

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 675**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2004 E 04740949 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 1646363**

54 Título: **Dispositivos intravaginales de suministro de fármacos**

30 Prioridad:

10.07.2003 IE 20030515

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

12.02.2014

73 Titular/es:

**WARNER CHILCOTT (IRELAND) LIMITED
(100.0%)**

**Building B, Xerox Technology Park
Dundalk, Louth , IE**

72 Inventor/es:

**MALCOLM, KARL y
WOOLFSON, DAVID**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 442 675 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivos intravaginales de suministro de fármacos

Esta invención se refiere a dispositivos intravaginales de suministro de fármacos útiles en la administración de agentes farmacológicamente activos a una hembra de especies humana o animal.

5 Aunque la siguiente descripción se refiere principalmente a anillos intravaginales (IVRs), está previsto que la expresión "dispositivo intravaginal de suministro de fármacos" abarque todos los diseños de dispositivos como, pero sin limitación, otros dispositivos completos o parciales en forma de toroide, así como dispositivos ovales o cilíndricos, rectilíneos o sustancialmente rectilíneos.

10 La publicación de patente internacional nº WO 01/70154 describe un diseño de anillo "nuclear" modificado en el que hay un orificio abierto que se extiende desde la superficie al interior del anillo y seguidamente se inserta un núcleo con contenido de agente activo en el orificio abierto, a continuación de lo cual el orificio abierto o cada extremo del mismo son sellados con una tapadera. Por tanto, en este diseño de "núcleo" modificado el núcleo, en uso, está completamente sellado por una envoltura externa:

15 El documento US-A-6.436.428 describe un diseño de anillo "nuclear" adicionalmente modificado, en el que hay un orificio que se extiende hacia el interior del anillo, desde la superficie del anillo, y hay una composición farmacéutica que comprende oxibutinina y un excipiente, siendo colocada la composición en el núcleo. El documento US-A-6.436.428 sugiere que cada extremo libre del orificio es posteriormente tapado y el sellado de ambos extremos del orificio se ilustra en los Ejemplos 3, 4, 6 y 8.

20 El documento WO 99/56934 describe dispositivos de liberación controlado (definidos como al menos una membrana de control de la velocidad que rodea un depósito nuclear), preparados mediante moldeo por co-inyección. La página 13 expone que puede haber pequeñas áreas de material de depósito expuesto en la zona de entrada y/o el conducto de salida pero, controlado los parámetros de inyección, "se puede eliminar la exposición del material del depósito". El documento WO 99/56934, en lo que se refiere a sí mismo con dispositivos de liberación controlada, explica de forma independiente de considerar proporcionar una envoltura incompleta, que rodee parcialmente un depósito nuclear.

25 El documento US-5.694.947 expone un miembro nuclear que no contiene fármaco en la forma de un anillo abierto; y un medio de suministro que contiene fármaco, que abarca en círculo al miembro nuclear, a lo largo de parte de su longitud, de una manera de tipo correa. La superficie interna del medio de suministro está en contacto con un material que evita el desplazamiento de agente activo hacia el interior del miembro nuclear. El medio de suministro puede estar rodeado por un revestimiento de membrana cuyo grosor puede ser ajustado.

30 La patente de EE.UU. nº 4.973.304 describe un dispositivo de liberación sostenida dispuesto de forma que una sustancia activa en una cavidad es liberada a través de una capa de hidrogel que cubre un orificio en una pared hecha de un material impermeable al agua. La patente de EE.UU. nº 4.800.056 describe un dispensador que comprende una pared semi-permeable con una vía de paso a través de la cual se libera fármaco, en que la pared semi-permeable rodea una formulación de fármaco sensible a la temperatura y un miembro de accionamiento expansible. La patente de EE.UU. nº 1.189.549 describe un pesario que comprende un fármaco dispersado en gelatina, estando adaptada la gelatina para hacerse líquida o para disolverse mediante el calor o la humedad. La patente de EE.UU. nº 3.521.637 describe un tampón que, en la realización de la Figura 2, incluye una pared en el extremo que tiene perforaciones. Ninguno de los documentos D1-D4 describe ni sugiere un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos en el que al menos un agente farmacológicamente activo es dispersado en un polímero elástico hidrófobo.

35 Diversos parámetros físico-químicos controlan la velocidad de liberación de un agente farmacológicamente activo (fármaco) desde este dispositivo intravaginal de suministro de fármacos y que tenga una envoltura externa de control de la velocidad (véase la publicación de Chien [Nusvos sistemas de suministro de fármacos, 2ª Edición, capítulo 2, pág. 43-137 (Marcel Dekker)], que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva en su totalidad).

Surgen problemas en relación con fármacos relativamente hidrófobos que puede que no posean una suficiente solubilidad en la envoltura del dispositivo intravaginal de suministro de fármacos y/o cuya tamaño/volumen/peso molecular sea suficientemente grande para una rápida difusión, para permitir un suministro suficiente de fármaco a la superficie del dispositivo y la posterior liberación.

50 Generalmente, los fármacos con un peso molecular mayor que 400 daltones caen dentro de esta última categoría. Las dificultades son incluso más considerables cuando se necesita una velocidad de liberación diaria del fármaco del orden de varios miligramos por día.

55 Consecuentemente, para superar estos problemas es necesario un nuevo dispositivo intravaginal de suministro de fármacos que permita que los fármacos relativamente hidrófilos y de tamaño/volumen/peso molecular relativamente grande sean liberados desde el dispositivo a velocidades adecuadas.

En la presente invención, esto se consigue mediante el uso de dispositivos intravaginales de suministro de fármacos en lo que al menos una parte, pero no la totalidad del depósito es directamente expuesta, en uso al entorno vaginal. Esto da lugar a trayectorias de difusión más cortas para la penetración de fármaco en comparación con los dispositivos intravaginales convencionales de suministro de fármacos incluidos en envolturas, en los que el fármaco se debe difundir también a través de la envoltura. Como las envolturas con convencionalmente hidrófobas, esta “desviación” parcial de la penetración de fármaco por la envoltura permite una elección más amplia de los materiales portadores del depósito como, por ejemplo, sistemas portadores menos hidrófobos que, a su vez, permiten una elección más amplia de agente(s) farmacológicamente activo(s).

Consecuentemente, la invención proporciona, en un primer aspecto, un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos, que comprende al menos un depósito, conteniendo el depósito o cada depósito al menos un agente farmacológicamente activo o un profármaco del mismo, dispersado en un sistema portador, y una envoltura, opcionalmente una envoltura elastómera, que rodea de forma discontinua al depósito. Dicho dispositivo puede ser de cualesquiera dimensiones compatibles con la administración intravaginal al ser humano o hembra animal.

La envoltura debe rodear de forma discontinua al depósito con el fin de que parte, pero no la totalidad, de al menos un depósito esté directamente expuesta, en uso, al entorno vaginal. Esto se puede conseguir mediante la provisión de uno o más, opcionalmente al menos dos, opcionalmente además al menos tres o al menos cinco, orificios o aberturas, como se describirá más en detalle con posterioridad. Alternativamente, esto se puede conseguir rellenado dichos orificios o aberturas con material portador de depósito adicional, en que el material portador de depósito adicional puede ser igual o diferente.

La envoltura discontinua, cuando está presente, puede ser de grosor sustancialmente constante o su grosor puede variar, en la medida deseada.

Preferiblemente, la envoltura define uno o más, opcionalmente dos o más, opcionalmente de forma adicional al menos tres o más orificios que se extienden a través de la envoltura hasta al menos un depósito, de forma que parte de ese depósito es expuesta, en uso, al entorno vaginal (Figuras 1A a H). Estos orificios se pueden extender hasta la superficie de al menos un depósito o se pueden extender, además, al menos parcialmente en el interior de al menos un depósitos. Estos orificios pueden ser orificios discretos de cualquier forma o pueden estar unidos para proporcionar una abertura continua en la forma, por ejemplo, de una ranura. Esta ranura se puede extender alrededor de la circunferencia menor del anillo en forma de toro, como se muestra en las Figuras 1 G o H, o alternativamente, se puede extender alrededor de cualquier circunferencia mayor del anillo en forma de toro, como se muestra en las Figuras 1 E o F o, de hecho, en cualquier otra orientación. Esta ranura puede ser de cualquier longitud hasta la circunferencia interna máxima o mayor o menor externa de un dispositivo anular, dependiendo de la ubicación de la ranura. Cuando están presentes orificios discretos en la envoltura, pueden estar presentes en cualquier tamaño, forma, número, alineación o distribución compatible con la velocidad diaria de liberación de fármaco requerida desde el dispositivo y del mantenimiento de las propiedades mecánicas esenciales del dispositivo. Por ejemplo, el área superficial total de depósito expuesta al interno vaginal, *in vivo*, puede estar en el intervalo de 1-750 mm², opcionalmente 5-500 mm² o 75-200 mm². Para varillas con una envoltura completa sobre la superficie curvilínea y cada base parcial o completamente expuesta, un área superficial adecuada directamente expuesta al entorno vaginal sería de 1-350 mm², por ejemplo, 2-150 mm² y, para un dispositivo anular o un dispositivo de varilla con orificios o aberturas en la envoltura sobre la superficie curvilínea y cada base parcial o completamente expuesta, un área superficial directamente expuesta al entorno vaginal podría ser de 25-750 mm², opcionalmente 40-475 o 45-250 mm².

Para un dispositivo anular, dichos orificios o aberturas están opcionalmente presentes en la circunferencia interior del dispositivo intravaginal de suministro de fármacos (Figuras 1 B, F y H).

Preferiblemente, la dirección de dichos orificios u aberturas están dispuestas de forma sustancialmente normal con relación a la superficie de la envoltura de la varilla o dispositivo anular y/o dichos orificios o aberturas son sustancialmente cilíndricos con un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 6,5 mm, preferiblemente de aproximadamente 1 a 5 mm.

Más preferiblemente, hay una pluralidad, por ejemplo 30 o menos, opcionalmente 20 o menos o, de forma opcionalmente adicional, 2 ó 3 a 10 de dichos orificios o ranuras alineados, opcionalmente de forma lineal, a lo largo de la superficie de la envoltura. Para un dispositivo anular, es opcional una disposición de orificios alineados a lo largo de la circunferencia interior del dispositivo intravaginal de suministro de fármacos (Figuras 1 B, F y H).

El orificio o abertura, o cada uno de ellos, opcionalmente no está en alineación rectilínea o curvilínea con el eje longitudinal del depósito. El orificio o abertura, o cada uno de ellos, opcionalmente no es sustancialmente paralelo al eje longitudinal de ese depósito. Por ejemplo, el orificio o abertura, o cada uno de ellos, se puede extender a un ángulo de aproximadamente 10° a 170°, preferiblemente de aproximadamente 20° a 160°, respecto a la superficie del depósito. En un dispositivo que tenga una pluralidad de orificios, el ángulo de cada orificio puede ser igual o diferente.

Más particularmente, el orificio o abertura, o cada uno de ellos, se puede extender a través de la envoltura a un

ángulo de 45 a 135°, opcionalmente 70 a 110°, preferiblemente de forma sustancialmente normal a la superficie del depósito, pero la orientación del orificio, o cada uno de ellos, no está previsto que esté así limitada. Si el dispositivo es un dispositivo anular, el orificio, o cada uno de ellos, se puede extender de forma sustancialmente radial, hacia dentro o hacia afuera, a través de la envoltura.

- 5 El dispositivo de la presente invención puede tener una forma toroidal parcial o completa, preferiblemente una forma de toro parcial o completa o de una varilla sustancialmente cilíndrica. Alternativamente, el dispositivo de la presente invención puede ser una varilla.

Opcionalmente, la envoltura puede contener también un agente farmacológicamente activo o una mezcla de los mismos.

- 10 El dispositivo de la presente invención se ilustra esquemáticamente con referencia a los dibujos que se acompañan, en lo cuales:

la Figura 1 muestra vistas seccionales en perspectiva y transversales de diversas realizaciones de los dispositivos intravaginales de suministro de fármacos de la presente invención, en las que las Figuras 1A y 1B muestran 4 orificios en la circunferencia externa o interna,

- 15 Las Figuras 1C y 1D muestran 4 ó 8 orificios en las circunferencias interna y externa, las Figuras 1E y 1F muestran una ranura longitudinalmente dispuesta en la circunferencia externa o interna y las Figuras 1G y 1H muestran una ranura transversalmente dispuesta en la circunferencia externa o interna;

- la Figura 2 muestra la liberación acumulativa de metronidazol desde un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos que tiene 0, 4 ó 8 orificios externos y que contiene 10% (p/p) de metronidazol, representados mediante círculos blancos y cuadrados blancos, respectivamente,
- 20

- la Figura 3 muestra la liberación acumulada de metronidazol desde un dispositivo intravaginal que tiene 0 ó 8 orificios externos y que contiene 10% (p/p) de metronidazol, representados mediante círculos blancos y cuadrados blancos, respectivamente, y muestra la liberación acumulada de metronidazol desde un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos que tiene 0 ó 8 orificios externos y que contiene 20% (p/p) de metronidazol, representados mediante cuadrados negros, respectivamente;
- 25

- la Figura 4 muestra la liberación acumulada de metronidazol desde un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos que tiene 8 orificios externos y que contiene 10% (p/p) de metronidazol, con o sin la presencia de 30% (p/p) de hidroxietilcelulosa en el núcleo, representada por cuadrados rellenos y cuadrados sin rellenar, respectivamente, así como dispositivos que tienen 10% (p/p) de metronidazol, 30% (p/p) de hidroxietilcelulosa y sin orificios, representados mediante estrellas; y
- 30

la Figura 5 muestra la liberación acumulada de metronidazol desde un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos que tiene 0 ó 8 orificios (internos o externos) y que contiene 5% (p/p) de metronidazol, representada mediante estrellas, estrellas negras y estrellas abiertas, respectivamente.

- 35 La Figura 6 muestra una vista de diagrama en perspectiva (no a escala) de un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos en la forma de una varilla que tiene una envoltura (clara) que rodea parcialmente un depósito (oscuro) y que muestra la ausencia de envoltura en cada base.

La Fig. 7 muestra la liberación acumulada *in vitro* de hidrocloreuro de fluoxetina desde: □ anillo de depósito convencional y ■ anillo perforado con 8 orificios externos.

- 40 La Fig. 8 muestra la liberación acumulada *in vitro* de terconazol a partir de: anillo de depósito convencional (TER A) y anillo perforado con 8 orificios externos (TER B).

La Fig. 9 muestra la liberación acumulada *in vitro* de albúmina de suero bovino a partir de: □ anillo de depósito convencional y anillo perforado con 8 orificios externos (rombos blancos).

La Fig. 10 muestra la liberación acumulada *in vitro* de sulfato de dextrano a partir de: anillo de depósito convencional (cuadrados blancos) y anillo perforado con 8 orificios externos (rombos oscuros).

- 45 La Fig. 11 muestra la liberación acumulada *in vitro* de acetato de leuprolide (●), anillo perforado con 8 orificios externos (■) o anillo ranurado (□).

