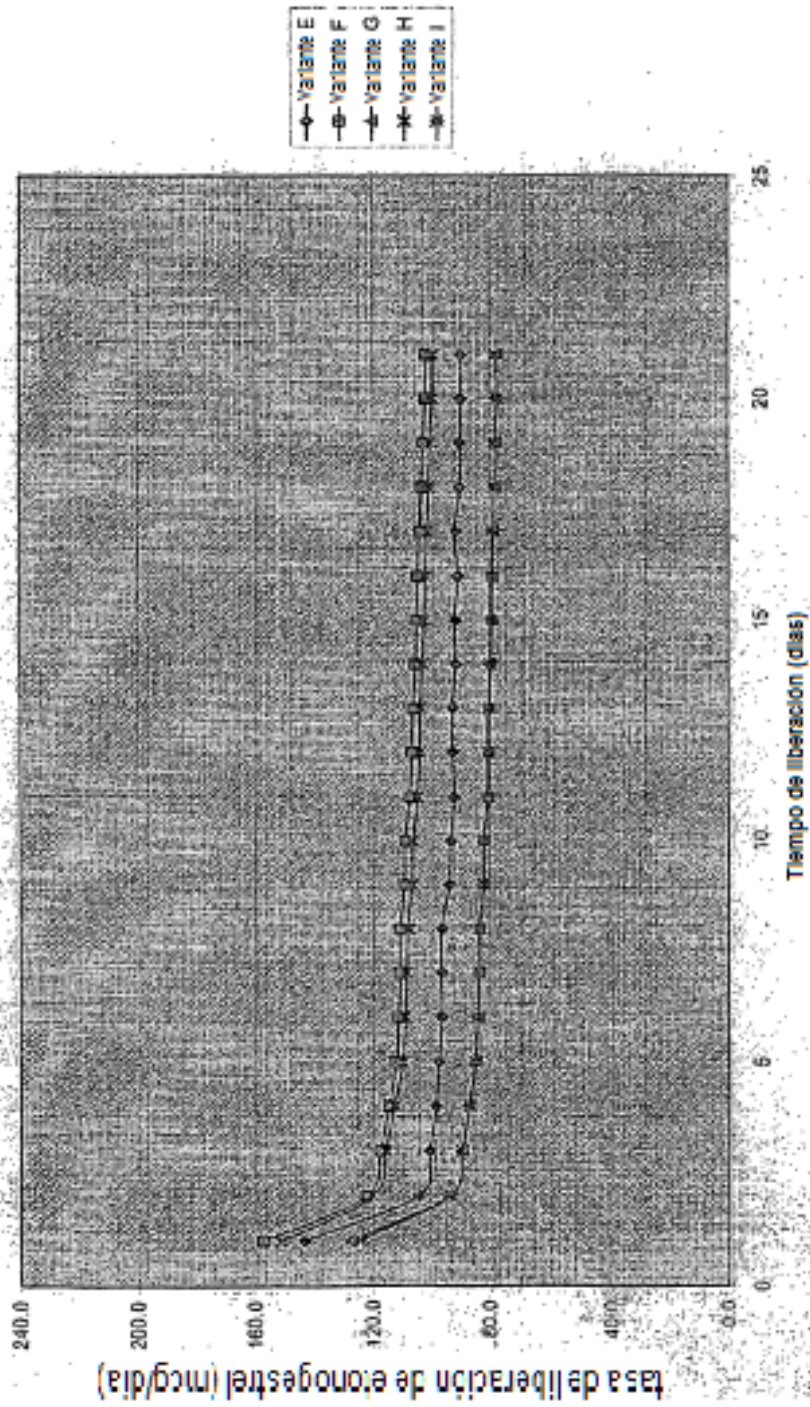


Figura 15

