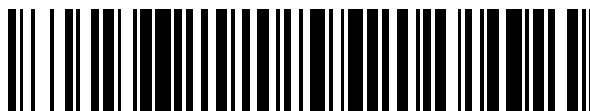


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 842**

51 Int. Cl.:

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2007 E 07822711 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 2097063**

54 Título: **Sistema de administración de fármaco con forma helicoidal**

30 Prioridad:

20.11.2006 EP 06124377

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

17.10.2013

73 Titular/es:

**INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)
Wim de Körverstraat 31
5831 AN Boxmeer, NL**

72 Inventor/es:

**DRIANCOURT, MARC-ANTOINE;
DE GRAAFF, WOUTER;
BUTTAFOCO, LAURA;
PAYOT, FABRICE;
VEENSTRA, HARM y
VOSS, RENÉ**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 425 842 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 fármaco con forma helicoidal

5 La presente invención se refiere a un sistema veterinario medicado con forma helicoidal apropiado para la administración de un fármaco a la cavidad vaginal de un mamífero no humano y a un método de fabricación.

Los sistemas de administración de fármacos para inserción en la vagina se conocen en la técnica. El documento US 4.237.885 divulga un sistema de administración de fármaco de tasa controlada que comprende un miembro tubular duplicado alrededor de sí mismo para formar una multiplicidad de miembros acoplados, duplicados y continuos, en los que el par de extremos se unen para formar un dispositivo curvado cerrado.

La tasa de retención de las esponjas intra-vaginales con altrenogest en yeguas se describe por parte de Palmer en Journal of Reproduction and Fertility, suppl. 27 (1979), 263-270.

15 El documento WO 9740776 divulga un dispositivo intra-vaginal de geometría variable (CIDR®), para su uso con vacas, ovejas, ciervos y cabras, que comprende una matriz de caucho de silicona curada que comprende más de un 5 % en peso de progesterona con respecto al peso de la matriz y una superficie exterior de 75 cm² o más que se puede poner en contacto con la membrana vaginal y/o los fluidos vaginales.

20 El documento WO 2004/105854 describe una bobina para la administración local de medicación a tejidos de mamíferos. La bobina está formada a partir de una longitud de tubo flexible sellado en ambos extremos y que contiene un fármaco.

25 Se conoce un número de anillos vaginales en la técnica. Por ejemplo, el documento US 4.292.965 divulga un anillo intravaginal para su uso como anticonceptivo que comprende un núcleo de elastómero inerte, una capa de medicamento que envuelve al núcleo, y una capa externa de elastómero inerte y un método de fabricación de dicho anillo intravaginal. Los anillos intravaginales fabricados de caucho de silicona y que comprenden levonorgestrel y 17β-estradiol se ejemplifican en la presente memoria.

30 Además, el documento EP 0876815 divulga un anillo vaginal que está diseñado para la liberación simultánea de un compuesto esteroide progestogénico y un compuesto esteroide estrogénico, en una proporción fisiológica fija durante un período de tiempo prolongado. El sistema de administración de fármaco comprende al menos un compartimiento que comprende un núcleo polimérico que contiene la mezcla de los compuestos progestogénico y estrogénico y una capa superficial polimérica termoplástica, estando el compuesto progestogénico disuelto inicialmente en el material de núcleo de polímero con un grado de supersaturación relativamente bajo. Los polímeros termoplásticos preferidos son copolímeros de etileno-acetato de vinilo (EVA). Este anillo vaginal anticonceptivo se comercializa con la marca comercial Nuvaring® de Organon, Países Bajos.

40 El documento 2004/103336 divulga un anillo vaginal que comprende un núcleo polimérico termoplástico que comprende un compuesto activo farmacéuticamente en forma disuelta, una capa intermedia termoplástica que comprende cristales de un primer compuesto farmacéuticamente activo y un segundo compuesto farmacéuticamente activo en forma disuelta, y una capa superficial termoplástica que no contiene medicamento que envuelve la capa intermedia.

45 El documento US 2003/0149334 divulga un inserto vaginal para tratar una enfermedad, que comprende un cuerpo formado a partir de un material flexible que permite que el cuerpo se enrolle para dar lugar a un estado enrollado, con el fin de formar una configuración cilíndrica, permitiendo que el inserto se expanda, entrando en contacto y presionando de este modo con las paredes interiores de la vagina. Se usa para la administración controlada y prolongada de un fármaco para el tratamiento de enfermedades del interior y exterior del tracto genital.

50 Se describe un sistema para inserción vaginal en caballos, que usa capas de tratamiento especialmente diseñadas que están unidas a un sistema de excipiente de "clavícula", de manera que tiene dos brazos con forma de S que se pueden doblar cuando se introducen en la vagina, dando como resultado una tensión suficiente para garantizar que el dispositivo queda retenido durante todo el período de tratamiento (Cue Mare®). El sistema generó irritación vaginal de manera uniforme (J.B., Grimmet, Theriogenology 58 (2002) 585-587).

55 Además, el documento US 3.892.238 describe un anclaje de soporte de fármaco de forma helicoidal (PRID) para inserción y retención en cavidades corporales que incluye una superficie de soporte de fármaco con una configuración espiral para soportar el fármaco objeto de administración, y la combinación de un anclaje de soporte de fármaco como se ha descrito anteriormente con un fármaco que se encuentra en un soporte sobre el mismo, bien en forma de banda o bien en forma de capa uniforme. El anclaje de soporte de fármaco queda retenido en la vagina con una configuración helicoidal que tiene un diámetro mayor que el diámetro durante la inserción. El documento describe que se requiere el cierre de las bobinas espaciadas en el interior del tejido para mantener el anclaje en una posición bien definida. El anclaje ejerce una presión continua sobre la pared de la vagina para resistir su expulsión y para proporcionar retención en la cavidad corporal con el fin de facilitar la liberación del fármaco que transporta. Se

han detectado vaginitis y descargas purulentas grandes en un número significativo de yeguas en el momento de la retirada del dispositivo (Dusart, P. et al (2006). Proc 9th congress of the World Equine Veterinary Association, Marraquech, pp. 239-241; Handler, J. et al. (2006). Theriogeneology 65, 1145-1158). Debería apreciarse que el documento US 3.892.238 no divulga el uso de un sistema para la administración de un fármaco que comprenda una fibra medicada.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema de administración de fármaco cuya tasa de liberación se puede controlar para satisfacer los requisitos de una variedad de mamíferos hembras no humanos y varias indicaciones terapéuticas y zoo-técnicas.

Otro objeto de la invención es proporcionar un sistema que se pueda insertar fácilmente y con precaución en la cavidad vaginal de un mamífero hembra no humano y se pueda retirar fácilmente.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un sistema de administración de fármaco veterinario que muestre elevadas tasas de retención durante períodos de tratamiento de una o más semanas y elevada tolerancia, es decir, prevención de la inflamación e irritación del tejido vaginal.

El documento US 2006/0051391 divulga un dispositivo para la administración intravaginal controlada que incluye un medio de anclaje y un medio de soporte de sustancia.

Incluso otro objeto de la invención es proporcionar un sistema de administración de fármaco para mamíferos hembra no humanos que sea fácil de fabricar y que permita el ajuste fino de la tasa de liberación del sistema al peso del mamífero y a los niveles sanguíneos eficaces relacionados con la indicación terapéutica o zoo-técnica por medio de corte, antes de la inserción, del resorte hasta una longitud predeterminada.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un sistema veterinario con capacidad para ajustar la tasa de liberación sin que afecte a las propiedades mecánicas del resorte por medio del ajuste de la longitud del sistema.

