

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 455 272**

51 Int. Cl.:

A61F 2/02 (2006.01)

A61F 6/14 (2006.01)

A61F 6/06 (2006.01)

A61L 31/12 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2004 E 04755812 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 1648338**

54 Título: **Anillos absorbibles/biodegradables compuestos para administración controlada de fármacos**

30 Prioridad:

26.06.2003 US 482898 P

03.06.2004 US 860677

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

15.04.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SHALABY, SHALABY, W.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 455 272 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

Anillos absorbibles/biodegradables compuestos para administración controlada de fármacos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un sistema de anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de uno o más agente(s) bioactivo(s) en las ubicaciones biológicas deseadas, que puede implicar administración intravaginal, intraperitoneal y subcutánea de dicho(s) agente(s). El sistema de anillo compuesto está diseñado para modular el perfil de liberación del(de los) agente(s) bioactivo(s) así como también la propiedad mecánica del anillo, en parte o de forma total, a través de la degradación controlada de los componentes absorbibles del sistema compuesto.

10 Estado de la invención

En general, el objetivo de la administración del fármaco se ha revisado por parte de McCulloch y Shalaby [Tailored Polymeric Materials for Controlled Delivery Systems, ACS Symposium Series, Vol. 709 (1998)]. Parte de esta revisión pertenece al objetivo específico de administración intravaginal que se ha comentado en un capítulo separado (Capítulo 2) y los extractos de la misma se encuentran incluidos en el estado de la información sobre la eficacia clínica y los atributos de administración intravaginal de fármacos que se citan a continuación.

15 En los últimos años, una variedad de cuestiones relacionadas con la salud femenina han suscitado un interés considerable. Áreas de interés particular incluyen obstetricia, aborto provocado, anticoncepción, infertilidad, infecciones de transmisión sexual y cáncer del aparato reproductor. En las mujeres pos-menopáusicas, se ha comprobado que la reducción de estrógenos endógenos afecta en gran medida a los sistemas óseo y urogenital inferior. De manera concurrente, se ha desarrollado un número de estrategias terapéuticas para mejorar el tratamiento en estas áreas respectivas. Aunque las rutas oral, intravenosa y transdérmica de administración de fármacos se han usado ampliamente, se ha estudiado la administración intravaginal de fármacos en mucha menor medida. De manera interesante, existen muchos ejemplos en los cuales la administración intravaginal de fármacos puede resultar ideal. Por ejemplo, se postula que se puede lograr de manera más eficaz una especificidad de fármaco para el aparato reproductor a través de la administración intravaginal. De este modo, se pueden conseguir niveles elevados con una fracción de la dosis oral o parenteral. Una ventaja secundaria sería mejorar el cumplimiento terapéutico del paciente en términos de frecuencia de dosificación y/o efectos secundarios sistémicos. Debido a la anatomía, se produce la derivación del metabolismo hepático de primer paso, lo cual se podría utilizar para mejorar la biodisponibilidad relativa de determinados agentes.

20 Se puede utilizar la administración intravaginal para efectos tópicos, locales o sistémicos. Se ha usado la administración tópica en el tratamiento de infecciones bacterianas o fúngicas, vaginitis atrófica y neoplasia intraepitelial vaginal. En términos de terapia local, se ha usado la administración de fármacos por vía vaginal para tratar la incontinencia urinaria de esfuerzo, inducción al parto, abortos médicos e infertilidad. La ventaja de esta ruta es el gran área superficial para la absorción del fármaco y la facilidad de administración.

25 Las tendencias actuales en la administración de fármacos por vía intravaginal se comentan a continuación e incluyen (1) inducción al parto; (2) terapia de sustitución de hormonas; (3) anticoncepción; (4) infertilidad; (5) enfermedades infecciosas; y (6) oncología ginecológica.

30 Inducción al parto: el parto espontáneo implica una secuencia de episodios que incluyen reblandecimiento o maduración y desaparición del cuello uterino. La inducción al parto viene indicada cuando existe evidencia de preeclampsia, diabetes, enfermedad cardíaca o insuficiencia fetal-placental. El parto prolongado en el contexto de un cuello uterino desfavorable puede aumentar la probabilidad de diversas complicaciones para la madre y para el feto tales como infecciones, sufrimiento/fallecimiento del feto, necesidad de intervención quirúrgica y hemorragia posparto. Con frecuencia, se pone en práctica la intervención farmacológica en un esfuerzo por "madurar" el cuello uterino con el fin de facilitar el parto vaginal. Numerosos estudios fechados antes de los años 70 han documentado el uso satisfactorio de las prostaglandinas para la inducción del parto por medio de vías de administración intrauterinas o intravaginales. En los últimos años, se ha usado dinoprostona (una prostaglandina sintética E2) para la maduración del cuello uterino por medio de administración vaginal. Los esfuerzos preliminares usaron formulaciones basadas en éster de glicerol para administrar dinoprostona. Actualmente, se han formulado materiales basados en metilcelulosa e hidrogeles basados en poli(óxido de etileno) para la maduración del cuello uterino. Los problemas preliminares sobre estos dispositivos estaban relacionados con la evacuación de la dosis y la facilidad de eliminación. Aun que es difícil evitar una liberación repentina del fármaco en la fase preliminar, los signos y síntomas de toxicidad resultan menos significativos con los dispositivos actuales. El éxito de este sistema tiene que ver en gran medida con la incorporación del fármaco al interior de sistemas de administración de hidrogel en los cuales la liberación está controlada por medio de hinchamiento y resulta más predecible. En términos de recuperación, se incorpora Cervidil® (un hidrogel basado en poli(óxido de etileno)uretano) dentro de un poliéster puro que se puede

usar para retirar el dispositivo en caso de aparecer signos o síntomas de hiperestimulación. De este modo, cabe esperar que los sistemas de administración futuros para la inducción del parto utilicen agentes más nuevos y/o sistemas poliméricos. Aunque se ha dedicado un interés considerable a la inducción del parto, se puede mencionar que otras áreas de la obstetricia pueden aprovechar las sustancias terapéuticas intravaginales. Esto incluye la gestión del parto prematuro con agentes tocolíticos intravaginales o por medio de la administración de antibióticos en el contexto de la ruptura prematura de membranas para prolongar el tiempo de gestación intrauterino. La prolongación del parto en el período latente de la etapa I puede ser otra fase del parto que se puede beneficiar de las sustancias terapéuticas intravaginales.

Terapia de Sustitución de Hormonas - La terapia de sustitución de hormonas posmenopáusicas (HRT) ha acaparado considerable atención en los últimos años. El cambio drástico aparte de su uso en la prevención primaria y secundaria de osteoporosis y riesgo elevado de problemas cardiovasculares y hematológicos se ha atribuido a una terapia de combinación de estrógenos y progesterona. No obstante, todavía se usa la terapia individual de estrógenos para el tratamiento de la atrofia vaginal y urogenital y el alivio de los sofocos. Se puede conseguir la terapia de sustitución de hormonas por medio de muchas rutas de administración. Las más comunes de ellas son la administración oral y transdérmica. Las cremas de estrógenos vaginales han existido durante muchos años. Aunque se logran niveles sistémicos, las administraciones diarias combinadas con las cuestiones de cumplimiento terapéutico del paciente hacen de esto un enfoque deseable para la sustitución de estrógenos. En respuesta, se han desarrollado los anillos vaginales de liberación de estrógenos para proporcionar una liberación de fármaco prolongada de manera similar a la administración transdérmica. Los investigadores preliminares dispersaron estradiol de forma homogénea en anillos vaginales de polisiloxano para este fin. Estos sistemas de administración fueron capaces de mantener niveles de estradiol que variaron de 109 pg/ml a 150 pg/ml durante 3 meses en voluntarios postmenopáusicos. También se pudieron ajustar los niveles de suero en base a la dosis de carga de estradiol y el área superficial del dispositivo. Posteriormente, se diseñaron Estring® y otros dispositivos similares con un núcleo interno o depósito de estradiol y una cubierta externa de polisiloxano para la liberación controlada por difusión; y se han logrado niveles de suero estables durante hasta 3 meses para el tratamiento de la atrofia vaginal y urogenital.

Anticoncepción: el desarrollo de nuevas modalidades anticonceptivas hormonales ha constituido un esfuerzo continuo durante cuarenta años. Se han usado ampliamente los anticonceptivos orales, inyectables e implantables con eficacia excepcional. Inicialmente, se investigó la anticoncepción hormonal vaginal usando medroxiprogesterona. Se dispersó de forma homogénea medroxiprogesterona en anillos cilíndricos a partir de polisiloxano. Durante un ciclo de 28 días, se observó una ausencia de la sobrecarga de la hormona luteinizante intermenstrual (LH). Se descubrió que las biopsias de endometrio tomadas fueron consistentes con los efectos progestacionales. Además, la retirada del dispositivo dio como resultado hemorragias por extracción temprana. También se han desarrollado diseños similares para ensayos clínicos de 90 días. El ensayo de un anillo vaginal diseñado con núcleo que contenía acetato de noretindrona y etinil estradiol reveló que se controlaron mejor la ovulación y las hemorragias intercurrentes con tasas de liberación medias diarias de etinil estradiol que variaron de 30 a 65 mcg. No obstante, con tasas de liberación de 65 mcg-diarías, tuvieron lugar niveles inaceptablemente elevados de náuseas. También se han estudiado anillos similares que contienen levonorgestrel. A diferencia de los anillos vaginales anteriores de etinil estradiol, se produjo una variación individual mayor en los niveles de levonorgestrel, la supresión completa de ovulación y hemorragias intercurrentes.

Actualmente, los dispositivos anticonceptivos intrauterinos y de barrera intravaginal, con o sin hormonas, se encuentran disponibles para inhibir y evitar la migración del esperma al interior del cuello uterino y la fertilización. Una búsqueda bibliográfica de agentes anticonceptivos no hormonales, no tóxicos y no invasivos así como también de agentes antiviricos y antimicrobianos reveló que los iones metálicos y sus derivados, tales como cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de magnesio, cobre y sulfato de hierro actúan como agentes espermicidas y/o espermostáticos. Se ha usado sulfato de cobre en los DIU como agente espermicida. Se sabe que los grupos sulfhidrilo son componentes esenciales de determinadas enzimas vitales para la estabilidad del esperma. Los agentes basados en cobre son tóxicos debido a sus propiedades de enlace con sulfhidrilo, y de este modo provocan un efecto negativo directo sobre el esperma. El cobre también ejerce influencia sobre la mucosa uterina humana intermenstrual provocando la lisis del material de la mucosa, modificando las propiedades fisicoquímicas de la mucosa, dando como resultado una disminución de la penetración de esperma.

La gestión médica de abortos y embarazos ectópicos son dos áreas de estudio convergentes. Ensayos aleatorizados recientes han utilizado metotrexato oral e intramuscular con administración intravaginal de misoprostol para proporcionar abortos médicos eficaces y seguros. Estos estudios sugieren que la administración de metotrexato por vía oral puede tener una eficacia mejorada al tiempo que se minimizan los efectos secundarios. Se puede concebir que la administración de metotrexato por vía intravaginal puede proporcionar ventajas adicionales en términos de niveles locales de fármaco más elevados a dosis menores. De manera concebible, esto podría mejorar la eficacia al tiempo que minimiza los efectos secundarios sistémicos. Similarmente, la gestión médica de embarazos ectópicos requiere la administración de metotrexato por vía intramuscular durante 1 a 4 dosis seguido de recuperación de leucovorina. En este sentido, la administración de un sistema de administración de metotrexato por vía intravaginal puede ser capaz de liberar dosis menores de fármaco con respecto al curso de tiempo predecible

para mejorar la eficacia y el cumplimiento terapéutico al tiempo que se disminuyen los efectos secundarios sistémicos.

5 Infertilidad: el enriquecimiento o sustitución de progesterona se lleva a cabo ampliamente para la tecnología de reproducción asistida en el tratamiento de la infertilidad. La administración oral de progesterona conduce a un metabolismo hepático e intestinal extensivo. El patrón de tratamiento para la deficiencia de progesterona es a través de la administración oral que puede resultar dolorosa. Recientemente, se ha desarrollado un gel de progesterona intravaginal (Crione®). El sistema de administración es una formulación de gel bioadhesiva preparada a partir de policarbofil. El gel se administra una vez o dos veces al día proporcionando 90 mg de progesterona micronizada con cada dosis. El tratamiento se puede continuar durante 12 semanas hasta que se logre autonomía placental. Los
10 fabricantes (Wyeth-Ayerst Laboratories) proponen menos somnolencia en comparación con la forma oral. Este sistema de administración también está siendo objeto de estudio junto con el estrógeno por vía oral para la terapia de sustitución de hormonas.