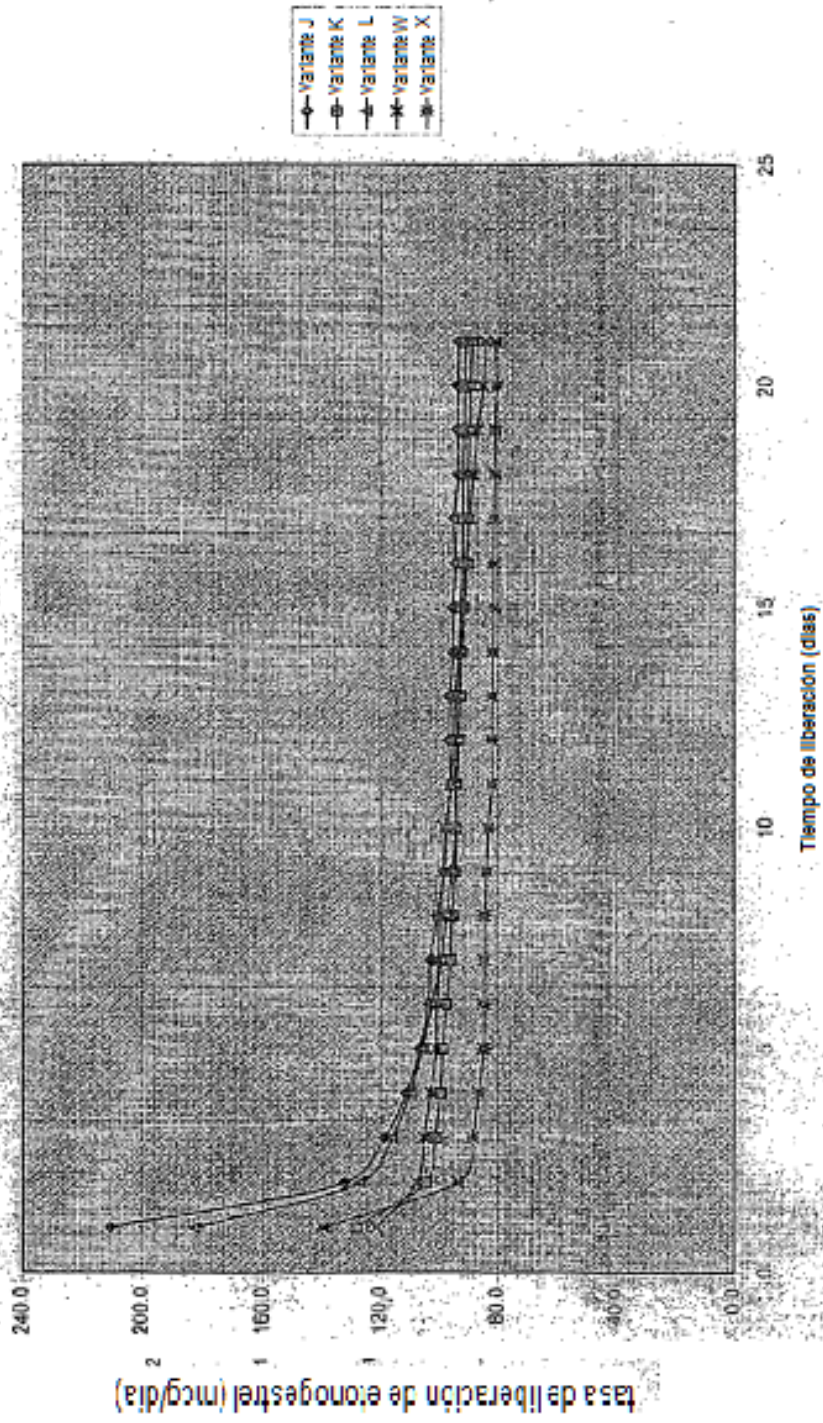


Figura 16