La Fig. 12 muestra la liberación acumulada *in vitro* de acetato de desmopersina a partir de: □ anillo de depósito convencional y ■ anillo perforado con 8 orificios externos.

- 50 La Fig. 13 muestra la liberación acumulada *in vitro* de citrato de clomifeno a partir de: □ un anillo de depósito convencional y un anillo perforado con 8 orificios externos (triángulos blancos).

La Fig. 14 muestra la liberación acumulada *in vitro* de raloxifeno HCl a partir de: □ un anillo de depósito convencional

y un anillo perforado con 8 orificios externos (rombos blancos).

La Fig. 15 muestra la liberación acumulada *in vitro* succinato de sumatriptán a partir de: □ un anillo de depósito convencional y un anillo perforado con 8 orificios externos (triángulos blancos).

5 La Fig. 16 muestra la liberación acumulada *in vitro* citrato de tamoxifeno a partir de: □ un anillo de depósito convencional y un anillo perforado con 8 orificios externos (triángulos blancos).

La Fig. 17 muestra una representación de un anillo perforado relleno de gel (izquierda) y un anillo no perforado relleno de gel (derecha).

La Fig. 18 muestra la liberación acumulada *in vitro* de fluxoxetina HCl a partir de: □ un anillo de depósito convencional y un anillo perforado con 8 orificios externos (rombos negros).

10 La Fig. 19 muestra la liberación acumulada *in vitro* de acyclovir a partir de dispositivos de tipo varilla que contienen 0,10%, 20% o 30% de CCM, representado mediante rombos blancos, cuadrados blancos, triángulos blancos y estrellas, respectivamente.

15 La Fig. 20 muestra la liberación acumulada *in vitro* de acetato de leuprolida a partir de dispositivos de tipo varilla que contienen 0,10%, 20% o 30% de CCM, representado mediante rombos blancos, cuadrados blancos, triángulos blancos y estrellas, respectivamente.

En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un método para fabricar un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según el primer aspecto de la presente invención, comprendiendo dicho método las etapas de combinar al menos un agente farmacológicamente activo y al menos un sistema portador farmacéuticamente aceptable, curar el conjunto y aplicar una envoltura para rodear discontinuamente el depósito.

20 En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un método de fabricación de un dispositivo intravaginal según el primer aspecto de la invención, comprendiendo dicho método inyectar o extruir un material del depósito en una envoltura hueca. La envoltura puede ser previamente proporcionada en forma de una envoltura discontinua o, alternativamente, la envoltura puede ser posteriormente modificada para formar dicha envoltura discontinua.

Dispositivos intravaginales

25 Aunque la siguiente descripción se refiere principalmente a anillos intravaginales (IVRs), está previsto que la expresión "dispositivo intravaginal de suministro de fármacos" abarque todos los diseños de dispositivos como, pero sin limitación, dispositivos ovoides o cilíndricos.

30 Jackanicz [Jachanicz, T. M., Vaginal Contraception: New Developments. Harper and Row, Hagerstown, pág. 201-212, 1979] exponen que son posibles diversos diseños de anillos intravaginales para el suministro de fármacos en la vagina.

Un dispositivo anular es el descrito como un anillo de "matriz", en el que el agente farmacológicamente activo está homogéneamente distribuido por todo el anillo.

35 Otro dispositivo anular es el que se describe como un dispositivo de "corteza", en el que un agente farmacológicamente activo es dispersado en un depósito, estando el depósito en la forma de una banda estrecha o corona hueca, emparedada entre un miembro central no medicado y una envoltura externa no medicada que rodea completamente el depósito. Esta envoltura actúa como una membrana medidora de control de la velocidad. Con este diseño, se reducen los efectos de impulsos, en comparación con el anillo de "matriz". El diseño de "corteza", con su envoltura externa no medicada, fue originalmente introducido para permitir velocidades de liberación más elevadas que las obtenidas a partir de dispositivos "nucleares" convencionales (véase con posterioridad". Sin embargo, la desventaja del diseño de "corteza" es que el volumen del depósito de fármaco es limitado, debido al miembro central no medicado y la envoltura externa no medicada, por lo que no es posible una liberación sostenida durante períodos prolongados debido al agotamiento del fármaco.

40 Otro dispositivo anular que es descrito como un dispositivo "nuclear" en el que el agente farmacológicamente activo está dispersado en un sistema portador para formar el depósito, estando el depósito completamente rodeado por una envoltura diseñada para controlar la velocidad de liberación del agente farmacológicamente activo desde el dispositivo. En este diseño, son posibles elevados contenidos de fármaco, de forma que se puede conseguir una liberación sostenida de fármaco prolongada durante hasta doce meses desde un único dispositivo. La liberación por impulsos de fármaco es reducida, en comparación con el diseño de anillo de "matriz" anteriormente mencionado. Se puede conseguir una liberación sustancialmente de orcen cero debido a la presencia de la envoltura de control de la velocidad. Todos los dispositivos intravaginales de suministro de fármacos disponibles en el comercio son de un diseño "nuclear" y comprende un depósito de contenido de fármaco, completamente rodeado por una envoltura de control de la velocidad.

45 Diversos parámetros fisicoquímicos controlan la velocidad de liberación de un agente farmacológicamente activo (fármaco) desde cualquier dispositivo de suministro de fármacos anular o de varilla que tenga una envoltura externa

de control de la velocidad (véase Chien [Novel Drug Delivery Systems, 2nd Edition, capítulo 2, pág. 43-137 (Marcel Dekker)] que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva en su totalidad).

5 Para los fines de suministrar fármacos desde dispositivos intravaginales de suministro de fármacos convencionales, que están completamente rodeados por envolturas de control de la velocidad, los fármacos son habitualmente incorporados en el depósito a concentraciones suficientemente elevadas de forma que la mayor parte del fármaco esté presente en estado sólido. Antes de que se produzca la liberación, moléculas individuales del (o de los) fármaco(s) activo(s) dispersado(s) en el depósito deben desprenderse primero en sí mismos de su retículo cristalino, disolverse en el sistema portador del depósito circundante, difundirse en la superficie del depósito y difundirse a través de la envoltura hasta la superficie del dispositivo. Una vez en la superficie, el fármaco debe exhibir seguidamente alguna solubilidad acuosa con el fin de hacer una partición en la capa de difusión acuosa que consiste principalmente en fluido vaginal, desde donde seguidamente se divide en partes en el interior y a través del epitelio vaginal y, por tanto, en la circulación sistémica.

10 La capacidad de la envoltura para ser controladora de la velocidad es una función de la solubilidad y difusividad del fármaco en la envoltura. La solubilidad del fármaco en la envoltura se determina mediante su estructura/funcionalidad química, mientras que la difusividad del fármaco a través de la envoltura está relacionada con su tamaño/volumen/peso molecular. Por tanto, la solubilidad del fármaco en la envoltura y el tamaño molecular relativamente pequeño se cree que son importantes para un suministro significativo de un fármaco en la superficie de este dispositivo.

15 Desgraciadamente, las envolturas actualmente empleadas en la fabricación de dispositivos intravaginales de suministro de fármacos son de naturaleza altamente hidrófoba [Polymeric Biomaterials: 2nd Edition, (Marcel Dekker) ed. Severian Dumitriu, pág 79-80 (silicone), pág 332 (poly(ethylene-co-vinyl acetate) y pág. 328 (styrene/butadiene block copolymers)] y por tanto, son muy adecuadas, cuando son fabricadas como la envoltura de un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos, para el suministro intravaginal de agentes activos hidrófobos como esteroides [AD Woolfson et al. Journal of Controlled Release, 61 (1999) 319-328; LGJ de Leede et al Contraception 34 (1986) 589-602, SA Ballagh et al Contraception 50 (1994) 517-533].

20 Cuando el dispositivo es un pesario, el depósito adopta la forma de un núcleo de forma adecuada para la internalización en la envoltura del pesario. Cuando el dispositivo es un dispositivo anular de "corteza", el o cada depósito adopta la forma de una banda estrecha o una corona hueca parcial o completa. Cuando el dispositivo es un dispositivo anular "nuclear", el o cada depósito adopta la forma de una corona parcial o completa. Opcionalmente, el depósito anular parcial o completo es coaxial, o concéntrico, con un dispositivo anular de tipo "corteza" o "nuclear".

25 Con el fin de extender el concepto del anillo vaginal perforado a dispositivos vaginales de suministro de fármacos no toroidales alternativos, se describe seguidamente un dispositivo de tipo varilla que proporciona la liberación de sustancias a la vagina humana durante al menos 1-3 días. Estas varillas pueden ser ventajosas en cuanto el depósito puede ser de volumen pequeño y, por tanto, pueden acomodar un elevado contenido de fármaco sin pérdidas excesivas del o de cada agente farmacológicamente activo, ya que el agente farmacológicamente activo puede ser costoso.

30 Los dispositivos de suministro de tipo varilla consisten en una envoltura elastómera que rodea parcialmente un depósito sólido elastómero o semi-sólido medicado. La varilla comprende dos bases opuestas sustancialmente planas conectadas mediante una superficie curvilínea. La envoltura parcial puede ser conseguida exponiendo parte o la totalidad de una o cada base (extremo terminal) de la varilla al entorno vaginal y/o proporcionar orificios o aberturas en la superficie curvilínea de la envoltura.

35 La segunda alternativa requiere la presencia de orificios o aberturas en la envoltura sobre la superficie curvilínea, pero no en la envoltura sobre cada base, de forma que la envoltura sobre la superficie curvilínea está interrumpida con una o más, opcionalmente dos o más, de forma adicionalmente opcional, tres o más perforaciones. Preferiblemente, la envoltura sobre la superficie curvilínea define uno o más, opcionalmente dos o más, de forma adicionalmente opcional al menos tres o más, extendiéndose adicionalmente dichos orificios a través de la envoltura hasta al menos un depósito, de forma que se expone al menos parte del depósito, en uso, al entorno vaginal. Estos orificios adicionales se pueden extender hasta la superficie de al menos un depósito o se pueden extender, además, al menos parcialmente hacia el interior de al menos un depósito. Estos orificios adicionales pueden ser orificios discretos de cualquier forma o pueden estar unidos para proporcionar una abertura continua en la forma, por ejemplo, de una ranura que se extienden alrededor de cualquier circunferencia principal de la varilla o en cualquier otra orientación. La ranura puede ser de cualquier longitud hasta la circunferencia interior máxima o principal externa o menor del dispositivo de varilla, dependiendo de la ubicación de la ranura. Cuando están presentes orificios discretos en la envoltura, pueden estar presentes en cualquier tamaño, forma, número, alineación o distribución compatible con la velocidad diaria de liberación de fármaco requerida desde el dispositivo de varilla y el mantenimiento de las propiedades mecánicas esenciales del dispositivo de varilla. Para dispositivos de varillas, un área superficial adecuada directamente expuesta al entorno vaginal sería de 1-450 mm², por ejemplo, 2-75 mm² o 2-50 mm².

40 Preferiblemente, la dirección de dichos orificios o aberturas está dispuesta de forma sustancialmente normal con

ES 2 442 675 T3

relación a la superficie de la envoltura del dispositivo de varilla y/o dichos orificios o aberturas son sustancialmente cilíndricas con un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 6,5 mm, preferiblemente de aproximadamente 1 a 5 mm.

5 Más preferiblemente, hay una pluralidad, por ejemplo, 30 o menos, opcionalmente 20 o menos, o de forma adicionalmente opcional, 2 ó 3 hasta 10 de dichos orificios o ranuras alineados, opcionalmente de forma lineal, a lo largo de la superficie de la envoltura.

10 El o cada orificio o abertura no está en alineación rectilínea o curvilínea con el eje longitudinal de ese depósito. El o cada orificio o abertura opcionalmente no es sustancialmente paralelo al eje longitudinal de ese depósito. Por ejemplo, el o cada orificio o abertura se puede extender en un ángulo de 10° a 170°, preferiblemente de forma aproximadamente 20° a 160° respecto a la superficie del depósito. En un dispositivo que tenga una pluralidad de orificios, el ángulo de cada orificio puede ser igual o diferente.

Más particularmente, el o cada orificio o abertura se puede extender a través de la envoltura en un ángulo de 45 a 135°, opcionalmente 70 a 110°, preferiblemente de forma sustancial normal a la superficie del depósito, pero la orientación del o cada orificio no está previsto que esté así limitada.

15 En la primera alternativa, la envoltura rodea completamente la superficie curvilínea y la exposición parcial o completa de la o cada base se consigue mediante la ausencia parcial o completa de envoltura sobre la o casa base. En esta realización opcional, la distancia entre las bases opuestas (longitud del dispositivo de varilla puede ser de 1-50 mm, opcionalmente 1-30 mm, ya que el componente activo es liberado principalmente en esta realización opcional a través de la o cada base parcial o completamente expuesta.

20 En la tercera alternativa, cuando parte o la totalidad de al menos una base es expuesta y, además, se proporcionan orificios o aberturas en la envoltura en ese caso, la o cada base opuesta del dispositivo de suministro de tipo varilla es directamente expuesto, en uso al entorno vaginal y la envoltura es interrumpida con una o más, opcionalmente dos o más, de forma adicionalmente opcional, tres o más perforaciones. Preferiblemente, la envoltura define uno o más, opcionalmente dos o más, de forma opcionalmente adicional el menos tres o más, y adicionalmente dichos orificios se extienden a través de la envoltura hasta al menos un depósito, de forma que parte de ese depósito es expuesto, en uso, al entorno vaginal. Estos orificios adicionales se pueden extender hasta la superficie de al menos un depósito o se pueden extender, además, al menos parcialmente hacia el interior de al menos un depósitos. Estos orificios adicionales pueden ser orificios discretos de cualquier forma o pueden estar unidos para proporcionar una abertura continua en la forma, por ejemplo, de una ranura y extenderse alrededor de cualquier circunferencia principal de la varilla o en cualquier otra orientación. La ranura puede ser de cualquier longitud hasta la circunferencia interna máxima o principal externa o menor del dispositivo de varilla, dependiendo de la ubicación de la ranura. Cuando los orificios discretos están presentes en la envoltura, pueden estar presentes en cualquier tamaño, forma, número, alineación o distribución compatible con la velocidad diaria de liberación de fármaco requerida desde el dispositivo de varilla y el mantenimiento de las propiedades mecánicas esenciales del dispositivo de varilla. Para dispositivos de varillas, un área superficial adecuada directamente expuesta al entorno vaginal sería de 1-450 mm², por ejemplo, 2-75 mm².

40 Preferiblemente, la dirección de dichos orificios o aberturas está dispuesta de forma sustancialmente normal con relación a la superficie de la envoltura del dispositivo de varilla y/o dichos orificios o aberturas son sustancialmente cilíndricas con un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 6,5 mm, preferiblemente de aproximadamente 1 a 5 mm.

Más preferiblemente, hay una pluralidad, por ejemplo 30 o menos, opcionalmente 20 o menos o de forma adicionalmente opcional, 2 ó 3 hasta 10 de dichos orificios o ranuras alineados, de forma opcionalmente lineal, a lo largo de la superficie de la envoltura.

