(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 436 507**

(51) Int. CI.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2005 E 05763115 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1776090**

(54) Título: **Composición de prostaglandina estabilizada**

(30) Prioridad:

05.08.2004 GB 0417401

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.01.2014

(73) Titular/es:

FERRING BV (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp , NL

(72) Inventor/es:

ROBERTSON, STEVEN

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

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

Composición de prostaglandina estabilizada

Campo de la invención

La presente invención proporciona un dispositivo de administración farmacéutico que comprende un análogo de prostaglandina PGE_1 sintético, tal como misoprostol o análogos o derivados de la misma y un hidrogel de poliuretano; y también usos y procedimientos de preparación de dicho dispositivo.

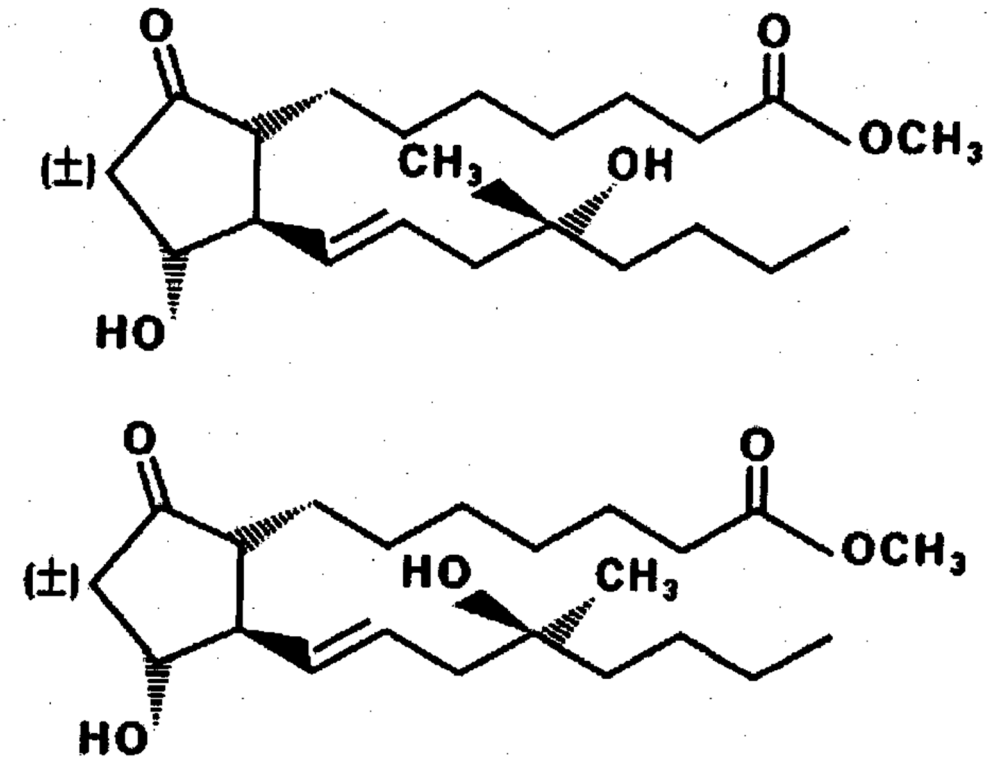
Antecedentes de la invención

Las prostaglandinas son un grupo de lípidos, que son ácidos grasos modificados unidos a un anillo de 5 miembros y con actividades biológicas/farmacéuticas adecuadas para una variedad de usos terapéuticos. Dichos usos incluyen trastornos de salud reproductores y trastornos ligados a la respuesta inflamatoria. Sin embargo, a menudo las prostaglandinas son inestables en condiciones ambientales y a veces han resultado ser difíciles de almacenar y producir de una forma adecuada para un uso farmacéutico/terapéutico.

Una formulación de prostaglandina, que permite la liberación controlada del compuesto activo para uso terapéutico se describe en las memorias descriptivas de las patentes GB 2047093 y GB 2047094. Dichas formulaciones usan hidrogeles, que son vehículo de administración de liberación sostenida; y en particular, materiales de poliuretano reticulados "sólidos" que tienen la capacidad de hincharse y absorber varias veces su propio peso de agua manteniendo al mismo tiempo su integridad física. Se han proporcionado las formulaciones como óvulos vaginales para administrar dinoprostona (una prostaglandina PGE_2) al cuello uterino para que madure antes de la inducción del parto, y está disponible con las marcas registradas Propess® y Cervidil®. El óvulo vaginal está encerrado en una bolsa reticular y normalmente permanece en su sitio en el cuello uterino durante hasta 24 horas. Sin embargo, esta prostaglandina, aún cuando está cargada en dichos hidrogeles, de algún modo es inestable a temperatura ambiente y por tanto, el óvulo vaginal se almacena, en general, a temperaturas de alrededor de -20 ºC.

Se han realizado varios esfuerzos por proporcionar formulaciones estabilizadas de prostaglandinas en general. Las prostaglandinas PGE_2 tienden a ser más inestables que las prostaglandinas PGE_1.

El misoprostol es un análogo de prostaglandina sintético; en particular, un análogo de prostaglandina PGE_1 citoprotector. El misoprostol es un compuesto representado por las siguientes fórmulas estereoisómeras:



El misoprostol en su estado físico es un aceite, que es difícil de formular e inestable a temperatura ambiente. El misoprostol posee propiedades protectoras de mucosa y es un inhibidor de la secreción de ácido gástrico. El misoprostol se ha usado previamente en el tratamiento y la prevención de úlceras gástricas, en particular úlceras inducidas por AINE.

El misoprostol se puede obtener comercialmente o se puede preparar por esquemas de reacción conocidos, tales como por los procedimientos que se enseñan en el documento US 3.965.143, por ejemplo.

La patente de EE. UU. N.º 4.301.146 describe una dispersión en estado sólido de misoprostol y polivinilpirrolidona (PVP) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Estas formulaciones pueden ser en forma de un comprimido o una cápsula.

La patente de EE. UU. N.º 5.935.939 describe una dispersión en estado sólido estabilizada de misoprostol y en particular, la preparación de misoprostol estabilizado usando excipientes amorfos o semicristalinos.

La patente de EE. UU. N.º 6.642.274 divulga el uso de un gran número de prostaglandinas, incluyendo misoprostol. Sin embargo, no existe un enfoque en los problemas de la formulación del misoprostol. Se mencionan los hidrogeles pero estos son composiciones semilíquidas o composiciones de bajo punto de fusión adecuadas para supositorios.

La publicación de la patente de EE. UU. N.º 2003/0050620 divulga prostaglandinas en general pero no análogos de PGE_1.

Se mencionan hidrogeles pero no se tratan los problemas de la formulación de análogos de PGE_1.

Otras publicaciones de patentes que tratan de prostaglandinas y/o vehículos de hidrogel incluyen US 6.287.588, US 6.589.549, US 2002/00764 41, US 6.685.962, US 2003/0021845, US 2003/0049320 y US 2003/0064088.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una formulación de PGE_1 que muestre un incremento en las propiedades de estabilidad en comparación con el misoprostol sin formular; y en particular proporcionar una formulación de misoprostol en estado sólido que tenga un incremento en la estabilidad en almacenamiento a temperatura ambiente.