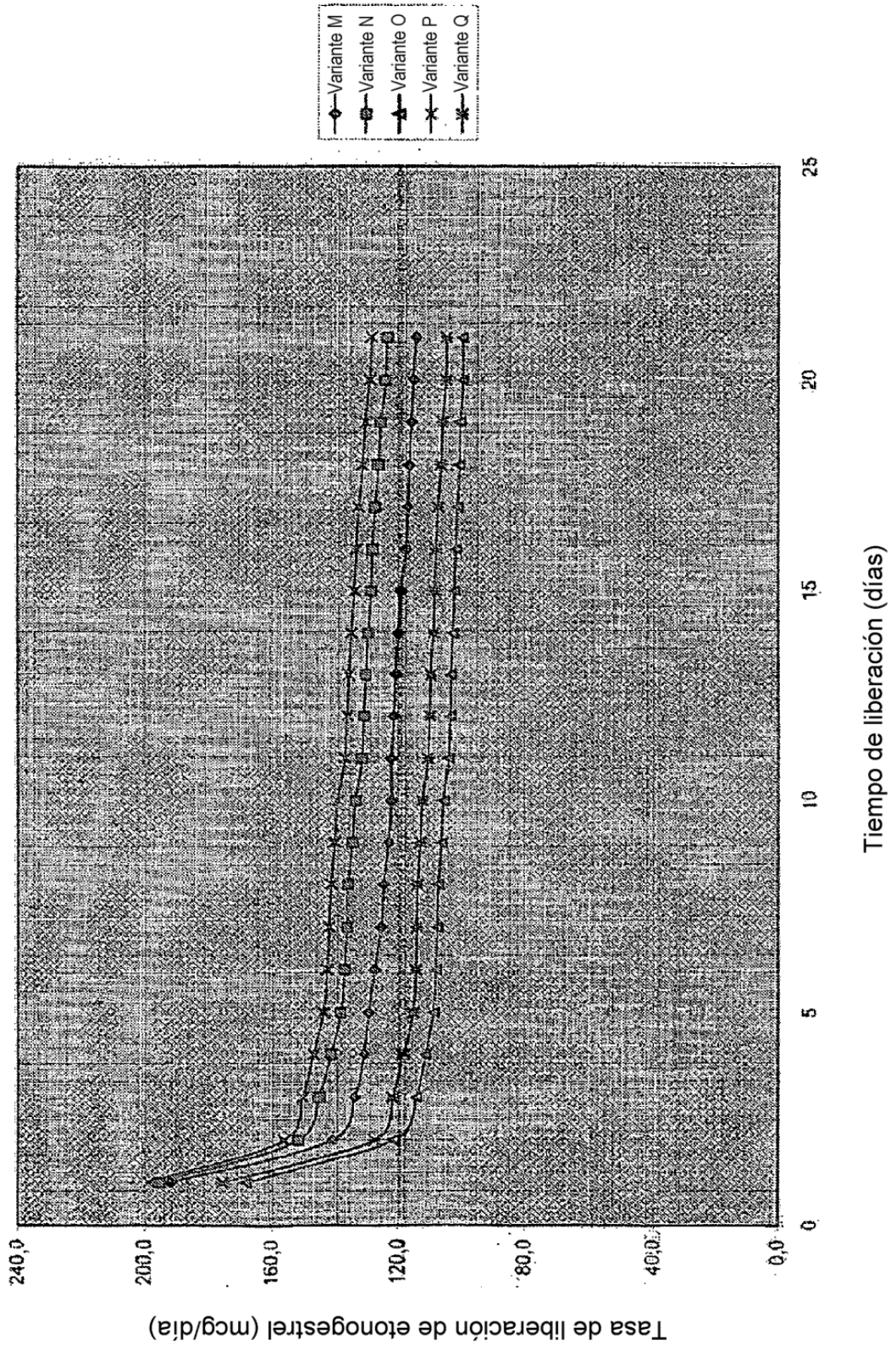


Figura 17