Además, es un objetivo de la presente invención proporcionar un sistema veterinario con elevada capacidad para incluir un intervalo de fármacos veterinarios y elevada eficacia de administración de su fármaco.

Incluso más, es un objetivo de la presente invención proporcionar un sistema de fármaco que pueda tener una carga de fármaco de baja a elevada, y que pueda suministrar los fármacos a una tasa controlada y útil durante períodos de tiempo prolongados.

Además, es un objetivo de la presente invención proporcionar un sistema de administración que pueda administrar fármacos a una tasa controlada y útil durante un período de tiempo de más de un mes.

Incluso más, es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema en el que se puedan adaptar tanto las propiedades mecánicas como de liberación del fármaco y se puedan optimizar independientemente.

Es otro objeto de la invención proporcionar un método para controlar la función reproductora y además evitar el celo en mamíferos hembra no humanos que comprende las etapas de colocar un sistema de administración de fármaco de la presente invención en el interior del tracto vaginal y retener el sistema dentro del tracto vaginal durante al menos aproximadamente 7 días.

Otro objeto de la invención es proporcionar un método para optimizar el rendimiento reproductor en un mamífero hembra no humano que comprende las etapas de colocar un sistema de administración de fármaco de la presente invención dentro del tracto vaginal y retener el sistema dentro del tracto vaginal durante al menos aproximadamente 7 días.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un sistema veterinario medicado con forma helicoidal apropiado para administración de un fármaco a la cavidad vaginal de un mamífero hembra no humano, que comprende una fibra polimérica de tres capas que comprende un núcleo polimérico, una capa intermedia de polímero que comprende un fármaco que cubre el núcleo, y una capa superficial polimérica que cubre la capa intermedia,

- el sistema comprende un número de bucles dentro del intervalo de más de 1 a 10,
- la dimensión externa del sistema – cuando se inserta en el interior de dicha cavidad – coincide sustancialmente con la dimensión interna en el punto del cuello uterino de dicha cavidad, y
- el material polimérico de dicho núcleo polimérico, dicha capa intermedia polimérica y dicha capa superficial polimérica comprenden un copolímero de etileno-acetato de vinilo.

Se puede aplicar un sistema de administración de fármaco con forma helicoidal de acuerdo con la invención en las cavidades vaginales en mamíferos hembra no humanos.

A continuación, se describe la presente invención con más detalle para una realización en la que el sistema tiene la forma de un sistema de administración de fármaco con forma helicoidal para aplicación vaginal. En el contexto de la presente invención, “resorte vaginal”, “resorte”, “sistema veterinario medicado con forma helicoidal” y “sistema de administración de fármaco con forma helicoidal” se usan de manera intercambiable.

5 Debido a que la invención pertenece a un dispositivo de administración de fármaco para uso intra-vaginal en un mamífero hembra no humano, en particular en un animal de compañía o de granja tal como un caballo (yegua), puerco (cerda madre o cerda joven) o una cabeza de ganado (vaca o ternera), su uso se centra normalmente en indicaciones para hembras que incluyen anticoncepción, control de la función reproductora, mantenimiento del embarazo, supresión del celo, optimización del rendimiento reproductor y regulación de la función ovárica que permiten el uso de inseminación artificial, tecnologías relacionadas con IVF (fertilización in-vitro) y transferencia embrionaria. También se pueden obtener las indicaciones zoo-técnicas tales como la optimización de los patrones de desarrollo y de la calidad de la carne por medio del uso de la ruta vaginal de administración.

15 El control de la función reproductora incluye la sincronización del celo y la ovulación de grupos de mamíferos hembra no humanos durante la temporada de reproducción (para especies que tengan temporada de reproducción) así como también la inducción y sincronización de celo y ovulación en grupos de mamíferos hembra no humanos que no se encuentran en proceso de ciclado en el momento del tratamiento (temporada no reproductora, ausencia de celo posterior al parto). El control de la función reproductora incluye además la supresión del celo en mamíferos de comportamiento no humano en los cuales el celo interfiere negativamente con el rendimiento, tal como el rendimiento de yeguas en las cuales el celo interfiere negativamente con la actividad de carreras, saltos o exposición.

25 La optimización del rendimiento reproductor incluye mejores resultados de fertilidad asociados con un tiempo preciso de ovulación (esto permite llevar a cabo la inseminación artificial unas pocas horas antes de la evaluación). Además incluye la prevención de mortalidad embrionaria precoz en mamíferos hembra no humanos que tienen concentraciones de progesterona sub-óptimas tras la ovulación.

30 En el contexto de la presente invención, por forma helicoidal se entiende la forma de una hélice de fibras con más de un bucle y dos extremos que no se juntan (Figura 2). Los bucles del sistema abarcan muchas formas, tales como oval, elipse, toroidal, triangular, cuadrada, hexagonal, octogonal y similares y sus combinaciones. Se prefiere la forma sustancial circular de los bucles.

35 Los bucles del resorte enrollado pueden estar duplicados.

Los anillos vaginales no tienen forma helicoidal y se comprobó que no se retenían eficazmente en la cavidad vaginal de mamíferos no humanos.

40 Los medios medicados incorporan una carga de fármaco. En la producción de una fibra polimérica medicada de tres capas se puede introducir un fármaco únicamente en la capa intermedia, en la capa intermedia y en el núcleo, en la capa intermedia y en la capa superficial o en la capa intermedia, núcleo y capa superficial. La fibra medicada incorpora al menos un fármaco.

45 La expresión fármaco, según se usa en la presente memoria, incluye ampliamente uno o más compuestos que se pueden administrar en cantidades eficaces para producir el efecto terapéutico. En una realización preferida el fármaco es un esteroide. Los esteroides incluyen sustancias progestogénicas, androgénicas y estrogénicas. En una realización más preferida el fármaco está seleccionado entre el grupo que consiste en progesterona, acetato de trembolona, estradiol, altrenogest y acetato de melengestrol (MGA). En la realización más preferida, el fármaco es altrenogest.

50 En una realización, se prefieren los fármacos con una solubilidad de saturación de más de un 0,03 % en peso en una matriz de acetato de polietileno vinilo, que contiene un 28 % de acetato de vinilo en peso (EVA 28). En otra realización se prefieren fármacos con una solubilidad de saturación > un 0,3 % en peso, en otra realización se prefieren fármacos con una solubilidad de saturación de > un 1,0 % en peso e incluso en otra realización se prefieren fármacos con una solubilidad de saturación de > un 3,0 % en peso. Se puede medir la solubilidad como se describe en Laarhoven, J.A.H.; et al. (2002). International Journal of Pharmaceutics 232, página 165. Brevemente, se sumergieron películas de poli-EVA en disoluciones acuosas saturadas de fármaco a 25 y 37 °C. Tras alcanzar el equilibrio, se analizó el contenido de fármaco de las películas por medio de HPLC.

60 En una realización se prefieren los fármacos con un peso molecular de < 1000 Dalton, en otra realización se prefieren los fármacos con un peso molecular de < 700 Dalton, en otra realización se prefieren los fármacos con un peso molecular de < 500 Dalton e incluso en otra realización se prefieren los fármacos con un peso molecular de < 400 Dalton.

65 En otra realización, la cantidad de fármaco presente en la capa intermedia es de 1-70 % en peso, en otra realización es de 10-70 % en peso, en otra realización es de 25-65 % en peso, y en otra realización es de aproximadamente 35

a 45 % en peso.

5 Cuando se introduce un fármaco en el proceso de fabricación del resorte en la capa intermedia o en el núcleo, el fármaco difunde durante el proceso de producción y/o durante el almacenamiento del resorte a otra(s) capa(s) de polímero hasta la concentración de equilibrio.