15 Enfermedades Infecciosas: El interés en la administración de agentes intravaginales para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de transmisión sexual y otras infecciones es considerable. Los últimos esfuerzos en este campo se han centrado en las modalidades de tratamiento de vaginosis bacteriana. La vaginosis bacteriana es un síndrome de las mujeres de edad reproductora en que la flora vaginal normal dominada por *Lactobacillus* es sustituida por concentraciones elevadas de flora facultativa y anaerobia mixta. Normalmente, esta incluye *Peptostreptococcus* sp., *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*. Se considera que es la infección vaginal más común y se ha asociado con un elevado riesgo de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis y enfermedad de inflamación pélvica. Se ha comprobado que la administración tópica de clindamicina o metronidazol ha resultado satisfactoria en el tratamiento de la vaginosis bacteriana. Los estudios sobre la eficacia de cremas de clindamicina de un 0,1 % a un 2,0 % administradas diariamente durante siete días en mujeres no embarazadas indicaron que la crema de un 2 % tenía el efecto mayor sobre la flora asociada a la vaginosis bacteriana con una resolución de un 94 % de la vaginosis bacteriana tanto una semana como un mes
20 después del tratamiento. También se han presentado observaciones similares por otro lado. Se ha comprobado que la eficacia de la clindamicina intravaginal es similar a la de metronidazol oral. Se ha comprobado que la biodisponibilidad de clindamicina es mínima y varía de un 2,7 % a un 4,7 %. Se ha estudiado metronidazol intravaginal para mejorar el cumplimiento terapéutico del paciente y disminuir los efectos secundarios sistémicos, como puede observarse con el régimen oral. La administración de esponjas intravaginales que contienen bien 250 mg (dos veces al día durante dos días) o un gramo (una vez al día durante tres días) de metronidazol a un pequeño grupo de mujeres condujo a una tasa de curación de 85 % después de una semana. Las tasas de fallo tras un mes fueron de un 42 % en la dosis baja y de un 12 % en el grupo de dosis elevada. Los efectos secundarios sistémicos tales como náuseas, cefalea y sabor a metal fueron ligeramente más frecuentes en pacientes que usaron la esponja con dosis elevada. En otro estudio, se comprobó la eficacia de geles de metronidazol de 5 gm (0,75 %)
30 administrados dos veces al día durante 5 días. Se observó una tasa de curación clínica de un 87 % después de 9 a 35 días con una tasa de recurrencia de un 15 % trascurrido un mes. Además, no se apreciaron efectos secundarios importantes en el grupo de tratamiento.

Los patrones actuales de tratamiento de enfermedades de transmisión sexual se han centrado en la administración oral e intravenosa de antibióticos y agentes antiviricos. Aunque se ha avanzado poco en cuanto a estrategias de
40 tratamiento intravaginal, ha surgido un interés creciente en la profilaxis usando microbicidas vaginales y agentes antiviricos. El último objetivo es desarrollar un sistema de administración vaginal que tenga actividad frente a un amplio espectro de patógenos, incluyendo virus de inmunodeficiencia humano (VIH). Se ha considerado un número de compuestos tales como cloruro de benzalconio, clorhexidina, nonoxinol-9 y polimixina B. En términos de transmisión de VIH, tanto los agentes virucidas como los biomateriales que evitan la adsorción/fusión de VIH están
45 siendo objeto de estudio. Aunque este área todavía se encuentra en su fase inicial, la urgencia de desarrollo de estrategias de prevención atraerá rápidamente a muchos investigadores procedentes de experiencias multidisciplinares para estudiar este problema. No obstante, resulta evidente que el agente activo así como también el sistema de administración juegan un papel igual en la eficacia de optimización.

Vaginitis debida a Infección Vaginal:

50 La vaginosis bacteriana (VB) es la causa más común de síntomas de vaginitis entre mujeres en edad de procrear. Vaginitis previamente denominada no específica o vaginitis asociada a Gardnerella. La VB se asocia con la actividad sexual y se puede transmitir sexualmente. Se puede tratar con antibióticos tales como metronidazol o clindamicina.

La Infección Vaginal por Hongos Levaduriformes o candidiasis vulvovaginal es una causa común de irritación vaginal. Se asocian varios factores a una mayor infección por hongos levaduriformes sintomática en mujeres,
55 incluyendo embarazo, diabetes melitus no controlada y uso de anticonceptivos o antibióticos por vía oral. Otros factores que pueden aumentar la incidencia de infección por hongos levaduriformes incluyen el uso de lavados vaginales, pulverizaciones perfumadas para higiene femenina y agentes antimicrobianos tópicos así como el uso de prendas de ropa interior ceñida y con poca ventilación. Se desconoce si los hongos levaduriformes se pueden transmitir o no por vía sexual. Se encuentran disponibles varios medicamentos antifúngicos vaginales. Estos

incluyen cremas antifúngicas, comprimidos o supositorios (butoconazol, miconazol, clotrimazol y tioconazol), medicamentos sin receta para su uso en la vagina.

La Tricomaniasis se denomina comúnmente como "tric" y es un STD común. Está provocada por un parásito de protozoo de célula individual, Trichomonas Vaginalis. Metronidazol es el fármaco usado para el tratamiento.

5 Oncología ginecológica:

Se ha evaluado la administración intravaginal para el tratamiento de las displasias vaginales y uterinas. El fundamento se basa en la hipótesis de que se pueden lograr niveles localizados elevados a una fracción de la dosis intravenosa con efectos secundarios sistémicos mínimos. Un informe de casos de 1975 fue el primero en describir la administración tópica de 5-fluorouracilo (5-FU) para el tratamiento de neoplasia intraepitelial vaginal multifocal. La administración dos veces al día de una crema 5-FU de 5 % durante dos semanas dio como resultado observaciones citológicas benignas durante un período de seguimiento de hasta 15 meses. No obstante, se apreció evidencia de escoriación y pérdida de grosor de la pared vaginal un mes después del tratamiento. Esto dio como resultado cierta dispareunia durante un período de hasta 7 meses. Posteriormente, se apreció una eficacia y efectos secundarios similares usando diferentes concentraciones de 5-FU y regímenes de dosificación. En otro estudio, la administración de 5-FU de 20 % mensualmente durante cursos de 5 días en pacientes con carcinoma vaginal de pos-irradiación in situ, indicó que siete de ocho mujeres estudiadas tuvieron una respuesta inicial completa con tres de los pacientes que desarrollaron una recurrencia una vez que se detuvo el tratamiento. No obstante, el re-tratamiento dio como resultado una respuesta completa en dos de las tres recurrencias. Al mismo tiempo, se apreció que la mayoría de los pacientes desarrolló vulvovaginitis que se controló por medio de baños de asiento y analgésicos. Las lesiones de la vulva y la vagina asociadas al virus de papiloma humano (VPH) se han tratado también con 5-FU tópico. Se estudió 5-FU tópico profiláctico tras el tratamiento ablativo usando dosis de dos veces por semana de cremas de 5-FU de 5 % durante seis meses. Se desarrollaron recurrencias en un 13 % de los casos, en comparación con el 35 % del grupo de control. También se apreció que la terapia de mantenimiento fue más eficaz en mujeres con lesiones múltiples, afectación múltiple de órganos (vulva, vagina, cuello uterino, ano, uretra distal) o un sistema inmunitario debilitado. Se apreciaron observaciones similares usando un régimen de dosificación de una vez a la semana. No obstante, en términos de efectos secundarios, la administración tópica a largo plazo de 5-FU puede conducir a cambios ulcerosos crónicos en la vagina, en particular después de 10 semanas de terapia. Los síntomas asociados también incluyen exudados serosos o sero-sanguíneos, oligometrorragia o hemorragia pos-coital, hemorragia irregular y dolor. El tratamiento conservador con estrógenos y/o agentes de cauterización no facilita la cicatrización. No obstante, se comprobó que la escisión de la úlcera con sutura primaria resultó curativa.

Se ha estudiado el tratamiento de neoplasia intraepitelial uterina (CIN) y sus efectos sobre la regresión CIN II con ácido total-trans-retinoico (RA) administrado por vía tópica. El dispositivo usado para administrar RA fue una esponja de colágeno insertada en el interior de un diafragma uterino formado por un hidrogel bioadhesivo. Los pacientes volvieron a los 3 y 6 meses para el seguimiento así como también para el tratamiento de mantenimiento que consistió en RA diario durante 2 días. Los resultados mostraron que RA aplicado localmente (diariamente durante 4 días) condujo a la regresión histológica completa de CIN II en un 43 % de los pacientes. No se observó efecto de tratamiento en los casos de displasia grave (CIN III). Los efectos secundarios incluyeron inflamación por medio de evaluación colposcópica, inflamación vaginal moderada y escozor/irritación de la vulva durante el tratamiento inicial. También se ha estudiado la administración intravaginal de interferon gamma para el tratamiento de CIN. En términos de cáncer uterino, algunos investigadores han propuesto la administración intravaginal de cisplatino. No obstante, existen muy pocos informes de casos. De este modo, cualquier beneficio percibido es puramente especulativo en este momento. La discusión anterior ilustra el posible beneficio de la quimioterapia intravaginal en el tratamiento de displasias de vagina e incluso uterinas. De nuevo, la elección del agente quimioterapéutico, modo de administración, y tipo de sistema de administración serán igualmente importantes en caso de que sea necesario optimizar la eficacia.

Se reconoce bien que la administración de fármacos por vía intravaginal, en su etapa preliminar, se compara en gran medida con otras rutas de administración de fármacos. También se reconoce bien que el desarrollo satisfactorio de nuevos sistemas de administración de fármacos por vía intravaginal está estrechamente desarrollado, con la proliferación satisfactoria de nuevos sistemas portadores poliméricos para una eficacia de fármaco, cumplimiento terapéutico y seguridad optimizadas. Y la presente invención trata de nuevos sistemas poliméricos para administración de fármacos por vía intravaginal con atributos que superan a los divulgados en la técnica anterior.

Ejemplos de sistemas de administración por vía intravaginal de la técnica anterior que son los más relevantes para la presente invención se resumen a continuación:

(1) La patente de Estados Unidos 6.416.780 describe un sistema de fármaco de núcleo o cubierta intravaginal apropiado para administración a mujeres o hembras animales que comprende testosterona o un precursor de testosterona en una matriz polimérica, rodeado por una envoltura, y que es capaz de liberar la testosterona o el precursor de testosterona con un patrón de orden sustancialmente cero, en una base diaria durante al menos tres semanas. Se pretende que el dispositivo restaure los niveles de testosterona en circulación hasta el intervalo

fisiológico normal o para inducir niveles de testosterona supra-terapéuticos.

(2) Las patentes de Estados Unidos Nos. 6.127.327 y 6.086.909 se refieren a una administración transvaginal al interior del útero y se refieren a una circulación especial que existe entre la vagina y el útero, que permite la captación preferencial del fármaco en el interior del útero cuando se administra el fármaco por vía intravaginal o transvaginal usando un dispositivo apropiado. Dicho dispositivo es, preferentemente, un tampón medicinal, un anillo vaginal, ovulo vaginal medicinal, copa uterina medicinal, comprimido medicinal, supositorio medicinal o cualquier otro dispositivo que sea apropiado para inserción intravaginal.

(3) La patente de Estados Unidos N°. 6.416.779 describe un dispositivo intravaginal medicinal para administración de un agente farmacéutico antifúngico, antivírico, antibacteriano, tricomonocida o parasiticida, por vía intravaginal, a la vagina de una mujer o por vía transvaginal al interior del útero o circulación general a través de una mucosa vaginal, comprendiendo dicho dispositivo un tampón vaginal, un anillo vaginal, una copa vaginal, un comprimido vaginal, una esponja vaginal, o un comprimido bioadhesivo vaginal incorporado con una composición que comprende de un 0,1 a un 10 % en peso, de un agente activo. El agente antifúngico está seleccionado entre el grupo que consiste en miconazol, terconazol, isoconazol, fenticonazol, fluconazol, nistatina, cetoconazol, clotrimazol, butoconazol, econazol, tioconazol, itraconazol, 5-fluoracilo y metronidazol; el agente antivírico seleccionado entre el grupo que consiste en aciclovir, fenciclovir, valaciclovir y AZT; el agente antibacteriano está seleccionado entre el grupo que consiste en clindamicina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, lumefloxacin, norfloxacin, afloxamo, ciproflaxina, azitromicina y ceftioxina; el agente anticlamidial está seleccionado entre el grupo que consiste en tetraciclina, doxiciclina y eritromicina; el agente tricomonocida o parasiticida está seleccionado entre el grupo que consiste en metronidazol y clotrimazol.

(4) La patente de Estados Unidos N°. 6.299.894 describe un dispositivo de administración para la liberación controlada de un agente terapéuticamente activo de gestodeno, durante un período de tiempo prolongado, a una tasa de liberación de 0,1-300 µg/día, comprendiendo dicho dispositivo un núcleo que comprende al menos dicho agente terapéuticamente activo, y una membrana que recubre dicho núcleo, en que dicha membrana está formada por un elastómero. Según la invención, el elastómero es un elastómero basado en siloxano que comprende grupos 3,3,3-trifluoropropilo unidos a átomos de Si de las unidades de siloxano, y la tasa de liberación de dicho agente terapéuticamente activo de dicho dispositivo de administración se regula por medio de la cantidad de dichos grupos 3,3,3-trifluoropropilo.

El dispositivo puede estar formado según una tecnología bien conocida, que puede ser un inserto con forma de T formado por materiales de plástico tales como polietileno. El cuerpo consiste en un miembro alargado (tallo) que tiene en un extremo un miembro transversal que comprende dos alas. El miembro alargado y el miembro transversal forman una pieza sustancialmente con forma de T cuando el dispositivo se encuentra ubicado en el útero. El dispositivo tiene una rosca unida lo suficientemente larga para sobresalir fuera del canal uterino cuando el dispositivo se encuentra en posición en el útero. Los sistemas intrauterinos (IUSs) que liberan fármacos tienen un depósito de fármaco ajustado alrededor del miembro alargado. Preferentemente, este depósito de fármaco es una matriz que consiste en la matriz de elastómero con el(los) agente(s) activo(s) dispersado(s) en la misma. Preferentemente, la matriz se encuentra recubierta en una membrana. Normalmente, la membrana está formada por un elastómero.