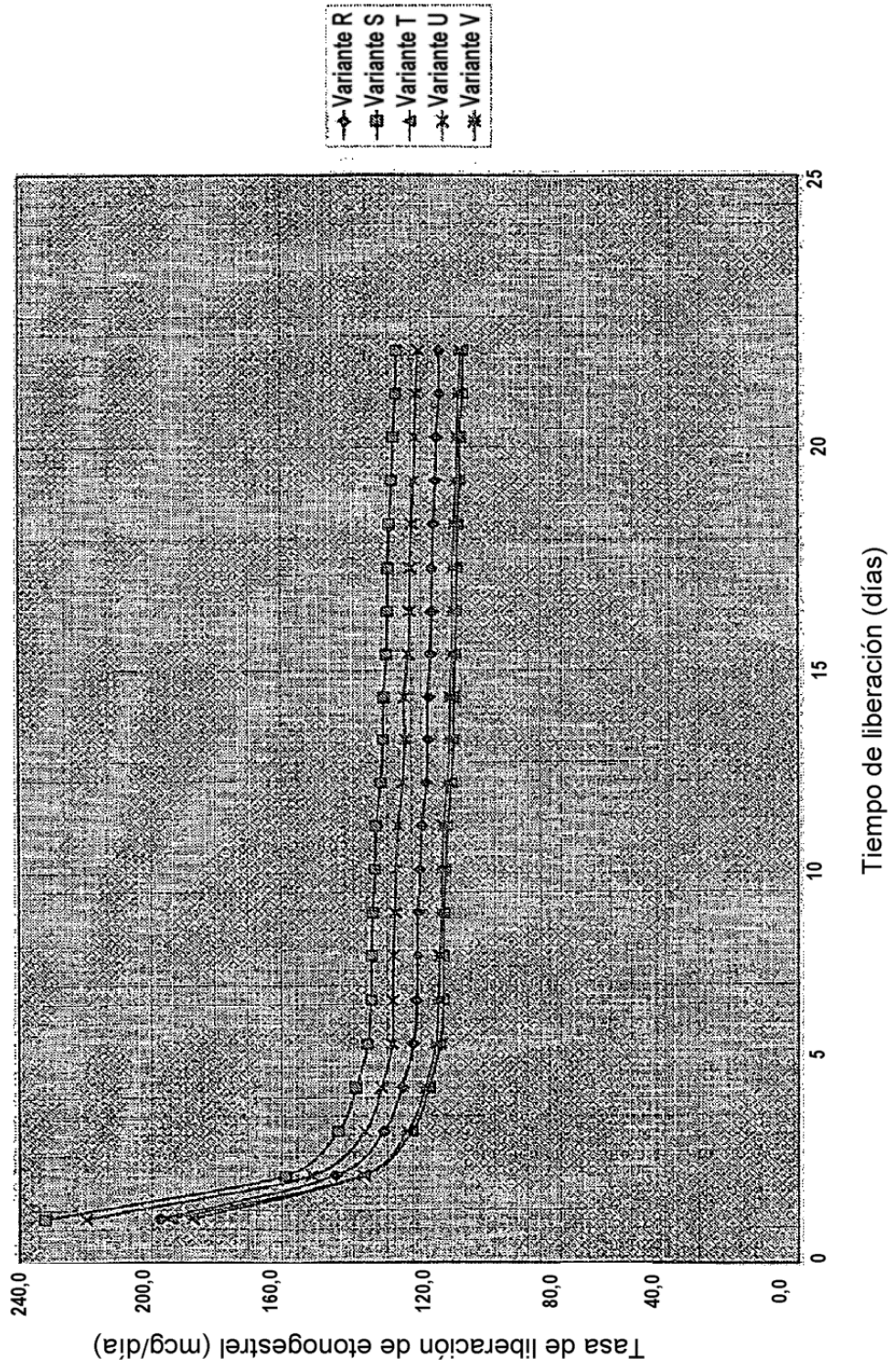


Figura 18