10 La Figura 1 muestra una presentación de corte transversal de un sistema de administración de fármaco de tres capas. La forma del corte transversal es sustancialmente circular o sustancialmente elíptica. Se prefiere la forma circular sustancial del corte transversal.

15 El resorte vaginal con forma helicoidal puede tener un número grande de bucles para proporcionar un área superficial para administrar una cantidad eficaz de fármaco a una tasa controlada durante un período de tiempo prolongado. Es una ventaja del resorte con forma helicoidal que justo antes de la inserción, se puedan cortar parte de los bucles del resorte hasta una longitud predeterminada con el fin de ajustar de forma fina la tasa de liberación del sistema al peso del mamífero hembra.

20 Con el fin de mejorar el ajuste adaptando la posición del sistema a la cavidad vaginal, el sistema comprende un número de bucles en el intervalo de más de 1 a 10, preferentemente en el intervalo de 1,5 a 5, más preferentemente en el intervalo de 2 a 5.

25 El material polimérico del núcleo polimérico, la capa intermedia polimérica y la capa superficial polimérica comprenden el copolímero termoplástico de etileno-acetato de vinilo (EVA). EVA se usa en el resorte de tres capas de acuerdo con la invención, debido a sus excelentes propiedades mecánicas y físicas, incluyendo su flexibilidad. El material polimérico puede ser una mezcla de copolímero de etileno-acetato de vinilo y cualquier polímero termoplástico apto para extrusión o material de elastómero apropiado para uso farmacéutico, tal como polietileno de baja densidad, poliuretanos y copolímeros de estireno-butadieno. El material polimérico del núcleo, la capa intermedia y la capa superficial comprenden preferentemente al menos un 50 % en peso/peso, más preferentemente al menos un 80 % en peso/peso y del modo más preferido al menos un 95 % en peso/peso de copolímero de etileno-acetato de vinilo. El copolímero de EVA usado para el núcleo, la capa intermedia y la capa superficial pueden ser de calidad igual o diferente. El copolímero puede ser cualquier copolímero de etileno-acetato de vinilo disponible comercialmente, tal como los productos disponibles bajo los nombres comerciales: Elvax, Evatane, Lupolen, Movriton, Ultrathene, Ateva y Vestypar. Estos copolímeros de etileno-acetato de vinilo están disponibles con diferentes calidades con respecto a la cantidad de acetato de vinilo presente en el copolímero.

35 Por ejemplo, EVA 28 (Ateva 2820A) es un copolímero que tiene un contenido de acetato de vinilo (VA) de aproximadamente un 28 %; EVA 33 (Ateva 3325AC) contiene aproximadamente un 33 % de VA; EVA 18 (Ateva 1821 A) contiene aproximadamente un 18 % de VA y EVA 9 (Ateva 1070) contiene aproximadamente un 9 % de VA.

40 En otra realización el núcleo del resorte de tres capas comprende un copolímero de etileno-acetato de vinilo con un contenido de acetato de vinilo de menos de un 18 % y preferentemente menos de un 10 %.

45 En otra realización, tanto el núcleo como la capa intermedia están hechos de la misma calidad de copolímero de etileno-acetato de vinilo. El espesor de la capa superficial y el contenido de acetato de vinilo de la capa superficial afectan a la tasa de liberación del fármaco. Cuanto más fina sea la capa superficial y más elevado sea el contenido de acetato de vinilo de la capa superficial, más elevada será la tasa de liberación del fármaco.

50 En una realización, se usan los copolímeros de EVA que tienen un contenido de acetato de vinilo de 0 a un 40 %. En otra realización, se usan los copolímeros de EVA que tienen un contenido de acetato de vinilo de 6 a 40 %. En otra realización, se usan los copolímeros de EVA que tienen un contenido de acetato de vinilo de 6 a un 33 %. En otra realización, se usan los copolímeros de EVA que tienen un contenido de acetato de vinilo de un 9 a un 33 %. En otra realización, el núcleo está formado por EVA 9 ó 28. En otra realización, la capa superficial está formada por copolímeros de EVA que tienen un contenido de acetato de vinilo de un 6 a un 33 % o de un 9 a un 33 %, por ejemplo, EVA 9, EVA 15, EVA 18, EVA 28 o EVA 33. En otra realización, la capa superficial está formada por EVA 33. Se sabe en la técnica que cuanto menor es el contenido de acetato de vinilo usado en los copolímeros de EVA, mayor es la rigidez del resorte vaginal fabricado a partir del mismo. Además, un diámetro de fibra mayor también tiene como resultado menos flexibilidad.

60 La dimensión externa del sistema coincide sustancialmente con la dimensión interna de la vagina en el punto de cuello uterino de la vagina. La expresión "coincide sustancialmente" en este contexto significa que después de la inserción del sistema en el punto de cuello uterino, su forma helicoidal y sus propiedades mecánicas que incluyen flexibilidad proporcionan la coincidencia deseada y el ajuste de la dimensión externa del sistema con la pared vaginal en ese punto. Esto se consigue adaptando tanto la configuración externa como la posición del resorte de manera que su presencia cree una presión baja frente a las partes de la pared de la cavidad. Las propiedades mecánicas y la forma helicoidal permiten que el resorte adapte su configuración a lo largo de la dirección de su eje, perpendicular hacia este eje y en todas las direcciones que existen entre medias, en las condiciones fisiológicas de la cavidad de la vagina. Las propiedades permiten la distorsión lateral del resorte con forma helicoidal.

Es evidente que la dimensión externa del sistema en la forma "tal y como se administra" diferirá de la dimensión externa del sistema cuando se inserta en el interior de la cavidad vaginal. La primera puede por ejemplo ser circular, mientras la que la última será más o en cierto modo se adaptará - en comparación con un círculo - a la forma interna irregular de la cavidad de la vagina en la proximidades del cuello uterino.

5 La coincidencia sustantiva del sistema de acuerdo con la invención es relevante a la hora de moderar la presión frente a las paredes interiores de la cavidad vaginal y, como consecuencia de ello, a la hora de regular el tiempo de retención del sistema en el mamífero hembra y a la hora de regular la tolerancia en términos de irritación e inflamación del tejido de la cavidad vaginal, después de la inserción del sistema. La presión elevada puede proporcionar una elevada tasa de retención del sistema en el periodo de tratamiento pero también baja tolerancia. El sistema de acuerdo con la invención demuestra tanto una elevada tasa de retención en el periodo de tratamiento como una elevada tolerancia como resultado de su forma helicoidal y sus propiedades mecánicas que se ajustan de forma fina para proporcionar una baja presión contra las paredes de la vagina. El sistema se diseña de forma que se mueva progresivamente hacia atrás en la cavidad.

15 La ley de difusión de Fick gobierna la liberación de fármacos a partir de un resorte vaginal de tres capas que comprende una capa superficial polimérica. La cinética de liberación del fármaco a partir de un resorte vaginal de tres capas puede ser de tipo no lineal o de tipo esencialmente de orden cero.

20 Un modelo bien apreciado para describir la liberación de fármaco a partir de un dispositivo de reserva con forma cilíndrica cubierto por una membrana de control de la tasa es (véase la Figura 1):

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

- 25 L = longitud de la fibra
 D_p = coeficiente de difusión del compuesto en el polímero de capa superficial
 $K_{p/s}$ = coeficiente de reparto del compuesto entre el polímero de la capa superficial y el polímero de la capa intermedia
 ΔC = diferencia de concentración entre la capa intermedia de núcleo y el recipiente
 30 r_0 = diámetro de la fibra (b en la Figura 2)
 r_1 = radio del núcleo más la capa intermedia.