45 El o cada orificio o abertura opcionalmente no está en alineación rectilínea o curvilínea con el eje longitudinal de ese depósito. El o cada orificio o abertura opcionalmente no es sustancialmente paralelo al eje longitudinal de ese depósito. Por ejemplo, el o cada orificio o abertura se puede extender en un ángulo de aproximadamente 10° a 170°, preferiblemente de forma aproximada 20° a 160°, respecto a la superficie del depósito. En un dispositivo que tenga una pluralidad de orificios, el ángulo de cada orificio puede ser igual o diferente.

50 Más particularmente, el o cada orificio o abertura se puede extender a través de la envoltura en un ángulo de 45 a 135°, opcionalmente 70 a 110°, preferiblemente de forma sustancial normal respecto a la superficie del depósito, pero la orientación del o de cada orificio no está previsto que esté así limitada.

55 El depósito contiene el agente terapéutico (0,001% a 80% p/p, opcionalmente 0,005% a 65% p/p, preferiblemente 0,005% p/p a 30% p/p) y opcionalmente una sustancia modificadora de la liberación (1% a 80% p/p, opcionalmente 5% a 50% p/p) para los fines de modificar las características de liberación del agente terapéutico. Ejemplos de agentes no terapéuticos incluyen, pero sin limitación, polietileno-glicero, glucosa, glicina, ácido ascórbico, hidroxietilcelulosa, croscarmelosa, lactosa, pero se hace referencia a las explicaciones en otros lugares de la presente memoria descriptiva de excipientes adecuados.

- Si el dispositivo de tipo varilla no tiene envoltura en cada extremo (o base), la liberación del agente terapéutico de peso molecular elevado y/o hidrófilo se produce predominantemente desde las bases abiertas de los dispositivos de tipo varilla, mientras que los componentes hidrófobos pequeños pueden ser liberados también por medio de penetración a través de la capa de la envoltura. Una finalidad del agente modificador de la liberación contenido en el depósito del dispositivo es absorber agua y aumentar así la liberación del agente terapéutico.
- Pueden ser fabricados dispositivos de silicona de tipo varilla que contiene un depósito de matriz de silicona mediante (i) coextrusión de (A) elastómero de envoltura no medicada y (B) elastómero de depósito medicado a través de una matriz concéntricamente dispuesta, o (ii) inyección de la mezcla elastómera del depósito de silicona medicado en un tubo de silicona de envoltura no medicado previamente formado.
- Los dispositivos de silicona de tipo varilla que contienen un depósito semi-sólido medicado pueden ser fabricados mediante inyección de una formulación semi-sólida medicada en un tubo de envoltura de silicona previamente formado.
- Los dispositivos de tipo varilla pueden ser de cualquier forma capaz de ser acomodada en la vagina humana, aunque se prefiere que sean sustancialmente cilíndricos. Mediante cilindro se quiere indicar una estructura unida mediante dos bases planas paralelas y una superficie curvada generada desplazando a lo largo de una curva fijada mientras permanece paralela a su posición original. Un cilindro de este tipo es un cilindro recto, cuyas bases son normales a la generatriz; este cilindro recto se ilustra en la Figura 6 de los dibujos que se acompañan, aunque la invención no está previsto que esté limitada a los cilindros rectos. Los bordes terminales de los extremos terminales (o bases) de las varillas pueden ser también redondeados o biselados para eliminar los bordes afilados.
- Las dimensiones de los dispositivos de suministro de silicona de tipo varilla deben ser tales que sean capaces de ser administrados y retenidos en las restricciones anatómicas de la vagina humana. Con este fin, los dispositivos de tipo varilla pueden variar en el intervalo de 1 a 30 mm, opcionalmente 2 a 10 mm de diámetro de sección transversal, y 2 a 80 mm, opcionalmente 5 a 40 mm de longitud. Los dispositivos de tipo varilla pueden contener también opcionalmente un resorte unido para ayudar a la extracción de la vagina.
- Depósito
- El sistema portador del depósito debe ser, en uso, sólido o semi-sólido, es decir, capaz de adaptarse a la forma del espacio disponible para el depósito, por ejemplo, fabricado de un material seleccionado entre un material de retención de forma; un material termoestable o un material termoplástico. El sistema portador del depósito comprende un polímero hidrófobo elastómero y debe ser biocompatible, es decir, adecuado para una inserción en el cuerpo humano o animal.
- El sistema portador del depósito es escogido para conseguir una liberación de fármaco deseable desde el mismo.
- Las dimensiones del depósito se determinan mediante factores como la cantidad de fármaco que va a ser suministrado al sujeto; el período de tiempo durante el cual va a ser suministrado el fármaco y las características de penetración del fármaco.
- Ejemplos de materiales de depósitos polímeros adecuados incluyen siliconas, poli(etileno-co-acetato de vinilo) y copolímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno.
- Los elastómeros se definen como amorfos, o predominantemente amorfos, polímeros de peso molecular elevado por encima de su temperatura de transición vítrea, que pueden ser estirados y retraídos rápidamente, exhiben una elevada resistencia y módulo cuando son estirados y se recuperan completamente siempre que se retira la tracción. Generalmente, estos elastómeros son reticulados para restringir la gran movilidad, ya sea permanentemente, un elastómero covalentemente reticulado) o reversiblemente (un elastómero termoplástico). Los elastómeros se escogen normalmente entre el tipo vulcanizable a temperatura ambiente de organopolisiloxanos, por ejemplo, polidimetilsiloxano. Los elastómeros que no son siliconas que son conocidos incluye poli(etileno-co-acetato de vinilo) [Roumen FJME, Dieben TOM, Contraception, 59 (1999) 59-62] y copolímeros de bloques es estireno-butadieno-estireno [Vartiainen J, Wahlstrom T, Nilsson CG, Maturitas, 17 (1993) 129-137].
- Un sistema portador de depósito preferido es derivado de organopolisiloxanos terminados en hidroxilo (como los descritos en el documento US-A-5.585.906) del tipo TRV (vulcanizable a temperatura ambiente), que se endurecen hasta elastómeros a temperatura ambiente o superior, seguido de la adición de agentes reticulantes en presencia de catalizadores de curado. La capacidad para reticular a temperatura ambiente, naturalmente, es deseable para el suministro de agentes farmacológicamente activos sensibles a la temperatura. Los agentes reticulantes y los catalizadores de curado adecuados son bien conocidos en la técnica. Los catalizadores de curado típicos serían los compuestos metálicos orgánicos como octoato estannoso, dilaurato de dibutil-estaño, titanatos de alquilo, sistemas de platino y quelatos de titanio. El catalizador de curado es escogido de forma que sea eficaz en presencia del fármaco y no interaccione químicamente con el fármaco. Los agentes reticulantes típicos serían alcoxisilano como tetraetoxisilano u ortosilicato de n-propilo (NPOS). Las temperaturas y tiempos de curado variarán, dependiendo del (o de los) elastómero(s) particular(es) usado(s). Por ejemplo, la temperatura de curado puede variar entre temperatura ambiente (15-25°C) y 150°C, pero está preferiblemente en el intervalo de 60-90°C. El tiempo de curado

puede variar entre unos pocos segundos y varias horas, dependiendo del (o de los) elastómero(s) usado(s). Un material de depósito preferido está disponible en el comercio como Nusil Med 7.6382 de la entidad Nusil Technology, Carpinteria, California, USA.

5 Otros elastómeros de siliconas adecuados válidos para la fabricación de depósitos anulares intravaginales incluyen poli(dimetilsiloxano)s de un componente a temperatura ambiente o bajo temperaturas elevadas y elastómeros de siliconas funcionalizados con flúor, bencilo y otros restos.

10 El depósito, independientemente de su material portador, puede contener opcionalmente 1 a 80% p/p, opcionalmente 5-50% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, diseñados para aumentar adicionalmente la velocidad de liberación de fármaco desde el dispositivo. Ejemplos incluyen, pero sin limitación, polisacáridos solubles en agua o hinchables en agua, preferiblemente derivados de celulosa como croscarmelosa (carboximetilcelulosa reticulada) e hidroxietilcelulosa, glucosa, lactosa u otros mono- o di-sacáridos, o sus sales solubles en agua, proteínas como gelatina, agentes tensioactivos no iónicos, sales de bilis, disolventes orgánicos como etoxidiglicol, polietilenglicol y ésteres de ácidos grasos, que contienen preferiblemente 2 a 20 átomos de carbono, de los que son preferidos los ésteres de miristato.

15 Pueden ser añadidos materiales de carga farmacéuticamente aceptables para aumentar la resistencia mecánica del depósito. Por ejemplo, los materiales de carga adecuados incluyen materiales de carga finamente divididos, de refuerzo o diluyentes como sílices de pirólisis y precipitadas de elevada área superficial, arcillas como caolín, cuarzo triturado, tierras de diatomeas, carbonato de calcio, sulfato de bario, óxido de hierro, dióxido de titanio y negro de carbón. La proporción de materiales de carga añadidos dependerá de las propiedades deseadas del dispositivo curado, pero habitualmente el contenido de material de carga del depósito estará en el intervalo de 5-35 partes en peso, opcionalmente 7,5-27,5 partes en peso, por 100 partes en peso del sistema portador del depósito anteriormente mencionado.

20 Cuando el dispositivo es un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos en la forma de un anillo, el depósito puede ser un depósito completo, en cuanto forma un depósito continuo (o toroidal) en el dispositivo, o puede ser un depósito parcial, en cuanto el depósito es de una longitud definida, que es discontinua. Opcionalmente, puede ser usado más de un depósito parcial en el mismo dispositivo, en que cada depósito puede contener el mismo agente farmacológicamente activo, agentes farmacológicamente activos diferentes y/o más de un agente. Cuando se usan uno o más depósitos parciales, al menos uno, pero preferiblemente cada depósito debe ser parcialmente expuesto, en uso, al entorno vaginal por medio de, por ejemplo, al menos un orificio que se extienda desde la superficie de la envoltura a través de al menos la superficie del al menos uno pero preferiblemente de cada depósito.

25 Se apreciará que al menos parte del fármaco es liberado desde el depósito mediante difusión del fármaco a través del sistema portador del depósito. Entre los factores importantes que controlan la liberación desde los dispositivos intravaginales de suministro de fármacos de la presente invención están la solubilidad del fármaco en el sistema portado del depósito, la solubilidad del material portador del depósito y/o el excipiente del depósito en el fluido vaginal, el área superficial del depósito expuesto al entorno vaginal y la distancia a la que se debe difundir el fármaco en el sistema portador del depósito hasta alcanzar este área superficial "expuesta".

Envoltura

35 La envoltura, que rodea discontinuamente el depósito, comprende un polímero que es biocompatible, es decir, adecuado para una inserción en el cuerpo humano o animal. La envoltura puede ser capaz o través de la misma. Lo difunda a través de la misma. Materiales polímeros y no polímeros, como los usados en el núcleo anteriormente mencionado, son también adecuados para ser usados en la envoltura, tanto si son elastómeros como si no. Por ejemplo, se pueden mencionar poli(etileno-co-acetato de vinilo), copolímeros de bloques de estireno-butadieno, poliuretanos y siliconas, de los cuales se prefieren las siliconas. Sin embargo, los elastómeros de siliconas no necesitan ser funcionalizados con flúor.

45 Más preferiblemente, el polímero es un elastómero, particularmente si el sistema portador del depósito no es elastómero. En esta realización, las propiedades elastómeras de la envoltura confieren suficiente flexibilidad al dispositivo intravaginal de suministro de fármacos para permitir su colocación y retención en la vagina. Lo más preferiblemente, el polímero es un elastómero de silicona derivado de organopolisiloxanos terminados en hidroxilo (como polidimetilsiloxanos) del tipo RTV, que son curados a elastómeros a temperatura ambiente o superior, a continuación de la adición de agentes reticulantes en presencias de catalizadores de curado.

50 Otros elastómeros de siliconas adecuados para la fabricación de envolturas anulares intravaginales incluyen poli(dimetilsiloxano)s de tipo adición de dos componentes que son catalizados por platino a temperatura ambiente o bajo temperaturas elevadas, poli(dimetilsiloxano)s de un componente y elastómeros de siliconas funcionalizados con restos bencilo y otros.

55 Preferiblemente, la envoltura puede contener también materiales de carga para mejorar la resistencia mecánica de la envoltura. Los materiales de carga adecuados para ser usados en el depósito son también adecuados para ser usados en la envoltura. Habitualmente, el contenido de material de carga de la envoltura estará en el intervalo de 0 a 35 partes en peso por 100 partes en peso del sistema portador de la envoltura.

La envoltura puede contener también opcionalmente uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales.

La envoltura puede contener también opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable diseñado para reducir o prevenir la liberación de fármaco desde el depósito mediante difusión a través de la envoltura. Estos excipientes son a menudo los mismos materiales usados como materiales de carga, y pueden actuar con el fin de aumentar la tortuosidad de la trayectoria de difusión del agente activo, es decir, para aumentar la distancia de difusión que debe atravesar el agente activo a través del dispositivo antes de su liberación desde dicho dispositivo. Por ejemplo, los inhibidores de difusión adecuados incluyen sílices de pirólisis y precipitadas de elevada área superficial, arcillas como caolín, cuarzo triturado, tierras de diatomeas, carbonato de calcio, sulfato de bario, óxido de hierro, dióxido de titanio y negro de carbón.

- 5
- 10 La envoltura puede contener además adicionalmente al menos un mejorador de la penetración química farmacéuticamente aceptable diseñado para mejorar la absorción de fármacos a través del epitelio vaginal, por ejemplo, agentes tensioactivos, agentes que tenga un efecto reversible sobre la disposición de lípidos epiteliales, como ácido oleico o agentes que afecten directamente las uniones herméticas entre células epiteliales.

Geometría del dispositivo

- 15 La geometría del dispositivo de la presente invención puede ser escogida según cálculos teóricos mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, de forma que la liberación diaria deseada de al menos un agente farmacológicamente activo se consiga y mantenga durante el periodo deseado, por ejemplo, de 1-14 días, opcionalmente 3-7 días. Por ejemplo, en los ejemplos que siguen, se ha demostrado que, durante 5 días, es posible liberar un total de 0,001-250 mg, opcionalmente 0,01-150 mg, en un fluido de disolución escogido para representar "condiciones de disolución elevada" (como se define con posterioridad) bajo las condiciones de liberación ilustradas.
- 20

- Para un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos, la "geometría" deseada abarcaría, por ejemplo, la longitud, anchura y área en sección transversal del dispositivo. Para un anillo intravaginal, el término "geometría" abarca el diámetro global del anillo, el diámetro en sección transversal del anillo y la longitud del depósito. Cuando el anillo intravaginal es de un diseño "nuclear", el término "geometría" incluye también la relación del diámetro de depósito respecto al diámetro del dispositivo completo en sección transversal. Una geometría preferida es un anillo de diseño "nuclear" que tiene un diámetro global o externo de 45-60 mm, preferiblemente 52-58 mm; un diámetro del depósito de 1-7 mm, opcionalmente 2-6,5 mm, preferiblemente 3-6 mm; un diámetro de sección transversal de 4-10 mm, opcionalmente 4,5-10 mm, preferiblemente 6,5-9,5 mm; y una longitud del depósito de 2-200 mm, otra geometría preferida es un rodillo sustancialmente cilíndrico que tiene un diámetro exterior o global de 1-30 mm preferiblemente 2-10 mm; un diámetro del depósito de 0,5-6 mm, opcionalmente 1,5-6 mm, preferiblemente 2,5-5 mm; y una longitud global de 1-80 mm, opcionalmente 5-40 mm.
- 25
- 30

Agentes farmacológicamente activos

- Mediante "agente farmacológicamente activo" se quiere indicar cualquier agente capaz de defender contra, o tratar, un estado de enfermedad en el cuerpo humano o animal, o un profármaco del mismo. Estos agentes están previsto que sean liberados en el fluido vaginal mediante difusión fuera del dispositivo intravaginal de suministro de fármacos, y pueden ejercer su efecto por vía local o sistémica. El (o los) agente(s) activo(s) puede(n) ser material(es) hidrófilos o lipófilos, orgánicos o inorgánicos, que son profiláctica o terapéuticamente activos.
- 35

Mediante "agente profiláctico" se quiere indicar cualquier agente (o su profármaco) eficaz para defender contra un estado de enfermedad en el cuerpo humano o animal, preferiblemente el cuerpo humano.

