

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 391**

51 Int. Cl.:

A61L 31/12 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)
A61L 15/64 (2006.01)
A61F 2/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2004** **E 04811105 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013** **EP 1786356**

54 Título: **Compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible para suministro controlado de fármaco**

30 Prioridad:

08.09.2004 US 935808

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

16.12.2013

73 Titular/es:

POLY-MED, INC. (100.0%)
6309 HIGHWAY 187
ANDERSON, SC 29625, US

72 Inventor/es:

SHALABY, SHALABY W.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 434 391 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

Compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible para suministro controlado de fármaco

Campo de la invención

5 Esta invención trata de sistemas de compuesto de fibra reforzada que comprenden una fibra absorbible y una matriz parcialmente o esencialmente no absorbible para uso en liberación controlada de uno o más agentes(s) bioactivo(s) en el sitio biológico deseado, que puede implicar implantación intravaginal, transcutánea, intraperitoneal, y subcutánea de tales sistemas. Para la última se diseñan dos rutas de administración, el sistema de liberación controlada se diseña para ser recuperable al retirar el extremo no migrante colocado subcutáneamente. Los sistemas de compuesto pueden ser lineales o circulares y se diseñan así con el fin de modular el perfil de liberación del (los) agente(s) bioactivo(s) así como también las propiedades mecánicas, en parte, a través de la degradación controlada de la fibra reforzada absorbible y cualquier otro componente absorbible que puede estar presente en la matriz.

Antecedentes de la invención

15 Una solicitud anterior del mismo inventor había tratado con un anillo de compuesto de fibra reforzada para la liberación controlada de por lo menos un agente bioactivo incorporado en una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaces de suministrar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener el anillo en una cavidad del cuerpo durante un periodo de tiempo deseado. Tal sistema de anillo se puede utilizar para el suministro intravaginal, intraperitoneal, y subcutáneo de por lo menos un agente bioactivo, que incluye aquellos utilizados como anticonceptivo orales.

20 La solicitud Estadounidense No. 60/482,898 describe un dispositivo de liberación de fármaco controlado que comprende un sistema de anillo de compuesto de fibra reforzada parcial o completamente absorbible, que comprende una matriz absorbible o no absorbible, una construcción fibrosa de refuerzo absorbible y un recubrimiento absorbible para suministrar tres modos para controlar la liberación de los agentes bioactivos y un módulo para modular la propiedad mecánica del anillo en una cavidad del cuerpo durante el uso funcional del dispositivo para los sistemas de anillo parcialmente absorbibles, la liberación del fármaco es inicialmente dependiente de la tasa de difusión del fármaco a través de la matriz y del recubrimiento absorbible. En la medida en que el último se degrada durante el tiempo, la difusión a través de la matriz prevalece. Mientras tanto, en la medida en que la construcción de refuerzo con fibra absorbible sufre la degradación durante el tiempo, la resistencia mecánica del anillo de compuesto disminuye para suministrar el perfil de retención con la resistencia mecánica deseada. Para un sistema de anillo de compuesto completamente absorbible, la degradación de la matriz ofrece un modo adicional de controlar el perfil de liberación comparado con la contraparte parcialmente absorbible. En efecto, la invención de solicitud Estadounidense No. 60/482,898 trata con un sistema de anillo de compuesto de fibra reforzada para liberación controlada de por lo menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con una construcción fibrosa absorbible/biodegradable capaz de suministrar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad del cuerpo durante el periodo de tiempo deseado, y en donde las fibras reforzadas absorbible/ biodegradable se hacen principalmente de uno o más monómero(s) cíclico(s) que incluyen glicolida, l-lactida, ε-caprolactona, p-dioxanona, y carbonato de trimetileno.

40 Para el sistema de suministro de fármaco controlado con anillo de compuesto parcialmente absorbible/biodegradable de la solicitud Estadounidense No. 60/482,898, el anillo de compuesto de fibra reforzada trata con la liberación controlada de por lo menos un agente bioactivo y comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de suministrar las propiedades mecánicas para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad del cuerpo durante el periodo de tiempo deseado, en donde las fibras reforzadas son absorbibles/biodegradables y la matriz es no absorbible/no biodegradable, en donde la matriz no absorbible que comprende un polímero de metacrilato derivado de por lo menos un monómero de alquil metacrilato, y en donde el polímero de metacrilato se deriva de uno o más monómero(s) de alquil metacrilato y N-vinil pirrolidona. Alternativamente, la matriz puede comprender un ciclodextrina o derivado de ciclodextrina.

Obviamente, el sistema de suministro de fármaco controlado con anillo de compuesto parcialmente absorbible/biodegradable de la solicitud Estadounidense No. 60/482,898 no maneja completamente el uso de matrices seguras tales como siliconas y poliéter uretanos, que son citados en la técnica anterior como portadores de muchos agentes bioactivos. De acuerdo con esto, esta invención se dirige al uso de uretano de poliéter no absorbible/bioestable o polisiloxanos como el componente de matriz primario del sistema de anillo de compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible/ biodegradable que comprende un modificador de la solubilidad del fármaco para el suministro controlado de muchos agentes bioactivos que incluyen aquellos citados en la solicitud Estadounidense No. 60/482,898.

Resumen de la invención

La presente invención trata, en general, con sistemas de compuesto de fibra reforzada que comprende una fibra absorbible y una matriz parcialmente o esencialmente no absorbible para uso en la liberación controlada de uno o más agente(s) bioactivo(s) en el sitio biológico deseado, que puede implicar implantación intravaginal, transcutánea, intraperitoneal, y subcutánea de dichos sistemas. Para la última se diseñan dos rutas de administración, el sistema de liberación controlada parase recuperable al retirar el extremo no migrante colocado subcutáneamente. Los sistemas de compuesto pueden ser lineales o circulares y son así diseñados con el fin de modular el perfil de liberación del (los) agente(s) bioactivo(s) así como también las propiedades mecánicas, en parte, a través de la degradación controlada de la fibra reforzada absorbible y cualquier otro componente absorbible que puede estar presente en la matriz.