La ecuación muestra que se obtiene una tasa de liberación sustancialmente de orden cero cuando el término del lado derecho de la ecuación es constante, es decir, no es una función del tiempo. 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. Se comprobó que para una tasa de liberación constante se prefiere concentrar el compuesto en una capa intermedia entre la capa superficial y un núcleo. Debido a que el compuesto se concentra posteriormente en una capa relativamente fina, el alargamiento de la distancia de difusión durante la liberación es mínimo, lo que da como resultado una tasa de liberación constante con el tiempo (el término $(r_0 - r_1)$ puede considerarse casi constante). La concentración del compuesto en una capa relativamente fina o en un volumen pequeño de capa intermedia es ventajosa para obtener resortes con una carga inicial baja de fármaco. Se comprobó de manera adicional que en el caso de que el compuesto de la capa intermedia esté únicamente presente en estado disuelto, el gradiente de concentración (ΔC) disminuye rápidamente con el tiempo y, por consiguiente, la tasa de liberación dM/dt disminuye (se desvía de la cinética de liberación de orden cero). Por tanto, es preferible tener el compuesto presente en forma sólida en un diseño de resorte de tres capas.

En comparación con un sistema de dos capas, el sistema de tres capas es ventajoso ya que se pueden adaptar tanto las propiedades mecánicas como las propiedades de liberación de fármaco y se pueden optimizar independientemente. Se eligen los copolímeros de EVA con un contenido de acetato de vinilo relativamente bajo para su aplicación en el núcleo con el fin de conseguir tasas de retención elevadas en los periodos de tratamiento y elevada tolerancia. Se pueden aplicar contenidos de acetato de vinilo relativamente elevados para conseguir las tasas deseadas de administración controlada de fármaco a una variedad de mamíferos hembra no humanos y varias indicaciones terapéuticas y zoo-técnicas. En el sistema de tres capas de acuerdo con la invención, se pueden usar copolímeros con un contenido de acetato de vinilo relativamente bajo como material de núcleo, mientras que la capa intermedia que incorpora el fármaco puede comprender copolímeros con un contenido de acetato de vinilo relativamente elevado. En el sistema, se puede variar el material usado en el núcleo con el fin de ajustar las propiedades mecánicas sin que ello afecte significativamente a la tasa de liberación a partir del sistema y viceversa, se puede variar el material de la capa intermedia cargada con fármaco hasta obtener tasas deseadas de liberación de fármaco sin que ello afecte significativamente a las propiedades mecánicas del sistema.

Además de eso, el sistema comprende una capa superficial polimérica que evita el contacto directo entre la capa intermedia cargada con fármaco y la mucosa vaginal, teniendo de este modo la ventaja de reducir el riesgo de

liberación masiva del intermedio cargado con fármaco y la irritación local debido al contacto directo con el fármaco. Además, los resortes de tres capas tienen un diseño eficaz para obtener resortes con una carga inicial de fármaco baja. Además, en los resortes de tres capas, se puede variar el espesor de la capa superficial y del intermedio así como también del material de capa superficial de los resortes. De este modo, se puede modificar el período de tiempo durante el cual se mantiene la tasa de liberación terapéuticamente eficaz de manera que se puedan obtener contenidos residuales bajos en el resorte al final de ese período por medio del agotamiento de la capa intermedia. Adicionalmente, en un resorte de tres capas en el que únicamente es suficiente un fármaco en la capa intermedia para obtener la cinética deseada de administración de fármaco, ventajosamente se puede aumentar más el uso eficaz del fármaco usando, en el polímero de núcleo, calidades con propiedades de solubilidad muy bajas para ese fármaco. La elevada eficacia en el fármaco administrado es ventajosa no solo desde el punto de vista de rentabilidad sino también desde el punto de vista ecológico.

Un resorte con forma helicoidal de acuerdo con la invención tiene una eficacia de fármaco administrado de al menos un 55 % y preferentemente de al menos un 70 %.

En el resorte con forma helicoidal de acuerdo con la invención, la capa superficial es un copolímero de etileno-acetato de vinilo que comprende una capa superficial que tiene un espesor que varía desde 40 a 300 μm y un contenido de acetato de vinilo que varía de un 5 a un 35 %, y más particularmente la capa superficial comprende un copolímero de etileno-acetato de vinilo con un contenido de acetato de vinilo de un 25 a un 35 %. Dicha capa superficial tiene una solubilidad de fármaco y propiedades de difusión excelentes, permitiendo las tasas deseadas de administración controlada de fármaco a una variedad de mamíferos hembra no humanos y varias indicaciones terapéuticas y zoo-técnicas durante un período de tiempo prolongado. En el resorte con forma helicoidal de acuerdo con la invención, el cuerpo nuclear comprende ventajosamente un copolímero de etileno-acetato de vinilo con un 2 a un 30 %, preferentemente un 5 a un 15 % y más preferentemente un 8 a un 11 % de contenido de acetato de vinilo. Se puede establecer el porcentaje de acetato de vinilo usando valoración potenciométrica, IR y RMN como se describe en varios libros de texto en esta materia en cuestión.

El resorte vaginal de la presente invención se puede fabricar por medio del proceso conocido de extrusión, tal como co-extrusión y extrusión de mezcla. Para obtener el material para la fibra medicada, el núcleo o la capa intermedia, se mezcla el fármaco con un copolímero de EVA. La etapa principal del proceso de mezcla es la extrusión de la mezcla. Posteriormente, se somete a co-extrusión la mezcla fármaco/copolímero de EVA (es decir, la capa intermedia que comprende un fármaco) con los materiales de núcleo y capa superficial para dar lugar a una fibra de tres capas. La fibra de tres capas obtenida de este modo se corta en piezas de longitud deseada y se monta cada pieza en un dispositivo con forma de resorte de cualquier manera conocida por parte de la persona experta en la presente materia. Posteriormente, se envasan los resortes, por ejemplo en un saco apropiado, después de haberlos esterilizado o desinfectado de manera opcional.

La persona experta en la técnica de extrusión no tendrá dificultad para encontrar las condiciones óptimas de proceso, tal como la determinación de la temperatura de extrusión, la velocidad de extrusión, y el hueco de aire, para preparar la fibra de tres capas que contiene el fármaco sobre la base de métodos y procedimientos conocidos en la materia y la descripción de los ejemplos proporcionados en la presente solicitud. Una temperatura apropiada para la extrusión de la mezcla de fármaco/copolímero de EVA se encuentra dentro del intervalo de 80 °C a 170 °C., por ejemplo de aproximadamente 105 °C. Temperaturas apropiadas para la co-extrusión de la fibra de tres capas se encuentran dentro del intervalo de 80 °C a 170 °C, por ejemplo de 105 °C a 130 °C.

Preferentemente, la temperatura de extrusión está por debajo de la temperatura de fusión del fármaco.

Esto es para evitar la fusión del fármaco durante la extrusión que tiene como consecuencia un fenómeno parecido a una cristalización retardada. Por tanto, para altnogest, preferentemente la temperatura de extrusión está por debajo de aproximadamente 118 °C.

El resorte vaginal de acuerdo con la presente invención se puede fabricar con cualquier tamaño práctico. El sistema puede tener una forma para la administración de un fármaco a la cavidad vaginal de un mamífero hembra no humano, en particular un animal de compañía o de granja tal como un caballo (yegua), puerco (cerda madre o cerda joven) o una cabeza de ganado (vaca o ternera).