(5) La patente de Estados Unidos N°. 6.103.256 se refiere a un dispositivo de administración de fármaco intravaginal que comprende al menos un agente activo dispersado en una matriz polimérica, en que la concentración del agente activo en la superficie externa del dispositivo en el momento de uso no es sustancialmente mayor que la concentración del agente activo en el resto del dispositivo, un método de tratamiento del mismo y un proceso para su preparación. Según la presente invención, se puede administrar un fármaco tal como un estrógeno por vía intravaginal usando cremas, disoluciones o comprimidos. No obstante, igual que con la administración oral, se produce un bolo en lugar de una administración prolongada de estrógeno, lo cual requiere dosis múltiples. Con el fin de lograr una liberación prolongada y controlada del estrógeno durante un período de tiempo de meses, se ha comprobado que un dispositivo intravaginal, convenientemente con forma de anillo, resulta el más eficaz. Una ventaja particular asociada al uso de los anillos vaginales es que estos se pueden auto-insertar y retirar de la vagina.

(6) La patente de ESTADOS UNIDOS N°. 4.795.761 describe una esponja anticonceptiva que se puede preparar por medio de absorción de los constituyentes activos en el interior de un polímero blando de tipo esponjoso, no tóxico, bioinsoluble y biocompatible. Los polímeros apropiados para este uso se conocen bien en la técnica, por ejemplo metacrilato de 2-hidroxietilo. En otro aspecto de la presente invención, un dispositivo de liberación controlada consiste en constituyentes activos absorbidos en una matriz de caucho de silicona, flexible, bioinsoluble y biocompatible, especialmente un dimetilpolisiloxano.

(7) La patente de Estados Unidos N°. 6.572.874 se refiere a dispositivos, métodos y composiciones para administración de biofosfonatos por vía vaginal. La administración de biofosfonatos por vía intravaginal es una ruta alternativa para el tratamiento sistémico de osteoporosis y otras enfermedades relacionadas con el esqueleto y los huesos. La composición se puede formular en forma de supositorio, crema, gel, espuma, pomada, cápsula, cápsula

que contiene micropartículas, carente de micropartículas o microcápsulas.

5 (8) La patente de Estados Unidos Nº. 5.069.906 describe numerosos dispositivos que se han desarrollado para eliminar las desventajas de los diafragmas reutilizables actuales. Los dispositivos de la técnica anterior proporcionan una liberación controlada de espermicidas de tipo tensioactivo en la vagina, pero no actúan como barrera para la deposición del esperma sobre o en el área del cuello uterino. Se han descrito los dispositivos con compartimientos que sustancialmente tapan o bloquean el cuello uterino y proporcionan una liberación controlada de los tensioactivos espermicidas; no obstante, estos dispositivos no son desechables, y están diseñados para permanecer en la vagina y liberan espermicida durante el tiempo entre los períodos menstruales. Debido a esta duración de uso, se pueden desarrollar problemas con infección, olor, o incomodidad, y son menos apropiados para mujeres que practican relaciones sexuales de manera infrecuente.

15 (9) La patente de Estados Unidos Nº. 4.983.393 describe una composición solidificada, integral, conformada y sólida apropiada para su uso como inserto intravaginal, capaz de disolverse o desintegrarse en presencia de los fluidos vaginales, y que comprende agarosa en una cantidad de 0,1 por ciento a 5 por ciento en peso, agar en la cantidad de 0,1 por ciento en peso a 4 por ciento en peso, disolución salina, glicosaminoglicanos de alto peso molecular de 100.000 Dalton a 1.000.000 Dalton en una cantidad de 0,1 por ciento en peso a 20 por ciento en peso, colágeno en una cantidad de 0,1 por ciento en peso a 20 por ciento en peso, fibrina en una cantidad de 0,1 por ciento a 20 por ciento y una enzima seleccionada entre el grupo que consiste en agarasa, proteasa, colagenasa y sacaridasa, estando dicha enzima presente en dicha composición en una cantidad de aproximadamente 0 por ciento a 10 por ciento en peso.

20 Desafortunadamente, la mayoría de los vehículos poliméricos usados en la técnica anterior y todos los descritos anteriormente para la producción de sistemas de administración de fármacos por vía intravaginal no son absorbibles/biodegradables. Esto se presentó en las patentes de Estados Unidos Nos. 5.176.907 y 6.503.528 como inconvenientes principales y se enfatizaron los atributos de sistemas basados en polímeros absorbibles/biodegradables como se comenta a continuación.

25 Para una matriz no biodegradable, las etapas que conducen a la liberación del agente terapéutico son difusión de agua en el interior de la matriz, disolución del agente terapéutico y liberación controlada por difusión del agente a través de la matriz polimérica. Como consecuencia de ello, el tiempo de residencia medio del agente terapéutico que existe en estado soluble es más largo para la matriz no biodegradable que para una matriz biodegradable en la cual no se requieren tiempos de difusión ampliados a través de los canales tortuosos. Debido a que las sustancias farmacéuticas pueden tener una actividad breve tras la solubilización en las condiciones fisiológicas de la vagina, es probable que el agente terapéutico se descomponga o se inactive en el interior de la matriz no biodegradable antes de que pueda liberarse. Esta cuestión es particularmente significativa para muchas bio-macromoléculas y polipéptidos pequeños, debido a que estas moléculas generalmente son inestables en un tampón y tienen baja permeabilidad a través de polímeros. De hecho, en una matriz no biodegradable, muchas bio-macromoléculas se agregan y precipitan, obstruyendo los canales necesarios para la difusión fuera de la matriz de vehículo. Este problema se alivia en gran medida por medio del uso de una matriz absorbible/biodegradable que permita la liberación controlada por difusión del agente terapéutico. Los polímeros absorbibles/biodegradables difieren de los polímeros no absorbibles/no biodegradables en los cuales se absorben, biodegradan o simplemente consumen durante la terapia. Normalmente, esto implica la ruptura del polímero en sus subunidades monoméricas, lo que debería ser incompatible con el tejido circundante. La vida de un polímero absorbible/biodegradable *in vivo* depende de su estructura química, peso molecular, y grado de reticulación; cuanto mayor sea el peso molecular y el grado de reticulación, más larga será la vida. Los polímeros absorbibles/biodegradables más altamente investigados son poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), copolímeros de PLA y PGA, poliamidas y copolímeros de poliamidas y poliésteres. PLA, en ocasiones denominado polilactida, experimenta des-esterificación hidrolítica hasta ácido láctico, un producto normal del metabolismo muscular. PGA, o poliglicolido, está químicamente relacionado con PLA y se usa comúnmente para las suturas quirúrgicas absorbibles. No obstante, se ha limitado el uso de PGA en los implantes de liberación controlada debido a su baja solubilidad en disolventes comunes y posterior dificultad en la fabricación de dispositivos. Los copolímeros de lactida y glicólido, comúnmente conocidos como PLGs, se usan ampliamente en los sistemas de administración de fármacos por su solubilidad en disolventes comunes y facilidad de procesado en diferentes formas de dispositivos.

Una ventaja de un material absorbible/biodegradable es la eliminación de la necesidad de retirada quirúrgica una vez que se ha cumplido su misión. El atractivo de dicho material es más que simple comodidad. Desde el punto de vista técnico, un material que se absorbe o biodegrada gradualmente y es excretado con el tiempo puede ofrecer muchas ventajas únicas.

55 Un sistema de administración de agente terapéutico absorbible/biodegradable tiene varias ventajas adicionales: (1) la tasa de liberación del agente terapéutico es susceptible de control a través de la variación de la composición de la matriz; (2) la implantación se puede hacer en puntos de difícil o imposible recuperación; y (3) la administración de agentes terapéuticos inestables es más práctica. Este último punto es de particular importancia a la luz de las ventajas en biología molecular y el estudio técnico genético, que han conducido a la disponibilidad comercial de

muchas bio-macromoléculas potentes. Los cortos períodos de semivida *in vivo* y la baja absorción en el tracto gastrointestinal (GI) de estos polipéptidos los convierten en totalmente inapropiados para la administración oral o intravenosa convencional. De igual forma, debido a que estas sustancias con frecuencia son inestables en un tampón, dichos polipéptidos no se pueden suministrar de forma eficaz por medio de dispositivos de bombeo.

- 5 En su forma más simple, un sistema de administración de agente terapéutico absorbible/biodegradable consiste en una dispersión de solutos de fármaco en una matriz polimérica. El agente terapéutico que se libera en forma de matriz polimérica se descompone, o biodegrada para dar lugar a productos solubles que son excretados del cuerpo. Se han estudiado para tal fin varias clases de polímeros sintéticos, incluyendo poliésteres, poliamidas, poliuretanos, poliortoésteres y polianhídridos.
- 10 La patente de Canadá Nº. 2.420.348 va destinada a un dispositivo intravaginal biodegradable y no hormonal para la administración de agentes anti-infecciosos, espermicidas y espermiostáticos. El dispositivo, sujeto a patente, se describió como una estructura flexible, impregnada con una concentración eficaz de agentes espermiostáticos biocompatibles y/o agentes espermicidas y/o agentes anti-infecciosos. Se describió el diseño básico del vehículo de administración como configuración de hidrogel de núcleo-envoltura formada por polímeros biocompatibles y biodegradables, que pueden ser bien naturales y/o bien sintéticos. El núcleo de hidrogel biodegradable o
- 15 componente de matriz del dispositivo comprende un polisacárido seleccionado entre el grupo que consiste en ácido dextrano-maleico, dextrano-acrilato y dextrano-isocianato de alilo, en que la matriz de hidrogel está revestida con uno o más poliglicólido(s) biodegradable(s), polilactida(s), copolímeros de poliglicólido y polilactida y sus mezclas. El agente espermiostático, sujeto a CA 2.420.348, está seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro cálcico, sulfato ferroso, sulfato de cobre, gluconato ferroso y sus mezclas. La patente también describe un método para mantener el pH vaginal en aproximadamente 5,6 usando ácido L-ascórbico como parte de la composición de la matriz. Además de su uso como agente de control de pH, se asoció la propiedad establecida por ácido L-ascórbico como agente reductor con su efecto sobre el incremento de la viscosidad de la mucosa del cuello uterino, a través de cambios conformacionales, además de interferir con la movilidad del esperma.
- 20
- 25 Al mismo tiempo, se apreció en el documento de Estados Unidos 5.176.907 que toda la técnica anterior que pertenecía a polímeros absorbibles/biodegradables posee cierto grado de imperfección, tal como débil resistencia mecánica, características de degradación desfavorables, toxicidad, inflexibilidad, o dificultad de fabricación. De manera interesante, un número de defectos de diseño similares están implícitos en las consideraciones del documento CA 2.420.348 en que (1) se reviste una matriz de hidrogel acuosa con un revestimiento de poliéster hidrolizable, lo que representa una incompatibilidad química que no se puede tolerar en ningún producto con período de caducidad aceptable: (2) se aplica un revestimiento hidrófobo sobre una matriz acuosa, y además se crea una oportunidad para la fisuración y despegado de dicho revestimiento; y (3) no se espera que una matriz de hidrogel que no tiene resistencia mecánica proporcione la resistencia necesaria frente a la descolocación y posterior migración hacia el exterior de la vagina. Aunque estos polímeros absorbibles/biodegradables tienen una amplia gama de utilidad potencial, no existe un material individual disponible que pueda satisfacer todos los requisitos impuestos por medio de aplicaciones diferentes. Por consiguiente, existe una necesidad definida para desarrollar nuevos polímeros absorbibles/biodegradables en formas nuevas o tradicionales de sistemas de administración de fármacos. Se proporciona un incentivo para buscar nuevos sistemas de administración objeto de la presente invención. Y al contrario que todos los polímeros bioabsorbibles/biodegradables de la técnica anterior, la presente
- 30
- 35 invención se refiere a un nuevo dispositivo reforzado con fibra para la liberación intravaginal de agentes bioactivos que está controlada no solo por medio de la interacción fármaco/matriz, sino también por medio de las propiedades del componente de fibra de refuerzo del dispositivo. Dicho nuevo dispositivo permite su aplicabilidad a una amplia gama de agentes bioactivos en un amplio intervalo de dosis terapéuticamente eficaces.
- 40

Sumario de la invención

- 45 La presente invención se refiere a un dispositivo de liberación controlada de fármaco que comprende un sistema de anillo compuesto reforzado con fibra, parcial o completamente absorbible, que comprende una matriz absorbible o no absorbible, una estructura fibrosa de refuerzo absorbible y un revestimiento absorbible para proporcionar tres modos de control de la liberación de los agentes bioactivos y un modo de modulación de la propiedad mecánica del anillo en una cavidad corporal durante el uso funcional del dispositivo. Para los sistemas de anillo parcialmente absorbibles, la liberación del fármaco depende inicialmente de la tasa de difusión del fármaco a través de la matriz y del revestimiento absorbible. A medida que el último se degrada con el tiempo, predomina la difusión a través de la matriz. Al mismo tiempo, a medida que la estructura de refuerzo fibrosa absorbible experimenta degradación con el tiempo, disminuye la resistencia mecánica del anillo compuesto para proporcionar el perfil deseado de retención de la resistencia mecánica. Para un sistema de anillo compuesto completamente absorbible, la degradación de la matriz ofrece un modo adicional de controlar el perfil de liberación en comparación con la contraparte parcialmente absorbible. En efecto, la presente invención se refiere a un sistema de anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con una estructura fibrosa absorbible/biodegradable capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, y en que las fibras de refuerzo absorbibles/biodegradables están formadas principalmente por uno o más monómero(s) cíclico(s)
- 50
- 55
- 60

incluyendo glicólido, l-lactida, ε-caprolactona, p-dioxanona y carbonato de trimetileno.