Esta invención se dirige a un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible para el suministro controlado de por lo menos un agente bioactivo que comprende una construcción de fibra absorbible capaz de suministrar propiedades mecánicas dependientes del tiempo de una matriz copolimérica elastomérica bioestable que contiene un polímero de intercambio de ión de micropartícula absorbible para modular la liberación de dicho agente bioactivo durante el periodo de tiempo deseado en un sitio biológico específico, en donde (1) las fibras reforzadas absorbibles se forman de por lo menos un monómero cíclico seleccionado del grupo que consiste de glicolida, l-lactida, ϵ -caprolactona, p-dioxanona, carbonato de trimetileno, y una morfolina-2,5-diona; y (2) la matriz bioestable se hace de un elastómero de poliéter uretano o un elastómero de silicona, tal como copolímero de polisiloxano, que comprende secuencias de dimetil siloxano, que se pueden hacer de por lo menos uno de la familia de elastómeros de silicona de Silastic®. Se prefiere que los elastómeros de silicona contengan sílice en micropartículas homogéneamente dispersadas para modular su módulo.

Un aspecto clave de esta invención trata con un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible para el suministro controlado de por lo menos un agente bioactivo que comprende una construcción de fibra absorbible capaz de suministrar propiedades mecánicas dependientes del tiempo de una matriz copolimérica elastomérica bioestable que contiene un polímero de intercambio de ión con micropartícula absorbible para modular la liberación de dicho agente bioactivo durante el periodo de tiempo deseado en un sitio biológico específico, en donde el intercambiador de ión de micropartícula absorbible es un poliéster que lleva carboxilo con base en por lo menos un monómero cíclico seleccionado del grupo que consiste de glicolida, l-lactida, y una morfolina-2,5-diona y dicho compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible en la forma de un anillo intravaginal y el sitio biológico es la vagina, en donde las fibras reforzadas están en la forma de una construcción circularmente configurada, con aros laterales sobresalientes, de hilaza de multifilamento o monofilamento y en donde la matriz comprende un polímero absorbible/ biodegradable que comprende enlaces de éster, y se forma un polímero padre de por lo menos un monómero cíclico seleccionado del grupo que consiste de glicolida, l-lactida, ϵ -caprolactona, p-dioxanona, carbonato de trimetileno, y una morfolina-2,5-diona.

Un aspecto específico de esta invención trata con un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible para el suministro controlado de por lo menos un agente bioactivo que comprende una construcción de fibra absorbible capaz de suministrar propiedades mecánicas dependientes del tiempo de una matriz copolimérica elastomérica bioestable que contiene un polímero de intercambio de ión con micropartícula absorbible para modular la liberación de dicho agente bioactivo durante el periodo de tiempo deseado en un sitio biológico específico donde (1) la matriz bioestable es un elastómero de silicona, tal como un polisiloxano copolimérico, que comprende secuencias de dimetil siloxano; y (2) el intercambiador de ión de micropartícula absorbible es un poliéster que lleva carboxilo con base en por lo menos un monómero cíclico del grupo que consiste de glicolida, l-lactida, y una morfolina-2,5-diona. Se prefiere que el anillo de compuesto de fibra reforzada comprende un recubrimiento polimérico externo absorbible para modular la liberación de por lo menos un agente bioactivo.

También se prefiere que el anillo de compuesto comprenda (1) por lo menos un agente bioactivo comprende un agente anticonceptivo oral seleccionado del grupo que consiste de agentes espermioestáticos, agentes espermicidas, agentes hormonales, agentes no esteroides, modificadores de viscosidad capaces de incrementar la viscosidad de la mucosa de la vagina; (2) por lo menos un agente bioactivo que tiene propiedades anticonceptivas, que pueden ser una combinación de ácido ascórbico y gluconato de hierro o un compuesto no esteroide, tal como tanapraget, que se evalúa clínicamente como un anticonceptivo oral con pocos efectos colaterales en comparación con hormonas administradas oralmente (Chemical & Engineering News, Agosto 30, 2004, p. 8); (3) por lo menos un agente bioactivo que tiene propiedades de inducción al parto; (4) por lo menos un agente bioactivo que es para la prevención intravaginal y transvaginal o tratamiento de una infección seleccionada de infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, infecciones víricas y infecciones parasíticas; (5) por lo menos un agente bioactivo es decir para el tratamiento de cáncer cervical o de ovario; (6) por lo menos un agente bioactivo que se selecciona del grupo que consiste de fármacos antifertilidad, testosterona, precursores de testosterona, agentes espermicidas, inmovilizadores del esperma, y bisfosfonato; (7) un agente bioactivo que se selecciona del grupo que consiste de agentes

antiprogéstínicos, agentes anestésicos, agentes analgésicos, agentes antiinflamatorios, agentes antimicrobianos, agentes antivíricos, y agentes antisicóticos; y/o (8) por lo menos un agente bioactivo que se selecciona del grupo que consiste de anticuerpos monoclonales, vacunas inmunomoduladoras recombinantes, y factores de crecimiento hematopoyéticos.