En una realización de la invención "tal y como se administra" a yeguas, el resorte tiene un diámetro de fibra dentro del intervalo de aproximadamente 4,0 y 8,0 mm, preferentemente dentro del intervalo de 4,5 a 6,5 mm. En otra realización, el diámetro externo de los bucles está dentro del intervalo de aproximadamente 50 y 90 mm, preferentemente dentro del intervalo de 65 a 90 mm. En una realización, "tal como y como se administra" a puercos, el resorte tiene un diámetro de fibra dentro del intervalo de aproximadamente 4,0 y 7,0 mm, preferentemente dentro del intervalo de aproximadamente 4,5 y 6,5 mm. En una realización para cerdas jóvenes, el diámetro externo de los bucles está dentro del intervalo de aproximadamente 25 y 60 mm. En otra realización para cerdas madre, el diámetro externo de los bucles está dentro del intervalo de aproximadamente 35 y 70 mm.

Una realización preferida de la invención es para colocar en la vagina de yeguas, cerdas madre, cerdas jóvenes, vacas o terneras.

La presente invención proporciona un método para fabricar un sistema de administración de fármaco de la presente invención con un fármaco introducido en la capa intermedia, que comprende:

- 5 (i) producir un granulado de capa intermedia polimérica homogénea y medicada;
- (ii) someter a co-extrusión un granulado de núcleo y el granulado de capa intermedia con un granulado de capa superficial polimérica para formar el sistema de administración de fármaco de tres capas.
- 10 (iii) recoger la fibra sobre un carrete para generar una forma helicoidal y posteriormente cortar la fibra hasta obtener un resorte con forma helicoidal o enrollar un resorte por separado a partir de una fibra.

La producción del granulado de capa intermedia polimérica y homogénea medicada comprende:

- 15 a. moler el polímero;
- b. mezclar en forma de polvo seco el polímero molido con el fármaco a introducir en la capa intermedia;
- c. someter la mezcla de polvo resultante a extrusión de mezcla;
- d. cortar las hebras poliméricas medicadas resultantes para dar lugar a gránulos, obteniéndose de este modo un granulado de capa intermedia;
- 20 e. lubricar el granulado intermedio con un lubricante.

EJEMPLO 1: Preparación de resorte vaginal de tres capas y análisis de la tasas de liberación de fármaco in vitro

Se prepararon diez fibras de tres capas (A1-A2, B1-B7 y C1). Cada una de las fibras se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento.

25 *Granulado polimérico cargado con fármaco*

Se llevaron a cabo dos etapas posteriores de mezcla para mezclar altrenogest homogéneamente a través del polímero (acetato de etilen vinilo que contenía un 33 % de acetato de vinilo, EVA33). En la primera etapa, se llevó a cabo la mezcla en forma de polvo seco con fármaco y polvo polimérico. Se mezcló el fármaco con el polvo polimérico en un tambor de acero inoxidable usando un Rhönrad (principio tonel-aro) con una velocidad fija de rotación de aproximadamente 47 rpm durante 60 minutos. La primera etapa de mezcla en forma de polvo se llevó a cabo para mezclar el polímero y un fármaco para la capa intermedia (polvo polimérico y altrenogest). Posteriormente, se sometió a extrusión de mezcla de polvo homogeneizada usando un extrusor de mezcla de doble husillo en co-rotación de 25 mm (Berstoff ZE25) y se cortaron las hebras poliméricas medicadas resultantes para dar lugar a gránulos usando un granulador de Scheer. De acuerdo con este proceso se fabricó un granulado de capa intermedia por lotes. Tras el granulado, se lubricó este lote con estearato de magnesio con el fin de facilitar la siguiente etapa de procesado (co-extrusión). La composición del lote granulado que se usó para fabricar la fibra de tres capas, usando un proceso de co-extrusión, se describe en la Tabla 1 siguiente.

40

Tabla 1:

Material	Composición (%)
Altrenogest	40
EVA 33 °	59,9
Estearato de Magnesio	0,1
Total	100
° copolímero de EVA aplicado bajo el nombre comercial Ateva	

Co-extrusión de tres capas

45 Se usó un tri-co-extrusor de planta de Fourné Tricomponent Monofil Spinning (25/28/18 mm) para la tri-co-extrusión. Se conectaron los tres extrusores con un bloque de hilado de tres compartimientos (Fourné) con tres bombas de hilado separadas (para controlar el caudal volumétrico (flujo en masa fundida) de cada capa). Se combinaron los tres flujos en masa fundida en una hilera dando como resultado una fibra con tres capas. Se usó un capilar de 4,2 mm. Se sometieron a extrusión las fibras a temperaturas de extrusión de 95 °C (capa intermedia), 100 °C (capa superficial) y 130 °C (núcleo). Se ajustó el bloque de hilado a 105 °C.

50 Se ajustó la velocidad de hilado para obtener el diámetro de fibra deseado de 5,0 mm, y se obtuvo el espesor de capa deseado para la capa superficial y la capa intermedia por medio del ajuste de las bombas de hilado. Se produjeron cada uno de los lotes de fibras de tres capas (A1-A2 y B1-B7) usando la tasa de hilado apropiada y los ajustes de bomba de hilado. Tras aproximadamente 5 minutos de tri-co-extrusión de cada lote, se recogió la fibra de tres capas sobre un mandril de vidrio tubular de forma translacional y rotacional. De este modo, se obtuvo un resorte con forma helicoidal. Se midió el diámetro de fibra al comienzo, a la mitad y al final de la fabricación de cada lote, usando un micromedidor láser y se registró.

55

Se procesaron las fibras medicadas a una velocidad de extrusión de 0,6 m/min y se recogieron a velocidades rotacionales de 0,55 ml/min (lotes A y C1) o de 1,1 m/min (lotes B) (véase la Tabla 2).

Dimensiones de las fibras

5 Se determinaron directamente las dimensiones de las fibras (diámetro de fibra, espesor de la capa intermedia y espesor de la capa superficial) tras el procesamiento sobre resortes con forma helicoidal con 3 bucles. Se determinó el diámetro de la fibra por medio de un medidor de espesor láser (Zumbach). Se determinaron los espesores de capa intermedia y capa superficial usando un microscopio (Jena). Los resultados de los lotes medicados se muestran en la Tabla 2 junto con el contenido de altrenogest en las diferentes fibras.

10

Tabla 2: Dimensiones de fibras y contenido de altrenogest de fibras medicadas de 5,0 mm procesadas por medio de tri-co-extrusión a una velocidad de extrusión de 0,6 m/min.

Lote	Diámetro de fibra (mm)	Capa intermedia (µm)	Capa superficial (µm)	Polímero de capa superficial	Polímero de núcleo °	Contenido de altrenogest (mg/157 mm)	Diámetro externo (mm)	Número de bucles
A1	4,8	280	153	EVA 33	EVA 9	263	70	2
A2	5,0	132	120	EVA 33	EVA 9	139	70	2
B1	4,9	88	130	EVA 33	EVA 9	89	40	3
B2	5,0	113	131	EVA 33	EVA 9	125	40	2
B3	5,0	164	86	EVA 33	EVA 9	173	40	3
B4	5,0	227	91	EVA 33	EVA 9	239	40	2
B5	5,0	120	189	EVA 33	EVA 9	110	40	2
B6	5,0	137	134	EVA 18	EVA 9	124	40	2
B7	5,0	122	183	EVA 28	EVA 9	171	40	2
C1	5,0	993	97	EVA 18	EVA 9	784	85	3
D1	6,0	100	130	EVA 28	EVA 9	0	40	2
D2	6,0	100	80	EVA 33	EVA 9	0	40	2
D3	6,0	150	130	EVA 28	EVA 9	0	55	2
D4	6,0	150	80	EVA 33	EVA 9	0	55	2
D5	6,0	130	80	EVA 33	EVA 9	0	64	2

° calidades de copolímero de EVA aplicado bajo el nombre comercial de Ateva

15

Se llevó a cabo la liberación in-vitro de altrenogest en laurilsulfato de sodio de un 0,9 % (SLS) con fibras de aproximadamente 15 cm de longitud. Se recogieron las fibras cada día durante el período de tiempo predeterminado y se analizaron. Posteriormente, se extrapolaron las tasas de liberación obtenidas con el fin de evaluar la liberación esperada de los resortes completos.