Sumario de la invención

La presente invención se basa en la observación inesperada de que la estabilidad de un análogo de prostaglandina PGE_1 sintético, misoprostol, a temperatura ambiente se incrementa cuando se formula en un hidrogel de poliuretano. Este incremento en la estabilidad es sorprendente y no se muestra en otras prostaglandinas, tales como dinoprostona, cuando se formulan de este modo.

La presente invención proporciona un procedimiento para la estabilización de un análogo de prostaglandina PGE_1 sintético en un dispositivo de administración farmacéutico que comprende un hidrogel de poliuretano, que comprende

- lograr un contenido en agua del hidrogel de menos de un 1 % en peso; y
- almacenar el dispositivo de administración a una temperatura por encima de 4 ºC.

El dispositivo de administración farmacéutico permite la administración sostenida eficaz del producto farmacéutico, un análogo de prostaglandina PGE_1 sintético, tal como misoprostol, desde el hidrogel en estado sólido. Típicamente, el producto farmacéutico está destinado a administrarse en un paciente (humano o animal).

En general, el análogo de prostaglandina PGE_1 sintético se dispersa en toda la matriz de hidrogel de poliuretano.

El hidrogel de poliuretano del dispositivo de administración farmacéutico se extiende a hidrogeles de poliuretano bien conocidos por el experto en la técnica. Sin quedar vinculado a teoría alguna, dichos hidrogeles de poliuretano cuando se hidratan forman un gel pero no se disuelven. Son sólidos en el sentido de que, aunque son hinchables, retienen su integridad física sin volverse un gel semilíquido o líquido. Los hidrogeles de poliuretano se pueden cargar con el análogo de prostaglandina PGE_1 sintético, tal como misoprostol. Los hidrogeles de poliuretano pueden ser polímeros reticulados o lineales. Además, los hidrogeles de poliuretano se pueden hinchar en un "estado húmedo" o deshinchar en un estado "seco" o "desecado" en el dispositivo de la invención. Estos estados se describirán adicionalmente a continuación.

El hidrogel de poliuretano usado en el dispositivo de administración puede ser del tipo divulgado en los documentos GB 2047093 y GB 2047094. Estas memorias descriptivas de patentes divulgan hidrogeles de poliuretano reticuladas.

De forma alternativa, el dispositivo de administración puede incluir un hidrogel de poliuretano, como se describe en la memoria descriptiva de patente WO 2004/029125. Esta memoria descriptiva de patente divulga hidrogeles de poliuretano lineales. Dichos hidrogeles de poliuretano lineales se pueden obtener haciendo reaccionar un polietilenglicol y un diol u otro compuesto funcional con un isocianato difuncional.

Sin quedar vinculado a teoría alguna y a menos que se establezca de otro modo en el presente documento, se debe entender que las propiedades y variables de los hidrogeles como se describen en los documentos GB 2047093, GB 2047094 y WO 2004/029125 son aplicables a la presente invención.

Típicamente, el hidrogel de poliuretano reticulado (como se describe en los documentos GB 2047093 y GB 2047094) se prepara a partir de un polietilenglicol de cadena larga (por ejemplo, PEG 2000, 4000, 6000 y 8000, que se ha secado exhaustivamente), un triol (por ejemplo, hexanotriol) como agente de reticulación y un diisocianato (tal como di-isocianato de diciclohexilmetano). La mezcla se cura a temperaturas elevadas en un molde.

Típicamente, el hidrogel de poliuretano lineal se prepara a partir de a) un óxido de polietileno, b) un compuesto difuncional

y c) un isocianato difuncional (como se describe en el documento WO 2004/029125}. De forma ventajosa, el hidrogel de poliuretano lineal es hinchable en agua y adecuado como vehículo para el análogo de prostaglandina PGE_1 sintético en el dispositivo de administración. Además, el hidrogel de poliuretano lineal del dispositivo de administración se puede cargar con agentes farmacéuticos poco solubles en agua, tales como un análogo de prostaglandina PGE_1 sintético, incluyendo misoprostol, por ejemplo cuando dichos agentes se disuelven en un disolvente común con el polímero. Un ejemplo de un disolvente es etanol. La solución resultante se puede fundir después en cualquier forma sólida deseada.

Los hidrogeles de poliuretano para su uso en la presente invención proporcionan polímeros de poliuretano hinchables en agua con capacidades de hinchamiento de, por ejemplo hasta un 500 %, hasta un 800 % o incluso aproximadamente un 1.000 %. Se entiende que el porcentaje (%) de hinchamiento quiere decir el incremento en peso del polímero hinchado dividido entre el peso del polímero seco. Normalmente, el polímero es hinchable en el intervalo de un 200 % a un 2000 %, por ejemplo de un 250 a un 1700 %. Los hidrogeles de poliuretano lineales también son solubles en determinados disolventes orgánicos, tales como diclorometano, lo que permite que el hidrogel se disuelva y se funda en películas o recubrimientos. Por lo tanto, como se menciona anteriormente, también permite que los agentes activos con poca solubilidad en agua pero que son solubles en disolventes orgánicos, tales como misoprostol, se carguen en el polímero.

Los óxidos de polietileno contienen la unidad de repetición (CH_2CH_2O) y se preparan convenientemente por la adición en etapas de óxido de etileno a un compuesto que contiene un átomo de hidrógeno reactivo. Los polietilenglicoles se preparan por la adición de óxido de etileno a etilenglicol para producir una estructura de polietilenglicol difuncional $HO(CH_2CH_2O)_nH$ en la que n es un número entero de tamaño variable dependiendo del peso molecular del óxido de polietileno. Por ejemplo, los óxidos de polietileno usados en los hidrogeles de poliuretano lineales son, en general, polietilenglicoles lineales, es decir, dioles que tienen un peso equivalente de 1500 a 20.000, en particular de 3000 a 10.000 y en especial de 4000 a 8000. Normalmente, los pesos moleculares están en la región de 4000 a 35.000.

En esta descripción, el término "peso equivalente" se usa como significado del peso molecular promedio en número dividido entre la funcionalidad del compuesto.

El compuesto difuncional es reactivo con el isocianato difuncional, y es, típicamente, una amina o diol difuncional. Se prefieren los dioles en el intervalo de C_5 a C_{20}, preferentemente de C_8 a C_{15}. Por lo tanto, se ha descubierto que el decanodiol produce resultados particularmente buenos. El diol puede ser un diol saturado o insaturado. Se pueden usar dioles ramificados pero se prefieren los dioles de cadena lineal. Los dos grupos hidroxi están, en general, en átomos de carbono terminales. Por lo tanto, los dioles preferentes incluyen 1,6-hexanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol y 1,16-hexadecanodiol.

El isocianato difuncional es, en general, uno de los diisocianatos convencionales, tales como diciclohexilmetano-4,4-diisocianato, difenilmetano-4,4-diisocianato, 1,6-hexametilen-diisocianato, etc.