- 5 Un aspecto preferido de esta invención trata con un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible para el suministro controlado de por lo menos un agente bioactivo que comprende una construcción de fibra absorbible capaz de suministrar propiedades mecánicas dependientes del tiempo de una matriz copolimérica elastomérica bioestable que contiene un polímero de intercambio de ión con micropartícula absorbible para modular la liberación de dicho agente bioactivo durante el periodo de tiempo deseado en un sitio biológico específico, en donde el
10 compuesto de fibra reforzada es un anillo intravaginal que comprende un recubrimiento bioadhesivo, y la matriz puede ser microporosa o capaz de ser microporosa durante el uso final.

- Otro aspecto específico de esta invención trata con un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible para el suministro controlado de por lo menos un agente bioactivo que comprende una construcción de fibra absorbible capaz de suministrar propiedades mecánicas dependientes del tiempo de una matriz copolimérica elastomérica bioestable que contiene un polímero de intercambio de ión de micropartícula absorbible para modular la liberación de dicho agente bioactivo durante el periodo de tiempo deseado en un sitio biológico específico en donde dicho compuesto está en la forma de un filamento que tiene una cabeza prácticamente esférica para la recuperación hacia afuera del sitio biológico, en donde el sitio biológico es (1) una cavidad peritoneal humana estando la cabeza colocada subcutáneamente; (2) un escroto humano o glándula de la próstata estando la cabeza colocada subcutáneamente; o (3) el aro de la oreja de un animal o humano, permaneciendo la cabeza ex vivo.
15
20

- Esta invención también trata con un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible para el suministro controlado de por lo menos un agente bioactivo que comprende una construcción de fibra absorbible capaz de suministrar propiedades mecánicas dependientes del tiempo de una matriz copolimérica elastomérica bioestable que contiene un polímero de intercambio de ión de micropartícula absorbible para modular la liberación de dicho agente bioactivo durante el periodo de tiempo deseado en un sitio biológico específico en donde dicho compuesto está en la forma de una hebra similar a sutura para ser hilada a través de un sitio biológico, en donde el sitio biológico es (1) una piel o músculo de animal con los terminales de filamento similar a sutura anudados en los puntos de entrada y salida de la piel para fácil retiro después del periodo de tiempo requerido, o (2) una piel o músculo humano con los terminales del filamento similar a sutura anudados en los puntos de entrada y salida de la piel para fácil retiro después del periodo de tiempo requerido.
25
30

Descripción Detallada de las Realizaciones preferidas

- Esta invención trata con un dispositivo de suministro de fármaco controlado que comprende un sistema de fibra reforzada, parcialmente absorbible que comprende una matriz elastomérica no absorbible, una construcción fibrosa absorbible para modular la elasticidad del dispositivo y el módulo con el tiempo durante el uso final, un intercambiador polimérico de micropartícula absorbible para modular la solubilidad del fármaco a través de interacción iónica y/o creación de microporosidades en la matriz, y preferiblemente un relleno inorgánico de micropartícula absorbible homogéneamente disperso en la matriz elastomérica para aumentar su módulo y preferiblemente, una superficie absorbible recubierta para modular la liberación de la difusión del fármaco por fuera de la matriz. En efecto, el dispositivo así diseñado para permitir modular el módulo inicial y en uso y la elasticidad del dispositivo al incorporar (1) un relleno inorgánico de micropartícula inerte para controlar el módulo; (2) un intercambiador de ión de micropartícula absorbible para controlar el módulo inicial, y el módulo en uso en donde el intercambiador de ión se absorbe/disuelve con o sin conjugación iónica con bioagentes activos; y (3) una construcción fibrosa absorbible para controlar la elasticidad y el módulo inicial y modular ambas propiedades en la medida en que este se absorbe durante el uso final. Adicionalmente, el dispositivo de suministro de fármaco controlado parcialmente absorbible se diseña así para (1) permitir la incorporación de un aditivo colorante seguro, tal como un tinte dispersado, para ser dicho dispositivo, más reconocible; (2) un intercambiador de ión de micropartícula absorbible que es capaz de interactuar con los agentes(s) bioactivo(s) para incrementar o disminuir su solubilidad la cual afectará, a su vez, su perfil de liberación; y (3) permitir la incorporación de por lo menos un agente bioactivo que puede ser un anticonceptivo oral, antimicrobiano, antifúngico, antivírico, antibacteriano, antineoplásico, y/o antiinflamatorio.
35
40
45
50

- La presente invención trata, en general, con sistemas de compuesto de fibra reforzada que comprende una fibra absorbible y una matriz parcialmente o esencialmente no absorbible para uso en la liberación controlada de uno o más agente (s) bioactivo(s) en el sitio biológico deseado, que puede implicar implantación intravaginal, transcutánea, intraperitoneal, y subcutánea de dichos sistemas. Para las dos últimas rutas de administración, el sistema de liberación controlada se diseña para ser recuperable al retirar el extremo no migrante colocado subcutáneamente. Los sistemas de compuesto pueden ser lineales o circulares y son así diseñados con el fin de modular el perfil de
55

liberación del (los) agente(s) bioactivo(s) así como también las propiedades mecánicas, en parte, a través de la degradación controlada de la fibra reforzada absorbible y cualquier otro componente absorbible que puede estar presente en la matriz.

Esta invención se dirige a un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible para el suministro controlado de por lo menos un agente bioactivo que comprende una construcción de fibra absorbible capaz de suministrar propiedades mecánicas dependientes del tiempo de una matriz copolimérica elastomérica bioestable que contiene un polímero de intercambio de ión de micropartícula absorbible para modular la liberación de dicho agente bioactivo durante el periodo de tiempo deseado en un sitio biológico específico, en donde (1) las fibras reforzadas absorbibles se forman de por lo menos un monómero cíclico seleccionado del grupo que consiste de glicolida, l-lactida, ϵ -caprolactona, p-dioxanona, carbonato de trimetileno, y una morfolina-2,5-diona; y (2) la matriz bioestable se hace de un elastómero de poliéter uretano o un elastómero de silicona, tal como copolímero de polisiloxano, que comprende secuencias de dimetil siloxano, que se pueden hacer de de por lo menos uno de la familia de elastómeros de silicona de Silastic®. Se prefiere que los elastómeros de silicona contengan sílice en micropartículas homogéneamente dispersadas para modular su módulo.