- 40 Mediante "agente terapéutico" se quiere indicar cualquier agente (o su profármaco) eficaz para tratar un estado de enfermedad en el cuerpo humano o animal, preferiblemente el cuerpo humano.

- Los términos "agente", "agente activo" y "fármaco" se usan de forma intercambiable en la presente memoria descriptiva y está previsto que indiquen cualquier sustancia que caiga dentro de la definición de un agente profiláctico o un agente terapéutico y que sea capaz *in vivo* de producir un efecto deseado, habitualmente beneficioso.
- 45

Los agentes profilácticos o terapéuticos adecuados para ser usados en depósitos y/o envolturas en la presente invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

- Fármacos anticonceptivos

- 50 Desogestrel, dienestrol, dietilestilberol, dstradiol, estriol, acetado de etradiol-3, etinil-estsradiol, etonogestrel, gestodeno, levonorgestrel, medroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, noretisterona, norgestimato, nonoxinol-9, acetato de noretisterona, progesterona, testosterona, acetato de testosterona, ST-1435 (una progestina), Tibolona.

- Dolor y migraña

Bloqueadores de receptor 5HT-1 como almotriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano, zolmatriptano.

- Fármacos para terapia de sustitución hormonal

- 5 Sulfato de deshidroepiandrosterona, dienestrol, dietilestilberol, estroógenos como estradiol, estriol, acetato de estradiol-3, etinil-estradiol, gestodeno, levonorgestrel, hormona de liberación de hormonas luteinizantes, noretisterona, acetato de noretisterona, progesterona, ST-1435, testosterona, acetato de testosterona.

- Ansiedad y depresión

Inhibidores de reabsorción de serotonina selectivos (SSIRs) como fluoxetina

- 10 • Síndrome premenstrual

Inhibidores de reabsorción de serotonina selectivos (SSIRs) como fluoxetina

- Fármacos para trastornos genito-uritarios

Hidrocloreto de flavoxato, bromuro de propantelina, tartrato de tolterodina

- Fármacos para maduración/inducción cervical de trabajo

- 15 Misoprostol, oxitocina, PGE2, dinoprostona, donantes de óxido nítrico (es decir, mononitrato de isosorbida)

- Fármacos antibacterianos

- 20 Acrosoxácina, amifloxacina, amoxicilina, ampicilina, aspoxicilina, azidocilina, azitromicina, aztreonam, balofloxacina, bencilpenicilina, biapenem, brodimoprim, cefaclor, cefadroxil, cefatrizina, cefcapeno, cefdinir, cefetamet, cefmetazol, cefprozil, cefroxadina, ceftibuteno, cefuroxima, cefalexina, cefalonium, cefaloridina, cefamandol, cefazolina, cefradina, clorquinaldol, clortetraciclina, ciclacilina, cinoxacina, ciprofloxacina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, clofazimidina, cloxacilina, danofloxacina, dapsona, demeclociclina, dicloxacilina, difloxacina, doxiciclina, enoxacina, enrofloxacina, eritromicina, fleroxácina, flomoxef, fluocoxacilina, flumequina, fosfomicina, isoniazid, levofloxacina, ácido mandélico, mecilinam, metronidazol, minociclina, mupirocina, nadifloxacina, ácido nalidíxico, nifurtinol, nitrofurantoína, nitroxolina, norfloxacina, ofloxacina, oxitetraciclina, panipenem, pefloxacina, fenoximetilpenicilina, ácido pipemídico, ácido piromídico, pivampicilina, pivmecilinam, prulifloxacina, rufloxacina, sparfloxacina, sulbactam, sulfabenzamida, sulfacitina, sulfametopirazina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadimidina, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfanilamida, sulfasomidina, sulfatiazol, temafloxacina, tetraciclina, tetroxoprim, tinidazol, tosufloxacina, trimetoprim y sus sales y ésteres.

- Fármacos antifúngicos

- 30 Agentes antifúngicos adecuados incluyen bifonazol, butoconazol, clordantoína, clorfenesina, ciclopirox olamina, clotrimazol, eberconazol, econazol, fluconazol, flutrimazol, isoconazol, itraconazol, cetoconazol, miconazol, nistatina, nifuroxima, terconazol, tioconazol, ácido undecenoico y sus sales y ésteres.

- Agentes antimalaria

cloroquina y dapsona

- 35 • Agentes antiprotozoarios

Acetarsol, aminacrina, azanidazol, metronidazol, nifuratel, nimorazol, ornidazol, propenidazol, secnidazol, sinefungin, tenonitrazol, ternidazol, tinidazol y sus sales o ésteres.

- Fármacos antivirales, incluidos agentes antirretrovirales

- 40 AMD3100, N-acetil-cisteína, abacavir, aciclovir, 3'-azidotimidina, BCH-10618, brivudina, CD4, CD4-Ig2, CD4-PEG, antagonistas de CCR5, C31G, cantanospermina, capravirina, carragenano, acetato-ftalato de celulosa, cidofovir, curcumina, DAPD, desciclovir, sulfato de dextrina, 2',3'-didesoxinosina, 2',3'-didesoxicitidina, defensinas, didanosina, 1-doconazol, edoxudina, efavirenz, emivirina, emtricitabina, famciclovir, fiacitabina, gramicidina, ibacitabina, imiquimod, inmunoglobulinas, indinavir, lamivudina, lovirida, magaininas, nevirapina, nonoxinol-9, penciclovir, PRO542, PRO 140, protegrinas, proceisteína, ritonavir, saquinavir, TMC-120, TMC-125, TMC-126, tenofovir, UC-781, valaciclovir, valganciclovir y sus sales o ésteres, zalcitabina, zidovudina.

- 45

- Fármacos para el tratamiento de endometriosis

Danazol

- Péptidos para administración vaginal

5 Hormona adrenocorticotrópica, angiotensina, beta-endorfina, bombesina, calcitonina, polipéptido relativo al gen de calcitonina, colecistoquinina-8, desmopresina, endotelina, encefalina, gastrinas, glucagón, polipéptido natriurético atrial humano, insulina, hormona de liberación de hormonas luteinizantes, hormona estimuladora de melanocitos, muramil-dipéptido, neurotensina, oxitocina, hormona paratiroides, péptido T, secretina, somatomedinas, somatostatina, hormona estimuladora de tiroides, hormona de liberación de tirotrópina, polipéptido intestinal vasoactivo, vasopresina y sus análogos o derivados.

- 10 • Fármacos anti-eméticos

Antagonistas 5HT₃, ondansetron.

- Osteoporosis y/o terapia de sustitución hormonal

Moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERMs) como raloxifeno

- Otros fármacos potenciales para administración vaginal

15 Bromocriptina, clomifeno, tamoxifeno, leuprolida.

Preferiblemente, el o cada fármaco está presente en el depósito de varilla o anular en una cantidad de 0,005% a 65% (p/p), opcionalmente 0,5% a 50% (p/p) del depósito. Opcionalmente, el o cada fármaco está presente en la envoltura en una cantidad de 0,001% a 65% (p/p) de la envoltura.

20 Los dispositivos intravaginales de suministro de fármacos de la presente invención pueden ser preparados inyectando o extruyendo un material de depósito en una envoltura hueca. La envoltura puede estar previamente provista con uno o más orificios o aberturas.. Alternativamente, dichos uno o más orificios o aberturas pueden ser posteriormente formados.

25 Los dispositivos intravaginales de suministro de fármacos de la presente invención pueden ser alternativamente preparados aplicando una envoltura sobre dicho depósito sólido. Un a vez más, la envoltura puede estar previamente provista con uno o más orificios o aberturas o, alternativamente, dichos uno o más orificios o aberturas pueden ser posteriormente formados.

Los dispositivos intravaginales de suministro de fármacos de la presente invención no necesitan ser formados mediante co-inyección del material del depósito y la envoltura.

30 Se demostrarán seguidamente realizaciones de la invención haciendo referencia al método general de fabricación, que seguidamente se ilustrarán mediante referencia a los Ejemplo 1-17.

35 La invención no está limitada a las realizaciones descritas e ilustradas en la presente memoria descriptiva, que pueden ser modificados y adaptados sin apartarse del alcance de la presente invención, Por tanto, por ejemplo, será obvio para los expertos en la técnica que la técnica de moldeo por inyección referida en la presente memoria descriptiva puede ser sustituida en su conjunto o en parte por otras técnicas de fabricación que proporcionarán el mismo producto vinal, particularmente la técnica de extrusión.

Método general de fabricación de dispositivos intravaginales - Ejemplo 1-4

40 Se proporciona un polímero elastómero hidrófobo que contiene aproximadamente 25% /p/p) de tierra de diatomeas como material de carga. Se combinan 97 partes en peso de este polímero con 2,5 partes en peso de un agente reticulante, ortosilicato de n-propilo (NPOS), para formar una mezcla elastómera. Un polímero elastómero hidrófobo adecuado es octoato estannoso-polímero de polidimetilsiloxano curado, del cual un ejemplo adecuado es conocido como Nusil Med 7.6382.

Se combinan adicionalmente 85 partes en peso de la mezcla elastómera con 5 partes en peso de sulfato de bario y el número requerido de partes en peso del (o de los) agente(s) farmacológicamente activo(s), para formar una mezcla activa del depósito.

45 El dispositivo intravaginal de suministro de fármacos de la invención se prepara mezclando 200 partes en peso de la mezcla activa del depósito con 1 parte en peso de un catalizador activante, por ejemplo, octoato estannoso. Si se desea, esta mezcla puede ser puesta bajo vacío para suprimir aire. La mezcla del depósito resultante es inyectada en un molde de depósito y curada a 80°C durante 2 minutos. Alternativamente, la mezcla puede ser extruida, dependiendo de su viscosidad. El molde seguidamente es abierto, a continuación de lo cual es retirado y recortado
50 el depósito. Se apreciará que, mediante el uso de diferentes moldes de depósitos, pueden ser producidos depósitos

de diferentes longitudes o diámetros.

Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos en la forma de un anillo de forma toroidal completo es producido mezclando 200 partes en peso de la mezcla elastómera con 1 parte en peso de un catalizador activante, por ejemplo, octoato estannoso. La mezcla del anillo completo resultante es inyectada en un molde de anillo completo (diseñado con una o más proyecciones, de forma que resultarán los correspondientes uno o más orificios extendidos desde la superficie del dispositivo hasta al menos la superficie del depósito cuando es curado el dispositivo final) que contiene el depósito (de longitud completa o parcial) preparado como se describió anteriormente, y seguidamente es curado a 80°C durante 2 minutos. El molde seguidamente es abierto, a continuación de lo cual en anillo completo es retirado y recortado. La mitad o parte del anillo o una varilla o una varilla se podrían preparar igualmente usando el molde necesario de medio anillo o anillo parcial. Además, el anillo completo puede ser preparado colocando una mitad previamente ensamblada o parte del anillo en el molde del anillo completo e inyectando seguidamente la mezcla del anillo completo.

Los moldes, que están preferiblemente revestidos, por ejemplo, con Teflon (marca registrada) o un revestimiento metalizado aplicado de forma electrolítica, pueden ser construidos de acero al carbón endurecido, acero inoxidable, aluminio o cualquier otro material que se estime apropiado. Se apreciará que el diseño del molde confiere la forma física al dispositivo intravaginal de suministro de fármacos, por ejemplo, un anillo parcial o completo, una varilla o cualquier otra forma deseada. Preferiblemente, el dispositivo tiene una forma toroidal parcial o completa, más preferiblemente una forma toroidal parcial o completa, o una forma sustancialmente cilíndrica. Mediante toroide se quiere indicar una estructura de tipo anular generada haciendo rotar cualquier bucle cerrado (que incluye una elipse, un círculo o cualquier curva irregular) alrededor de una línea fija externa al bucle. La forma toroide puede ser un toroide completo o parcial. Mediante toroidal se quiere indicar una estructura de tipo anular generada haciendo rotar un círculo alrededor de una línea fija externa al círculo. La forma toroidal puede ser completa o una forma de tipo anillo parcial.

Las características geométricas del dispositivo y el tamaño, número, distribución, alineación y forma de los orificios (aberturas) se pueden variar en la medida necesaria mediante el uso de proyecciones hacia el interior y apropiadamente dimensionadas (e inclinadas) desde los moldes. Alternativamente, el dispositivo anular intravaginal, o sus componentes, puede ser preparado mediante procedimientos de extrusión, como será obvio para los expertos en la técnica. Alternativamente, los orificios o aberturas pueden ser introducidos en el dispositivo anular final por medios mecánicos, como un dispositivo perforador.

Método general de fabricación de dispositivos intravaginales - Ejemplos 5-8

Se proporciona un polímero elastómero hidrófobo (PDMS) que contiene aproximadamente 10% (p/p) de tierra de diatomeas como un material de carga. Se combinan 94,24 partes en peso de este polímero con 5,76 partes en peso de un agente reticulante, ortosilicato de n-propilo (NPOS), para formar una mezcla elastómera. Un polímero elastómero hidrófobo adecuado es octoato estannoso-polímero de polidimetilsiloxano curado, del que un ejemplo adecuado es el conocido como Nusil Med 7.6382.

La mezcla elastómera es adicionalmente combinada con la cantidad en peso deseada del (o de los) agente(s) farmacológicamente activo(s) deseado(s), para formar una mezcla activa del depósito.

El depósito del dispositivo intravaginal de suministro de fármacos de la invención se prepara mezclando 200 partes en peso de la mezcla activa del depósito con 1 parte en peso de un catalizador activante, por ejemplo, octoato estannoso. Esta mezcla, si se desea, puede ser puesta bajo vacío para suprimir aire. La mezcla del depósito resultante es inyectada en un molde de depósitos y es curada a 80°C durante 3 minutos. Alternativamente, la mezcla puede ser extruida, dependiente de su viscosidad. El molde es seguidamente abierto, a continuación de lo cual el depósito es retirado y recortado. Se apreciará que, mediante el uso de diferentes moldes de depósitos, pueden ser producidos depósitos de diferentes longitudes o diámetros.

Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos en la forma de un anillo de forma toroidal completo se produce mezclando 200 partes en peso de una mezcla elastómero que contiene un polímero elastómero hidrófobo (PDMS) con aproximadamente 22% (p/p) de tierra de diatomeas como material de carga, con 1 parte en peso de un catalizador activante, por ejemplo, octoato estannoso. La mezcla de anillos completa resultante es inyectada en un molde de anillos completos (diseñado con una o más proyecciones, de forma que resultarán los correspondientes uno o más orificios extendidos desde la superficie del dispositivo hasta al menos la superficie del depósito cuando es curado el dispositivo final) que contiene el depósito (longitud completa o parcial) preparado como se describió anteriormente, y seguidamente es curado a 80°C durante 3 minutos. Seguidamente el molde se abre, a continuación de lo cual el anillo completo es retirado y recortado. La mitad o parte del anillo o una varilla o una varilla se podrían preparar igualmente usando el molde necesario de medio anillo o anillo parcial. Además, el anillo completo puede ser preparado colocando una mitad previamente ensamblada o parte del anillo en el molde del anillo completo e inyectando seguidamente la mezcla del anillo completo.

Los anillos de los Ejemplos 5-8 tienen un diámetro en sección transversal de 7,6 mm y un diámetro global de 56 mm, con un depósito, dispuesto de forma sustancialmente central en el mismo, que contiene 30% en peso de un

componente activo y que tiene un diámetro del depósito de 4,5 mm; la envoltura, por lo tanto, tiene un grosor de 1,55 mm.

Método general de fabricación de dispositivos intravaginales - Ejemplos 9-14

5 Se proporciona un polímero elastómero hidrófobo (PDMS) que contiene aproximadamente 10% (p/p) de tierra de diatomeas como material de carga. Se combinan 94,24 partes en peso de este polímero con 5,76 partes en peso de un agente reticulante, ortosilicato de n-propilo (NPOS), para formar una mezcla elastómera. Un polímero elastómero hidrófobo adecuado es octoato estannoso-polímero de polidimetilsiloxano curado, del que un ejemplo adecuado es conocido como Nusil Med 7.6382.

10 La mezcla elastómera es adicionalmente combinada con 30% en peso de lactosa como excipiente y con 5% en peso del (o de los) agente(s) farmacológicamente activo(s) deseado(s), para formar una mezcla activa del depósito.

15 El depósito del dispositivo intravaginal de suministro de fármacos de la invención es preparado mezclando 200 partes en peso de la mezcla activa del depósito con 1 parte en peso de un catalizador activante, por ejemplo, octoato estannoso. Si se desea, esta mezcla puede ser puesta bajo vacío para suprimir aire. La mezcla del depósito resultante es inyectada en un molde de depósitos y es curada a 80°C durante 3 minutos. Alternativamente, la mezcla puede ser extruida, dependiendo de su viscosidad. El molde seguidamente es abierto, a continuación de lo cual el depósito es retirado y recortado. Se apreciará que, mediante el uso de diferentes moldes de depósitos, pueden ser producidos depósitos de diferentes longitudes y diámetros.

20 Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos es producido en la forma de un anillo de forma toroidal completa mezclando 200 partes en peso de una mezcla elastómera que contiene un polímero elastómero hidrófobo (PDMS) con aproximadamente 22% (p/p) de tierra de diatomeas como material de carga, con 1 parte en peso de un agente activante, por ejemplo, octoato estannoso. La mezcla de anillos completa resultante es inyectada en un molde de anillos completos (diseñado con una o más proyecciones, de forma que resultarán los correspondientes uno o más orificios extendidos desde la superficie del dispositivo hasta al menos la superficie del depósito cuando es curado el dispositivo final) que contiene el depósito (longitud completa o parcial) preparado como se describió anteriormente, y seguidamente es curado a 80°C durante 3 minutos. El molde es seguidamente abierto, a continuación de lo cual en anillo completo es retirado y recortado. La mitad o parte del anillo o una varilla o una varilla se podrían preparar igualmente usando el molde necesario de medio anillo o anillo parcial. Además, el anillo completo puede ser preparado colocando la mitad o parte del anillo previamente ensamblado en el molde del anillo completo e inyectando seguidamente la mezcla del anillo completo.

30 Los anillos de los Ejemplos 9-14 tienen un diámetro de sección transversal de 7,6 mm y un diámetro global de 56 mm, con un depósito, dispuesto de forma sustancialmente central en el mismo, que contiene 5% en peso del componente activo y que tiene un diámetro de 4,5 mm, con un grosor de la envoltura de 1,55 mm.

Protocolo para estudios de liberación *in vitro*

35 Todos los perfiles de liberación diaria para los dispositivos intravaginales anulares o de varillas de la invención se determinaron usando bajo condiciones de disolución elevada. La expresión "condiciones de disolución elevada" está previsto que se refiera al conjunto de condiciones experimentales *in vitro* que estimulan eficazmente la hemoperfusión activa que se produce *in vivo*, y que da lugar a la máxima velocidad de difusión de fármaco, en un momento dado, a través de la capa de contorno acuosa. Por tanto, las características de solubilidad del fármaco determinarán la elección de un medio de disolución adecuado.

40 Los perfiles de liberación diaria *in vitro* para los dispositivos intravaginales de los Ejemplos 1-4 de la invención se determinaron bajo condiciones de disolución elevada en tampón de acetato de pH 5,0. Los perfiles de liberación para los Ejemplos 5-8 se determinaron nuevamente bajo condiciones de disolución elevada; los medios de disolución respectivos fueron solución salina al 0,9%, solución salina al 0,9%, SLS (lauril-sulfato de sodio, un tensioactivo) al 0,2% y agua a pH 6,8. Los perfiles de liberación para cada uno de los Ejemplo 9-15 se determinaron bajo condiciones de disolución elevada en solución salina al 0,9%. Para todos los Ejemplos 1-14, el volumen de medio de disolución fue de 100 ml en cada caso, y este medio de disolución se cambió diariamente, mientras que para el Ejemplo 15, el volumen de medio de disolución fue de 50 ml y este medio de disolución se cambió diariamente. Para los Ejemplos 16 y 17, el volumen de disolución fue de 10 ml de agua desionizada y, nuevamente, este medio de disolución se cambió diariamente.

50 Las velocidades de liberación se determinaron de la siguiente manera. Cada anillo intravaginal (n = al menos 2) se puso en suspensión en 100 ml (o 10 ml para los Ejemplos 16 y 17) del medio de disolución escogido para conseguir condiciones de disolución elevada para ese componente activo en un matraz cónico de 250 ml tapado individual. Los matraces se mantuvieron a una temperatura constante de 37°C en un incubador en agitación. El contenido de cada matraz fue suavemente agitado a velocidad constante (60 rotaciones por minutos) seleccionada para asegurar la ausencia de una capa hidrostática sobre la superficie del anillo. Los 100 ml (o 10 ml para los Ejemplos 16 y 17) del medio de disolución fueron renovados cada 24 horas (\pm 15 minutos) durante el período deseado. Una parte alícuota (2 ml) del medio de disolución usado fue analizada mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

ES 2 442 675 T3

En los Ejemplos 1-4, la geometría de los anillos fue como sigue: 9 mm (diámetro de sección transversal), 54 mm (diámetro externo), 5,5 mm (diámetro de sección transversal del depósito). El grosor de la envoltura era de 1,75 mm y el diámetro de sección transversal de cada orificio era de 3,0 mm con una profundidad del orificio de al menos 1.75 mm.

- 5 En los Ejemplos 5-15, la geometría de los anillos fue como sigue: 7,6 mm (diámetro de sección transversal), 56 mm (diámetro externo), 4,5 mm (diámetro de sección transversal del depósito). El grosor de la envoltura era de 1,55 mm y el diámetro de sección transversal de cada orificio era de 4,0 mm (un "orificio de núcleo tamaño 1") con una profundidad del orificio de aproximadamente 2,5 mm.

Protocolo para el análisis de la liberación en el medio de disolución

Condiciones	Acyclovir	Fluoxetina HCl	Acetato de leuprolida
Columna	Hypersil BDS C18 250x4,6 mm, 5µm	Zorbax SB-C8 75x3,5 mm, 5 µm	Nucleosil C18 100x4,6 mm, 5 µm
Detección λ_{nm} (nm)	254	227	215
Vol. iny. (µl)	20,0	20,0	10,0
Fase móvil	Solución de ácido acético (0,1% p/p)	Ácido pentano- sulfónico:MeOH 33:67 (pH 5)	A; HCl 5 mM:MeCN 72:28 B; HCl 5 mM:MeCN 65:35
Flujo (ml/min)	2,0	1,0	1,0 Gradiente como sigue: 0,01 min 3,00 mn 10,00 in 11,00 min 12,0 min

10

Condiciones	Terconazol	Sulfato de dextrano	Raloxifeno HCl	Citrato de clomifeno
Columna	Zorbax C18 150x4,6 mm, 3,5 µm	Shodex SB802.5HQ HO pak	SimmetryShield RP18250x4,6 mm, 5 µm	Symmetry C4 250x4,6 mm, 5 µm
Detección λ_{nm} (nm)	225	Mediante detector de dispersión de luz evaporativo (ELSD) ^{*1}	254	233
Vol. iny. (µl)	200,0	100,0	10,0	50,0
Fase móvil	TEA al 0,1%:Acetato de amonio 50 mM 70:30	Agua DI 100%	KH ₂ PO ₄ :MeCN 55:45 (pH 3)	Agua:MeOH: TEA 45:55:0,3 (pH 2,5)
Flujo (ml/min)	1,0	2,0	1,0	1,0
^{*1} Condiciones para ELSD - Impactor on; Temperatura del tubo purgador del evaporador - 40°C; Caudal de gas nebulizador - 1,5 ml/min				

Método BSA

5 Las muestras de disolución para BSA fueron analizadas usando un estucho de reactivos de ensayo de proteínas BCA. Brevemente, se añadieron 25 µl de cada muestra a una placa de 96 pocillos. A esto se añadieron 200 µl de reactivo de trabajo. Las muestras fueron incubadas a 37°C durante 30 minutos y se mantuvieron a temperatura ambiente durante 4 horas. Las muestras se analizaron usando un lector de placas Biolise a 570 nm.

Condiciones	Succinato de sumatriptano	Citrato de tamoxifeno	Acetato de desmopresina	Motronidazol
Columna	Novapak C18 150x3,9 mm, 5 µm	SimmetryShield RP18250x4,6 mm, 5 µm	Symmetry C8 150x4,6 mm, 5 µm	Spherisorb ODS1 200x4,6 nm 10 µm
Detección λ _{nm} (nm)	228	254	240	315
Vol. iny. (µl)	10,0	10,0	200,0	10
Fase móvil	KH ₂ PO ₄ :MeCN 84:16	KH ₂ PO ₄ :MeCN 55:45 (pH 3)	KH ₂ PO ₄ :MeCN 80:20 (pH 7,0)	KH ₂ PO ₄ :MeOH 70:30
Flujo (ml/min)	1,0	1,0	1,0	1,0
MeCN = acetonitrilo MeOH = metanol TEA = trietilamina THF = tetrahidrofurano KH ₂ PO ₄ = dihidrógeno-fosfato de potasio				

10 Se apreciará fácilmente por los expertos en la técnica que las velocidades de liberación y cantidades de liberación demostradas en los ejemplos siguientes no son restrictivas y pueden ser manipuladas para alterar la velocidad de liberación y/o la cantidad de liberación en la medida deseada, por ejemplo, cambiando el contenido de componente activo en el depósito; cambiando el contenido de excipiente mejorador de la liberación en el depósito; cambiando el número o tamaño de los orificios o aberturas en la envoltura y/o cambiando las dimensiones del depósito y/o la envoltura; o una mezcla de algunos de estos parámetros.

Ejemplo 1 (Influencia del número de orificios)

15 Se prepararon dispositivos intravaginales de suministro de fármacos en la forma de un anillo de diseño "nuclear" que tenían un depósito de metronidazol 10% (p/p) (contenido total de fármaco ~400 mg de metronidazol) de longitud completa (140 mm) y 0, 4 ó 8 orificios en la superficie externa del dispositivo siguiendo el método general de fabricación de los Ejemplos 1-4.

20 La influencia del número de orificios sobre la liberación de metronidazol *in vitro* acumulada desde los anillos se ilustra en la Figura 2. El aumento del número de orificios conduce a un aumento de la velocidad de liberación diaria de forma que, después de 14 días, las cantidades acumuladas liberadas desde los anillos de 0, 4 y 8 orificios son 2,5, 6,0 y 10,9 mg, respectivamente.

Ejemplo 2 (Influencia del número de orificios y contenido de fármaco)

25 Se prepararon dispositivos intravaginales de suministro de fármacos en la forma de un depósito de diseño anular que tenían un depósito de metronidazol 20% (p/p) de longitud completa (contenido total de fármaco ~800 mg de metronidazol) y 0 ó 8 orificios en la superficie externa del dispositivo siguiendo el método general de fabricación de los Ejemplos 1-4.

La influencia del contenido de fármaco del depósito y el número de orificios sobre la liberación dimetronidazol *in vitro* acumulada desde los anillos se ilustra en la Figura 3.

30 Para los anillos sin orificios, los perfiles de liberación para los anillos con contenido de metronidazol de 10% y 20% (p/p) son análogos unos a otros, ya que es la envoltura la que controla la velocidad de liberación. Específicamente, después de 14 días, las cantidades acumuladas liberadas desde los orificios de 0 y 8 orificios son de 2,5 y 2,9 mg, respectivamente.

Sin embargo, para los anillos con un mismo número y tamaño de orificios (8), la velocidad resulta una función del contenido de fármaco. El aumento de la concentración de metronidazol en el depósito desde 10 hasta 20% (p/p)

conduce a un aumento de la velocidad de liberación diaria de forma que, después de 14 días, las cantidades acumuladas liberadas desde los anillos de 10% y 20% (p/p) son de 10,9 y 23,5 mg, respectivamente.

Ejemplo 3 (Influencia de la adición de excipiente formador de poros al depósito con contenido de fármaco)

- 5 Se prepararon dispositivos intravaginales de suministro de fármacos en la forma de un depósito de diseño anular que tenían un depósito con contenido de 10% (p/p) de metronidazol más 30% (p/p) de hidroxietilcelulosa (HEC) (contenido del depósito de ~400 mg de metronidazol más contenido del depósito de ~1200 mg de HE) y 0 ó 8 orificios en la superficie externa del dispositivo siguiendo el método general de fabricación de los ejemplos 1-4.

La influencia de incorporar hidroxietilcelulosa, un excipiente farmacéutico hidrófilo y el número de orificios se ilustra en la Figura 4.