La proporción de los componentes (a) con relación a (b) con relación a (c) de del polímero lineal descrito anteriormente (en términos de equivalentes en peso) está, en general, en el intervalo de 0,1-1,5 a 1 a 1,1-2,5, en particular de 0,2-0,9 a 1 a 1,2-1,9. Un intervalo preferente es de 0,5-0,9 a 1 a 1,5-1,9. Por supuesto, por medio de una experimentación razonable, el experto podría determinar la mejor proporción de ingredientes para dar las propiedades deseadas. La cantidad de componente (c) es, en general, igual a las cantidades combinadas de (a) y (b) para proporcionar la estequiometría correcta.

Los hidrogeles de poliuretano lineales producidos en los límites extremos de los intervalos no dan necesariamente propiedades óptimas. Por ejemplo, cantidades altas de (a) óxido de polietileno pueden dar lugar de forma no deseable a que el polímero sea soluble en agua. Cantidades pequeñas pueden reducir el porcentaje de hinchamiento. En general, la proporción de (a) óxido de polietileno con respecto a (b) compuesto difuncional es de preferentemente 0,1-1,5 a uno, preferentemente 0,2-0,9 a uno.

Los hidrogeles de poliuretano lineales se producen, en general, fundiendo el polietilenglicol previamente seco con el compuesto difuncional (por ejemplo diol) a una temperatura de alrededor de 85 ºC. Se incorpora un catalizador tal como cloruro férrico. La mezcla fundida se seca a vacío para retirar el exceso de humedad y se añade el diisocianato a ella. A continuación, se vierte la mezcla de reacción en moldes para moldura y se cura durante un tiempo específico. Por lo tanto, el hidrogel de poliuretano lineal se forma inicialmente como un sólido moldeado. Sin embargo, los hidrogeles de poliuretano lineales del dispositivo de administración de la presente invención son solubles en determinados disolventes orgánicos. Esto permite que el polímero se disuelva y que la solución resultante se funda para formar películas. La solución también se puede emplear para recubrir gránulos, comprimidos, etc., para modificar sus propiedades de liberación. De forma alternativa, se puede verter la solución en un no disolvente para precipitar el polímero/micropartículas activas.

En general, el hidrogel de poliuretano se lava en agua, seguido de lavado en una mezcla de etanol:agua antes de cargarse con un análogo de prostaglandina PGE_1 sintético empapando el hidrogel en una solución acuosa de un análogo de prostaglandina PGE_1 sintético de concentración requerida durante un tiempo suficiente para que se produzca la captación del análogo de prostaglandina PGE_1 sintético, seguido de secado del hidrogel hasta el contenido en agua deseado. Típicamente, el análogo de prostaglandina PGE_1 sintético se disuelve en un disolvente orgánico, tal como un disolvente de etanol:agua, antes de cargarse en el hidrogel de poliuretano.

El término "análogo de prostaglandina PGE_1 sintético" como se usa en el presente documento se entiende que cubre el compuesto conocido generalmente como misoprostol y cualquier análogo o derivado del mismo. Los análogos o derivados del mismo están destinados a englobar análogos estructurales o derivados del análogo de prostaglandina PGE_1 sintético, que mantienen la actividad farmacéutica esencial del análogo de prostaglandina PGE_1 sintético, incluyendo misoprostol; por ejemplo, las prostaglandinas de diferente longitud de la cadena, o diferentes sales o ésteres que mantienen la actividad farmacológica. También engloban estereoisómeros del análogo de prostaglandina PGE_1 sintético, tal como misoprostol. Se entenderá que el término análogo de prostaglandina PGE_1 sintético (o misoprostol) no está destinado a englobar PGE_1 natural. Los análogos de PGE_1 sintéticos o derivados pueden estar en forma de un éster, tal como un éster metílico, mientras que dicho PGE_1 natural normalmente está en la forma ácida. Uno o más grupos alquilo C_{1-6} (en particular metilo) pueden estar unidos a la cadena de carbonos de ácido prostanoico, en especial en la posición 15. Típicamente, el análogo de PGE_1 misoprostol o derivado en su estado físico es un aceite, mientras que el PGE_1 natural está en una forma cristalina.

Se debe entender de misoprostol significa éster metílico del ácido (11α,13E)-(±)-11,16-dihidroxi-16-metil-9-oxoprost-13-en-1-oico o derivado(s) del mismo, como se describe en el presente documento. Preferentemente, el misoprostol tiene la fórmula $C_{22}H_{33}O_5$ o la estructura general como se describe anteriormente en el presente documento.

Típicamente, el misoprostol tiene un peso molecular de alrededor de 380.

El dispositivo de administración puede estar en forma de un supositorio, un óvulo vaginal para uso vaginal, una inserción bucal para una administración oral, un implante, etc. Preferentemente, el dispositivo está en forma de una unidad confortable, que sea lo suficientemente flexible (en particular cuando se hincha) para acomodarse dentro de una cavidad corporal: por ejemplo, la cavidad bucal en contacto íntimo con la membrana mucosa. Conformaciones preferentes incluyen láminas, discos, óvalos, formas de riñón, tiras y cilindros. En general, la dimensión más pequeña está en el intervalo de 5-15 mm y la dimensión más grande está en el intervalo de 10-25 mm. Los grosores preferentes están en el intervalo de 0,5-5 mm, en especial 0,5-2,5 mm, en particular 1-2,5 mm y más en particular 0,8-1,5 mm. Se entenderá, sin embargo, que la longitud y el grosor de dicho dispositivo de administración se pueden alterar y diseñar en tamaños preferentes para cada paciente individual.

El dispositivo de administración tiene varias aplicaciones que incluyen el tratamiento de esquizofrenia, prevención de úlceras gástricas, mucositis y aplicaciones de ortodoncia. Típicamente, el dispositivo se usa por su acción en el sistema reproductor femenino tanto en seres humanos como en animales no humanos. Preferentemente, el dispositivo se usa en la inducción del parto. El dispositivo también se puede usar para un aborto durante el primer y el segundo trimestre y para la prevención de hemorragia postparto (PPH).

El dispositivo de administración farmacéutico está destinado a administrar un análogo de prostaglandina PGE_1 sintético a un paciente, permaneciendo en su sitio hasta que se haya producido la administración parcial o completa del análogo de prostaglandina PGE_1 sintético. A continuación el dispositivo de administración usado se puede retirar del paciente. De forma ventajosa, el dispositivo de administración puede comprender además medios para la retirada del dispositivo de un paciente. Por ejemplo, usando medios bien conocidos por el experto en la técnica, tales como medios de retirada usados para tampones convencionales para uso vaginal.

Un objetivo de la presente invención es la estabilización de un análogo de prostaglandina PGE_1 sintético en el dispositivo de administración, en especial a una temperatura por encima de +4 ºC, en particular a una temperatura ambiente de alrededor de +20 ºC. El dispositivo de administración que contiene el análogo de prostaglandina PGE_1 sintético permite la liberación controlada de un análogo de prostaglandina PGE_1 sintético en un paciente. A contenidos de agua bajos, el dispositivo de administración se puede adherir a la membrana mucosa del paciente. El análogo de prostaglandina PGE_1 sintético se puede absorber de forma sistémica o puede ejercer una acción local en estructuras de tejido adyacentes. Las propiedades autoadhesivas típicas para medios mejorados de administración de dicho análogo de prostaglandina PGE_1 sintético a un paciente se describen en el documento WO 00/32171.