Un aspecto clave de esta invención trata con un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible para el suministro controlado de por lo menos un agente bioactivo que comprende una construcción de fibra absorbible capaz de suministrar propiedades mecánicas dependientes del tiempo de una matriz copolimérica elastomérica bioestable que contiene un polímero de intercambio de ión con micropartícula absorbible para modular la liberación de dicho agente bioactivo durante el periodo de tiempo deseado en un sitio biológico específico, en donde el intercambiador de ión de micropartícula absorbible es un poliéster que lleva carboxilo con base en por lo menos un monómero cíclico seleccionado del grupo que consiste de glicolida, l-lactida, y una morfolina-2,5-diona y dicho compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible en la forma de un anillo intravaginal y el sitio biológico es la vagina, en donde las fibras reforzadas están en la forma de una construcción circularmente configurada, con aros laterales sobresalientes, de hilaza de multifilamento o monofilamento y en donde la matriz comprende un polímero absorbible/ biodegradable que comprende enlaces de éster, y se forma un polímero padre de por lo menos un monómero cíclico seleccionado del grupo que consiste de glicolida, l-lactida, ϵ -caprolactona, p-dioxanona, carbonato de trimetileno, y una morfolina-2,5-diona.

Un aspecto específico de esta invención trata con un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible para el suministro controlado de por lo menos un agente bioactivo que comprende una construcción de fibra absorbible capaz de suministrar propiedades mecánicas dependientes del tiempo de una matriz copolimérica elastomérica bioestable que contiene un polímero de intercambio de ión con micropartícula absorbible para modular la liberación de dicho agente bioactivo durante el periodo de tiempo deseado en un sitio biológico específico donde (1) la matriz bioestable es un elastómero de silicona, tal como un polisiloxano copolimérico, que comprende secuencias de dimetil siloxano; y (2) el intercambiador de ión de micropartícula absorbible es un poliéster que lleva carboxilo con base en por lo menos un monómero cíclico del grupo que consiste de glicolida, l-lactida, y una morfolina-2,5-diona. Se prefiere que el anillo de compuesto de fibra reforzada comprende un recubrimiento polimérico externo absorbible para modular la liberación de por lo menos un agente bioactivo.

También se prefiere que el anillo de compuesto comprende (1) por lo menos un agente bioactivo comprende un agente anticonceptivo oral seleccionado del grupo que consiste de agentes espermioestáticos, agentes espermicidas, agentes hormonales, agentes no esteroides, modificadores de viscosidad capaces de incrementar la viscosidad de la mucosa de la vagina; (2) por lo menos un agente bioactivo que tiene propiedades anticonceptivas, que pueden ser una combinación de ácido ascórbico y gluconato de hierro o un compuesto no esteroide, tal como tanapraget, que se evalúa clínicamente como un oral anticonceptivo oral con pocos efectos colaterales en comparación con hormonas administradas oralmente (Chemical & Engineering News, August 30, 2004, p. 8); (3) por lo menos un agente bioactivo que tiene propiedades de inducción al parto; (4) por lo menos un agente bioactivo que es para la prevención intravaginal y transvaginal o tratamiento de una infección seleccionada de infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, infecciones víricas y infecciones parasíticas; (5) por lo menos un agente bioactivo es para el tratamiento de cáncer cervical o de ovario; (6) por lo menos un agente bioactivo que se selecciona del grupo que consiste de fármacos antifertilidad, testosterona, precursores de testosterona, agentes espermicidas, inmovilizadores del espermia, y bisfosfonato; (7) un agente bioactivo que se selecciona del grupo que consiste de agentes antiprogestínicos, agentes anestésicos, agentes analgésicos, agentes antiinflamatorios, agentes antimicrobianos, agentes antivíricos, y agentes antisicóticos; y/o (8) por lo menos un agente bioactivo que se selecciona del grupo que consiste de anticuerpos monoclonales, vacunas inmunomoduladoras recombinantes, y factores de crecimiento hematopoyéticos.

Un aspecto preferido de esta invención trata con un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible para el suministro controlado de por lo menos un agente bioactivo que comprende una construcción de fibra absorbible capaz de suministrar propiedades mecánicas dependientes del tiempo de una matriz copolimérica elastomérica

bioestable que contiene un polímero de intercambio de ión con micropartícula absorbible para modular la liberación de dicho agente bioactivo durante el periodo de tiempo deseado en un sitio biológico específico, en donde el compuesto de fibra reforzada es un anillo intravaginal que comprende un recubrimiento bioadhesivo, y la matriz puede ser microporosa o capaz de ser microporosa durante el uso final.

- 5 Otro aspecto específico de esta invención trata con un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible para el suministro controlado de por lo menos un agente bioactivo que comprende una construcción de fibra absorbible capaz de suministrar propiedades mecánicas dependientes del tiempo de una matriz copolimérica elastomérica bioestable que contiene un polímero de intercambio de ión de micropartícula absorbible para modular la liberación de dicho agente bioactivo durante el periodo de tiempo deseado en un sitio biológico específico en donde dicho compuesto está en la forma de un filamento que tiene una cabeza prácticamente esférica para la recuperación hacia afuera del sitio biológico, en donde el sitio biológico es (1) una cavidad peritoneal humana estando la cabeza colocada subcutáneamente; (2) un escroto humano o glándula de próstata estando la cabeza colocada subcutáneamente; o (3) el aro de la oreja de un animal o humano, permaneciendo la cabeza ex vivo.