5 Un aspecto de la presente invención se refiere específicamente a un anillo de material compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que las fibras de refuerzo absorbibles/biodegradables están formadas principalmente por uno o más monómero(s) cíclico(s) incluyendo glicólido, l-lactida, ε-caprolactona, p-dioxanona y carbonato de trimetileno, en que ambas fibras de refuerzo y matriz son absorbibles/biodegradables.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que las fibras de refuerzo absorbibles/biodegradables están formadas principalmente por uno o más monómero(s) cíclico(s) incluyendo glicólido, l-lactida, ε-caprolactona, p-dioxanona y carbonato de trimetileno, en que las fibras de refuerzo son absorbibles/biodegradables y la matriz es no absorbible/no biodegradable.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, y en que las fibras absorbibles/biodegradables están formadas principalmente por uno o más comonómero(s) cíclico(s) incluyendo glicólido, l-lactida, ε-caprolactona, p-dioxanona y carbonato de trimetileno, en que las fibras de refuerzo están en forma de una estructura con configuración circular, con bucles laterales que sobresalen formados por un hilo de monofilamento o un hilo de multifilamento rizado y/o trenzado basado en uno o más tipo(s) de polímeros absorbibles y la matriz que comprende un polímero absorbible/biodegradable que comprende enlaces éster y uretano.

25 Otro aspecto de la presente invención pertenece a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que las fibras de refuerzo son absorbibles/biodegradables y la matriz es no absorbible/no biodegradable, en que las fibras están en forma de estructura con configuración circular, con bucles laterales que sobresalen, formada por un hilo de monofilamento o multifilamento rizado y/o trenzado basado en uno o más tipo(s) de polímero(s) absorbible(s) y la matriz que comprende un polímero absorbible/biodegradable que comprende enlace éster o uretano.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que las fibras de refuerzo son absorbibles/biodegradables y la matriz es no absorbible/no biodegradable, en que la matriz no absorbible que comprende un polímero de metacrilato procedente de al menos un monómero de metacrilato de alquilo, y en que el polímero de metacrilato procede de uno o más monómero(s) de metacrilato de alquilo, y N-vinil pirrolidona.

40 Otro aspecto de la presente invención pertenece a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que las fibras de refuerzo son absorbibles/biodegradables y la matriz es no absorbible/no biodegradable y la matriz comprende componentes absorbibles y no absorbibles, en que el componente no absorbible de la matriz que comprende poli dimetilsiloxano y el componente absorbible/biodegradable comprende cadenas poliméricas con enlaces éster o éster-uretano y en que el componente no absorbible de la matriz comprende cadenas procedentes de metacrilato.

50 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un anillo compuesto reforzado con fibra para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que el material compuesto comprende un excipiente soluble en agua para coadyuvar la liberación del fármaco o un aditivo de retardador para ralentizar dicha liberación.

55 Otro aspecto de la presente invención pertenece a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener

dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que el material compuesto comprende un revestimiento externo polimérico para modular la liberación temprana del(de los) agente(s) bioactivo(s) y el revestimiento es preferentemente bioadhesivo.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que la matriz es microporosa.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que la matriz comprende una ciclodextrina o derivados de ciclodextrina.

15 Un aspecto específico de la presente invención se refiere a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que dicho anillo es apropiado para colocación intravaginal para la liberación controlada de uno o más agente(s) bioactivo(s) para lograr anticoncepción, seleccionado entre el grupo representado por agentes espermiostáticos, espermeclidas y hormonales y un modificador de viscosidad de la mucosa vaginal. Dicho anillo intravaginal se puede usar para la liberación controlada de uno o más agente(s) bioactivo(s) seleccionado(s) entre el grupo usado para anticoncepción, inducción al parto, prevención o tratamiento de bacterias intravaginales, infección fúngica, vírica o parasítica, cáncer de cuello uterino y cáncer de ovarios, en que la composición está diseñada para la liberación de al menos un agente bioactivo para proporcionar una terapia de sustitución de hormonas, que logra anticoncepción, tratamiento de la infertilidad, tratamiento de enfermedades infecciosas y uso en casos de cáncer ginecológico. El anillo intravaginal puede comprender también un fármaco antifertilidad, tal como testosterona y un precursor de testosterona, un agente espermicida o un inmovilizador de esperma y un bisfosfonato. Adicionalmente, se puede usar el anillo intravaginal para la liberación controlada de fármacos que tienen propiedades antiprogestínicas, anestésicas, analgésicas, anti-inflamatorias, anti-microbianas, antivíricas o anticólicas. El anillo intravaginal también se puede usar para la administración controlada de anticuerpos, especialmente de los tipos monoclonales, vacunas inmuno-moduladoras, especialmente de los tipos recombinantes, y factores de crecimiento hematopoyéticos.

35 Un aspecto más general de la presente invención se refiere a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo necesario, en que el anillo es apropiado para colocación interaperitoneal para la liberación controlada de uno o más agente(s) bioactivo(s) que tienen propiedades anestésicas, analgésicas, anti-inflamatorias, anti-microbianas, anti-bacterianas, antifúngicas, antivíricas, anticólicas, antiadhesión y antineoplásicas.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que la matriz contiene uno o más agente(s) bioactivo(s) con solubilidad modulada en la matriz polimérica, en que dicho agente bioactivo es un conjugado iónico de fármaco antimicrobiano básico que tiene una solubilidad menor en la matriz polimérica que el fármaco básico libre, y en que dicho fármaco básico está seleccionado entre el grupo representado por metronidazol y miconidazol y el componente ácido del conjugado es ácido pamoico o su sal monosódica.

50 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que el anillo se usa como componente para una prótesis ortopédica y un dispositivo subcutáneo.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

55 La presente invención se refiere a un sistema de anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de uno o más agente(s) bioactivo(s) en el punto biológico deseado, que puede englobar la administración intravaginal, intraperitoneal y subcutánea de dicho(s) agente(s). El sistema de anillo compuesto está diseñado para modular el perfil de liberación del(de los) agente(s) bioactivo(s) así como también la propiedad mecánica del anillo, de manera parcial o total, a través de la degradación controlada de los componentes absorbibles del sistema compuesto.

El anillo compuesto puede ser parcial o completamente absorbible/biodegradable y consiste en una matriz flexible, que puede o no ser microporosa y está reforzado con un hilo de multifilamento o monofilamento de un polímero de elevado módulo. El hilo está configurado en forma de una estructura circular o mayoritariamente circular. Aunque es absorbible/biodegradable o no absorbible/no biodegradable, la matriz está diseñada para que sea el vehículo principal de los agentes bioactivos, y su interacción fisicoquímica con el(los) agente(s) bioactivo(s) está diseñada para modular la difusión y la liberación de dicho(s) agente(s) bioactivo(s). La fibra de refuerzo está formada por un polímero absorbible/biodegradable y está diseñada para (1) proporcionar suficiente resistencia mecánica y resiliencia con el fin de permitir la inserción del anillo y su mantenimiento durante el período de tiempo deseado en el punto de la vagina; y (2) exhibir un determinado perfil de retención de resistencia de manera que se use para controlar la disminución de las propiedades mecánicas y la resiliencia del anillo vaginal con el tiempo. En un escenario típico, las fibras de refuerzo pierden, gradualmente, su resistencia mecánica en tres o cuatro semanas lo que conduce al colapso del anillo y a su extrusión desde el canal de la vagina coadyuvada por los fluidos que salen de la vagina. Si la matriz es absorbible, se puede modular su perfil de absorción para sincronizar con el fallo mecánico gradual de las fibras de refuerzo que conduce a la extrusión de los componentes flexibles del anillo. Por otra parte, si la matriz es no absorbible, el anillo colapsado experimentará extrusión como una unidad o se puede retirar fácilmente de forma manual por parte del paciente o el médico. Para modular el perfil de liberación del(de los) agente(s) bioactivo(s) (1) el anillo puede estar revestido con una barrera polimérica para controlar la liberación repentina; (2) se puede incorporar un excipiente soluble en agua en la matriz con el fin de facilitar la liberación del(de los) agente(s); y (3) se puede diseñar la matriz para que sea microporosa con el fin de aumentar la difusión del fármaco.

La presente invención se refiere a un dispositivo de liberación controlada de fármaco que comprende un sistema de anillo compuesto reforzado con fibras parcial o completamente absorbible, que comprende una matriz absorbible o no absorbible, una estructura fibrosa de refuerzo absorbible y un revestimiento absorbible para proporcionar tres modos de control de la liberación de los agentes bioactivos y un modo de modulación de la propiedad mecánica del anillo en una cavidad corporal durante el uso funcional del dispositivo. Para los sistemas de anillo parcialmente absorbibles, la liberación del fármaco depende inicialmente de la tasa de difusión del fármaco a través de la matriz y el revestimiento absorbible. A medida que este último se degrada, se conserva la difusión a través de la matriz. Al mismo tiempo, a medida que la estructura de refuerzo fibrosa absorbible experimenta degradación con el tiempo, disminuye la resistencia mecánica del anillo compuesto para proporcionar el perfil deseado de retención de la resistencia mecánica. Para un sistema de anillo compuesto completamente absorbible, la degradación de la matriz ofrece un modo adicional de controlar el perfil de liberación en comparación con la contraparte parcialmente absorbible. En efecto, la presente invención se refiere a un sistema de anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con una estructura fibrosa absorbible/biodegradable capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, y en que las fibras de refuerzo absorbibles/biodegradables están formadas principalmente por uno o más monómero(s) cíclico(s) incluyendo glicólido, l-lactida, ϵ -caprolactona, p-dioxanona y carbonato de trimetileno.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un sistema de anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que las fibras de refuerzo absorbibles/biodegradables están formadas principalmente por uno o más monómero(s) cíclico(s) incluyendo glicólido, l-lactida, ϵ -caprolactona, p-dioxanona y carbonato de trimetileno, en que tanto las fibras de refuerzo como la matriz son absorbibles/biodegradables.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un sistema de anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que las fibras de refuerzo absorbibles/biodegradables están formadas principalmente por uno o más monómero(s) cíclico(s) incluyendo glicólido, l-lactida, ϵ -caprolactona, p-dioxanona y carbonato de trimetileno, en que las fibras de refuerzo son absorbibles/biodegradables y la matriz es no absorbible/no biodegradable.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un sistema de anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que las fibras de refuerzo son absorbibles/biodegradables están formadas principalmente por uno o más monómero(s) cíclico(s) incluyendo glicólido, l-lactida, ϵ -caprolactona, p-dioxanona y carbonato de trimetileno, en que las fibras están en forma de una estructura de configuración circular, con bucles laterales que sobresalen formados por un hilo de monofilamento o un hilo de multifilamento rizado y/o trenzado basado en uno o más tipo(s) de polímeros absorbibles y la matriz que comprende un polímero biodegradable que comprende enlaces éster y uretano.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un sistema de anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables y la matriz es no absorbible/no biodegradable, en que las fibras están en forma de estructura con configuración circular, con bucles laterales que sobresalen, formado por un hilo monofilamento o multifilamento rizado y/o trenzado basado en uno o más tipo(s) de polímero(s) absorbible(s) y la matriz comprende un polímero absorbible/biodegradable que comprende enlaces éster y uretano.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un sistema de anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que las fibras de refuerzo son absorbibles/biodegradables y la matriz es no absorbible/no biodegradable, en que la matriz no absorbible comprende un polímero de metacrilato procedente de al menos un monómero de metacrilato de alquilo, y en que el polímero de metacrilato procede de uno o más monómero(s) de metacrilato de alquilo y N-vinil pirrolidona.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un sistema de anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que las fibras de refuerzo son absorbibles/biodegradables y la matriz comprende componentes absorbibles y no absorbibles, en que el componente no absorbible de la matriz que comprende poli dimetilsiloxano y el componente absorbible/biodegradable que comprende cadenas poliméricas con enlaces de éster o éster-uretano y en que el componente no absorbible de la matriz comprende cadenas procedentes de metacrilato.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que el material compuesto comprende un excipiente soluble en agua para coadyuvar la liberación del fármaco o un aditivo retardador para ralentizar dicha liberación.

Otro aspecto de la presente invención pertenece a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que el material compuesto comprende un revestimiento externo polimérico para modular la liberación temprana del(de los) agente(s) bioactivo(s) y el revestimiento es preferentemente un bioadhesivo.

Un aspecto específico de la invención se refiere a un material compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado en que la matriz es microporosa.

Otro aspecto específico de la invención se refiere a un material compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado en que la matriz comprende una ciclodextrina o derivados de ciclodextrina.