Típicamente, la estabilización del análogo de prostaglandina PGE_1 sintético se entiende que quiere decir el incremento en la estabilidad, o a la inversa, la disminución en la degradación de esta prostaglandina a temperaturas por encima de 4 ºC dentro del dispositivo de administración. Por ejemplo, cuando el porcentaje de dosis del análogo de prostaglandina PGE_1 sintético presente dentro del dispositivo de administración después de su almacenamiento a temperaturas por encima de 4 ºC (preferentemente a temperatura ambiente de alrededor de 20 ºC) está dentro del un intervalo de un 90-100 % de dosis inicial del análogo de prostaglandina PGE_1 sintético añadido al dispositivo de administración de la presente invención. La estabilidad también depende del contenido en agua del hidrogel.

Si es necesario, se pueden emplear potenciadores de la penetración, como se conoce en la técnica, para ayudar en la tasa de administración transmucosa, dependiendo de la naturaleza del análogo de prostaglandina PGE_1 sintético, por ejemplo, sus características lipófilas o hidrófilas, tamaño y peso molecular. En general, cuando más lipófilo sea el compuesto, mejor será la absorción. La forma no ionizada de un análogo de prostaglandina PGE_1 sintético parece que es la mejor para la absorción. En vista de la administración rápida y eficaz a través de tejidos de mucosa, los potenciadores de penetración puede que no sean necesarios. Dichos potenciadores de penetración son conocidos por su aplicación tópica al tejido cutáneo, que constituye una barrera más significativa de absorción. Se han usado ácidos débiles y algunos detergentes como potenciadores de penetración.

Las propiedades de liberación del hidrogel de poliuretano del dispositivo de administración se pueden modificar aplicándole un recubrimiento. El análogo de prostaglandina PGE_1 sintético se puede incluir en un recubrimiento así como en la matriz de hidrogel para proporcionar un perfil de administración deseado.

El hidrogel de poliuretano del dispositivo de administración en uso puede estar en un estado hinchado o "húmedo" o deshinchado en un estado "seco" o "desecado" como se describe anteriormente en el presente documento. Por ejemplo, en estado hinchado, el contenido en agua puede ser de un 30-40 % en peso. Preferentemente, de un 25 % en peso o menor. Más preferentemente, de un 5-10 % en peso. De forma alternativa, en estado deshinchado o seco, normalmente el hidrogel de poliuretano contiene poca o nada de agua. Por ejemplo, aproximadamente un 1-2 % en peso. Preferentemente, el contenido en agua del hidrogel es de aproximadamente o menor de un 1 %. Más preferentemente, el contenido en agua es de alrededor de un 0,5 % a alrededor de un 0,8 %. Aún más preferentemente, el contenido en agua del hidrogel de poliuretano es de aproximadamente o menor de un 0,1 %.

De forma ventajosa, el dispositivo de administración de la presente invención en su estado "seco" se presta a un almacenamiento más fácil antes de su uso, incluyendo a temperaturas por encima de 4 ºC, tales como temperatura ambiente de 20 ºC, sin pérdida o reducción de la actividad del análogo de prostaglandina PGE_1 sintético. De hecho, como se describe anteriormente en el presente documento, el análogo de prostaglandina PGE_1 sintético presenta un incremento en la estabilidad cuando se formula en los dispositivos de administración de hidrogel de poliuretano. Típicamente, dicho estado seco puede contener un contenido en agua de alrededor de un 0,5 % a alrededor de un 0,8 % y almacenarse con un desecante para reducir adicionalmente el contenido en agua del dispositivo de administración.

Típicamente, el contenido en agua del hidrogel es menor de o aproximadamente de un 0,1 % cuando se deseca dicho hidrogel. En general, el hidrogel desecado puede absorber agua del entorno después de la administración.

Típicamente, el dispositivo de administración comprende: análogo de prostaglandina PGE_1 sintético en una dosis de aproximadamente 25 a 400 microgramos (µg); tiene un grosor de alrededor de 0,4 a 1,5 mm; y tiene un peso de alrededor de 120 a 500 miligramos (mg). Típicamente, una dosis de análogo de prostaglandina PGE_1 sintético de alrededor de 100 µ está contenida dentro de un hidrogel de poliuretano de alrededor de 241 mg de peso y de alrededor de 0,8 mm de grosor.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de preparación del dispositivo de administración farmacéutico de la presente invención, que comprende las etapas de:

a) poner en contacto un hidrogel de poliuretano con una solución acuosa de análogo de prostaglandina PGE_1 sintético para que hinche el hidrogel;
b) retirar el hidrogel hinchado de la solución; y
c) secar el hidrogel hasta un contenido en agua deseado.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un uso del dispositivo de administración farmacéutico de la presente invención para la administración controlada de un análogo de prostaglandina PGE_1 sintético a un ser humano o animal.

Ahora se describirán modos de realización de la presente invención por medio de figuras y ejemplos como sigue:

Figuras

Figura 1 - muestra un gráfico que presenta los resultados de la estabilidad potenciada de hidrogel de poliuretano que contiene 100 µg de misoprostol (lotes desecados y no desecados) a 25 ºC. Los resultados se comparan frente a la estabilidad de un estándar de aceite de misoprostol (en ausencia de hidrogel de poliuretano) que se degrada con el tiempo a 25 ºC.

Figura 2 (comparación) - muestra un gráfico de la estabilidad del cristal de principio activo de dinoprostona (una prostaglandina PGE_2), y dinoprostona cargada en un hidrogel de poliuretano a 25 ºC. La dinoprostona es menos estable cuando está contenida en el hidrogel; y las muestras tanto de hidrogel como sin hidrogel muestran una degradación considerable con el tiempo.

Procedimientos

Los procedimientos y resultados presentados en el presente documento se refieren, en general, a óvulos vaginales, que son hidrogeles de poliuretano (como se describe previamente en los documentos GB 2047093 y GB 2047094, y WO 2004/029125) cargados con cantidades variables de misoprostol, como se describe.

1.1 Protocolo de carga para inserciones de misoprostol

Purificación

Se purifican cortes de polímero de 0,8 mm sumergiéndolos en un exceso de agua para un primer y segundo lavado durante varias horas. Se decanta el agua después de cada lavado y a continuación se lavan finalmente las unidades en una mezcla de etanol (25 %):agua durante unas pocas horas adicionales. Esta solución se desecha de nuevo.

Carga

Se pesa la cantidad correcta de misoprostol para lograr la potencia final deseada y se disuelve en etanol (25 %): agua junto con el hidroxianisol butilado (BHA) usado para estabilizar el polímero. En una parte suficiente de esta solución se sumergen las unidades lavadas previamente y las unidades se dejan girando en un recipiente cerrado durante un periodo a 4 ºC. Se separa por decantación el exceso de solución de carga y se secan las unidades agitadas.

Secado

Se colocan las inserciones cargadas en una bandeja para recubrimiento de comprimidos y se gira a temperatura ambiente y aire y finalmente aire deshumidificado. A continuación las unidades se pueden insertar en una cinta de recuperación y envasarse de forma apropiada. Típicamente, el disolvente que queda en las unidades (agua) es menor de un 1 % en esta fase (aproximadamente un 0,5-0,8 %). La adición de una etiqueta desecada dentro del envase reduce esto hasta un 0,1-0,2 %.