- 15 Esta invención también trata con un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible para el suministro controlado de por lo menos un agente bioactivo que comprende una construcción de fibra absorbible capaz de suministrar propiedades mecánicas dependientes del tiempo de una matriz copolimérica elastomérica bioestable que contiene un polímero de intercambio de ión de micropartícula absorbible para modular la liberación de dicho agente bioactivo durante el periodo de tiempo deseado en un sitio biológico específico en donde dicho compuesto está en la forma de una hebra similar a sutura para ser hilada a través de un sitio biológico, en donde el sitio biológico es (1) una piel o músculo de animal con los terminales de filamento similar a sutura anudados en los puntos de entrada y salida de la piel para fácil retiro después del periodo de tiempo requerido, o (2) una piel o músculo humano con los terminales del filamento similar a sutura anudados en los puntos de entrada y salida de la piel para fácil retiro después del periodo de tiempo requerido.

Los ejemplos ilustrativos adicionales asociados con esta invención se destacan adelante.

- 25 **Ejemplo 1. Preparación de Micropartícula de intercambio de catión de poliglicolida terminada en ácido (PG-61).**

- La glicolida se polimeriza en presencia de ácido glicólico y octanoato de estaño para producir un poliéster hidrolíticamente degradable de bajo peso molecular PG - 61, como se describió en la patente Estadounidense No 6,413,539. la purificación y reducción en el tamaño de PG - 61 también se conduce de acuerdo con la enseñanza de la patente Estadounidense No. 6,413,539.

Ejemplo 2. Preparación del Recubrimiento de copolímero de ϵ -Caprolactona 95/5 /Glicolida (CT-1)

- El copolímero de CT-1 se prepara mediante la copolimerización de ϵ -caprolactona (0,625 moles) con glicolida (32,3 mmoles) en presencia de ácido glicólico (3,756 mmol) como el iniciador y octanoato estannoso (0,1247 mmoles como una solución 0,2 M en tolueno) como catalizador. La polimerización se conduce en un reactor mecánicamente agitado bajo una atmósfera de nitrógeno seca a 150° C durante 6,25 horas. A la conclusión de la polimerización, tal como se determina por GPC, se eliminaron trazas de monómero sin reaccionar mediante destilación a presión reducida. La composición del polímero purificado se verificó por IR y RMN. Se muestra que el polímero funde a 55° C según se determina mediante DSC.

- 40 **Ejemplo 3. Preparación de elastómeros de silicona compuestos de fibra reforzada parcialmente absorbible como un método general de anillo intravaginal.**

- Adelante se enumeran los componentes de una matriz activa que se mezclan introducen en un molde de teflón de 2 partes cerrado que tiene una cavidad tipo anillo (ID = 4.3 cm, OD = 5.5 cm), una entrada para introducir los reactivos, y una salida para sacar el nitrógeno seco desplazado utilizado en la pre-purga de la mol seca. Una construcción circular (diámetro exterior = 4,9 cm) se hizo como una hilaza multifilamento trenzada (con un diámetro de filamento único promedio de 15 micrómetros) que tiene aros laterales que se colocan centralmente (en virtud de los aros laterales) en la cavidad del componente inferior del molde para permitir la ubicación equidistante entre OD y ID del sistema de anillo curvado. Una fracción de los componentes enumerados adelante, que han sido mezclados en atmósfera de nitrógeno, se cargó en la mitad inferior del molde abierto bajo una atmósfera de nitrógeno. La parte superior luego se coloca sobre la parte inferior, y se cerró el molde y se aseguró mecánicamente. La fracción restante de los componentes mezclados fue entonces inyectada en el molde a través de un puerto de alimentación.

Lista de los componentes de matriz mezclados y relleno

- dos Silastic® bicomponentes
- Construcción fibrosa
- intercambiador de cationes de micropartícula (del Ejemplo 1)
- Agente(s) bioactivo (s)

- 5 El molde cargado se calentó a 80° C durante el período de tiempo requerido. A la conclusión del ciclo de calentamiento, el anillo se retiró y se recubrió, si así se necesita, con de poli (caprolactona - co-glicolida) 95/5 (del Ejemplo 2) al sumergirlo en una solución al 5 por ciento de cloruro de metileno, seguido por secado. El anillo fue entonces se utilizado al probar en una solución regulada con fosfato a 37° C como una función del tiempo para: (1)
- 10 el perfil de liberación de fármaco a pH 4.5, y (2) el perfil de retención de compresibilidad, medido en términos de la fuerza de deformación radial (RDF) que se requirió para alcanzar un grado predeterminado de deformación, utilizando un probador universal MTS (858 MiniBionix) en el modo de compresión.

Ejemplos 4 a 6: Preparación del compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible de elastómeros de silicona como anillos intravaginales anticonceptivos: Ejemplos específicos

- 15 Los sistemas de anillos no recubiertos I a III se prepararon siguiendo el mismo procedimiento general descrito en el Ejemplo 3 y utilizando la mezcla de ácido ascórbico, gluconato de hierro, y PG - 61 (del Ejemplo 1). Los componentes utilizados en la preparación de estos anillos y las condiciones de curado se resumen en la Tabla I.