20

Los resultados para la liberación in vitro de altrenogest a partir de varios lotes de resortes vaginales (Tabla 2) se muestran en las Tablas 3a, b, c y d. Se calculan las tasas de liberación a partir de seis muestras de cada tipo de resorte con forma helicoidal sometido a ensayo. Los valores se presentan como media de los seis resortes.

25

La magnitud de la liberación masiva en el día 1, las cantidades liberadas en el día 7, 10, 14 y 30 y la liberación media de altrenogest durante los días primero, 7, 10, 14 y 30 días se muestran en las Tablas 3a, b, c y d.

Tabla 3a: liberación in vitro de resortes vaginales que comprenden altrenogest

Lote	Día 1 (mg)	Día medio (1-30) (mg/d)	Día 30 (mg)	Longitud de fibra (mm)
A1	65,8	21,0	13,2	470

Tabla 3b: liberación in vitro de resortes vaginales que comprenden altrenogest

Lote	Día 1 (mg)	Día medio (1-14) (mg/d)	Día 14 (mg)	Longitud de fibra (mm)
B3	68,5	23,3	9,8	378

30

Tabla 3c: liberación in vitro de resortes vaginales que comprenden altrenogest

Lote	Día 1 (mg)	Día medio (1-10) (mg/d)	Día 10 (mg)	Longitud de fibra (mm)
A2	64,2	28,3	15,7	470
B4	45,7	17,0	10,6	252
B5	27,7	12,8	10,4	252

Lote	Día 1 (mg)	Día medio (1-10) (mg/d)	Día 10 (mg)	Longitud de fibra (mm)
B6	10,9	5,6	4,4	252
B7	22,0	11,1	7,6	252

Tabla 3d: liberación in vitro de resortes vaginales que comprenden altrenogest

Lote	Día 1 (mg)	Día medio (1-7) (mg/d)	Día 7 (mg)	Longitud de fibra (mm)
B1	51,7	23,3	10,8	378
B2	34,1	16,8	10,6	252

5 Los resultados (Tablas 3a, b, c y d) muestran que por medio de la aplicación de los parámetros tales como diámetro de fibra, espesor de capa intermedia y de capa superficial, tipo de polímero aplicado y contenido de fármaco, se obtuvo un amplio espectro de características de liberación.

EJEMPLO 2: Eficacia de los resortes con forma helicoidal de tres capas en la administración de altrenogest

10 La cantidad total de fármaco liberado por el sistema de administración al final del período de tiempo de tratamiento en porcentaje de la carga inicial de fármaco se expresa como eficacia. Una elevada eficacia es ventajosa no solo desde el punto de vista de rentabilidad sino también desde el punto de vista ecológico, ya que supone un residuo menor de fármaco activo en el dispositivo tras el uso. En el resorte de tres capas, los espesores de capa superficial y capa intermedia así como también el material de capa superficial permiten ajustar la tasa de liberación resultante y de este modo, la eficacia de los resortes para cada aplicación particular. En particular, es posible producir sistemas para los cuales el último día de uso se corresponde con el tiempo en el que se hace evidente una disminución pronunciada de la tasa de liberación y, de este modo, se produce un agotamiento casi completo de la capa intermedia.

20 Se calcula la eficacia de altrenogest a partir del contenido restante de altrenogest tras el uso in vivo a partir de las realizaciones A1, A2, B1, B3 y B5 (Composición: Tabla 2). La eficacia es al menos el porcentaje como viene indicado en la Tabla 4.

25 Tabla 4: Eficacia (%) de resortes con forma helicoidal (Composición: Tabla 2)

Lote	Eficacia (al menos) de resorte de altrenogest (%)	Capa superficial ° (µm)	Polímero de capa superficial °	Contenido de altrenogest (mg/157 mm)
A1 (yeguas)	73 (30 días)*	153	EVA 33	263
A2 (yeguas)	62 (10 días)*	120	EVA 33	139
B1 (cerdas madre)	72 (7 días)*	130	EVA 33	89
B3 (cerdas jóvenes)	72 (14 días)*	86	EVA 33	173
B5	72**	189	EVA 33	110

° calidades de copolímero de EVA aplicadas bajo el nombre comercial de Ateva

* duración del tratamiento

** calculado a partir de los resultados in vitro

30 Se mejora la eficacia obtenida con los presentes resortes en comparación con la eficacia de un 60 % observada con PRID® descrito en el documento US 3.892.238. También es mayor que la eficacia de liberación reivindicada para los insertos de CIDR® (un 62 % de la carga de fármaco original) (M.J. Rathbone, J. Control. Rel. 85 (2003) 105-115). Los resortes de acuerdo con la invención muestran una elevada eficacia en la administración del fármaco.

35 También se determinó la eficacia clínica de algunas de las realizaciones descritas por medio de evaluación de la retención, tolerancia local y eficacia clínica (es decir, sincronización de celo una vez que se ha retirado el resorte) de los resortes vaginales in vivo. Los resultados se presentan en la Tabla 5. La composición de los lotes A2, B1, B3 y C1 se puede encontrar en la Tabla 2.

Tabla 5: Evaluación clínica de los resortes vaginales

Lote	Retención in situ (% de días/animal)	Descarga vaginal	Sincronización de celo (% de animales)
A2 (yeguas) (n= 4)	100 (10 días*)	Ninguna	100
B1 (cerdas madre) (n= 7)	100 (7 días*)	No significativa (día 0,3 a 1,7)	100

Lote	Retención in situ (% de días/animal)	Descarga vaginal	Sincronización de celo (% de animales)
B3 (cerdas jóvenes) (n= 12)	85 (14 días*)	No significativa (día 0,3 a 1,7)	100
C1 (yeguas) (n= 4)	100 (120 días*)	Ninguna	No aplicable**
* duración del tratamiento			
** la indicación clínica durante 120 días es la supresión del celo			

EJEMPLO 3: Tasas de retención y tolerancia de resortes vaginales en yeguas

5 Se insertaron resortes con forma helicoidal de acuerdo con la presente invención de manera profunda alrededor del cuello uterino de la vagina de yeguas. El sistema se pudo insertar fácilmente en la cavidad vaginal. Se evaluó la presencia de descargas vaginales e irritación en 8 yeguas tratadas bien durante 10 ó durante 30 días con resortes con forma de helicoidal cargados con altrenogest de tres capas de los lotes A1 y A2 (Tabla 5).

10 **Tabla 6:** Resortes con forma helicoidal fabricados a partir de fibras de tres capas que comprenden altrenogest en la capa intermedia (usados en yeguas)

Lote	Diámetro de fibra (mm)	Diámetro externo de bucle (mm)	Número de bucles	Capa intermedia (µm)	Capa superficial (µm)	Polímero de capa superficial	Contenido de altrenogest (mg/157 mm)
A1	4,8	70	2	280	153	EVA 33	263
A2	5,0	70	2	132	120	EVA 33	139
° calidades de copolímero de EVA aplicado bajo el nombre comercial Ateva.							

15 Todos los dispositivos quedaron retenidos toda la duración diana. Como consecuencia de ello, la tasa de retención en el período de tratamiento fue de un 100% con ambos tipos de dispositivos. Durante todo el tratamiento, se observó que los resortes se movían progresivamente hacia atrás. La tolerancia local fue muy buena. No se detectó episodio adverso o descarga vaginal alguna.