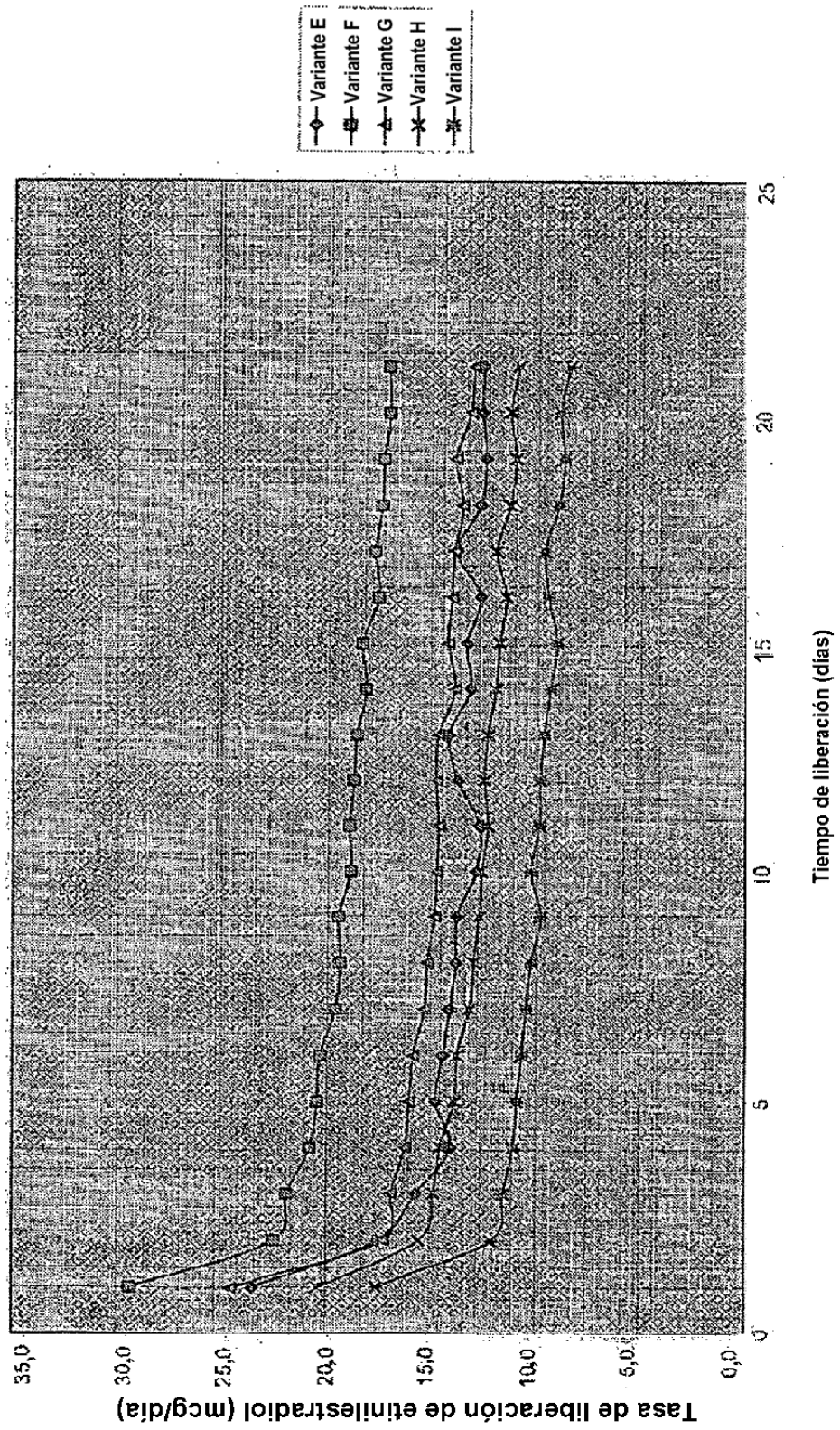


Figura 19