Tabla I. datos de composición y condiciones de curado para los anillos intravaginales I a III

Numero de ejemplo	4	5	6
Número de anillo • matriz Silastic®:	I	II	III
Tipo	Q7-6830	Q7-6830	Q7-4840
Peso de componente A, g	2.1	2.0	1.85
Peso de componente B, g,	2.1	2.0	1.85
• Construcción de fibra reforzada ^a , mg	150	300	300
• Intercambiador de catión ^b , mg	171	165	152
• ingredientes activos			
ácido ascórbico, mg	343	330	304
gluconato de Fe , mg	320	330	304
• Tinte (D&C Violet #2), mg	5	5	3.8
Ciclo de curado			
Temperatura/tiempo/° C/hora	80/15.5	80/4	80/4
^a Sutura trenzada de l-lactida copolimérica trenzada hecha de l-lactida/carbonato de trimetileno 88/12 segmentado como se describió en la Patente Estadounidense No. 6,342,065.			
^b PG-61 del ejemplo 1			

Ejemplo 7: Preparación del compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible de elastómeros de silicona como anillo intravaginal antimicrobiano IV.

El anillo no recubierto IV, se preparó siguiendo el mismo procedimiento general descrito en el Ejemplo 3 y utilizando metronidazol como el agente bioactivo. Los componentes utilizados para preparar este anillo y las condiciones de curado se resumen en la Tabla II.

Tabla II. Datos de composición y condiciones de curado del Anillo intravaginal IV

Número de anillo	IV
Composición del anillo	
• matriz Silastic®:	
Tipo	Q7-4840
Peso de componente A, g	2.3
Peso de componente B, g,	2.3
• Construcción de fibra reforzada ^a , mg	300
• Intercambiador de catión ^b , mg	7
• Ingrediente activo, Metronidazol, mg.	137
• Tinte (D&C Violet #2), mg	3.8
Ciclo de curado	
Temperatura/tiempo/° C/hora	80/4
^a Sutura trenzada de l-lactida copolimérica trenzada hecha de l-lactida/carbonato de trimetileno 88/12 segmentado como se describió en la Patente Estadounidense No. 6,342,065.	
^b PG-61 del ejemplo 1	

Ejemplo 8: Medición de la fuerza de deformación radial (RDF) para evaluar la compresibilidad del anillo:**Método general**

- 10 La compresibilidad inicial del anillo y la retención porcentual, durante la incubación en una solución regulada con fosfato para simular el ambiente biológico, se midió en términos de la fuerza (en Newtons) requerida para deformar el anillo, radialmente, por 2,54 cm. La compresibilidad inicial se condujo al colocar el anillo en el componente inferior del soporte de la muestra de probador universal MTS (MiniBionix, Modelo 858) y medir la fuerza requerida para
- 15 deformar la parte superior del anillo, radialmente, a una distancia de 2,54 cm a través del movimiento hacia abajo a una tasa de 1 mm/seg, del componente libre, plano superior del soporte de la muestra.

Para determinar la retención porcentual de anillo se incubado en una solución amortiguada a pH 4,5 y 37° C, el anillo de prueba se retiró en el período de tiempo deseado, se refregó con papel tisú para eliminar el exceso de humedad, y la fuerza de deformación en el tiempo "t" (fT) se midió como se anotó anteriormente para pruebas de fuerza de deformación inicial (Fo). La retención de la resistencia porcentual, en términos de disminución de la RDF, se calculó

20 como sigue:

$$\% \text{ de Retención RDF} = (Fo - Ft + Fo) \times 100$$

Tabla III. Valores de la fuerza de deformación radial (RDF) y datos de retención in Vitro de Anillos intravaginales parcialmente absorbibles

Número de anillo	Del ejemplo	RDF, N	retención <i>In vitro</i> ^a de RDF (% @ día)
II	5	1.66	82/2
III	6	2.26	79/14
IV	7	1.52	89/10
^a Utilizar un regulador de fosfato a pH 4.5 y 37°C.			

Ejemplo 9: Determinación de las tasas de liberación in Vitro diarias y acumuladas de ácido ascórbico y gluconato ferroso de los eluados de un sistema de anillo anticonceptivo típico.

I. Perfil del Procedimiento Experimental

El procedimiento consiste en: (1) cortar piezas de un sistema de anillo típico (como en los Ejemplos 10, 12, 19, 20, y 21) y registro del peso (las piezas son colocadas en placas de Petri, separados etiquetados); (2) colocar las piezas del anillo que contienen gluconato ferroso en un agitador que contiene 5 ml de solución salina amortiguada con fosfato o agua en los platos Petri, sellando con parapelícula, e incubando a 37° C durante la noche; (3) recolectar el eluato y medir el volumen cada día, luego, transferir las piezas de anillo a un nuevo plato Petri en 5 ml de solución salina regulada con fosfato fresco y seguir a la Etapa (2) anterior; (4) continuar el procedimiento anterior diariamente durante 2 días, luego, secar la matriz residual y registrar el peso final, y (5) determinar la cantidad de ácido ascórbico y gluconato ferroso en cada recolección diaria del eluato.

II. Determinación del ácido ascórbico

A. Principio: En este procedimiento, el ácido ascórbico se oxidó a ácido deshidroascórbico y el último se acopló con 2,4- dinitrofenilhidrazina. La reacción de acoplamiento formó el 2,4- dinitrofenilosazona del ácido deshidroascórbico, un compuesto cristalino de color marrón claro. Cuando se trata con 85% de H₂SO₄, la osazona se redistribuyó para formar un compuesto de color rojizo, que absorbe máximo en 500 a 550 mμ. Es un producto altamente estable bajo las condiciones utilizadas y así como también adecuado para la medición colorimétrica.

B. Preparación de Reactivos:

• Los reactivos utilizados incluyeron (1) soluciones de ácido tricloroacético, 4%; (2) reactivo de 2,4 - dinitrofenilhidrazina (2,0 g de 2,4 - dinitrofenilhidrazina se disolvieron en 100 ml de H₂SO₄ 9N [1 parte de H₂SO₄ concentrado, más 3 partes de agua], se agregaron 4 g de reactivo tiourea, se agitó ocasionalmente, se disolvió, se filtró y luego se refrigeró, y (3) soluciones de ácido ascórbico.