EJEMPLO 4: Tasas de retención y tolerancia de los resortes vaginales en cerdas jóvenes

20 Se insertaron de forma profunda resortes con forma helicoidal de acuerdo con la presente invención alrededor del cuello uterino de la vagina de puercos. Se evaluaron las descargas vaginales y la irritación en 12 cerdas jóvenes tratadas durante 7 ó 14 días con los resortes con forma helicoidal cargados con altrenogest de tres capas de los lotes B1 a B4 (Tabla 7).

25 **Tabla 7:** Resortes con forma helicoidal fabricados a partir de fibras de tres capas que comprenden altrenogest en la capa intermedia (usados en puercos)

Lote	Diámetro de fibra (mm)	Diámetro externo de bucle (mm)	Número de bucles	Capa intermedia (µm)	Capa superficial (µm)	Polímero de capa superficial °	Contenido de altrenogest (mg/157 mm)
B1	4,9	40	3	88	130	EVA 33	89
B2	5,0	40	2	113	131	EVA 33	125
B3	5,0	40	3	164	86	EVA 33	173
B4	5,0	40	2	227	91	EVA 33	239
° calidades de copolímero de EVA aplicado bajo el nombre comercial Ateva.							

30 Se usaron los resortes B3 y B4 durante estudios de 14 días, y quedaron retenidos durante 12+/-3 y 14 +/- 1 días respectivamente. Sus tasas de retención respectivas a los 14 días fueron un 67 y un 83 %. Todas las cerdas jóvenes que retuvieron sus dispositivos durante 14 días mostraron un celo sincronizado 5 días después de la retirada del resorte.

35 Los resortes B1 y B2 quedaron retenidos durante 7 días en un 100 % de las cerdas jóvenes. Independientemente de la duración del tratamiento, las descargas vaginales no resultaron comunes, y cuando se detectaron siempre fueron de corta duración.

EJEMPLO 5: Correlación entre la tasa de liberación in vivo e in vitro entre sistemas de resortes de tres capas cargados con un 40 % en peso/peso de altrenogest

Se prepararon seis lotes (realizaciones A1, A2, B1, B2, B3 y B4) medicados con altrenogest por medio de tri-co-extrusión. Se usaron los resortes de tres capas obtenidos para un estudio farmaco-cinético en yeguas y puercos. La composición de los lotes se ilustra en la Tabla 10 siguiente. Todos los lotes tuvieron un núcleo de Ateva 1070 (EVA 9).

Tabla 10: Resortes con forma helicoidal fabricados a partir de fibras de tres capas que comprenden altrenogest en la capa intermedia para un estudio in vivo en yeguas y puercos.

Lote	Contenido inicial de altrenogest (mg/unidad)	Capa intermedia (µm)	Longitud de fibra (mm)	Capa superficial (µm)	Polímero de capa superficial °	Polímero de núcleo °	Diámetro externo de bucle (mm)	Número de bucles
A1	788	280	470	153	EVA 33	EVA 9	70	2
A2	418	132	470	120	EVA 33	EVA 9	70	2
B1	214	88	378	130	EVA 33	EVA 9	40	3
B2	201	113	252	131	EVA 33	EVA 9	40	2
B3	402	164	378	86	EVA 33	EVA 9	40	3
B4	384	227	252	91	EVA 33	EVA 9	40	2

° calidades de copolímero de EVA aplicado bajo el nombre comercial Ateva.

Se analizó la liberación in vitro de altrenogest (n= 6) para cada uno de los resortes medicados durante un período de tiempo igual a su duración de uso in vivo y se calculó la tasa de liberación media in vitro (mg/día).

Se insertaron resortes medicados en yeguas (n=4) y cerdas jóvenes (n=6) durante los períodos de tiempo especificados. Tras la recuperación, se determinó el contenido residual de altrenogest y se calculó la tasa de liberación in vivo (mg/día). La correlación (en %) entre la liberación in vivo e in vitro procede de la relación entre la tasa de liberación media in vitro y la tasa de liberación media in vivo.

Los resultados quedan reflejados en la Tabla 11.

Tabla 11: Comparación de los resultados obtenidos con resortes de tres capas usados en los experimentos in vitro e in vivo.

Lote/Animal	Tiempo in situ (días)	Contenido residual de altrenogest tras la recuperación (mg/unidad)	Tasa de liberación media in vivo (mg/d)	Tasa de liberación media in vitro (mg/d)	Correlación in vivo/in vitro (%)
A1 (yeguas)	30	213	19,1	21,1	90
A2 (yeguas)	10	157	26,1	28,3	90
B1 (cerdas jóvenes)	7	60	22,0	23,3	94
B2 (cerdas jóvenes)	7	88	16,1	16,8	96
B3 (cerdas jóvenes)	14	114	20,5	21,9	90
B4 (cerdas jóvenes)	14	181	14,5	15,3*	95

* se siguió la liberación in vitro experimentalmente durante los primeros 10 días. Se extrapolaron los valores para los 4 días sucesivos.

En todos los casos, se encontró una correlación de aproximadamente un 90 % entre los datos calculados a partir de los resortes usados para el tratamiento de animales y los datos obtenidos in vitro.

EJEMPLO 6: Facilidad de retirada de los resortes en cerdas jóvenes

Se insertaron resortes con forma helicoidal de acuerdo con la presente invención (Tabla 2; lotes D1 a D4) cerca del cuello uterino de cerdas jóvenes (n=10 por lote de resorte). Se retiraron los resortes 14 días después de la inserción.

Se evaluó la facilidad de retirada en todas las cerdas jóvenes por medio del porcentaje de resortes retirados en 60 segundos (Tabla 12).

Tabla 12: Porcentaje de resortes retirados en 60 segundos

Lote	Porcentaje retirado
D1	20
D2	70
D3	90
D4	80

5

EJEMPLO 7: Tasas de retención de resortes vaginales en cerdas madre

Se insertaron resortes con forma helicoidal de acuerdo con la presente invención cerca del cuello uterino de cerdas madre (n=10 por lote de resorte). Se evaluó la tasa de retención de los resortes de los lotes D4 y D5 7 días después de la inserción.

10

Tabla 13: Resortes con forma helicoidal fabricados a partir de fibras de tres capas que comprenden altrenogest en la capa intermedia (usados en cerdas madre)

Lote	Diámetro de fibra (mm)	Diámetro externo de bucle (mm)	Número de bucles	Capa intermedia (µm)	Capa superficial (µm)	Polímero de capa superficial	Contenido de altrenogest (mg/157 mm)
D4	6,0	55	2	150	80	EVA 33	0
D5	6,0	64	2	130	80	EVA 33	0

° calidades de copolímero de EVA aplicado bajo el nombre comercial Ateva.

15

La tasa de retención de ambos lotes D4 y D5 fue de un 100 %.

EJEMPLO 8: Uso a largo plazo de resortes vaginales en yeguas

Se insertaron resortes con forma helicoidal de acuerdo con la presente invención de forma profunda alrededor del cuello uterino de la vagina en yeguas. Se pudo insertar fácilmente el sistema en la cavidad vaginal. Se evaluó la presencia de descargas vaginales e irritación en 8 yeguas tratadas durante 120 días con resortes con forma helicoidal cargados con altrenogest de tres capas de los lotes E1 y E2 (Tabla 14).

20

25 Tabla 14: Resortes con forma helicoidal formados por fibras de tres capas que comprenden altrenogest en la capa intermedia (usados en yeguas)

Lote	Diámetro de fibra (mm)	Diámetro externo de bucle (mm)	Número de bucles	Capa intermedia (µm)	Capa superficial (µm)	Polímero de capa superficial*	Contenido de altrenogest (mg/157 mm)
E1	6	75	3	993	97	EVA 18	784
E2	6	75	5	491	174	EVA 18	430

° calidades de copolímero de EVA aplicado bajo el nombre comercial Ateva.