Un aspecto específico de la presente invención se refiere a un material compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que dicho anillo es apropiado para colocación intravaginal para la liberación controlada de uno o más agente(s) activo(s) para lograr anticoncepción, seleccionado entre el grupo representado por agentes espermotáticos, espermicidas y hormonales y un modificador de viscosidad de la mucosa vaginal. Dicho anillo intravaginal se puede usar para la liberación controlada de uno o más agente(s) bioactivo(s) seleccionados entre el grupo usado para anticoncepción, inducción de parto, prevención o tratamiento intravaginal y transvaginal de infecciones por bacterias, hongos, virus o parásitos, cáncer de cuello uterino y cáncer de ovario, en que la composición está diseñada para la liberación de al menos un agente bioactivo para proporcionar una terapia de sustitución hormonal, lograr anticoncepción, tratamiento de la infertilidad, gestión de enfermedades infecciosas y uso de cáncer ginecológico. El anillo intravaginal también puede comprender un fármaco antifertilidad, tal como testosterona y un precursor de testosterona, un agente espermicida, o un inmovilizador de esperma, y un bifosfonato. Adicionalmente, se puede usar el anillo intravaginal para la liberación controlada de fármacos que tienen propiedades antiprogestínicas, anestésicas, analgésicas, anti-inflamatorias, antimicrobianas, antivíricas o antisicóticas. El anillo intravaginal también se puede usar para la administración

controlada de anticuerpos, especialmente los tipos monoclonal, vacunas inmunomoduladoras especialmente de los tipos recombinantes, y factores de crecimiento hematopoyéticos.

5 Un aspecto más general de la presente invención se refiere a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado en que el anillo es apropiado para colocación intraperitoneal para la liberación controlada de uno o más agente(s) bioactivo(s) que tienen propiedades anestésicas, analgésicas, anti-inflamatorias, antimicrobianas, antibacterianas, antifúngicas, antivíricas, antiscópticas, antiadhesión y antineoplásicas.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que la matriz contiene uno o más agente(s) bioactivo(s) con solubilidad modulada en la matriz polimérica, en que dicho agente bioactivo es un conjugado iónico de un fármaco antimicrobiano que tiene menor solubilidad en la matriz polimérica que el fármaco básico libre, y en que dicho fármaco básico está seleccionado entre el grupo representado por metronidazol y miconazol y el componente ácido del conjugado es ácido pamoico o su sal monosódica.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, en que dicho anillo se usa como componente de una prótesis ortopédica y un dispositivo subcutáneo.

25 Otro aspecto de la invención se refiere a una matriz que comprende componentes absorbibles y no absorbibles. Los primeros pueden presentar un segmento físico secundario del anillo que se degrada junto con las fibras de refuerzo y permite que los componentes principales no absorbibles del anillo adquieran una forma prácticamente lineal, de manera que se producirá la extrusión de forma fácil a partir de la vagina.

30 Un aspecto de la presente invención se refiere a un dispositivo intravaginal parcial o completamente absorbible para la liberación controlada de agentes bioactivos que incluyen agentes de infertilidad, antimicrobianos, antivíricos y oncológicos. Otro aspecto específico de la presente invención se refiere a un dispositivo bioactivo, flexible de tipo anillo que comprende componentes absorbibles/biodegradables capaz de modular la forma del dispositivo para una retirada o extrusión sencillas a partir de la cavidad de la vagina a la conclusión del período funcional de dicho dispositivo bioactivo. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un anillo completamente absorbible que comprende una matriz flexible absorbible reforzada con una estructura fibrosa, rígida de alta resistencia. Un aspecto más específico de la presente invención se refiere a un anillo compuesto que comprende una matriz absorbible que
35 consiste en una o más de la(s) siguiente(s) secuencia(s) que se dispone(n) aleatoriamente en forma de bloques o segmentos cortos a lo largo de la cadena polimérica; éster, éter, uretano y péptido, en que dicha matriz está reforzada con una fibra formada por polímeros que comprenden secuencias de éster procedentes de uno o más del(de los) siguiente(s) monómero(s): glicólido, lactida, carbonato de trimetileno, p-dioxanona y ϵ -caprolactona. El componente de refuerzo del material compuesto se basa en una estructura fibrosa de alta resistencia y elevado
40 módulo formada por un polímero procedente de uno o más del(de los) siguiente(s) monómero(s): glicólido, lactida, ϵ -caprolactona, carbonato de trimetileno y p-dioxanona.

Otra característica de la presente invención es que el anillo vaginal compuesto está diseñado para liberar el agente bioactivo durante un período de tiempo de un día a seis meses. Otros aspectos de la invención se refieren a las propiedades físicas o químicas del material de la matriz, que puede ser (1) absorbible/biodegradable o no
45 absorbible/no biodegradable (o bioestable); (2) estar basada principalmente en uno o más polímero(s) sintético(s) tales como poliésteres, poliéter-ésteres, poliéter-éster-uretanos, o polímeros de origen natural tales como quitosano, alginato, caseína y colágeno; (3) estar basada en una combinación de un polímero de origen natural y un polímero de origen sintético, tal como ciclodextrina o derivados de ciclodextrina; y/o (4) comprender moléculas de cadena lineal y/o reticulada. Otro aspecto de la presente invención se refiere a las propiedades químicas y físicas de la fibra de refuerzo que puede estar (1) formada por un hilo de monofilamento o multifilamento continuo de un polímero absorbible, biodegradable con módulo intrínseco o sometido a estudio técnico dentro del intervalo de moderado a
50 elevado; (2) fibras cortas de quitosano rizadas que se pueden tratar con un revestimiento sintético absorbible para aumentar el módulo sometido a estudio técnico; (3) basada en un poliéster o copoliéster procedente de uno o más de los siguientes monómero(s): glicólido, l-lactida, dl-lactida, carbonato de trimetileno, p-dioxanona, ϵ -caprolactona, morfolinodiona; (4) basada en un copolímero de segmento o de bloques formado por injertado terminal de poli(dicarboxilato de alquileo), tal como poli(succinato de etileno), con uno o más del(de los) monómero(s) cíclico(s) del punto 3; y (5) formada por un hilo rizado, trenza, fibras cortas rizadas/revestidas, o material textil no tejido en forma de estructura de anillo. Para una matriz no absorbible, se puede usar un material polimérico útil sobre (1) poli dimetil siloxano con y sin secuencias aromáticas que sirven como modificador y sistema basado en siloxano

reticulado; y (2) un polímero de metacrilato procedente de uno o más metacrilato(s) de alquilo tal(es) como metacrilato de n-hexilo, metacrilato de n-butilo, con o sin un monómero más hidrófilo tal como acetato de vinilo y/o N-vinil pirrolidona. En otro aspecto de la presente invención, el hilo de refuerzo se puede tratar químicamente de forma principal en su superficie para crear grupos ácidos o básicos para unir, iónicamente, fármacos ácidos o básicos para proporcionar un modo adicional para controlar la liberación de un fármaco potente diferente de la difusión simple a través de la matriz o a través de la liberación física a medida que se degrada la matriz, como en el caso de las matrices absorbibles/biodegradables. Un aspecto adicional es la forma de corte transversal y la dimensión del anillo vaginal compuesto en que (1) el diámetro medio puede variar de 1 a menos de 25 mm; y (2) la forma puede variar de un círculo perfecto a un elipse hasta prácticamente una tira, dependiendo de la composición y de las propiedades físicas de la matriz y de las fibras de refuerzo.

Desde una perspectiva funcional y de carga de fibras, el anillo vaginal reforzado con fibras objeto de la presente invención puede (1) contener entre un .0001 % y 40 % de su peso del(de los) agente(s) bioactivo(s); y (2) se puede diseñar para liberar al menos un agente bioactivo para proporcionar una terapia de sustitución de hormonas, lograr anticoncepción, tratar infertilidad, gestionar enfermedades infecciosas y usarse en oncología ginecológica. De este modo, el anillo vaginal, reforzado con fibras y bioactivo puede contener estrógenos naturales o sintéticos y agentes progestacionales para anticoncepción, progesterona micronizada u hormona liberadora de LH y sus análogos sintéticos para infertilidad, análogos de prostaglandinas para inducción/prolongación de parto, somatostatina o sus análogos sintéticos, fármacos anti-neoplásicos/angiogénicos tales como paclitaxel, cisplatino, 5-FU y curcumina, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos tales como naproxeno, agentes inmunomoduladores, agentes antibióticos y anti-micóticos, agentes espermicidas y agentes virucidas. El anillo vaginal reforzado con fibras bioactivo puede estar diseñado para ser un sistema de liberación controlada más eficaz que la mayoría de los fármacos por vía oral, transdérmica, inhalable, inyectable que se usan comúnmente para (1) mitigar la cefalea; (2) tratar alergia; (3) tratar el resfriado común; (4) tratar cáncer uterino o de cuello uterino; (5) tratar infección en los fluidos; (6) tratar virus de inmunodeficiencia humana (VIH); (7) tratar diferentes formas de infecciones bacterianas, fúngicas y víricas, en particular las que pertenecen al sistema genital femenino; (8) administrar agentes espermicidas o fármacos de inmovilización de esperma que tienen propiedades anestésicas, analgésicas, antipiréticas, antiprogestínicas y antisicóticas. También se puede usar el anillo vaginal reforzado con fibras para la administración de anticuerpos, especialmente de los tipos monoclonal de inmunomoduladores, vacunas especialmente de los tipos recombinantes, insulina y factor de crecimiento hematopoyético. El anillo vaginal reforzado con fibras se puede usar para la administración de agentes potentes para (1) facilitar la inducción del parto o el aborto controlado; (2) el tratamiento de infecciones intravaginales o transvaginales de tipo bacteriano, fúngico, vírico o parasítico; y (3) tratar osteoporosis y especialmente aquella basada en bifosfonatos.

Normalmente, se pueden incorporar fármacos vaginales tales como miconazol, aciclovir, clotrimazol, ticonazol, metronidazol, hormonas (tales como estrógenos), sulfas y nistatina dentro del dispositivo intravaginal en cantidades apropiadas para liberación prolongada durante un período de tiempo fijo. Los fármacos especialmente apropiados que se pueden usar incluyen sulfbenzamida, sulfacetamida, sulfacitina, sulfatriazol y similares. También se puede incluir, si se desea, bencetimina, un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, y alfa-lactalbúmina, una proteína que se encuentra en la leche. Se pueden incorporar los anticuerpos monoclonales tales como los útiles frente a los componentes de la superficie celular o frente a organismos patógenos tales como la familia de virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en el interior del dispositivo de la presente invención para una liberación intravaginal última. De este modo, el presente dispositivo se emplea de forma útil como excipiente de fármaco para agentes espermioestáticos, espermicidas, germicidas y virucidas. Se pueden usar, si se desea, combinaciones de estos materiales en cantidades seguras y eficaces. Normalmente, el intervalo de aditivos de fármaco puede estar en la cantidad de 0,001 por ciento a 10,0 por ciento en peso.

A continuación, se muestran ejemplos ilustrativos adicionales asociados a la presente invención.

Ejemplo 1. Preparación del Copolímero (P-VP-BMA) 25/75 de N-Vinil Pirrolidona (VP) y Metacrilato de n-Butilo (BMA)

Este engloba una síntesis de dos etapas basada en dos cargas de polimerización. La primera carga estaba formada por una mezcla de comonómeros ricos N-vinil pirrolidona (VP). De este modo, se mezclaron VP (0,163 mol), metacrilato de n-butilo (0,0654 mol), dioxano (55 ml) y 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (2,31 mol) en atmósfera de nitrógeno. Se purgó la mezcla con nitrógeno durante dos minutos, se añadió a un matraz equipado con agitación mecánica que se mantuvo con presión positiva de nitrógeno, y se agitó mecánicamente a 60 rpm en un baño de aceite de silicio a 65 °C durante un total de 30 minutos. Para la segunda carga, se mezclaron metacrilato de n-butilo (0,422 mol), 1,4-dioxano (55 ml) y 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (2,31 mol) en nitrógeno seco. Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 2 minutos y se añadió al producto de la primera carga durante un período de 18 horas. Posteriormente, se permitió que la reacción continuara a 65 °C durante unos 30 minutos adicionales.

Se precipitó el polímero en un exceso de agua con hielo presente en un mezclador con agitación, se filtró usando un embudo con fritas. A continuación, se mezcló el producto aislado en metanol a -60 °C, se filtró y se secó a presión reducida a temperatura ambiente. Se disolvió el polímero seco en cloroformo para formar una disolución de 20 por

ciento en peso, y posteriormente se precipitó a -60 °C en metanol. Se aisló el precipitado por medio de filtración y posteriormente se disolvió en cloroformo, se vertió sobre una bandeja de Teflón, y se secó hasta peso constante a presión reducida y 45 °C.

5 **Ejemplo 2. Preparación de Polietilen Glicol 400 (PEG-400) Protegido con Anhídrido Itacónico para Formar PEG-400-IT**

Se pre-secó PGE-400 a 100 °C bajo presión reducida durante aproximadamente 300 minutos. Se mezcló PEG-400 seco (1 mol) con anhídrido itacónico (2 mol) y se calentó al tiempo que se agitaba mecánicamente a 110 °C durante 80 minutos. Se verificó la estructura del producto protegido (PEG-400-IT) usando IR y RMN, y se determinaron su peso molecular y su pureza por medio de GPC (usando diclorometano como disolvente). Para estabilizar el anhídrido itacónico en la carga inicial y el PEG-400-IT resultante frente a la polimerización prematura por radicales libres, se incorporó inicialmente hidroquinona al interior de la mezcla de reacción en una cantidad de 0,01 por ciento en peso. También se almacenó el producto protegido en nitrógeno a 4 °C.