1.2 Medida de la potencia de misoprostol y del contenido de BHA, producto de degradación/impurezas

Se envasaron lotes desecados en bolsitas de aluminio preformadas que contienen etiquetas desecantes.

Se tomaron muestras al azar del lote. Se usaron un mínimo de 20 inserciones para la todas las pruebas.

Dosis de 100-400 ug

10 óvulos vaginales

Aparato de HPLC (detector de absorbancia ultravioleta a 280 nm con longitud de trayectoria de 6 mm)

Mezclador Waring con minivaso de acero inoxidable (110 ml) y tapa

Fase móvil

Agente de derivatización post-columna

Agitador de frasco mecánico

Preparación de solución estándar de misoprostol y BHA

A continuación se describe la serie de concentraciones requeridas para la preparación estándar de misoprostol. Sin embargo, antes de la dilución hasta la marca del estándar de misoprostol, se pipetea un volumen de soluciones madre de BHA ca 40 µg/ml y 70 µg/ml preparadas en fase móvil que representarían un 10 % del volumen total del matraz, es decir, 20 ml en 200 ml y 50 ml en 500 ml para los respectivos supuestos de volumen de extracción.

Preparación de solución estándar de misoprostol

Se pesaron con precisión un estándar de nivel uno de aproximadamente 8 mg y un estándar de nivel dos de aproximadamente 12 mg del estándar de referencia de misoprostol y se añadieron cada uno a un matraz volumétrico de 100 ml por separado que contenía aproximadamente 50 ml de fase móvil de metanol al 70 %. Se colocaron los matraces en un baño ultrasónico durante 5 minutos y se agitaron en un agitador de lecho plano durante no más de una hora. Se diluyeron los matraces estándar hasta el volumen con fase móvil de metanol al 70 %. Dependiendo de la potencia objetivo del lote particular, se diluyeron las dos soluciones estándar con fase móvil al 70 % usando las directrices indicadas en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1 - Directrices de dilución estándar para el análisis de misoprostol

Potencia objetivo del lote (µg/unidad)	Dilución estándar
	Determinación de la potencia
100	1 en 20
200	1 en 10
300	1 en 15
400	1 en 10

Preparación de muestra - para dosis de 100 - 400 µg

Se hincharon 10 unidades de óvulos vaginales en 40 ml de fase móvil. A continuación se transfirieron las unidades a un mezclador Waring, se remojaron y se transfirieron cuantitativamente al matraz volumétrico apropiado a través de lavado

con fase móvil. El vaso de precipitados usado para hinchar las unidades se lavó con fase móvil en un matraz volumétrico (véase la tabla 2). A continuación, el matraz y su contenido se agitaron durante 2 horas, después de 1 hora se lavó la boca del matraz con fase móvil. A continuación, se diluyó el matraz hasta la marca con fase móvil y se dejó que el contenido sedimentara y se equilibrara durante 20 minutos antes del muestreo en viales de HPLC.

Tabla 2 - Volúmenes de extracción para el análisis de misoprostol

Potencia objetivo del lote (µg/unidad)	Volumen de extracción (ml)
100	200
200	200
300	500
400	500

Se cuantificaron la potencia de misoprostol, junto con las impurezas relacionadas 8-isomisoprostol, deshidroximisoprostol tipo A y picos de impurezas no identificadas, con referencia al factor de respuesta de área de las soluciones estándar de misoprostol preparadas usando la siguiente expresión.

Nota: Las concentraciones estándar para calibración se expresan en términos de µg de misoprostol por ml

Contenido en misoprostol/impureza =

$$\frac{\text{Pico de muestra de área}}{\text{Media RF estándar de misoprostol}} \times \frac{\text{Volumen de muestra}}{\text{N.º de muestras}}$$

$$\text{Contenido en BHA} = \frac{\text{Pico de muestra de área}}{\text{Media de RF BHA estándar}} \times \frac{\text{Volumen de muestra}}{\text{N.º de muestras}}$$

Las potencias de misoprostol y los contenidos del producto de degradación se expresan como % etiqueta (para la dosis de lote) y % inicial. % inicial se refiere a la potencia de misoprostol en cualquier punto de la prueba con respecto a la potencia inicial determinada.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Estudio de estabilidad del aceite de misoprostol a 25 ºC

Se sometió a prueba la estabilidad del misoprostol durante un periodo de 6 meses. El misoprostol probado fue el misoprostol disponible comercialmente en forma de un aceite. Se almacenó el misoprostol a una temperatura de 25 ºC, y se midió el contenido en misoprostol usando HPLC en 0, 2, 4, 8 semanas y 3 y 6 meses.

Los resultados se muestran a continuación en la tabla 1:

Tabla 1

Atributo	Especificación	0	2s	4s	8s	3m	6m
Forma física	Aceite de transparente e incoloro a amarillo	Aceite incoloro	Aceite incoloro	Aceite incoloro	Aceite incoloro transparente	Aceite amarillo pajizo	Aceite amarillo
Contenido en misoprostol	97,0 - 102,08 p/p	101,59	99,61	98,59	96,87	93,63	57,07

Ejemplo 2 - Estudio de la estabilidad de polímeros de poliuretano desecados y no desecados cargados con misoprostol (lotes de misoprostol de dosis 100 µg, 200 µg y 400 µg)

Se llevó a cabo un estudio de la estabilidad en lotes de dosis de 100 µg, 200 µg y 400 µg de misoprostol. Se almacenaron óvulos vaginales envasados desecados y no desecados a -20 ºC, 4 ºC, 25 ºC y 40 ºC/ con una humedad relativa del 75 %, para el estudio del efecto de estas condiciones sobre la formulación durante un periodo de 12 meses.

El enfoque principal del estudio fue la potencia de misoprostol y los niveles de los productos de degradación/impurezas.

También se llevaron a cabo pruebas de los niveles de BHA, pruebas de tasa de liberación, pérdida en el secado y pruebas del % de hinchamiento. Los resultados se muestran a continuación para hidrogeles que contienen misoprostol desecados y no desecados almacenados a 25 ºC.

2.1 - Datos a 25 ºC para lotes no desecados

2.1.1 lote de dosis de misoprostol de 100 µg

En la tabla 4 se muestran las potencias de misoprostol y los niveles de producto de degradación/impurezas encontrados para el lote de 100 µg no desecado, durante 12 meses a 25 ºC. Los resultados también se presentan en la figura 1.

Tabla 4 Niveles de potencia de misoprostol y producto de degradación/impurezas del lote de 100 µg no desecado, durante 12 meses a 25 ºC

Punto temporal	Misoprostol			8-isomisoprostol	Misoprostol A
	µg/unidad	% etiqueta	% inicial	% etiqueta	% etiqueta
Inicial	103,9	103,9	100,0	0,7	0,1
4 semanas	102,1	102,1	98,3	0,9	0,3
4 meses	98,8	98,8	95,1	1,0	0,5
7 meses	94,0	94,0	90,5	0,8	1,4
12 meses	97,9	97,9	94,2	1,0	2,5

La potencia de misoprostol para este lote cae en la duración de 12 meses del estudio a 25 ºC. El valor de la potencia ha descendido hasta un 94,2 % del valor inicial. Los niveles de 8-isomisoprostol, durante el periodo del estudio a 25 ºC alcanzan un máximo de un 1,0 % de etiqueta. Los niveles de misoprostol A se incrementaron durante el periodo de 12 meses, alcanzando un máximo de un 2,5 % de etiqueta.