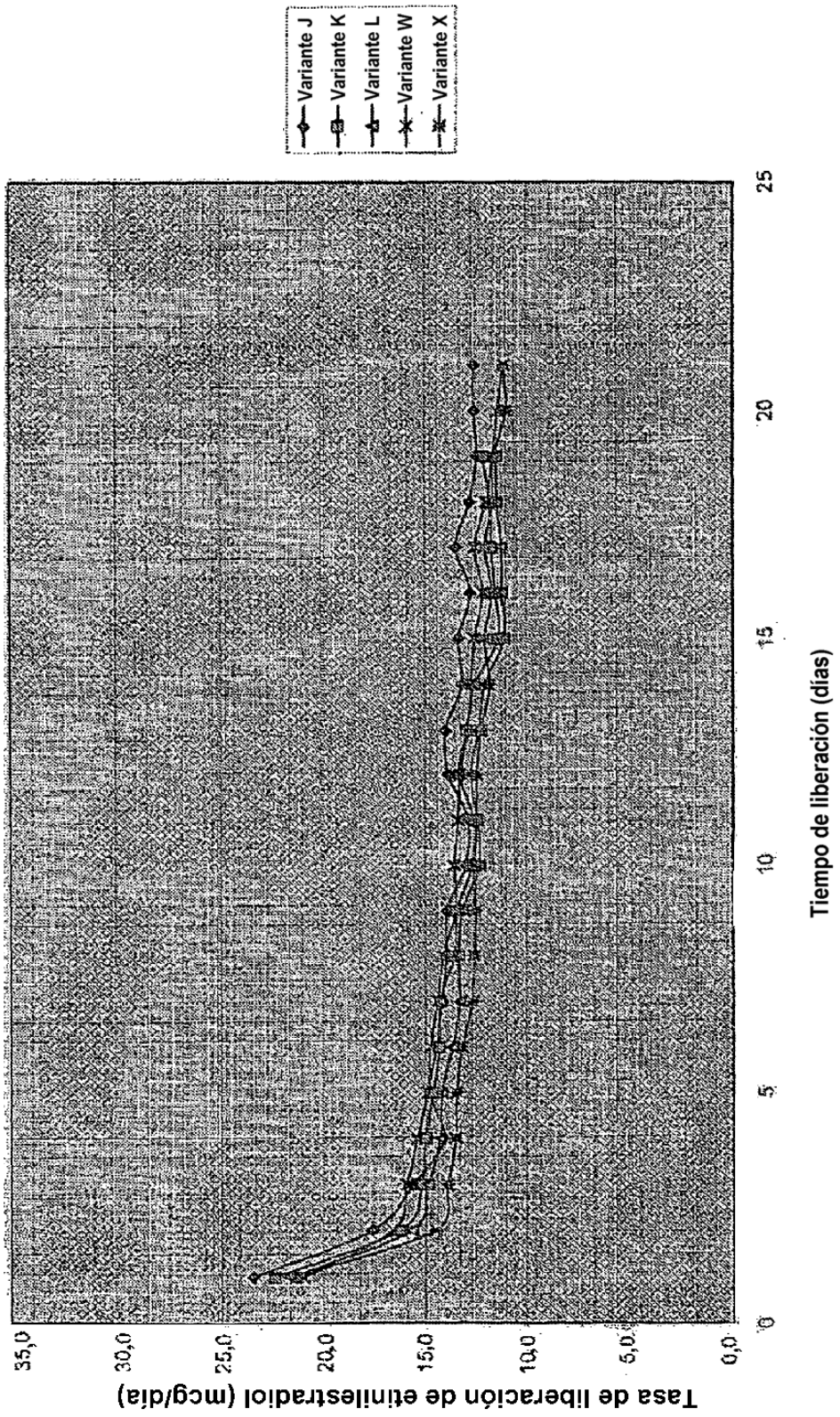


Figura 20