- 10 Para el anillo sin orificios, después de 14 días, la cantidad acumulada liberada permanece en 2,5 mg. La incorporación de 10% de metronidazol con o sin 30% (p/p) de hidroxietilcelulosa en los anillos que tenían cada uno 8 orificios, conduce a un aumento significativo de la cantidad de metronidazol liberada de forma que, después de 14 días las cantidades acumuladas liberadas de anillos de depósito con contenido de 0 y 30% (p/p) de HEC eran de 10,9 y 54,9 mg, respectivamente.

- 15 Ejemplo 4

Se prepararon dispositivos de suministro de fármacos intravaginales en la forma de un depósito de diseño anular que tenían un depósito con contenido de 5% (p/p) de metronidazol de longitud completa (~200 mg de contenido de metronidazol en el depósito) y 0 ó 8 orificios en la superficie externa o interna del dispositivo siguiendo el método general de fabricación de los Ejemplos 1-4.

- 20 La Figura 5 demuestra que la cantidad de metronidazol liberada *in vitro* desde un depósito intravaginal anular con contenido de 5% (p/p) de metronidazol no depende de la ubicación de los orificios en la superficie del dispositivo. Los perfiles de liberación para los anillos que tienen orificios en las superficies externa e interna son análogos. Específicamente, después de 11 días, las cantidades acumuladas liberadas desde los anillos de 8 orificios (internos o externos) son 7,4 y 7,5 mg, respectivamente.

- 25 Ejemplo 5: Hidrocloruro de fluoxetina

Se prepararon dispositivos intravaginales de suministro de fármacos, por duplicado, en la forma de un depósito de diseño anular que tenía un depósito que contenía 30% (p/p) de hidrocloruro de fluoxetina, de longitud completa, y 0 ó 8 orificios en la superficie externa del dispositivo siguiendo el método general de fabricación de los Ejemplo 5-8.

Los datos de liberación se muestran en la Fig. 7 y en la tabla siguiente:

Tiempo (días)	Liberación acumulada anillo perforado (mg)	Liberación acumulada depósito anular (mg)
1	4,537	0,030
2	10,704	0,066
3	15,252	0,093
4	17,003	0,122
5	18,625	0,149
6	20,225	0,178
7	21,769	0,205
8	23,310	0,231
9	24,537	0,258
10	25,976	0,285
11	27,214	0,285

30

Ejemplo 6: Terconazol

Se prepararon dispositivos intravaginales de suministro de fármacos, por duplicado, en la forma de un diseño anular que tenía un depósito que contenía 30% (p/p) de terconazol, de longitud completa, y 0 ó 8 orificios en la superficie externa del dispositivo siguiendo el método general de fabricación de los Ejemplos 5-8.

Los datos de liberación se muestran en la Fig. 8 y en la tabla siguiente:

Tiempo (días)	Liberación acumulada depósito anular (mg)	Liberación acumulada anillo perforado (mg)
1	0,0019	6,3794
2	0,0027	9,5309
3	0,0057	11,342
4	0,0258	12,3921
5	0,0558	13,8321
6	0,0958	15,6321
7	0,1458	17,3921
8	0,149	19,7108
9	0,1775	21,5015
10	0,2311	23,3955
11	0,3025	25,0568

Ejemplo 7: Albúmina de suero bovino

5 Se prepararon dispositivos intravaginales de suministro de fármacos, por duplicado, en la forma de un depósito de diseño anular que tenía un depósito que contenía 30% (p/p) de albúmina de suero bovino, de longitud completa, y 0 ó 8 orificios en la superficie externa del dispositivo siguiendo el método general de fabricación de los Ejemplos 5-8. Se escogió albúmina de suero bovino (peso molecular - 66 kD) para demostrar que pueden ser liberadas proteínas de péptidos grandes/proteínas grandes desde el dispositivo de suministro de fármacos perforado de la presente invención.

10 Los datos de liberación se muestran en la Fig. 9 y en la tabla siguiente:

Tiempo (días)	Liberación acumulada anillo perforado (mg)	Liberación acumulada depósito anular (mg)
1	21,22	0,46
2	27,19	0,75
3	40,74	0,77
4	49,16	0,78
5	54,05	0,79
6	57,42	0,79
7	59,04	0,79
8	59,43	0,79
9	60,60	0,79
10	61,10	0,79

Ejemplo 8: Sulfato de dextrano

15 Se prepararon dispositivos intravaginales de suministro de fármacos, por duplicado, en la forma de un depósito de diseño anular que tenía un depósito que contenía 30% (p/p) de sulfato de dextrano y 0 ó 8 orificios en la superficie externa del dispositivo siguiendo el método general de fabricación de los Ejemplos 5-8. El sulfato de dextrano se escogió nuevamente para demostrar que pueden ser liberados hidratos de carbono grandes desde el dispositivo de suministro de fármacos perforado de la presente invención.

Los datos de liberación se muestran en la Fig. 10 y en la tabla siguiente:

Tiempo (días)	Liberación acumulada anillo perforado (mg)	Liberación acumulada depósito anular (mg)
1	35,06	1,31
2	42,97	1,31
6	49,80	1,31
7	135,03	1,31

Ejemplo 9: Acetato de leuprolida

- 5 Se prepararon dispositivos intravaginales de suministro de fármacos, por duplicado, en la forma de un depósito de diseño anular que tenía un depósito que contenía 5% (p/p) de leuprolida, de longitud completa, y 0 ó 8 orificios o una ranura (dimensiones: 25 mm x 4 mm) en la superficie externa del dispositivo siguiendo el método general de fabricación de los Ejemplos 9-14.

Los datos de liberación se muestran en la Fig. 11 y en la tabla siguiente:

Día	Liberación acumulada anillo perforado (mg)	Liberación acumulada depósito anular (mg)	Liberación acumulada anillo ranurado (mg)
1	0,216	0	0,267
2	0,625	0	0,343
3	1,020	0	0,394
4	1,251	0	0,437
5	1,476	0	0,479
6	1,661	0	0,516
7	1,844	0	0,546
8	2,027	0	0,585
9	2,244	0	0,618
10	2,390	0	0,645
11	2,572	0	0,680

Ejemplo 10: Acetato de desmopresina

- 10 Se prepararon dispositivos intravaginales de suministro de fármacos, por duplicado, en la forma de un depósito de diseño anular que tenía un depósito que contenía 5% (p/p) de desmopresina, de longitud completa, y 0 ó 8 orificios en la superficie externa del dispositivo siguiendo el método general de fabricación de los ejemplos 9-14.

Los datos de liberación se muestran en la Fig. 12 y en la tabla siguiente:

Tiempo (días)	Liberación acumulada anillo perforado (mg)	Liberación acumulada depósito anular (mg)
1	30,2	0
2	64,4	0
3	89,9	0
4	110,1	0
5	128,5	0
6	146,3	0
7	163,5	0

8	180,3	0
9	196,9	0
10	212,6	0
11	228,3	0

Ejemplo 11: Citrato de clomifeno

5 Se prepararon dispositivos intravaginales de suministro de fármacos, por duplicado en la forma de un depósito de diseño anular que tenía un depósito que contenía 5% (p/p) de clomifeno y 0 ó 8 orificios en la superficie externa del dispositivo siguiendo el método general de fabricación de los ejemplos 9-14.

Los datos de liberación se muestran en la Fig. 13 y en la tabla siguiente:

Tiempo (días)	Liberación acumulada depósito anular (mg)	Liberación acumulada anillo perforado (mg)
1	0	0,251
2	0	0,411
3	0	0,447
4	0	0,462
5	0	0,470
6	0	0,478
7	0	0,496

Ejemplo 12: Raloxifeno HCl

10 Se prepararon dispositivos intravaginales de suministro de fármacos, por duplicado, en la forma de un depósito de diseño anular que tenía un depósito que contenía 5% (p/p) de raloxifeno y 0 ó 8 orificios en la superficie externa del dispositivo siguiendo el método general de fabricación de los ejemplos 9-14.

Los datos de liberación se muestran en la Fig. 14 y en la tabla siguiente:

Tiempo (días)	Liberación acumulada depósito anular (mg)	Liberación acumulada anillo perforado (mg)
1	0	0,014
2	0	0,026
3	0	0,045
4	0	0,051
5	0	0,072
6	0	0,100
7	0	0,115

Ejemplo 13: Succinato de sumatriptano

15 Se prepararon dispositivos intravaginales de suministro de fármacos, por duplicado, en la forma de un depósito de diseño anular que tenía un depósito que contenía 5% (p/p) de sumatriptano, de longitud completa, y 0 ó 8 orificios en la superficie externa del dispositivo siguiendo el método general de fabricación de los Ejemplos 9-14.

Los datos de liberación se muestran en la Fig. 15 y en la tabla siguiente:

Tiempo (días)	Liberación acumulada depósito anular (mg)	Liberación acumulada anillo perforado (mg)
1	0	0,555
2	0	0,884
3	0	1,077
4	0	1,213
5	0	1,352
6	0	1,480
7	0	1,611

Ejemplo 14: Citrato de tamoxifeno

- 5 Se prepararon dispositivos intravaginales de suministro de fármacos, por duplicado, en la forma de un depósito de diseño anular que tenía un depósito que contenía 5% (p/p) de tamoxifeno y 0 ó 8 orificios en la superficie externa del dispositivo siguiendo el método general de fabricación de los Ejemplos 9-14.

Los datos de liberación se muestran en la Fig. 16 y en la tabla siguiente:

Tiempo (días)	Liberación acumulada depósito anular (mg)	Liberación acumulada anillo perforado (mg)
1	0	0,036
2	0	0,092
3	0	0,112
4	0	0,124
5	0	0,124
6	0	0,124
7	0	0,124

Ejemplo 15: Fluoxetina HCl

- 10 Se fabricaron dispositivos intravaginales de suministro de fármacos rellenos de gel que contenía 5% p/p de fluoxetina HCl en una base de gel acuoso de 3% p/p de hidroxietilcelulosa (HEC). Se perforó una serie de orificios en una longitud de tubo de silicona de calidad médica y los extremos del tubo se unieron formando un toroide. Seguidamente se aplicó el gel con una jeringuilla en el interior del núcleo del tubo a través de uno de los orificios.
- 15 A medida que progresaba el estudio de liberación, fue posible observar que el "frente de agotamiento del gel" regresaba desde los orificios, confirmando que estaba teniendo lugar la liberación.

Se preparó una formulación de depósito de gel semi-sólido que contenía fluoxetina HCl que tenía la siguiente composición:

- 30% p/p de hidroxietil-celulosa 250 HHX-Pharm
- 5,0% p/p de hidrocloreuro de fluoxetina (micronizado)

- 20 92,0% p/p de agua desionizada

- 25 Se cortó un tubo de silicona de calidad médica (5,8 mm de diámetro externo, 3,0 mm de diámetro interno) en longitudes de 176 mm (equivalente a una circunferencia de 7,6 mm x 56 mm de anillo intravaginal). Para la fabricación de anillos rellenos de gel no perforados, se inyectó 1,0 g de formulación de gel de fluoxetina HCl a través de los extremos abiertos con el fin de rellenar la longitud del tubo, y los extremos del tubo se unieron posteriormente con un tapón de plástico (Figura 17). Para la fabricación de anillos rellenos de gel perforados, la longitud de la silicona de calidad médica fue en primer lugar perforada, usando un perforador de corcho de tamaño 1 (diámetro de los orificios - 4 mm), con ocho orificios ubicados a intervalos regulares a lo largo de la longitud del tubo, antes de la

inyección del 1,0 g de formulación de gel de fluoxetina HCl y unir los extremos del tubo.

Se colocaron anillos duplicados no perforados y perforados en matraces cónicos que contenían 50 ml de solución salina al 0,9% y se mantuvieron a 37,0°C en un incubador orbital (60 rpm). Se tomaron muestras del medio de liberación diariamente durante un período de diez días con reposición diaria completa del medio de liberación.

- 5 Los resultados, presentados en la Figura 18 y en la tabla siguiente, demuestran la liberación mejorada desde los dispositivos vaginales anulares perforados rellenos de gel. En términos de liberación fraccionada:
- los anillos perforados rellenos con gel de fluoxetina liberaron 95-98% p/p de contenido total de componente activo
 - los anillos no perforados rellenos con gel de fluoxetina liberaron 0,2% p/p de contenido total de componente activo

Tiempo (días)	Liberación acumulada anillo de gel de depósito perforado (mg)	Liberación acumulada anillo de gel de depósito (mg)
1	26,848	0,044
2	36,249	0,059
3	39,924	0,070
4	42,297	0,079
5	44,545	0,086
6	46,402	0,093
7	47,826	0,098
8	48,422	0,101
9	48,538	0,103
10	48,592	0,104

10 Ejemplo 16: Varilla de acyclovir - dispositivos de tipo silicona

Se fabricaron dispositivos de tipo varilla que contenían acyclovir para determinar la velocidad de liberación de fármaco en presencia o ausencia de un excipiente reticulante, a saber, croscarmelosa (CCM). Los dispositivos de tipo varillas, para ser usados en el presente Ejemplo y el siguiente Ejemplo 17, se fabricaron usando el siguiente método:

Tabla 1. Composición de mezcla de formulación - Ejemplo 16

% p/p Croscarmelosa	% p/p Acyclovir	% p/p PDMS (10% p/p material de carga)
1	10	90
10	10	80
20	10	70
30	10	60

- 15 Se añadió catalizador (1% p/p) a cada formulación, que fue seguidamente inyectada en tubos de silicona de calidad médica (5,8 mm diámetro externo, 3,0 mm diámetro interno). El tubo se cortó seguidamente en muestras de 15,0 mm de longitud y se colocaron en disolución a 37°C (10 ml de agua desionizada). Se realizaron tres repeticiones de cada uno.

- 20 Los datos de liberación acumulada se muestran en la Fig. 19 y en la tabla siguiente:

Tiempo (días)	0% CCM	10% CCM	20% CCM	30% CCM
1	0,632	0,212	0,267	1,471
2	0,635	0,222	0,329	2,819
3	0,636	0,225	0,357	3,367
4	0,637	0,230	0,452	4,892
8	0,637	0,245	0,901	9,908

Ejemplo 17: Varilla de acetato de leuprolida - dispositivos de tipo silicona

Se fabricaron dispositivos de tipo varilla que contenía acetato de leuprolida par determinar la velocidad de liberación de fármaco en presencia o ausencia de un excipiente reticulado. Los dispositivos de tipo varilla se fabricaron usando el siguiente método:

5 Tabla 1. Composición de mezcla de formulación - Ejemplo 17

Código de formulación	% p/p Croscarmelosa	% p/p Acetato de leuprolida	% /p PDMS (10% p/p material de carga)
0% CCM	0	1	99
10% CCM	10	1	89
20% CCM	20	1	79
30% CCM	30	1	69

10 Se añadió catalizador (1% p/p) a cada formulación que fue seguidamente inyectada en tubos de silicona de calidad médica (5,8 mm diámetro externo, 3,0 mm diámetro interno). El tubo se cortó seguidamente en muestras de 15,0 mm de longitud y se pusieron en disolución a 37°C (10 ml de agua desionizada). Se realizaron tres repeticiones de cada una.