2.1.2 Lote de dosis de 200 µg

En la tabla 5 se muestran las potencias de misoprostol y los niveles de producto de degradación/impurezas encontrados para el lote de 200 µg no desecado, durante 12 meses a 25 ºC.

Tabla 5 Niveles de potencia de misoprostol y producto de degradación/impurezas del lote de 200 µg no desecado, durante 12 meses a 25 ºC

Punto temporal	Misoprostol			8-isomisoprostol	Misoprostol A
	µg/unidad	% etiqueta	% inicial	% etiqueta	% etiqueta
Inicial	206,3	103,1	100,0	0,5	ND
4 meses	202,3	101,2	98,1	0,9	0,8
12 meses	192,8	96,4	93,5	1,1	1,5

ND - no detectado

La potencia de misoprostol ha caído para este lote en la duración de 12 meses del estudio a 25 ºC. El valor de la potencia ha descendido hasta un 93,5 % del valor inicial. Los niveles de 8-isomisoprostol alcanzaron un 1,1 % de etiqueta. Los niveles de misoprostol A se incrementaron durante el periodo de 12 meses, alcanzando un máximo de un 1,5 % de etiqueta.

2.1.3 Lote de dosis de 400 µg

En la tabla 6 se muestran las potencias de misoprostol y los niveles de producto de degradación/impurezas encontrados para el lote de 400 µg no desecado, durante 12 meses a 25 ºC.

Tabla 6 Niveles de potencia de misoprostol y producto de degradación/impurezas del lote de 400 µg no desecado, durante 12 meses a 25 ºC

Punto temporal	Misoprostol			8-isomisoprostol	Misoprostol A
	µg/unidad	% etiqueta	% inicial	% etiqueta	% etiqueta
Inicial	424,3	106,1	100,0	1,0	0,5
4 semanas	416,6	104,2	98,2	1,0	0,8
4 meses	404,7	101,2	95,4	1,1	1,2
7 meses	389,2	97,3	91,7	1,0	1,8
12 meses	382,1	95,5	90,1	1,3	2,6

La potencia de misoprostol ha descendido para este lote en la duración de 12 meses del estudio a 25 ºC. El valor de la potencia ha descendido hasta un 90,1 % del valor inicial. Los niveles de 8-isomisoprostol alcanzaron un 1,3 % de etiqueta. Los niveles de misoprostol A se incrementaron durante el periodo de 12 meses, alcanzando un máximo de un 2,6 % de etiqueta.

2.1.4 Dosis de 100 µg – 400 µg - Resumen de hallazgos para la dosis no desecadas - almacenamiento a 25 ºC

La potencia de misoprostol en las tres dosis no desecadas cae en la duración de 12 meses del estudio a 25 ºC. Los valores de potencia han descendido hasta entre un 90,1 % y un 94,2 % de los valores iniciales de las dosis. El lote de 400 µg, muestra la mayor caída hasta un 90,1 % inicial. Los niveles de 8-isomisoprostol no muestran ningún cambio marcado durante el periodo del estudio a 25 ºC con máximos de un 1,3 % de etiqueta hallados. Los niveles de misoprostol A se incrementan en el periodo de 12 meses, alcanzando niveles máximos de un 2,6 % de etiqueta en el lote de 400 µg, a 25 ºC.

2.2 - Datos a 25 ºC para lotes desecados

2.2.1 Lote de dosis de 100 µg

En la tabla 7 se muestran las potencias de misoprostol y los niveles de producto de degradación/impurezas encontrados para el lote de 100 µg desecado, durante 12 meses a 25 ºC. Los resultados también se presentan en la figura 1.

Tabla 7 Niveles de potencia de misoprostol y producto de degradación/impurezas del lote de 100 µg desecado, durante 12 meses a 25 ºC

Punto temporal	Misoprostol			8-isomisoprostol	Misoprostol A
	µg/unidad	% etiqueta	% inicial	% etiqueta	% etiqueta
Inicial	103,9	103,9	100,0	0,7	0,1
4 semanas	90,1	90,1	86,7	0,2	0,4
6 meses	101,6	101,6	97,8	0,5	1,4
12 meses	102,4	102,4	98,6	0,7	1,9

En general, para esta dosis, las potencias de misoprostol caen dentro de un 97 % a un 100 % inicial en la duración de 12 meses del estudio a 25 ºC. La excepción es el punto temporal de 4 semanas. En este punto de la prueba, se encontró que la potencia de misoprostol era de un 86,7 % del valor inicial. Esto no coincide con los otros puntos de la prueba en esta temperatura para este lote ni con otros lotes sometidos a prueba en este punto de la prueba para la misma condición de almacenamiento. Para los niveles de 8-isomisoprostol, no se encontró ningún cambio en el periodo del estudio a 25 ºC con máximos de un 0,7 % de etiqueta. Los niveles de misoprostol A se incrementaron ligeramente en el periodo de 12 meses, alcanzando niveles máximos de 1,9 % de etiqueta.

2.2.2 Lote de dosis de 200 µg

En la tabla 8 se muestran las potencias de misoprostol y los niveles de producto de degradación/impurezas encontrados para el lote de 200 µg desecado, durante 12 meses a 25 ºC.

Tabla 8 Niveles de potencia de misoprostol y producto de degradación/impurezas del lote de 200 µg desecado, durante 12 meses a 25 ºC

Punto temporal	Misoprostol			8-isomisoprostol	Misoprostol A
	µg/unidad	% etiqueta	% inicial	% etiqueta	% etiqueta
Inicial	209,2	104,6	100,0	1,0	0,6
12 meses	202,0	101,0	96,6	1,1	2,6

La potencia de misoprostol desciende muy ligeramente en la duración de 12 meses del estudio a 25 ºC para esta dosis, hasta un 96,6 % inicial. Los niveles de 8-isomisoprostol muestran que no se encontró ningún cambio en el periodo del estudio a 25 ºC con máximos de un 1,1 % de etiqueta. Los niveles de misoprostol A se incrementaron ligeramente en el periodo de 12 meses, alcanzando niveles máximos de 2,6 % de etiqueta.

2.2.3 Lote de dosis de 400 µg

En la tabla 9 se muestran las potencias de misoprostol y los niveles de producto de degradación/impurezas encontrados para el lote de 400 µg desecado, durante 12 meses a 25 ºC.

Tabla 9 Niveles de potencia de misoprostol y producto de degradación/impurezas del lote de 400 µg desecado, durante 12 meses a 25 ºC

Punto temporal	Misoprostol			8-isomisoprostol	Misoprostol A
	µg/unidad	% etiqueta	% inicial	% etiqueta	% etiqueta
Inicial	424,3	106,1	100,0	1,0	0,5
4 semanas	424,4	106,1	100,0	1,0	0,8
6 meses	409,1	102,3	96,4	1,6	1,2
12 meses	408,3	102,1	96,2	0,8	2,2

La potencia de misoprostol desciende muy ligeramente en la duración de 12 meses del estudio a 25 ºC para esta dosis, hasta un 96,2 % inicial. Los niveles de 8-isomisoprostol no muestran ningún cambio en el periodo del estudio a 25 ºC aunque se encuentra un máximo de un 1,6 % de etiqueta a los 6 meses. Los niveles de misoprostol A se incrementaron ligeramente en el periodo de 12 meses, alcanzando niveles máximos de 2,2 % de etiqueta.