• Solución madre: ácido ascórbico de la más alta pureza (12,5 mg) se disuelve en 50 ml de ácido oxálico 0.5%. Esta solución se oxida al agregar una cucharada(o 1 g) de ácido/Norita lavada (carbón activado) por 50 ml, agitando completamente, y filtrando a través de papel de filtro Whatman No 42. Un ml de esta solución contiene 10 mg de ácido deshidroascórbico. Se mantiene refrigerado.

• solución estándar de ácido deshidroascórbico: Para preparar las soluciones de la curva estándar, diluir la solución madre de deshidroascórbico con ácido tricloroacético al 4,0%. Las diluciones servirán para un rango de 20 a 200 mg de ácido ascórbico por litro de solución.

C. Procedimiento: Dos ml de filtrado de Norite de desconocidos, 2 ml de solución estándar de ácido deshidroascórbico, y 2 ml de TCA 4% (tubo de control) se agregaron a tubos de vidrio. Luego, 0.5 ml de reactivo de 2,4-dinitrofenilhidrazina se agregó a cada tubo. Se colocan los tubos en un baño de agua a temperatura constante a 37° C. Los tubos se mantienen inmersos en el baño durante aproximadamente 1,5 horas, se retiraron, y posteriormente se colocaron en un matraz de agua con hielo que contiene cantidades generosas de hielo. A cada uno de los tubos en el baño de agua con hielo se agregó lentamente 2,5 ml de 85% de H₂SO₄. Los tubos se agitaron bajo el agua con hielo para obtener una mezcla completa y luego se retiran a un bastidor. Después de 30 minutos,

los tubos con secados y limpiados para registrar la absorbancia en un colorímetro, utilizando un filtro de 540 mμ. Para tomar la lectura, el tubo de control se utilizó para establecer el colorímetro a 100% de transmitancia o cero absorbancia.

III. Determinación de gluconato ferroso

- 5 A. Materiales y métodos: Las muestras ensayadas para gluconato ferroso se tomaron de las soluciones, que contenían un anillo de Ovapreno sobre diversos periodos de tiempo. Los reactivos utilizados para el ensayo fueron solución salina regulada con fosfato, pH 7,4 (PBS), 1,10- fenantrolina, acetato de sodio (anhidro), y tinte azul de bromofenol (pH 3,0 a 4,6) (Sigma), hidroquinona y ácido acético (Aldrich), y gluconato ferroso (Alfa Aesar). Se utilizó un Espectrofotómetro Spectronic Genesys™ 20 para leer la absorbancia de la solución.
- 10 Los reactivos para el ensayo se prepararon como sigue:
1. Solución salina amortiguada con fosfato (PBS) – agregar un paquete a 1000 ml de agua destilada.
 2. Se preparó 1% de solución de hidroquinona con agua destilada.
 3. Se preparó 0,5% de solución de 1,10 -fenantrolina con agua destilada y solución de ácido acético-acetato de sodio agregada al 4% volumen final (mantener en oscuridad y descartar si se desarrolla cualquier color).
 - 15 4. Solución de acetato de sodio - ácido acético (pH 4,0) - disolver 27 g de acetato de sodio anhidro en 50 ml de agua destilada. Luego agregar 24 ml de ácido acético y llevar a un volumen final de 100 ml con agua destilada.
 5. Se preparó 1 mM de solución de gluconato ferroso estándar con PBS.
 6. Se preparó 1 mg/ml de solución de tinte azul bromofenol 1 se prepara con agua destilada.
- 20 B. Procedimiento: Para la curva estándar de gluconato ferroso, se diluyó 1 mM de solución estándar de gluconato ferroso con PBS para producir las siguientes concentraciones finales: 0.75 mM, 0.5 mM y 0.25 mM.
- El ensayo se efectuó al agregar 600 μl de la solución de la curva estándar y 600 μl de cada regulador de anillo para ser ensayado en tubos de vidrio de 5 ml. El tubo de control fue 600 μl de PBS. Utilizando una pipeta Pasteur una gota f azul de bromofenol y una gota de solución de acetato de sodio se agregó a cada tubo, seguido por la adición de 1 ml de hidroquinona al 1% y 1 ml de 1,10- fenantrolina al 0.5%. Los tubos fueron mezclados con agitadora vorticial e incubados a 50° C durante 2 hs. Utilizando un espectrofotómetro, la transmitancia para cada tubo fue leída a 408 nm.
- 25

Ejemplo 10: Determinación del perfil de liberación inicial de metronidazol de anillo antimicrobiano IV

- Las muestras de Anillo IV hechos como se describió en el Ejemplo 7 se colocaron en un regulador de fosfato a 37° C y pH 4.5. La concentración de metronidazol liberado se determinó durante un período de ocho días. El análisis de metronidazol se condujo en el día 2, 3, 6, y 8 y el regulador se reemplazó con alícuotas frescas en cada uno de estos períodos. Los datos de liberación de porcentaje acumulado se resumen adelante:
- 30