Los datos de liberación acumulada se muestran en la Fig. 20 y en la tabla siguiente:

Tiempo (días)	0% CCM	10% CCM	20% CCM	30% CCM
1	0,00376	0,00138	0,00130	0,00140
2	0,00406	0,00138	0,00130	0,00140
3	0,00406	0,00138	0,00130	0,00140
4	0,00406	0,00138	0,00130	0,00140
8	0,00406	0,00138	0,00130	0,00140

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos para una administración en un entorno vaginal, comprendiendo el dispositivo al menos un depósito, conteniendo el o cada depósito al menos un agente farmacológicamente activo o un profármaco del mismo, dispersado en un polímero elastómero hidrófobo; y una envoltura que rodea discontinuamente el al menos un depósito de forma que, en uso, al menos parte del al menos un depósito está directamente expuesta al entorno vaginal.
2. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según la reivindicación 1, en que la envoltura define uno o más orificios o aberturas, extendiéndose el o cada orificio o abertura a través de la envoltura hasta el al menos un depósito, de forma que al menos parte del al menos un depósito es expuesta, en uso, al entorno vaginal.
- 10 3. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según la reivindicación 2, en que el o cada orificio o abertura se puede extender hasta la superficie del al menos un depósito o se puede extender, además, al menos parcialmente, en el al menos un depósito.
- 15 4. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según la reivindicación 2 ó 3, en el que el o cada orificio o abertura puede ser de cualquier forma o puede estar unido a un orificio o abertura adyacente para proporcionar una abertura continua en la forma de una ranura.
5. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según la reivindicación 2 ó 3, en el que el o cada orificio o abertura es sustancialmente cilíndrico con un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 6,5 mm, preferiblemente de aproximadamente 1 a 5 mm.
- 20 6. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en el que el o cada orificio o abertura se puede extender a través de la envoltura de forma sustancialmente normal a la superficie del depósito.
7. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en que el dispositivo es sustancialmente circular en sección transversal y el o cada orificio se extiende de forma sustancialmente radial, hacia dentro o hacia fuera, a través de la envoltura.
- 25 8. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según la reivindicación 7, en el que hay uno a trece, opcionalmente dos a diez, de forma adicionalmente opcional tres a diez de dichos orificios, opcionalmente alineados de forma lineal a lo largo de la circunferencia interna o externa, opcionalmente la circunferencia interna, del dispositivo intravaginal de suministro de fármacos.
- 30 9. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en que el dispositivo es un dispositivo de varilla sustancialmente cilíndrico, y dichos orificios son proporcionados en cada extremo terminal de la varilla.
10. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según la reivindicación 9, en que el dispositivo de varilla define un cilindro circular recto y cada base de la varilla es parcial o completamente expuesta, para definir dichos orificios.
- 35 11. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según la reivindicación 9 ó 10, en el que se proporcionan orificios o ranuras adicionales que se extienden de forma sustancialmente radial a través de la envoltura.
12. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según la reivindicación 11, en el que hay uno a trece, opcionalmente dos a diez, de forma adicionalmente opcional tres a diez de dichos orificios adicionales, opcionalmente alineados de forma lineal, a lo largo de la circunferencia de la varilla.
- 40 13. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en que el dispositivo tiene una forma de toroide parcial o completo, preferiblemente una forma de toro parcial o completo.
- 45 14. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en que el depósito comprende adicionalmente al menos un excipiente formador de poros, en que el excipiente formador de poros comprende, opcionalmente, un polisacárido soluble en agua o hinchable en agua, preferiblemente un derivado de celulosa, más preferiblemente hidroxietilcelulosa o croscarmelosa; un monosacárido o un disacárido, preferiblemente glucosa o lactosa; una sal soluble en agua; una proteína, preferiblemente una gelatina; un agente tensioactivo no iónico; una sal de bilis; un disolvente orgánico, preferiblemente etoxidiglicol o polietilenglicol; o un éster de ácido graso, que contiene preferiblemente 2 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente un éster de miristato.
- 50 15. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la envoltura comprende adicionalmente al menos un agente farmacológicamente activo.
16. Un método para fabricar un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo dicho método las etapas de formar un depósito dispersando al menos un

agente farmacológicamente activo en un polímero elastómero hidrófobo farmacéuticamente aceptable, curar el depósito y aplicar una envoltura para rodear parcialmente el depósito.

5 17. Un método para fabricar un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, comprendiendo dicho método inyectar o extruir un material de depósito en una envoltura hueca.

10 18. Un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o un método según la reivindicación 16 ó 17 para fabricar un dispositivo intravaginal de suministro de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en que el polímero elastómero hidrófobo se selecciona entre el tipo vulcanizante a temperatura ambiente de organopolisiloxanos, poli(etileno-co-acetato de vinilo) y copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno.

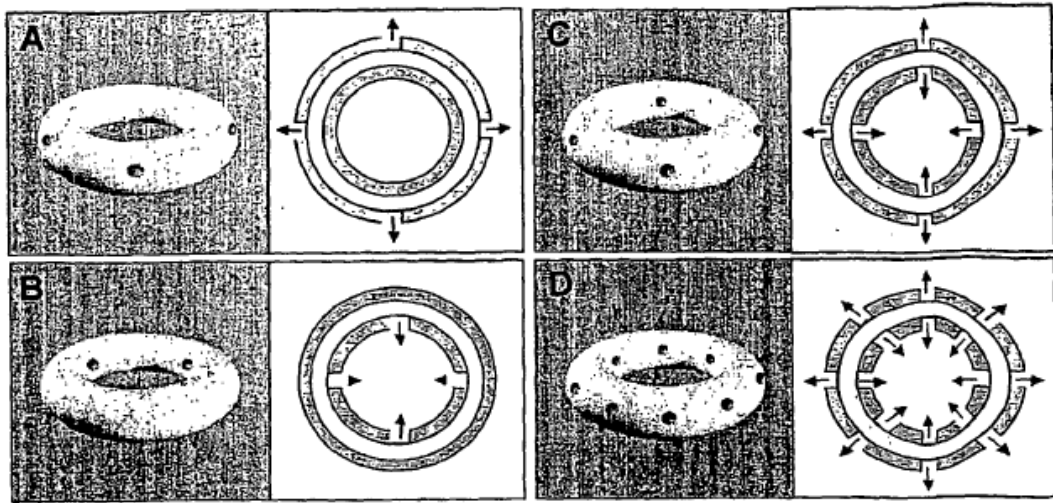


Figura 1

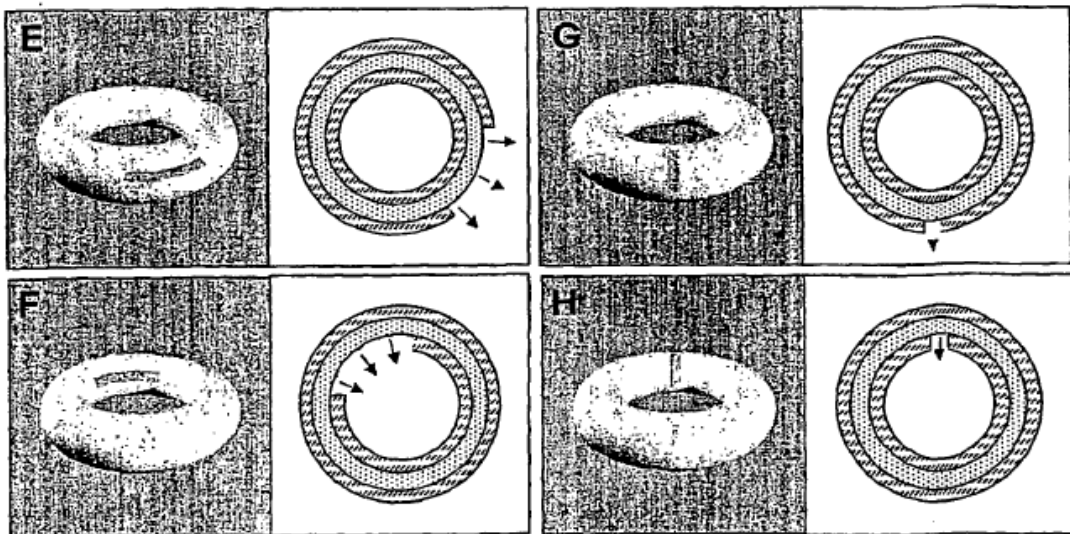


Figura 1 cont.

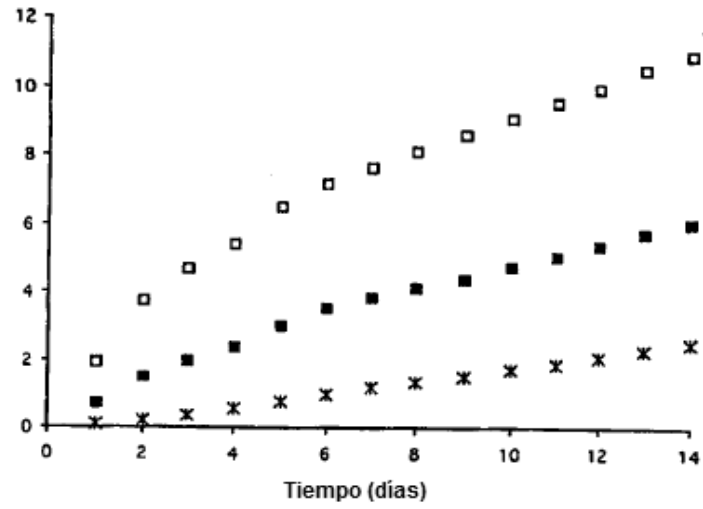


Figura 2

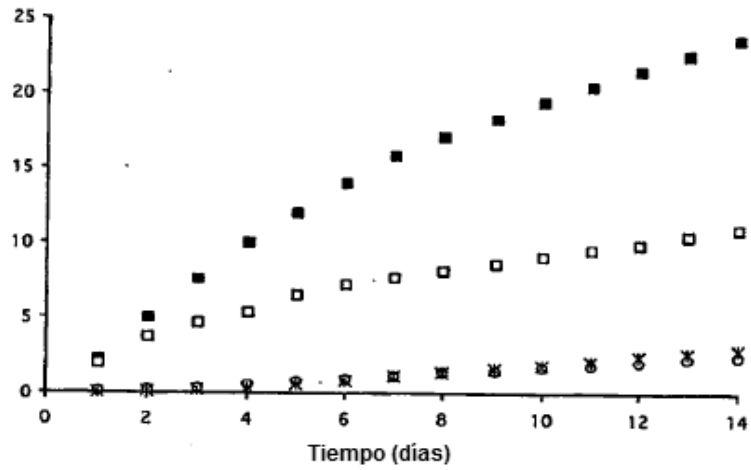


Figura 3

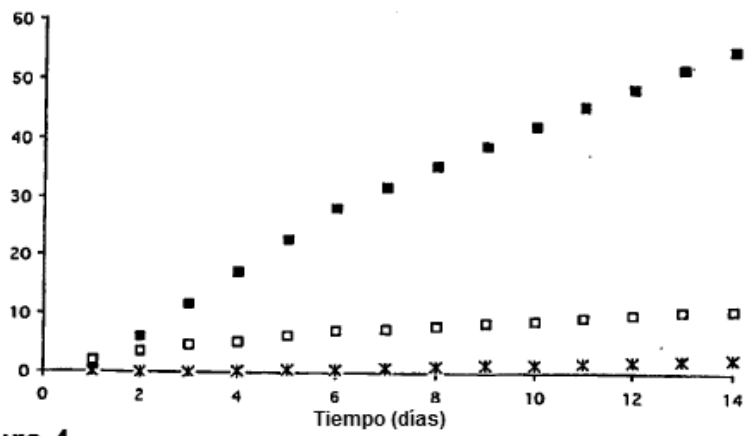


Figura 4

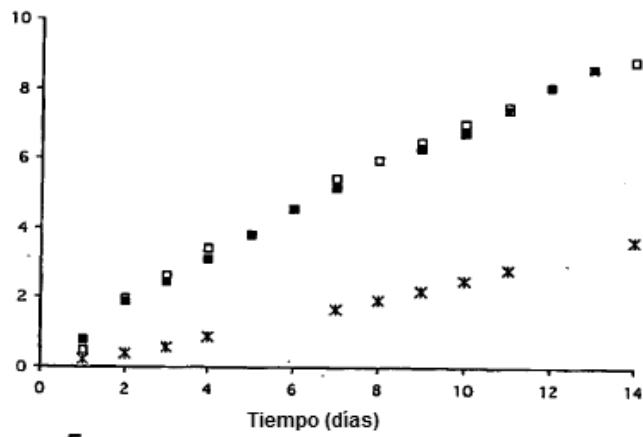
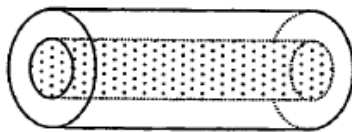