2.2.4 Dosis de 100 µg - 400µg - Sumario de los hallazgos para las dosis desecadas - almacenamiento a 25 ºC

Para las tres dosis desecadas, la potencia de misoprostol desciende muy ligeramente en la duración de 12 meses del estudio a 25 ºC. En general, las potencias caen dentro de un 96 % a un 100 % de los valores iniciales. La excepción es el lote de 100 µg después de 4 semanas, que tiene una potencia de un 86,7 % del valor inicial. Esto no coincide con los otros puntos de la prueba a esta temperatura para este lote. Los niveles de 8-isomisoprostol no mostraron ningún cambio en el periodo del estudio a 25 ºC aunque se encuentra un máximo de un 1,6 % de etiqueta. Los niveles de misoprostol A se incrementan ligeramente en el periodo de 12 meses, alcanzando niveles máximos de un 2,6 % de etiqueta en el lote de 200 µg, a 25 ºC.

2.3 Sumario de resultados para hidrogeles que contienen misoprostol desecados y no desecados

La potencia de misoprostol y los niveles de productos de degradación/impurezas permanecen sin cambios después de 12 meses/15 meses de almacenamiento a -20 ºC para dosis tanto desecadas como no desecadas.

La desecación parece mejorar la estabilidad del misoprostol en 12 meses a 4 ºC y en particular a 25 ºC y 40 ºC. A 25 ºC, después de 12 meses, los lotes desecados tienen potencias de misoprostol mayores de un 95 % de sus valores iniciales, mientras que los lotes no desecados de la misma dosis tienen potencias que varían de un 90 % a un 94 % de su valor

inicial. A 40 ºC, después de 12 meses, las dosis desecadas tienen potencias de misoprostol de típicamente un 90 % de sus valores iniciales, mientras que las dosis no desecadas varían de un 83 % a un 88 % de sus valores iniciales. De forma correspondiente, a 40 ºC, los niveles de misoprostol A son mayores en los lotes no desecados que en los lotes desecados de la misma dosis.

En general, el misoprostol A es el producto de degradación principal. La estabilidad de 8-isomisoprostol permaneció relativamente sin cambios (resultados no mostrados).

Los niveles del excipiente estabilizante del polímero, hidroxianisol butilado (BHA) permanecen casi constantes en todos los lotes desecados y no desecados a 25 ºC en 12 meses.

En general, se descubrió que los datos de liberación de misoprostol no cambiaron en 12 meses en las condiciones probadas para los lotes desecados o bien no desecados de las tres dosis (resultados no mostrados).

Los datos de pérdida en el secado no muestran ningún cambio en 12 meses at 25 ºC para lotes no desecados (resultados no mostrados). Se produjo una disminución en los valores de pérdida en el secado para los lotes desecados a 25 ºC (resultados no mostrados).

Los valores del % de hinchamiento permanecieron dentro de la especificación (275-325 %) para todas las dosis desecadas a 25 ºC en el periodo de estudio de 12 meses (resultados no mostrados).

El uso de la desecación potencia la estabilidad de la formulación de misoprostol.

Ejemplo 3 Resultados de estabilidad comparativa a 25 ºC para hidrogel de poliuretano cargado con dinoprostona

La siguiente tabla 10 muestra la estabilidad de dinoprostona (una prostaglandina PGE_2) tanto como cristal de principio activo como contenido dentro de una matriz de hidrogel de poliuretano a 25 ºC. Las medidas se tomaron a los 0, 1, 2, 3 y 6 meses. Los siguientes resultados son sólo con propósitos comparativos y no están destinados a formar parte de la presente invención.

[Véase también R.G. Stehle, 1982, Methods in Enzymology, Vol. 86, p. 436 - 458]

Tabla 10

Punto de prueba (meses)	Dinoprostona (% potencia)	Dinoprostona en el hidrogel (% potencia)
0	100	103,5
1	96	90,9
2		83,0
3	89	75,3
6	75	57,1

Los resultados anteriores también se representan en la figura 2.

La estabilidad de la dinoprostona contenida en el hidrogel disminuye en comparación con el propio principio activo de dinoprostona.

Por lo tanto, en contraste con la formulación de hidrogel de misoprostol de la presente invención, la formulación de dinoprostona en un hidrogel reduce su estabilidad en almacenamiento. Además, la dinoprostona tanto con como sin hidrogel muestra una degradación marcada en almacenamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la estabilización de misoprostol en un dispositivo de administración farmacéutico que comprende un hidrogel de poliuretano, que comprende

   - lograr un contenido en agua del hidrogel de menos de un 1 % en peso; y
   - almacenar el dispositivo de administración a una temperatura por encima de 4 ºC.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dispositivo de administración está almacenado a una temperatura ambiente alrededor de 20 ºC.

3. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el hidrogel de poliuretano es un hidrogel reticulado.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el poliuretano reticulado es un producto de reacción de un polietilenglicol, un triol y un diisocianato.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en el que el polietilenglicol antes de la reacción es PEG2000, 4000, 6000 o 8000.

6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el hidrogel de poliuretano es un hidrogel lineal.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el poliuretano lineal es el producto de reacción de un óxido de polietileno, un compuesto difuncional y un isocianato difuncional.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el óxido de polietileno tiene un peso molecular en la región de 4000 a 35.000.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el óxido de polietileno tiene un peso equivalente de 4000 a 8000.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, 8 o 9, en el que el compuesto difuncional es 1,6-hexanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol o 1,16-hexadecanodiol.

11. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el dispositivo de administración está en forma de un supositorio, u óvulo vaginal, una inserción bucal o un implante.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el hidrogel tiene un contenido en agua menor de un 0,1 % en peso.

13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el hidrogel tiene un contenido en agua menor de un 0,2 % en peso.

14. Un dispositivo de administración farmacéutico que comprende misoprostol en un hidrogel de poliuretano, en el que el hidrogel tiene un contenido en agua menor de un 0,1 % en peso, o en el intervalo de un 0,1 a un 0,2 % en peso.

15. Un dispositivo de administración de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el hidrogel de poliuretano es un hidrogel reticulado.

16. Un dispositivo de administración de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el poliuretano reticulado es el producto de reacción de un polietilenglicol, un triol y un diisocianato.

17. Un dispositivo de administración de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, en el que el polietilenglicol antes de la reacción es PEG2000, 4000, 6000 o 8000.

18. Un dispositivo de administración de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el hidrogel de poliuretano es un hidrogel lineal.

19. Un dispositivo de administración de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el poliuretano lineal es el producto de reacción de un óxido de polietileno, un compuesto difuncional y un isocianato difuncional.

20. Un dispositivo de administración de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el óxido de polietileno tiene un peso molecular en la región de 4000 a 35.000.