Periodo de estudio, día	2	3	6	8
Liberación acumulada %	4.3	5.2	7.4	8.8

- Las realizaciones preferidas de la invención se han descrito utilizando términos y dispositivos específicos. Las palabras y términos utilizados son sólo con propósitos de ilustración. Las palabras y términos son palabras y términos de l descripción y en lugar de una limitación. Se debe entender que cambios y variaciones se pueden hacer por aquellos expertos en la técnica sin apartarse del espíritu o alcance de la invención, que se establece en las siguientes reivindicaciones. Además se debe entender que los aspectos de diversas realizaciones se pueden intercambiar en todo o en parte. Por lo tanto, el espíritu y el alcance de las reivindicaciones adjuntas no se deben limitar a las descripciones y ejemplos aquí.
- 35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible para el suministro controlado de por lo menos un agente bioactivo que comprende una construcción de fibra absorbible dentro de una matriz copolimérica, elastomérica bioestable, la matriz contiene adicionalmente un polímero de intercambio de ión de micropartícula absorbible para modular la liberación de dicho agente bioactivo durante un periodo de tiempo deseado en un sitio biológico específico, la construcción de fibra capaz de suministrar las propiedades mecánicas dependientes del tiempo.
- 10 2. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 1 en donde las fibras reforzadas absorbibles de la construcción de fibra se forman de por lo menos un monómero cíclico seleccionado del grupo que consiste de glicolida, l-lactida, ε- caprolactona, p-dioxanona, carbonato de trimetileno, y una morfolina-2,5-diona.
3. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 1 en donde la matriz bioestable comprende un elastómero de poliéter uretano.
- 15 4. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 1 en donde la matriz bioestable comprende un elastómero de silicona.
5. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 4 en donde el elastómero de silicona comprende polisiloxano copolimérico que tiene las secuencias de dimetil siloxano.
6. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 5 en donde la matriz contiene adicionalmente sílice en micropartículas.
- 20 7. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 1 en donde el polímero de intercambio de ión de micropartícula absorbible comprende a un poliéster que lleva carboxilo con base en por lo menos un monómero cíclico seleccionado del grupo que consiste de glicolida, l-lactida, y una morfolina-2,5-diona.
8. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 1 en la forma de un anillo intravaginal, en donde el sitio biológico es la vagina.
- 25 9. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 8 en donde las fibras están en la forma de una construcción circularmente configurada, con aros laterales sobresalientes, de hilaza de multifilamento o monofilamento y en donde la matriz comprende un polímero absorbible que comprende enlaces de éster.
- 30 10. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 5 en donde las fibras reforzadas absorbibles se forman de por lo menos un monómero cíclico seleccionado del grupo que consiste de glicolida, l-lactida, ε-caprolactona, p-dioxanona, carbonato de trimetileno, y una morfolina-2,5-diona.
11. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 5 en donde el polímero de intercambio de ión de micropartícula absorbible comprende a un poliéster que lleva carboxilo con base en por lo menos un monómero cíclico del grupo que consiste de glicolida, l-lactida, y una morfolina-2,5-diona.
- 35 12. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un recubrimiento polimérico externo absorbible para modular la liberación de por lo menos un agente bioactivo.
13. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un recubrimiento bioadhesivo.
- 40 14. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 1 en donde la matriz es microporosa.
- 45 15. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 8 en donde por lo menos un agente bioactivo comprende un agente anticonceptivo oral seleccionado del grupo que consiste de agentes espermioestáticos, agentes espermicidas, agentes hormonales, agentes no esteroides, y modificadores de viscosidad capaces de incrementar la viscosidad de la mucosa de la vagina.

16. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 8 en donde por lo menos un agente bioactivo comprende a combinación de ácido ascórbico y gluconato de hierro.
17. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 8 en donde por lo menos un agente bioactivo comprende un compuesto no esteroide que comprende tanaproget.
- 5 18. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 8 en donde por lo menos un agente bioactivo tiene propiedades de inducción al parto.
19. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 8 en donde por lo menos un agente bioactivo es para prevención intravaginal y transvaginal o tratamiento de una infección seleccionada de infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, infecciones víricas y infecciones parasíticas.
- 10 20. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 8 en donde por lo menos un agente bioactivo es para el tratamiento de cáncer cervical o de ovario.
21. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 8 en donde por lo menos un agente bioactivo se selecciona del grupo que consiste de fármacos antifertilidad, testosterona, precursores de testosterona, agentes espermicidas, inmovilizadores del esperma, y bisfosfonato.
- 15 22. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 1 en donde el sitio biológico comprende la vagina y en donde por lo menos un agente bioactivo se selecciona del grupo que consiste de agentes antiprogestínicos, agentes anestésicos, agentes analgésicos, agentes antiinflamatorios, agentes antimicrobianos, agentes antivíricos, y agentes antisicóticos.
- 20 23. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 1 en donde por lo menos un agente bioactivo se selecciona del grupo que consiste de anticuerpos monoclonales, vacunas inmunomoduladoras recombinantes, y factores de crecimiento hematopoyéticos.
24. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 1 en la forma de un filamento que tiene una cabeza prácticamente esférica para la recuperación hacia afuera del sitio biológico.
- 25 25. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 24 en donde el sitio biológico es una cavidad peritoneal humana estando la cabeza colocada subcutáneamente.
26. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 24 en donde el sitio biológico es un escroto humano estando la cabeza colocada subcutáneamente.
27. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 24 en donde el sitio biológico es el aro de la oreja de un animal o humano, permaneciendo la cabeza ex vivo.
- 30 28. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 1 en la forma de una hebra similar a sutura para ser hilada a través de un sitio biológico.
29. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 28 en donde el sitio biológico es la piel o músculo de animal en donde el extremo del filamento similar a sutura está anudado en el punto de entrada y de salida de la piel para fácil retiro después del periodo de tiempo requerido.
- 35 30. Un compuesto de fibra reforzada parcialmente absorbible como en la reivindicación 28 en donde el sitio biológico es la piel o el músculo de un humano en donde el extremo del filamento similar a sutura está anudado en el punto de entrada y de salida de la piel para fácil retiro después del periodo de tiempo requerido.