15 **Ejemplo 3. Preparación de Revestimiento Polimérico de ϵ -Caprolactona/Glicólido 95/5 (CT-1)**

Se preparó el copolímero CT-1 por medio de copolimerización de ϵ -caprolactona (0,625 mol) con glicólido (32,3 mmol) en presencia de ácido glicólico (3,756 mmol) como iniciador y octanoato estannoso (0,1247 mmol como disolución 0,2 M en tolueno) como catalizador. Se llevó a cabo la polimerización en un reactor agitado mecánicamente bajo atmósfera de nitrógeno a 150 °C durante 6,25 horas. A la conclusión de la polimerización, tal y como se determinó por medio de GPC, se retiraron trazas de monómero que no había reaccionado por medio de destilación a presión reducida. Se verificó la composición del polímero purificado por medio de IR y RMN. Se comprobó que el polímero fundía a 55 °C, tal y como se determinó por medio de DSC.

20 **Ejemplo 4. Preparación de Anillo Vaginal Parcialmente Absorbible Reforzado con Hilo de Monofilamento Copolimérico de Glicólido/Láctida 95/5 (IVR-1)**

A continuación se recoge un listado de los componentes de una matriz activa que se mezclan y se introducen en un molde de Teflón, cerrado de dos partes que tiene una cavidad de tipo anillo (DI = 4,3 cm, DE = 5,5 cm), una entrada para introducir los reaccionantes, y una salida para liberar el nitrógeno seco desplazado usado en la pre-purga del mol seco. Se colocó centralmente el hilo de monofilamento rizado (diámetro = 0,2 mm) de copolímero de glicólido/láctida 95/5 construido según una configuración de anillo que tiene barbas laterales (peso = 0,5 g, diámetro exterior = 4,9 cm=) (por medio de las barbas laterales) en el interior de la cavidad del componente inferior del molde para permitir la colocación equidistante entre DE y el DI del sistema de anillo curvado. Se introdujo una fracción de los componentes que se recogen en el listado siguiente, que se había mezclado bajo nitrógeno, en el interior de la mitad inferior del molde abierto en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se colocó la parte superior sobre la parte inferior, se cerró el molde y se apretó de forma mecánica. Posteriormente, se inyectó la fracción restante de los componentes mixtos en el interior del molde a través del puerto de alimentación.

25 Listado de Componentes de Matriz Mixtos

- | | | | |
|----|---|-------|-------|
| 35 | • Metacrilato de laurilo | 3,5 g | |
| | • Copolímero de N-vinil pirrolidona y metacrilato de n-butilo 25/75 (del Ejemplo 1) | | 2,4 g |
| | • Polietilen glicol 400 con protección de anhídrido itacónico (del Ejemplo 3) | | 0,6 g |
| | • 2,2'-Azo-bis-isobutironitrilo | 0,2 g | |
| | • Mezcla de fármacos espermostática sólida | 0,6 g | |

40 Se calienta el molde cargado a 65 °C durante 16 horas. A la conclusión del ciclo de calentamiento, se retiró el anillo revestido con poli(caprolactona-co-glicólido) 95/5 (del Ejemplo 3) por medio de inmersión en una disolución de cloruro de metileno de 5 % seguido de secado. A continuación, se usó el anillo revestido y seco para someter a ensayo su degradación en una disolución de tampón de fosfato a 37 °C como función del tiempo para: (1) el perfil de liberación del fármaco a pH 4,5; y (2) el perfil de retención de la capacidad de compresión, medido en modo de compresión (858 MiniBionix), como se describe en el Ejemplo 21.

45 **Ejemplo 5. Preparación de Anillo Vaginal Parcialmente Absorbible con Hilo de Multifilamento Trenzado de Láctida/Carbonato de Trimetileno 88/12 Segmentado (IVR-II)**

Se preparó IVR-II de la misma forma que IVR-I con la excepción de usar (1) un hilo de multifilamento trenzado teñido de lactida/carbonato de metileno 88/12 segmentado [preparado como se describe en la patente de Estados Unidos Nº. 6.342.065 (2002) y que contenía 0,05 por ciento de D&C Violet-2]; y (2) un agente espermostático sólido que comprendía una mezcla 50/50 de gluconato ferroso y ácido ascórbico.

Ejemplo 6. Preparación de Copolímero de Bloques de PEG-400/s-caprolactona 30/70 (PEG-CL-1)

5 Se presecó PEG-400 como se ha descrito en el Ejemplo 2. Se llevó a cabo la polimerización en un reactor agitado bajo atmósfera de nitrógeno usando PEG-400 (30 g) seco, ϵ -caprolactona (70 g) y octanoato estannoso como catalizador (a una proporción molar de monómero con respecto a catalizador de 6000/1). Se llevó a cabo la polimerización a 150 °C y se completó en 10 horas como se determina por medio de GPC (usando diclorometano como disolvente). Se retiraron las trazas de caprolactona que no había reaccionado por medio de destilación a 100 °C a presión reducida. Se verificó la identidad de PEG-CL-1 por medio de IR y RMN y se determinó su peso molecular por medio de GPC ($M_n = 2,9$ kDa; $M_w = 3,2$ kDa). Se determinaron las propiedades térmicas por medio de DSC y mostraron un valor de T_m de 36 °C y ΔH_f de 23 J/g.

10 Ejemplo 7. Protección final de PEG-CL-1 con Anhídrido Itacónico para Producir PEG-CL-1-IT

Se preparó PEG-CL-1IT y se caracterizó en condiciones similares a las usadas en el Ejemplo 2, con la excepción de sustituir PEG-400 con PEG-CL-1 del Ejemplo 6. Se estabilizó el producto con hidroquinona como se describe en el Ejemplo 2. Se verificó la composición del producto por medio de RMN y IR; se determinaron las propiedades térmicas por medio de DSC indicadas por un valor de T_m de 35 °C y ΔH_f de 12 J/g.

15 Ejemplo 8. Preparación de un Copolímero (P-VP/HMA) 25/75 de N-Vinil Pirrolidona (VP) y Metacrilato de n-Hexilo (HMA)

Se preparó el copolímero (P-VP/HMA), se purificó y se caracterizaron las siguientes condiciones similares a las del Ejemplo 4, con la excepción de sustituir metacrilato de n-butilo con metacrilato de n-hexilo.

Ejemplo 9. Preparación de Copoliéster PEG-CL-1 (PEG-CL-1-IT) con Protección de Anhídrido Itacónico

20 Se preparó el producto con protección de PEG-CL-1-IT usando PEG-CL-1 del Ejemplo 6 y anhídrido itacónico, y se caracterizó como se describe para PEG-400-IT en el Ejemplo 2. Se aisló el producto en forma de sólido blanquecino. Se verificó la composición del producto por medio de IR y RMN y sus propiedades térmicas por medio de DSC. Los datos de DSC indicaron un valor de T_m de 35 °C y ΔH_f de 12 J/g. Se determinó el peso molecular por medio de GPC ($M_n = 2,8$ kDa; $M_w = 3,2$ kDa).

25 Ejemplo 10. Preparación de Anillo Vaginal Absorbible Parcialmente Teñido Reforzado con Multifilamento Trenzado de Carbonato de trimetileno/-Lactida/ 88-12 Segmentado (VR-III)

Se preparó el IVR-III, se revistió y se sometió a ensayo como se describe en el Ejemplo 4, con la excepción de usar los siguientes componentes por anillo:

Listado de Componentes Mixtos

- 30
- Metacrilato de laurilo 3,5 g
 - Copolímero 25/75 de N-vinil pirrolidona y metacrilato de n-butilo (del Ejemplo 8) 2,4 g
 - Copolímero de bloques de PEG 400/caprolactona anhídrido itacónico (del Ejemplo 9) 0,6 g
 - 2,2-Azo-bis-isobutironitrilo 0,2 g
 - Mezcla de fármacos espermiostática sólida 0,6 g

35

 - Ácido ascórbico 0,3 g
 - Gluconato ferroso 0,3 g
 - Violeta D&C #2 0,5 mg/g de polímero

Ejemplo 11. Injertado terminal de una Mezcla de PEG-8000 y Trimetilolpropano con Carbonato de Trimetileno

40 Se introdujo una mezcla de PEG-8000 (40 g), trimetilolpropano (13 g) y carbonato de trimetileno (60 g) bajo atmósfera de nitrógeno seco en el interior de un reactor de vidrio seco equipado para agitación mecánica. Se calentaron los reaccionantes hasta 80 °C durante 20 minutos con el fin de obtener un líquido uniforme. Se añadió octanoato estannoso (0,3 ml en forma de disolución de 0,2 M en tolueno) a esto para catalizar la copolimerización de carbonato de trimetileno. Se llevó a cabo la copolimerización de forma práctica hasta la finalización, según se determinó por medio de GPC (usando cloruro de metileno como disolvente), por medio de calentamiento al tiempo

45 que se agitaba a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. Se retiraron las trazas de monómero que no había reaccionado por medio de destilación a presión reducida a 100 °C, se aisló el producto purificado y se caracterizó para evaluar la identidad por medio de IR y RMN y se determinó su peso molecular por medio de GPC.

Ejemplo 12. Preparación de Anillo Vaginal reforzado con Fibras Totalmente Absorbible Usando una Matriz de Poliéter-Éster Reforzada con Monofilamento Copolimérico de Glicolido / 1-Lactida 95/5 (IVR-IV)

5 Usando el molde de Teflón descrito en el Ejemplo 4, precargado con 0,5 g de 95/5 de monofilamento basado en glicólido/-lactida 95/5 en una configuración circular (o de anillo) (con bucles laterales), se mezclan los componentes de matriz listados anteriormente y se introducen en el interior de la cavidad del molde. Se llevó a cabo el curado de anillo a 50 °C durante 16 horas. A la conclusión del proceso, se aísla el anillo, se procesa, se reviste y se somete a ensayo como en el Ejemplo 4.

Listado de Componentes de Matriz

- Diisocianato de hexano 1,0 g
- Mezcla con injerto terminal de polietileno glicol 8000 (40 g) y trimetilol propano (13 partes) con carbonato de trimetileno (60 partes) (del Ejemplo 11) 5,15 g
- 10 • Agentes mixtos espermicidas sólidos (por ejemplo, 50/50 en peso de mezcla de ácido ascórbico y gluconato de hierro (II)) 0,6 g
- Violeta D & C#2 2,0 mg

Ejemplo 13. Preparación de Copolímero Triaxial (T-CL/G) de ϵ -Caprolactona (CL) / Glicólido (G) 90/10 (molar)

15 Se homogeneizó una mezcla de CL (449,2 g) y glicólido (50,8 g) bajo atmósfera de nitrógeno seco en un reactor presecado equipado para agitación mecánica. Se llevó a cabo la polimerización en atmósfera de nitrógeno en presencia de trimetilol propano (8,38 g) como iniciador y octanoato estannoso (2,73 ml de disolución de tolueno 0,2 M) como catalizador. Se completó la polimerización tras calentamiento a 150 °C durante 11 horas según se determinó por medio de GPC. Se retiraron trazas de monómero que no había reaccionado por medio de destilación a 110 °C a presión reducida. Se determinaron el peso molecular y las propiedades térmicas del polímero purificado por medio de GPC y DSC, respectivamente. Los datos analíticos se recogen a continuación: $M_n = 17$ kDa; $M_w = 25$ kDa; $T_m = 44,7$ °C; $\Delta H_f = 58,3$ J/g.

Ejemplo 14. Protección terminal de T-TMC/G con Anhídrido Itacónico para Producir T-TMC/G-IT

25 Se preparó producto con protección terminal (T-TMC/G-IT) y se caracterizó en condiciones similares a las usadas en el Ejemplo 2, con la excepción de (1) sustituir PEG-400 con T-CL/G del Ejemplo 13; (2) llevar a cabo la reacción a 150 °C durante 4 horas; y (3) usar la carga de reacción que consiste en T-TMC/G (220 g) y anhídrido itacónico (64,4 g) así como también hidroquinona (111 mg). Se aisló el producto protegido en forma de líquido viscoso. Se caracterizó para evaluar la composición por medio de IR y RMN.

Ejemplo 15. Preparación de Copolímero Triaxial (T-TMC/G) de Glicólido (G), Carbonato de Trimetileno (TMC) 95/5 (molar)

30 Usando los siguientes reaccionantes y catalizadores, se preparó el copolímero, se purificó y se caracterizó como se describe para T-CL/G del Ejemplo 13, con la excepción de usar un tiempo de polimerización de 17,5 horas. Se aisló el producto de reacción en forma de líquido transparente que tenía un valor de M_n de 2,4 kDa y un valor de M_w de 57 kDa según se determinó por GPC (usando cloruro de metileno como disolvente).

- TMC 456 g
- 35 • Glicólido 27,3 g
- Trimetilolpropano 63,0 g
- Octanoato estannoso 1,568 ml (de disolución 0,2 molar en tolueno)

Se aisló el polímero purificado en forma de líquido transparente que tenía un M_n de 2,42 kDa y un valor de M_w de 5,73 kDa según se determinó por medio de GPC usando diclorometano como disolvente.