21. Un dispositivo de administración de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el óxido de polietileno tiene un peso equivalente de 4000 a 8000.

22. Un dispositivo de administración de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el compuesto difuncional es

1,6-hexanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol o 1,16-hexadecanodiol.

23. Un dispositivo de administración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-22, en el que el dispositivo de administración está en forma de un supositorio, u óvulo vaginal, una inserción bucal o un implante.

24. Un dispositivo de administración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-23, en el que el hidrogel tiene un contenido en agua de un 0,1 a un 0,2 % en peso.

25. Un dispositivo de administración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-23, en el que el hidrogel tiene un contenido en agua menor de un 0,1 % en peso.

26. Un dispositivo de administración farmacéutico obtenido u obtenible por un procedimiento que comprende las etapas de:

a) poner en contacto un hidrogel de poliuretano con una solución acuosa de misoprostol para que hinche el hidrogel;

b) retirar el hidrogel hinchado de la solución; y

c) secar el hidrogel hasta un contenido en agua deseado menor de un 0,1 % en peso, o en el intervalo de un 0,1 a un 0,2 % en peso.

27. Un dispositivo de administración de acuerdo con la reivindicación 26, en el que el hidrogel se seca, en primer lugar, hasta aproximadamente un o menos de un 1 % en peso.

28. Un dispositivo de administración de acuerdo con la reivindicación 26, en el que el hidrogel se seca, en primer lugar, hasta de un 0,5 % a un 0,8 % en peso.

29. Un dispositivo de administración de acuerdo con la reivindicación 27 o 28, en el que el hidrogel se almacena a continuación con un desecante para reducir adicionalmente el contenido en agua hasta dicho contenido en agua deseado.

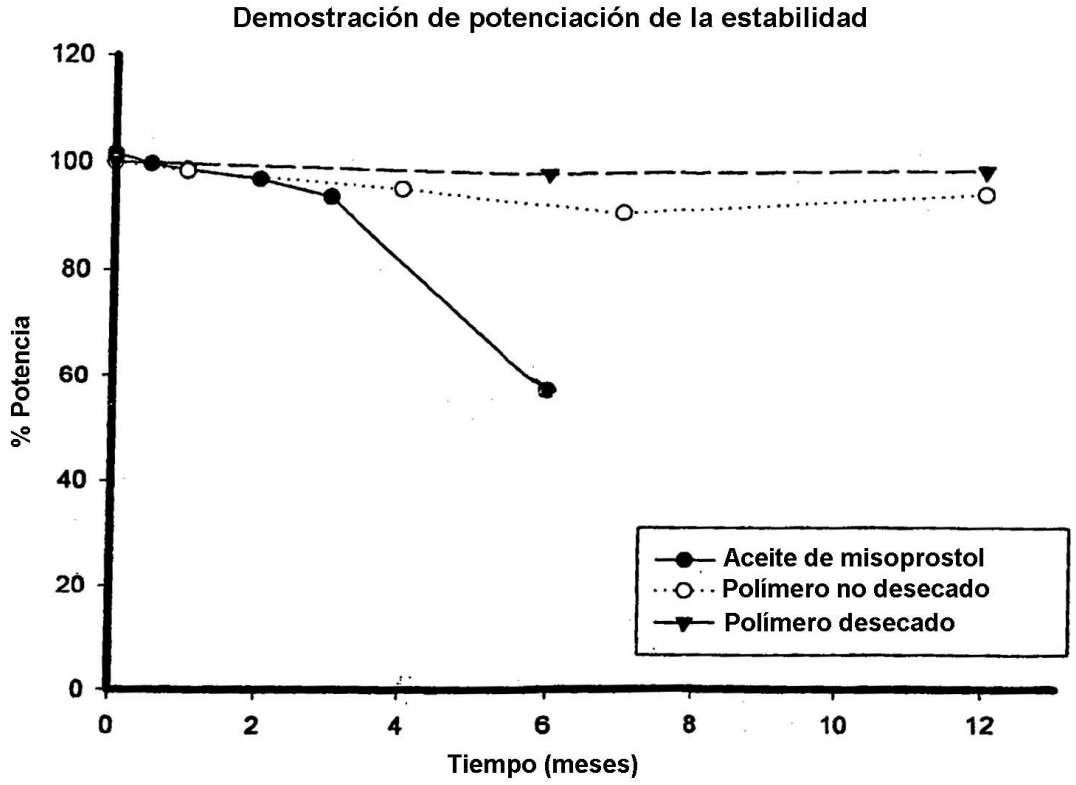

Demostración de potenciación de la estabilidad
120
100
80
60
40
20
0
% Potencia
0
2
4
6
8
10
12
Tiempo (meses)
Aceite de misoprostol
Polímero no desecado
Polímero desecado

FIGURA 1

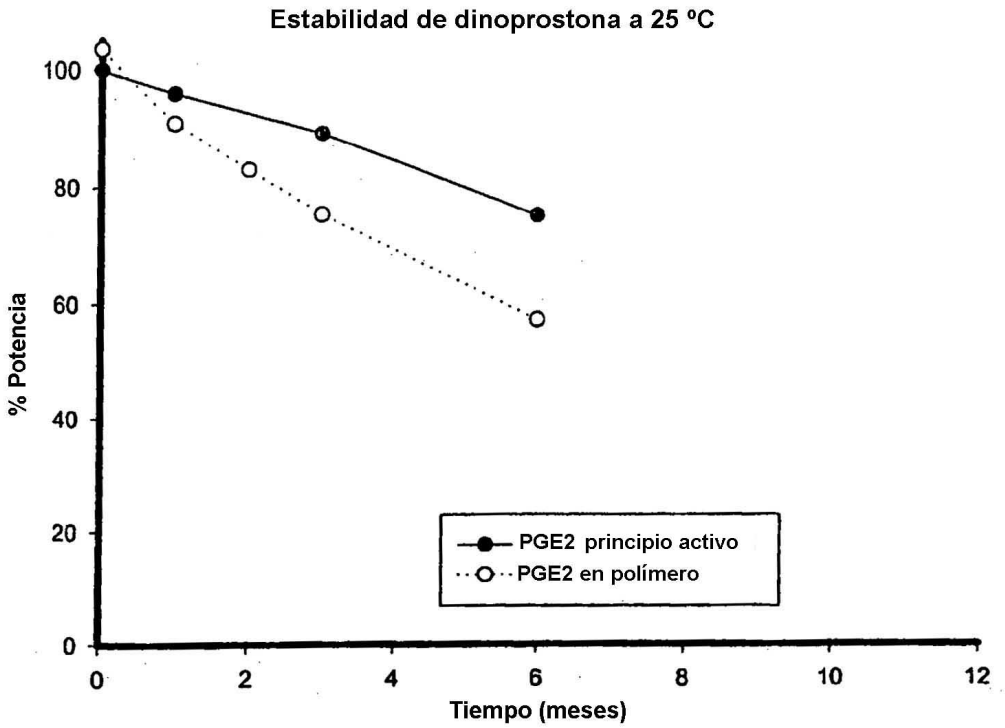

Estabilidad de dinoprostona a 25 ºC
% Potencia
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
Tiempo (meses)
PGE2 principio activo
PGE2 en polímero

FIGURA 2