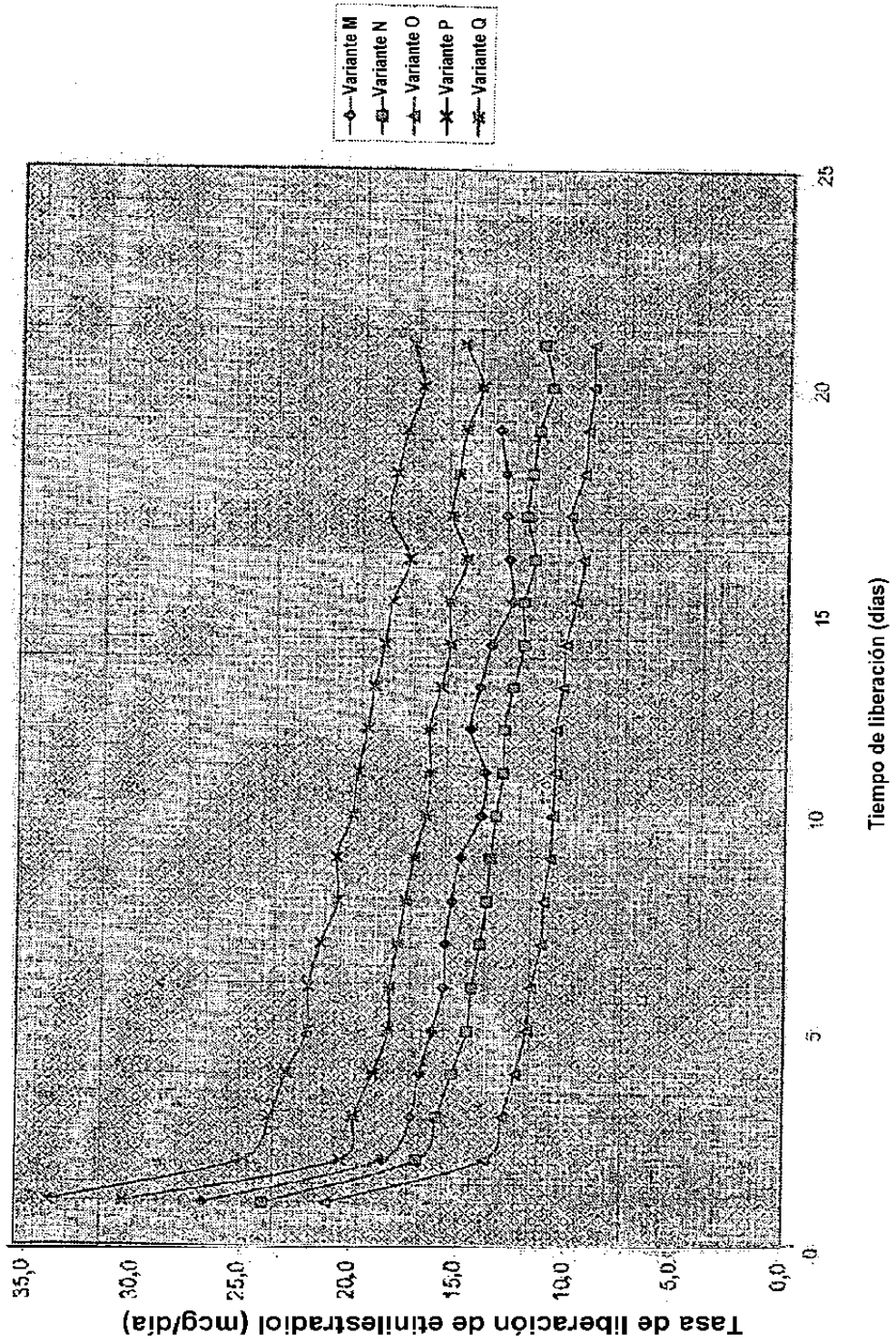


Figura 21