30

Todos los dispositivos quedaron retenidos a lo largo de la duración diana de 120 días. Como consecuencia de ello, la tasa de retención en el período de tratamiento fue de un 100 % con ambos tipos de dispositivos. Durante todo el tratamiento, se observó que los resortes se movían progresivamente hacia atrás. La tolerancia local fue muy buena. No se detectó ningún episodio adverso ni descarga vaginal. La tasa de liberación observada fue en su mayoría plana para todo el período de tiempo de tratamiento (Tabla 15).

ES 2 425 842 T3

Tabla 15: Tasa de liberación de resortes con forma helicoidal formados por fibras de tres capas que comprenden altrenogest en la capa intermedia (usados en yeguas)

Lote	Masiva día 1 (mg/resorte)	Liberación media (día 3-60) (mg/día/resorte)	Liberación media (día 61- 120) (mg/día/resorte)	Liberación media (día 2- 120) (mg/día/resorte)	Liberación día 120 (mg/resorte)
E1	35,8	11,5	9,3	11,7	8,1
E2	39,8	14,1	12,5	14,5	11,4

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema veterinario medicado con forma helicoidal apropiado para la administración de un fármaco a la cavidad vaginal de un mamífero hembra no humano, **caracterizado por que**
- el sistema comprende una fibra polimérica de tres capas que comprende un núcleo polimérico, una capa intermedia polimérica que contiene fármaco que cubre el núcleo y una capa superficial polimérica que cubre la capa intermedia,
 - el sistema comprende un número de bucles dentro del intervalo de más de 1 a 10,
 - la dimensión externa del sistema cuando se inserta en el interior de dicha cavidad sustancialmente coincide con la dimensión interna del punto del cuello uterino de dicha cavidad, y
 - el material polimérico de dicho núcleo polimérico, dicha capa intermedia polimérica y dicha capa superficial polimérica comprenden un copolímero de etileno-acetato de vinilo.
- 10 2. Un sistema de administración de fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el sistema comprende un número de bucles en el intervalo de 1,5 a 5.
- 15 3. Un sistema de administración de fármaco de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** el sistema con forma helicoidal se puede obtener por medio de extrusión o por medio de co-extrusión.
- 20 4. Un sistema de administración de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** el fármaco tiene una solubilidad a 37 °C en una matriz de acetato de polietileno vinilo, que contiene un 28 % de acetato de vinilo en peso más que un 0,03%.
- 25 5. Un sistema de administración de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** el fármaco tiene un peso molecular de menos de 900 Dalton.
- 30 6. Un sistema de administración de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** se usan copolímeros de etileno-acetato de vinilo que tienen un contenido de acetato de vinilo de un 6 % a un 40 %.
- 35 7. Un sistema de administración de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** el sistema tiene una eficacia de fármaco administrado de al menos un 60 %.
- 40 8. Un sistema de administración de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el fármaco es un esteroide.
- 45 9. Un sistema de administración de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** el fármaco es altrenogest.
- 50 10. Un método no terapéutico para controlar la función reproductora en un mamífero hembra no humano que comprende las etapas de
- (i) colocar el sistema de administración de fármaco de la reivindicación 9 dentro del tracto vaginal y
 - (ii) retener el sistema dentro del tracto vaginal durante al menos aproximadamente 7 días.
- 55 11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10 para suprimir el celo en un mamífero hembra no humano.
- 60 12. Un método no terapéutico para optimizar el rendimiento reproductor en un mamífero hembra no humano que comprende las etapas de
- (i) colocar el sistema de administración de fármaco de la reivindicación 9 dentro del tracto vaginal y
 - (ii) retener el sistema dentro del tracto vaginal durante al menos aproximadamente 7 días.
- 65 13. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el mamífero es un animal de compañía o un animal de granja.
14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el animal de granja es un caballo, un puerco o una cabeza de ganado.
15. Un método de fabricación de un sistema de administración de fármaco de tres capas de la reivindicación 1 con un fármaco incorporado en la capa intermedia que comprende:
- (i) producir un granulado de capa intermedia polimérica homogénea y medicada;
 - (ii) someter a co-extrusión un granulado de núcleo polimérico y el granulado de capa intermedia con un granulado de capa superficial polimérica para formar un sistema de administración de fármaco de tres capas.

(iii) recoger la fibra sobre un carrete para generar una forma helicoidal y posteriormente cortar la fibra hasta obtener un resorte con forma helicoidal o enrollar un resorte por separado a partir de una fibra.

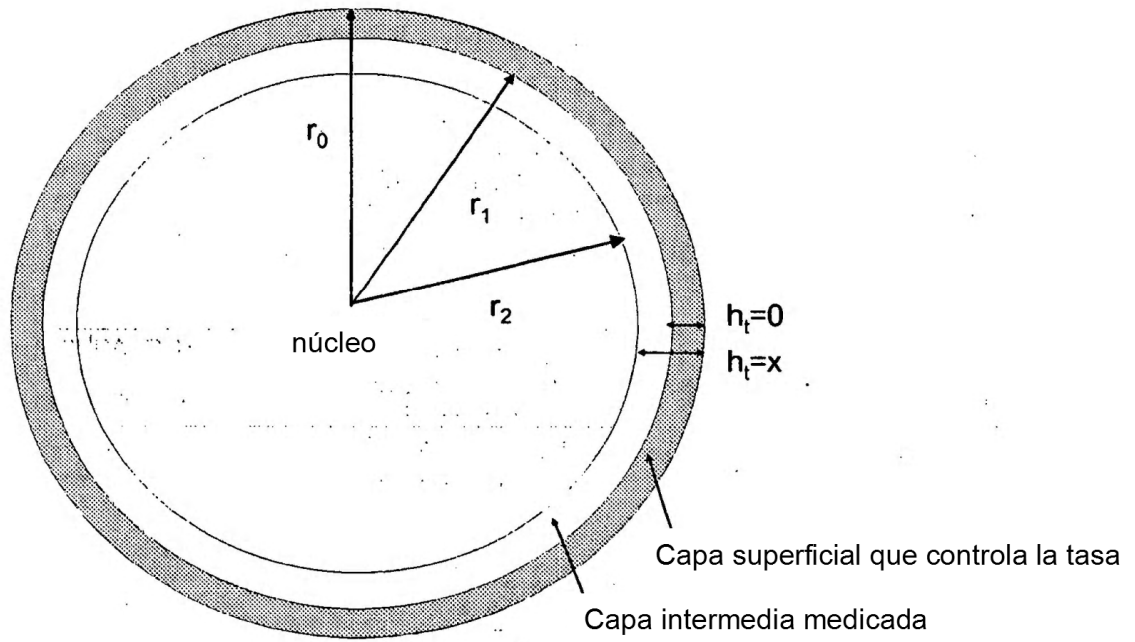
16. Un método de acuerdo con la reivindicación 15 en el que la etapa (i) comprende:

5

- (a) moler el polímero;
- (b) mezclar en forma de polvo seco el polímero molido con los fármacos a introducir en la capa intermedia;
- (c) someter la mezcla de polvo resultante a extrusión de mezcla;
- (d) cortar las hebras de poliméricas medicadas resultantes para dar lugar a gránulos, obteniéndose de este modo un granulado de capa intermedia;
- (fe) lubricar el granulado intermedio con un lubricante;

10

Figura 1: Presentación de corte transversal de un sistema de administración de fármaco de tres capas



**Figura 2: Vista lateral de un resorte vaginal de acuerdo con la presente invención
(D= diámetro externo de los bucles y b = diámetro de la fibra (r_o))**