Figura 5

Varillas para vaginal meicadas con silicona





-  Silicona medicada o semi-sólido medicado
-  elastómero de silicona

Figura 6

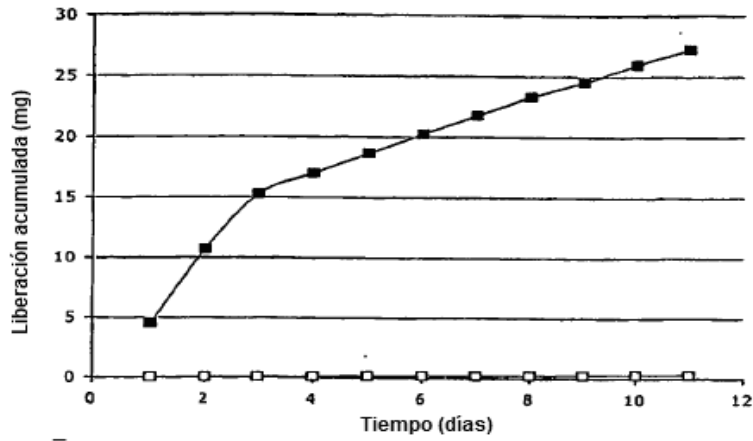


Figura 7

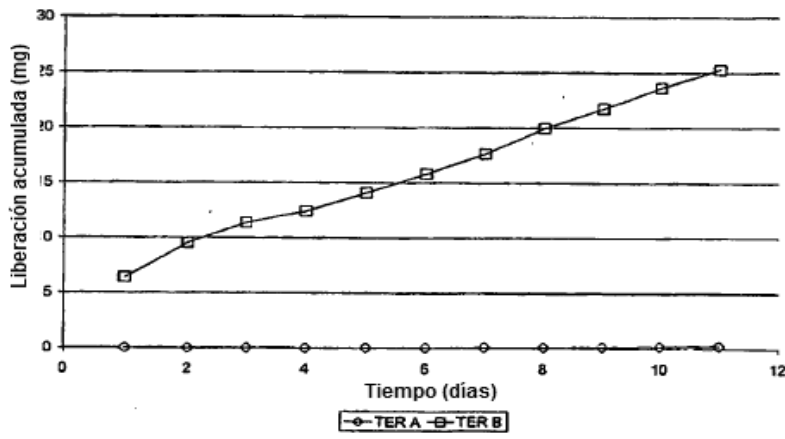


Figura 8

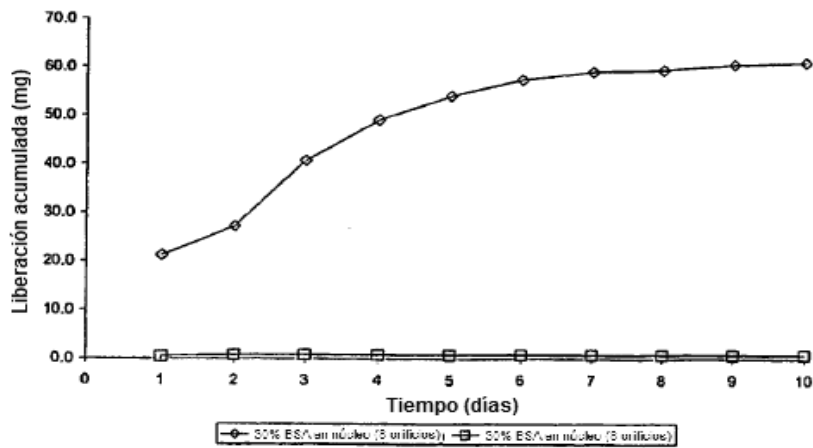


Figura 9

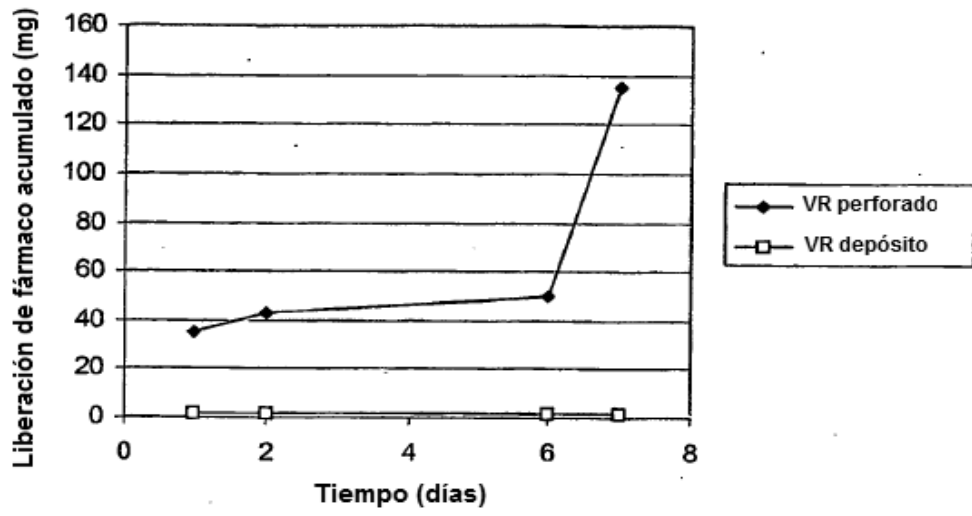


Figura 10

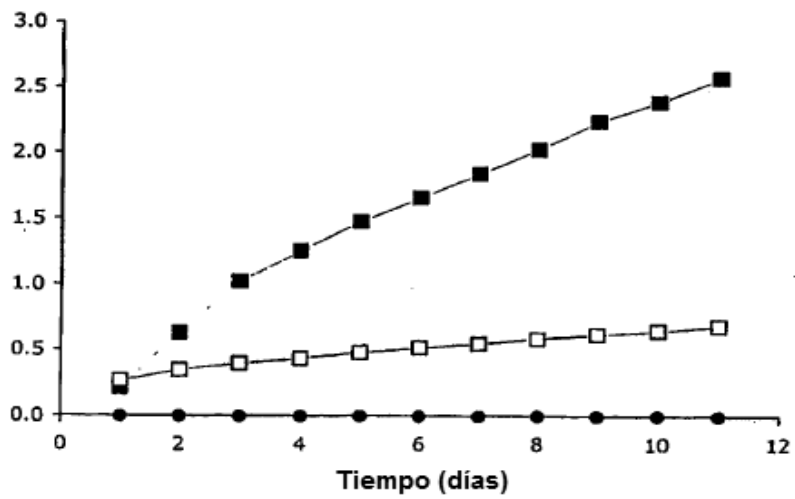


Figura 11

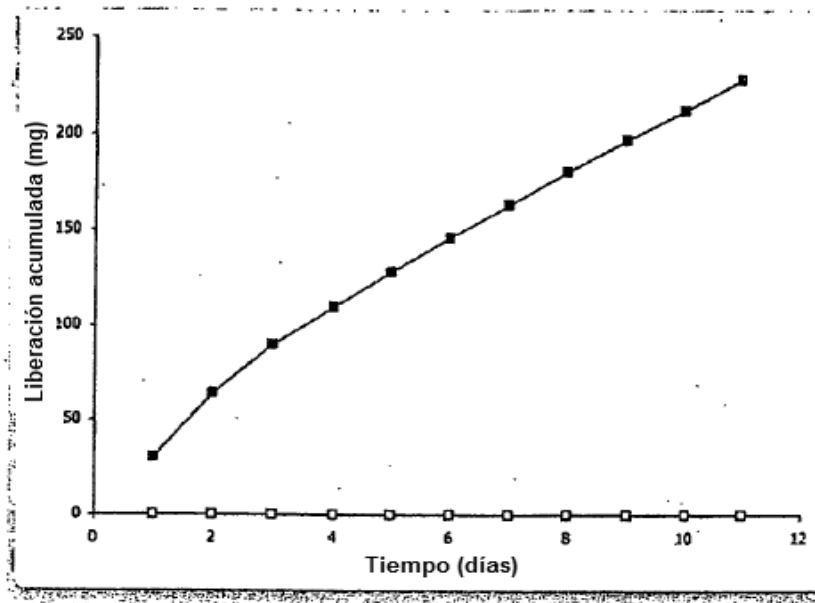


Figura 12

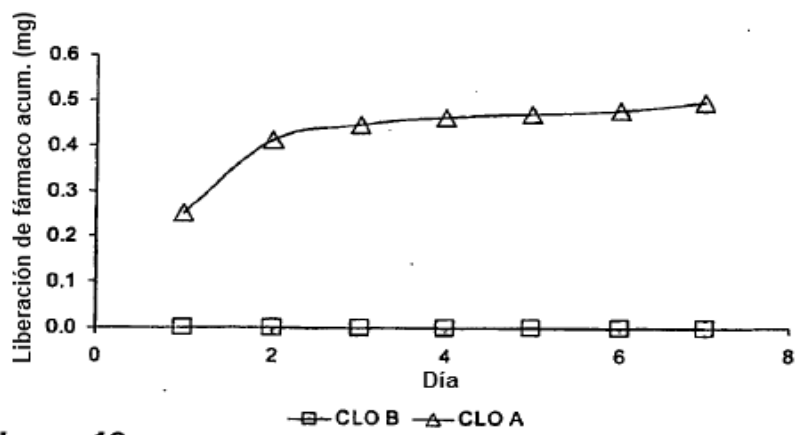


Figure 13

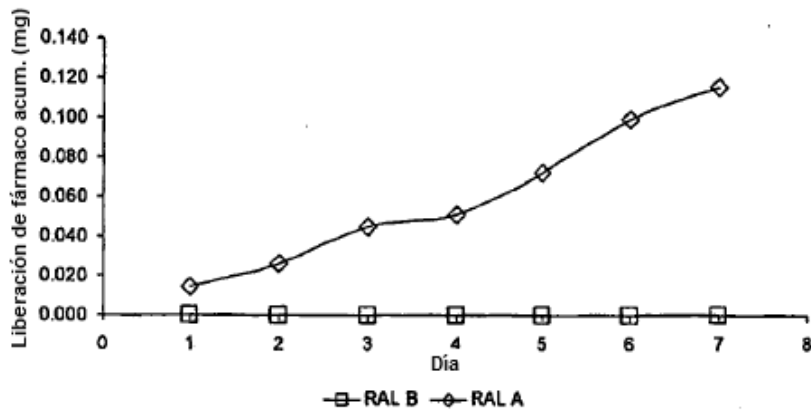


Figura 14

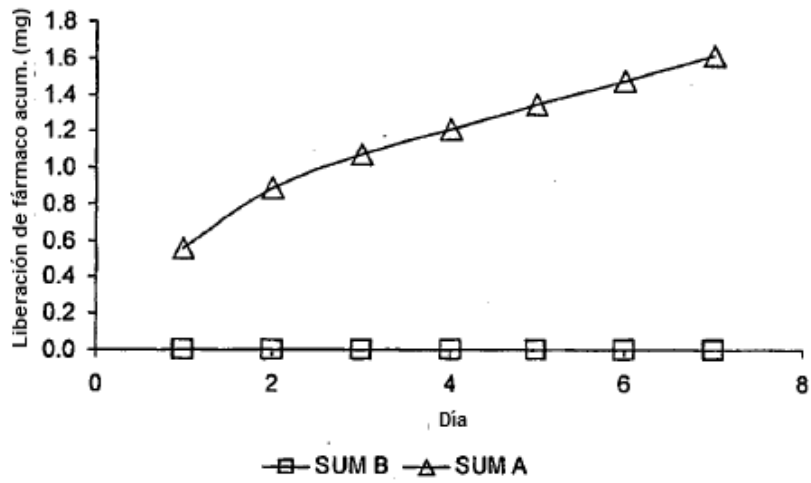


Figura 15

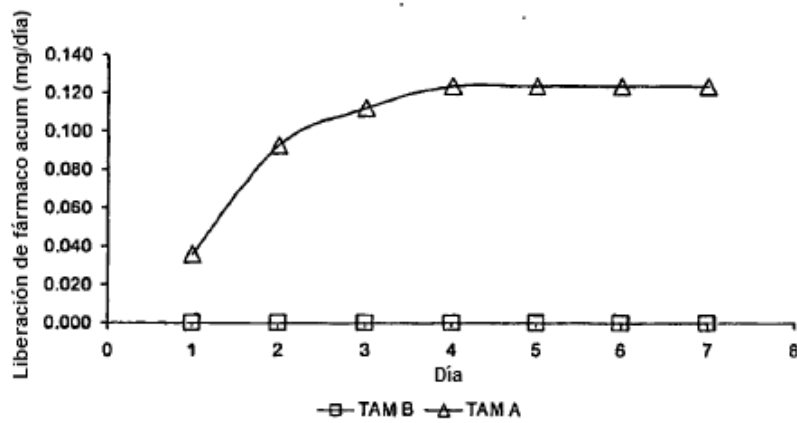


Figura 16

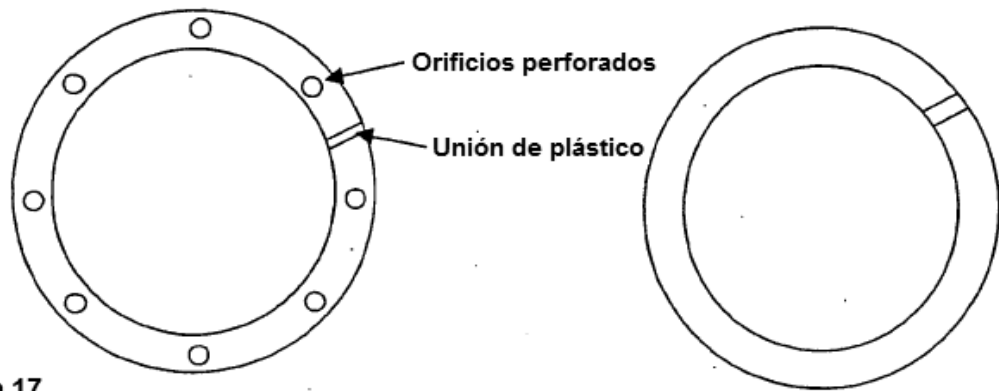


Figura 17

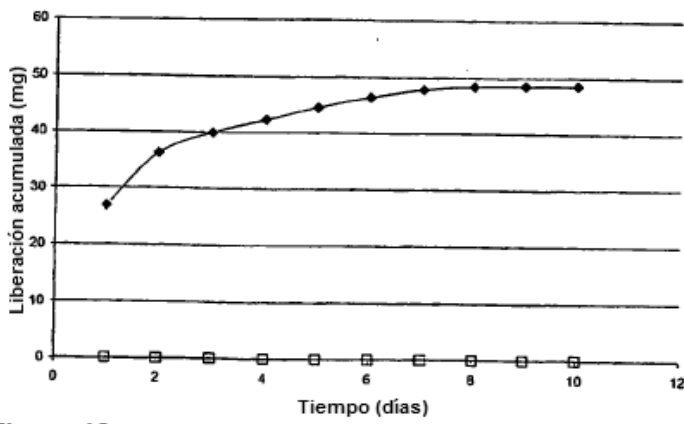


Figura 18

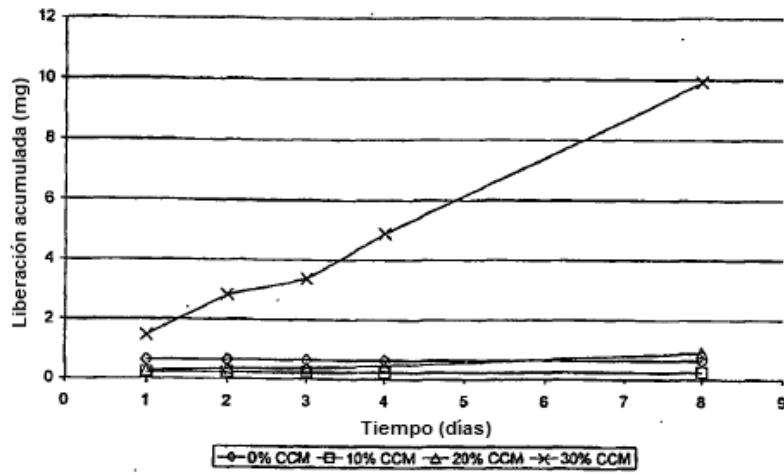


Figura 19

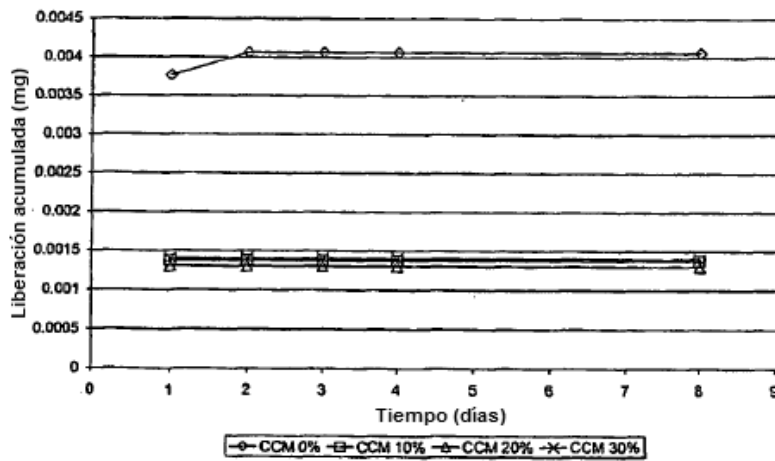


Figura 20