40 Ejemplo 16. Protección final de T-CL/G con Anhídrido Itacónico para Producir T-CL/G-IT

Se preparó el producto con protección terminal (T-CL/G-IT) de T-CL/G y se caracterizó en condiciones similares a las usadas en el Ejemplo 2, con la excepción de (1) sustituir PEG-400 con T-CL/G del Ejemplo 14; (2) llevar a cabo la reacción a 150 °C durante 4 horas; y (3) usar una carga de reacción que consiste en T-CL/g (100 g), anhídrido itacónico (4,083 g) e hidroquinona (50 mg). Se aisló el producto protegido en forma de sólido blanquecino. Se caracterizó la composición por medio de IR y RMN y las propiedades térmicas por medio de DSC. Los datos de DSC indicaron un valor de T_m de 44 °C y un valor de ΔH_f de 54 J/g.

Ejemplo 17. Preparación de un Revestimiento de Copoliéster Triaxial Segmentado y Absorbible (CT-2)

Se preparó el objetivo en dos etapas siguiendo el procedimiento general descrito en la patente de Estados Unidos N°. 6.462.169. En este ejemplo, la primera etapa englobó la copolimerización de carbonato de trimetileno (1,852

mol), ϵ -caprolactona (1,852 mol) en presencia de trietanolamina (6,17 mol) como iniciador y octanoato estannoso (0,529 mol) como catalizador. Se llevó a cabo la polimerización en un reactor agitado mecánicamente bajo atmósfera de nitrógeno a 180 °C durante 1 hora. Se enfrió el producto hasta 130 °C antes de añadir la carga de comonomero en la segunda etapa. Para la segunda etapa, se añadieron l-lactida (2,553 mol) y ϵ -caprolactona (0,2837 mol) al producto de la primera etapa, y se elevó la temperatura hasta 140 °C. Se llevó a cabo la reacción a esa temperatura durante 24 horas, cuando la conversión fue prácticamente completa, según se determinó por medio de GPC (usando cloruro de metileno como disolvente). Se aisló el producto sólido y se purificó por medio de precipitación de su disolución de cloruro de metileno en 2-propanol frío. Se aisló el producto purificado por medio de filtración y se secó hasta un peso constante. Se determinó la composición de CT-2 por medio de IR y RMN; se determinó su peso molecular por medio de GPC, y tiene un valor de M_n de 85 kDa y M_w de 105 kDa. Se determinaron las propiedades térmicas por medio de DSC e indicaron un T_m de 159 °C y un valor de ΔH_f de 32 J/g.

Ejemplo 18. Preparación de Micropartículas de Poliglicólido con Terminación de Ácido (PG-61)

Se polimerizó glicólido en presencia de ácido glicólico y octanoato estannoso para producir un poliéster PG-61 hidrolíticamente degradable de bajo peso molecular, como se describe en la patente de Estados Unidos N°. 6.413.539. También se llevó a cabo la purificación y la reducción de tamaño de PG-61 como para las observaciones de la patente de Estados Unidos N°. 6.413.539.

Ejemplo 19. Preparación de Sistema de Anillo Vaginal Totalmente Absorbible Teñido y Reforzado con Carbonato de Trimetileno Trenzado / l-Lactida 88/12 Segmentado

Multifilamento

(IVR-V): Método General

Usando el molde de Teflón descrito en el Ejemplo 4, precargado con 0,5 g de hilo de multifilamento trenzado (formado por un copolímero de carbonato de trimetileno y l-lactida 88/12 segmentado, como se describe en la patente de Estados Unidos N°. 6.342.065, en forma de configuración circular o de anillo (con bucles laterales), se mezclan los componentes de matriz descritos en la tabla I y se introducen en el interior de la cavidad del molde. Se llevó a cabo el curado del anillo durante los períodos de tiempo y las temperaturas que se indican en la Tabla I. A la conclusión del proceso, se aísla el anillo, se procesa, se reviste y se somete a ensayo como en el Ejemplo 4.

Componentes de Anillos V de Tipo Individual: La Tabla I describe los componentes usados en la preparación de una serie de sistema de anillo V.

Tabla I: Composición de los Componentes de Matriz Usados en la Preparación de Anillos Intravaginales de Tipo V (IVR) y Condiciones de Curado

Componentes de la matriz	Carga Típica para la Preparación de dos IVR de Tipo V			
	V-a	V-b	V-c	V-d
Componentes:				
• TMC/G 95/5 triaxial itaconizado (del Ejemplo 16)	←-----10 g ----->			
• CL/G 90/10 triaxial itaconizado (del Ejemplo 14)	←-----4,3g ----->			
• Gluconato ferroso	←-----715 mg ----->			
• Ácido L-ascórbico	←-----715 mg ----->			
• PG-61 con terminación de ácido (del Ejemplo 18)	-	143 mg	-	858 mg
• Glicina	-	-	429 mg	-
• Lisina	145 mg	-	-	-
• 2,2'-Azo-bis-isobutirnitrito	116 mg	115 mg	115 mg	114 mg
• Multifilamento trenzado (LL/TMC 88/12)	←-----150 mg ----->			

(continuación)

Componentes de la matriz	Carga Típica para la Preparación de dos IVR de Tipo V			
	V-a	V-b	V-c	V-d
Componentes:				
• D & C Violeta # 2	-	←----- 2 -----→		-
Condiciones de Curado:				
Temperatura / Tiempo, °C/hora	80/8	80/7	80/8	80/7

5 **Ejemplo 20. Preparación de Sistemas de Anillo Vaginal Totalmente Absorbible Teñido que Tienen Diferentes Modificadores de pH y Reforzados con Multifilamento Copolimérico Trenzado (IVR VI) de Glicólido/l-Lactida 95/5**

Multifilamento (IVR VI)

10 Se preparó un IVR de Tipo VI usando condiciones similares a las usadas en la preparación del IVR de Tipo V-c (véase Tabla I) con la excepción de usar un inserto de multifilamento trenzado formado por copolímero de glicólido/l-lactida 95/5.

Ejemplo 21. Preparación de Sistema de Anillo Vaginal Totalmente Absorbible Teñido Reforzado con Mezclas de Multifilamento Trenzado (IVR VII)

15 Se preparó un sistema de anillo típico, de Tipo VIII, en condiciones similares a las usadas en el Ejemplo 20 con la excepción de usar un inserto de multifilamento que comprendía una mezcla de fibra 2:1 formada por glicólido/l-lactida 95/5 y copolímeros de carbonato de trimetileno/l-lactida segmentada 8512 en una proporción en peso de 2:1, respectivamente.

Ejemplo 22: Revestimiento de Sistemas de Anillo V a VII con CT-2: Método General

20 Se usa una disolución de 5-10 por ciento de CT-2 (del Ejemplo 17) en diclorometano para revestir por inmersión ejemplos representativos del sistema de anillo tipo V a VII. Se sumerge este sistema de anillo usando un gancho de Teflón en la disolución polimérica durante 2 a 10 segundos, dependiendo de la concentración de polímero de revestimiento y revestimiento deseado añadido sobre el mismo. Se retira el anillo revestido del baño de revestimiento y se deja secar al aire durante varias horas, al tiempo que se sujeta con un gancho de Teflón en una campana de flujo laminar. Posteriormente, se continúa el secado a temperatura ambiente a presión reducida hasta que se logra peso constante.

25 **Ejemplo 23. Esterilización de Sistemas de Anillo Revestidos y No Revestidos V a VII: Método General**

30 En un caso típico, se sumerge el anillo revestido y no revestido en 2-propanol absoluto durante 2 a 10 segundos, dependiendo del tipo de anillo, usando un gancho de Teflón como soporte. Posteriormente, se retira el anillo y se deja secar en una campana de flujo laminar, al tiempo que se expone a radiación UV-C ($\lambda = 240- 260$ nm) durante al menos 30 minutos. Posteriormente, se coloca el anillo en una bolsa de papel metalizado estéril con un colector Tyvek. Se secan la bolsa y sus contenidos a presión reducida a temperatura ambiente hasta peso constante. A la conclusión del ciclo de secado, se sella herméticamente la bolsa.

Ejemplo 24. Medición de la Fuerza de Deformación Radial (RDF) para Evaluar la Compresibilidad del Anillo: Método General

35 Se midió la compresibilidad inicial del anillo y la retención en porcentaje durante la degradación in vitro en términos de la fuerza (en Newtons) necesaria para deformar el anillo, radialmente, en 2,54 cm. Se llevó a cabo la compresibilidad inicial colocando el anillo en el componente inferior del soporte de muestra de un Dispositivo de Ensayo Universal MTS (MiniBionix, Modelo 858) y midiendo la fuerza requerida para deformar la parte superior del anillo, radialmente, una distancia de 2,54 cm a través del movimiento descendente a una tasa de 1 mm/s, del componente superior liso y libre del soporte de muestra.

40 Para determinar la retención en porcentaje del anillo incubado en una disolución salina a pH 4,5 y 37 °C, se retiró el anillo de ensayo en un período deseado, se frotó con papel tisú para retirar el exceso de humedad, y se midió la fuerza de deformación en el momento "t" (Ft) como se ha comentado anteriormente para el ensayo de fuerza de

deformación inicial (Fo). Se calculó la retención de resistencia en porcentaje, en términos de disminución del RDF, como se muestra a continuación:

$$\% \text{ de retención de RDF} = (F_o - F_t : F_o) \times 100.$$

5 La Tabla II recoge los datos típicos de RDF de un anillo de silicona comercial (destinado al control de la liberación de hormonas) y un conjunto representativo de un sistema de anillo parcial y completamente absorbible de la presente invención. La Tabla III recoge los datos de retención en porcentaje de las propiedades mecánicas, en términos de RDF en porcentaje para IVR típico.

Tabla II. Datos de Fuerza de Deformación Radial Típicos (RDF) de Sistemas de Anillo Intravaginal Parcial y Completamente Absorbible (IVR) y Control de Silicona

Tipo de Anillo Intravaginal	RDF, N
Control de Silicona	3,29
IVR, Tipo I (Ejemplo 4)	3,43
Tipo II (Ejemplo 5)	3,32
Tipo III (Ejemplo 10)	3,30
Tipo IV (Ejemplo 12)	3,44
Tipo V-a (Ejemplo 19)	2,50
Tipo V-c (Ejemplo 19)	3,0
Tipo VI (Ejemplo 20)	3,1
Tipo VII (Ejemplo 21)	3,0

10

Tabla III. Datos de Retención de Porcentaje de la Fuerza de Deformación Radial (RDF) de Sistemas de Anillo Intravaginales Típicos (IVR)

Tipo Anillo	RDF Inicial, N	% de Retención de RDF @ Día			
		2	5	7	14
I	3,43	81	50	-	-
II	3,32	100	85	80	60
V-c	3,0	100	85	80	60
VI	3,1	85	65	50	30
VII	3,0	95	70	60	45

Ejemplo 25: Evaluación de Biocompatibilidad

15 Se usaron dos protocolos experimentales (A&B) para determinar cualquier efecto citotóxico que un sistema de anillo intravaginal representativo (IVR-V) pudiera tener sobre *Lactobacillus vaginalis*, un microorganismo deseado de la flora vaginal.

20 Protocolo A: Se cortó asépticamente el anillo en secciones de 1/4" y se colocaron en tubos de cultivo que contenían 10 ml de caldo MRS inoculados con cultivo de *L. vaginalis* durante la noche. Se sometieron los tubos a proliferación a 37 °C con CO₂ de 5 % durante 14 horas. Se determinó la proliferación de *L. vaginalis* midiendo el OD de los cultivos en un espectrofotómetro.

25 Protocolo B: Se colocaron otras secciones de 1/4" del anillo en el interior de tubos de cultivo que contenían 10 ml de tampón de fosfato, pH 4,5. Se incubaron estos tubos a 37 °C. En los días, 1, 2, 3, 7 y 10 se añadió el eluyente a caldo de MRS inoculado con *L. vaginalis*. Se sometieron a ensayo las siguientes concentraciones de eluyente 1 %, 5 %, 10 % y 50 %. Se inocularon los tubos como se ha comentado anteriormente y se llevaron a cabo las mediciones de OD para determinar la proliferación.

Los resultados revelaron la citocompatibilidad de los componentes sólidos del anillo. El protocolo A no mostró efecto adverso alguno sobre la proliferación de *L. vaginalis* cuando se añadió el anillo intacto al cultivo. El protocolo B demostró que los componentes del anillo o sus productos de degradación, que podrían estar presentes en el eluyente, también fueron compatibles con la proliferación de *L. vaginalis*.

Ejemplo 26. Determinación de Tasas de Liberación Diarias y Acumuladas *In Vitro* de Gluconato Ferroso Procedente de Fracciones Eluidas de un Sistema de Anillo Espermiostático Típico

Perfil del Procedimiento Experimental

5 El procedimiento consiste en: (1) cortar piezas de un sistema de anillo típico (como en los Ejemplos 10, 12, 19, 20 y 21) y registrar el peso (se colocan las piezas por en placas de Petri marcadas por separado); (2) colocar las piezas del anillo que contiene gluconato ferroso en un agitador que contiene 5 ml de disolución salina tamponada de fosfato o agua para placas de Petri, sellar con película de parafina e incubar a 37 °C durante la noche; (3) recoger la fracción eluida y medir el volumen cada día, posteriormente transferir las piezas de anillo a una nueva placa de Petri en 5 ml de disolución salina tamponada de fosfato nueva y seguir la Etapa (2) anterior; (4) continuar el procedimiento anterior diariamente durante 2 días, posteriormente secar la matriz residual y registrar el peso final; (5) determinar la cantidad de gluconato ferroso en cada recogida diaria de la fracción eluida; (6) someter a ensayo una alícuota procedente de cada fracción eluida para determinar la actividad espermiostática (por medio de análisis de semen); y (7) registrar el pH de las fracciones eluidas (se usa agua como disolvente cuando se somete a ensayo para el pH).

15 Determinación de las Tasas de Liberación Acumuladas de Hierro Procedentes de las Fracciones Eluidas

Se determinan las tasas de la siguiente manera: (1) cortar las piezas del anillo y colocarlas en una placa de Petri y registrar el peso; (2) añadir 5 ml de PBS o agua a la placa; (3) recoger 1 ml de la fracción eluida procedente de la placa de Petri diariamente y reconstruir con PBS nueva o agua para preparar un volumen final de 5 ml; y (4) determinar el contenido de gluconato ferroso en la alícuota recogida y someter a ensayo una alícuota en cuanto a actividad espermiostática.

Ejemplo 27. Determinación de Gluconato Ferroso por medio del Método de 1,10 Fenantrolina

25 La fenantrolina forma un complejo de color naranja-rojo con el ión ferroso, que se analiza por vía espectrofotométrica. El color es estable durante días. La hidroquinona reduce cualquier hierro férrico que se pudiera haber formado debido a la oxidación del hierro expuesto al entorno. Todas las disoluciones usadas se mantienen a pH de 3,5.

30 Los Reactivos usados incluyeron (1) disolución madre de disolución salina de fosfato 10X (PBS); (2) disolución de 1 % de hidroquinona; (3) disolución de 0,5 % de 1,10-fenantrolina (se mantiene en oscuridad y se descarta si se desarrolla cualquier color); (4) disolución tampón de acetato de sodio-ácido acético de pH 4 (se prepara disolviendo 27 gramos de acetato de sodio anhidro en 50 ml de agua destilada y añadiendo 24 ml de ácido acético y diluyendo hasta 100 ml); (5) gluconato ferroso (50,0 mm) (se prepara disolviendo 0,224 g 120 ml de PBS0; y indicador de colorante de azul de bromofenol (intervalo de pH 3,0-4,6).

35 Procedimiento: a partir de cada una de las disoluciones desconocidas, se transfieren 500 µl (que contenían aproximadamente 0,01-0,02 mg de gluconato ferroso) a tubos de ensayo de 5 ml. A partir del patrón, se prepara una disolución de gluconato ferroso de 0,5 mM en PBS en disoluciones seriadas. Se toma una alícuota de 600 µl de cada una de las diluciones seriadas conocidas de la disolución patrón y se transfiere a tubos de ensayo de 5 ml. Usando una micropipeta, se añade una gota de azul de bromofenol a los tubos de ensayo seguido de una gota de acetato de sodio. Se añade 1 ml de hidroquinona de 1 % a cada tubo de la disolución patrón y cada una de las disoluciones desconocidas, y seguido de 1 ml de 1,10-fenantrolina de 0,5 %. Se somete cada tubo a agitación vorticial intensa. Se deja reposar la mezcla durante una hora o más a temperatura ambiente. Se midió la transmitancia a 408 nm usando un espectrofotómetro. Se representaron gráficamente los valores procedentes de disoluciones patrón de gluconato ferroso. A partir de la curva de absorbancia, posteriormente se determina la concentración de gluconato ferroso en las fracciones eluidas.

Ejemplo 28. Determinación de Ácido L-Ascórbico

45 En este procedimiento, se oxida ácido ascórbico hasta ácido deshidroascórbico y posteriormente se acopla con 2,4-dinitrofenilhidrazina. La reacción de acoplamiento forma 2,4-dinitrofenilosazona de ácido deshidroascórbico, un compuesto cristalino de color marrón claro. Cuando se trata con H₂SO₄ 85 %, se reordena la osazona para formar un compuesto coloreado rojizo, que absorbe de forma máxima a un valor de 500 a 550 mµ. Es un producto altamente estable en las condiciones usadas y se adaptó bien a la medición colorimétrica.

Preparación de los Reactivos:

50 Los reactivos usados incluyeron (1) disoluciones de ácido tricloroacético, 6 % y 4 %; (2) reactivo 2,4-dinitrofenilhidrazina (se disolvieron 2,0 g de 2,4-dinitrofenilhidrazina en 100 ml de H₂SO₄ 9N [1 parte de H₂SO₄ concentrado más 3 partes de agua], se añadieron 4 g de tioruea de reactivo, se agitó de forma ocasional, se disolvió

y se filtró y posteriormente se refrigeró; y (3) disoluciones de ácido ascórbico.

Disolución madre: Se disuelve ácido ascórbico de la más elevada pureza (50 mg) en 100 ml de ácido oxálico de 0,5 %. Se mantiene refrigerado.

5 Disolución madre de Ácido Deshidroascórbico: Se colocan dos ml de disolución madre de ácido ascórbico en un matraz volumétrico de 100 ml y se completa hasta el volumen con una disolución de ácido tricloroacético de 4 %. Se oxida esta disolución por medio de la adición de una cucharadita (o 1 g) de Norite lavado con ácido por cada 50 ml, se agita minuciosamente, y se filtra a través de un papel de filtro de Whatman N°. 42. Un ml de esta disolución contiene 10 µg de ácido deshidroascórbico. Se mantiene refrigerado.

10 Preparación de Filtrado de Disolución: A un volumen de disolución, se añaden 10 volúmenes de ácido tricloroacético de 4,0 %. Esta dilución sirve para un intervalo de 1 a 300 mg de ácido ascórbico por cada litro de disolución.

15 Procedimiento: se colocan cuatro ml de filtrado de Norite desconocido en cada uno de los dos tubos colorimétricos fotoeléctricos ajustados. En otro tubo colorimétrico ajustado se colocan 4 ml de la disolución patrón de ácido deshidroascórbico (10 µg por ml). Se añade 1,0 ml del reactivo 2,4-dinitrofenilhidrazina al tubo patrón y al tubo que contenía el filtrado de Norite. Se usa el otro tubo que contenía el filtrado de Norite como control, sin añadir reactivo alguno al tubo en este momento. Se colocan los tres tubos en un baño con agua a temperatura constante a 37 °C. Se mantienen los tubos sumergidos en un baño durante exactamente 3 horas, se retiran, y posteriormente se colocan en un vaso de precipitados de agua con hielo que contenía cantidades generosas de hielo. Se añaden lentamente 5,0 ml de H₂SO₄ de 85 % a cada uno de los tres tubos en el baño de agua con hielo. Finalmente, se
20 añade 1 ml del reactivo de 2,4-dinitrofenilhidrazina a los tubos de control y experimentales, y se agitan los tubos en agua con hielo para obtener la mezcla completa y posteriormente se retiran a una gradilla. Trascorridos 30 minutos, se frota los tubos y se limpian para registrar la absorción en un colorímetro, usando un filtro de 540 mµ. Para tomar la lectura, se usa el tubo de control para ajustar el colorímetro a 100 % de transmitancia o absorbancia cero.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anillo compuesto reforzado con fibras para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaces de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en una cavidad corporal durante un período de tiempo deseado.
2. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que las fibras de refuerzo absorbibles/biodegradables se forman a partir de un monómero cíclico seleccionado entre el grupo que consiste en glicólido, l-lactida, ε-caprolactona, p-dioxanona y carbonato de trimetileno.
- 10 3. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que tanto las fibras de refuerzo como la matriz son absorbibles/biodegradables.
4. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que las fibras de refuerzo son absorbibles/biodegradables y la matriz no es absorbible/no biodegradable.
- 15 5. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 3, caracterizado por que las fibras están en forma de una estructura configurada circularmente, con bucles laterales que sobresalen, o hilo de multifilamento o monofilamento y en que la matriz comprende un polímero absorbible/biodegradable que comprende uniones de éster.
6. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 5, caracterizado por que la matriz comprende un polímero absorbible/biodegradable que comprende uniones de éster y uretano.
- 20 7. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 4, caracterizado por que la matriz no absorbible comprende un polímero de metacrilato procedente de al menos un monómero de metacrilato de alquilo.
8. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 7, caracterizado por que el polímero de metacrilato procede de al menos un monómero de metacrilato de alquilo y N-vinil pirrolidona.
9. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que las fibras de refuerzo son absorbibles/biodegradables y la matriz comprende componentes absorbibles y no absorbibles.
- 25 10. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 9, caracterizado por que componente no absorbible de la matriz comprende polidimetilsiloxano y el componente absorbible/biodegradable de la matriz comprende cadenas poliméricas con uniones éster o éster-uretano.
11. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 9, caracterizado por que componente no absorbible de la matriz comprende cadenas procedentes de metacrilato.
- 30 12. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, que además comprende un excipiente soluble en agua para coadyuvar en la liberación del agente bioactivo.
13. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, que además comprende un aditivo retardador para ralentizar la liberación del agente bioactivo.
- 35 14. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, que además comprende un revestimiento externo polimérico absorbible para modular la liberación de al menos un agente bioactivo.
15. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, que además comprende un revestimiento bioadhesivo.
16. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que la matriz es microporosa.
- 40 17. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, en que la matriz comprende ciclodextrina o una derivado de ciclodextrina.
- 45 18. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que la cavidad corporal comprende la vagina y en que al menos un agente bioactivo comprende un agente anticonceptivo seleccionado entre el grupo que consiste en agentes espermiostáticos, agentes espermicidas, agentes hormonales, modificadores de viscosidad capaces de aumentar la viscosidad de la mucosa vaginal.

19. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que la cavidad corporal comprende la vagina y en que al menos un agente bioactivo tiene propiedades anticonceptivas.
20. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que la cavidad corporal comprende la vagina y en que al menos un agente bioactivo tiene propiedades de inducción del parto.
- 5 21. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que la cavidad corporal comprende la vagina y en que al menos un agente bioactivo es para la prevención intravaginal y transvaginal o el tratamiento de una infección seleccionada entre infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, infecciones víricas e infecciones parasíticas.
- 10 22. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que la cavidad corporal comprende la vagina y en que al menos un agente bioactivo es para el tratamiento de cáncer de cuello uterino o cáncer de ovarios.
23. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que la cavidad corporal comprende la vagina y en que al menos un agente bioactivo proporciona una terapia de sustitución de hormonas.
- 15 24. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que la cavidad corporal comprende la vagina y en que al menos un agente bioactivo coadyuva para lograr anticoncepción.
25. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que la cavidad corporal comprende la vagina y en que al menos un agente bioactivo proporciona tratamiento para la infertilidad.
26. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que la cavidad corporal comprende la vagina y en que al menos un agente bioactivo proporciona tratamiento para enfermedades infecciosas.
- 20 27. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que la cavidad corporal comprende la vagina y en que al menos un agente bioactivo proporciona tratamiento en cáncer ginecológico.
28. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que la cavidad corporal comprende la vagina y en que al menos un agente bioactivo está seleccionado entre el grupo que consiste en fármacos antifertilidad, testosterona, precursores de testosterona, agentes espermicidas, inmovilizadores de esperma y bisfosfonato.
- 25 29. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que la cavidad corporal comprende la vagina y en que al menos un agente bioactivo está seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antiprogestínicos, agentes anestésicos, agentes analgésicos, agentes anti-inflamatorios, agentes antimicrobianos, agentes antivíricos y agentes antiscóticos.
- 30 30. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que la cavidad corporal comprende la vagina y en que al menos un agente bioactivo está seleccionado entre el grupo que consiste en anticuerpos monoclonales, vacunas recombinantes inmunomoduladoras y factores de crecimiento hematopoyéticos.
- 35 31. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que la cavidad corporal comprende la cavidad peritoneal y en que al menos un agente bioactivo está seleccionado entre el grupo que consiste en agentes anestésicos, agentes analgésicos, agentes anti-inflamatorios, agentes antimicrobianos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antivíricos, agentes antiscóticos, agentes antiadhesión y agentes antineoplásicos.
- 40 32. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1, caracterizado por que al menos un agente bioactivo es de solubilidad modulada en la matriz polimérica.
33. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 32, caracterizado por que al menos un agente bioactivo es un conjugado iónico de un fármaco antimicrobiano básico, comprendiendo el conjugado un componente ácido y un componente básico que comprende el fármaco antimicrobiano, teniendo el conjugado una solubilidad menor en la matriz polimérica que el fármaco antimicrobiano.
- 45 34. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 33, caracterizado por que el fármaco básico está seleccionado entre el grupo que consiste en metronidazol y miconazol.

35. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 34, caracterizado por que el componente ácido del conjugado está seleccionado entre el grupo que consiste en ácido pamoico, pamoato monosódico, ácido naftoico y ácido dimetil naftoico.

5 36. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1 como componente de una prótesis ortopédica.

37. Un anillo compuesto reforzado con fibras como en la reivindicación 1 como componente de un dispositivo subcutáneo.