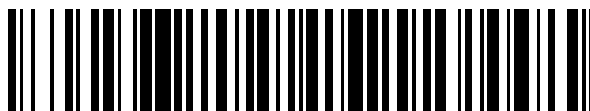


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 156**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2010 PCT/US2010/030183**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.01.2011 WO11011099**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2010 E 10714730 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2456421**

54 Título: **Anillo vaginal de gradiente multicapa**

30 Prioridad:

21.07.2009 US 271391 P

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

24.07.2017

73 Titular/es:

**THE POPULATION COUNCIL, INC. (100.0%)
One Dag Hammarskjöld Plaza
New York New York 10017, US**

72 Inventor/es:

**VARIANO, BRUCE;
SPECK, JEFFREY;
SALLENT, MARIA, TERESA y
EVANS, SIMONE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 626 156 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

Anillo vaginal de gradiente multicapa

5 Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos número 61/271.391 presentada el 21 de julio de 2009.

10 Antecedentes de la invención

Son conocidos los dispositivos vaginales para administrar uno o más principios activos farmacéuticos.

15 Por ejemplo, las patentes US-3.995.633 y US-3.995.634, describen depósitos separados, preferiblemente esféricos o cilíndricos, que contienen diferentes sustancias activas las cuales se ensamblan en recipientes construidos especialmente. La patente US-4.237.885 describe un tubo o serpentín de material polimérico que se divide en porciones mediante una pluralidad de "espaciadores" proporcionados en el tubo, después de lo cual se llena cada una de las porciones de tubo separadas con una sustancia activa diferente en un fluido de silicona y los dos extremos del tubo se conectan subsecuentemente uno a otro. Sin embargo, en este sistema de liberación, el transporte (difusión) de material activo de un depósito al otro tiene lugar a través de la pared del tubo, especialmente después de un almacenamiento prolongado, de tal manera que la relación de la liberación fija preestablecida entre las sustancias activas en cuestión cambiará en un periodo de tiempo.

25 El documento EP 0 050 867 divulga un anillo vaginal de dos capas que comprende un anillo de soporte farmacológicamente aceptable recubierto por dos capas preferiblemente de elastómeros de silicona de modo que la capa interior es un elastómero de silicona cargado con una sustancia activa.

30 La patente US-4.292.965 describe un sistema de administración vaginal con forma de anillo de tres capas elaborado con elastómeros de silicona. Esta patente describe en la sección de antecedentes diferentes tipos de anillos intravaginales conocidos y después reivindica haber desarrollado un anillo intravaginal de tipo armazón mejorado del tipo mostrado en la Figura 4 de la patente '965. El dispositivo en capas mostrado en esta patente se produce específicamente mediante métodos que se describen empezando en la columna 6, línea 20 de la patente '965. En cada uno de estos procedimientos, los anillos elastoméricos separados, si incluyen organopolisiloxanos o similares, se curan antes de unirse a tales capas adicionales. Por lo tanto, por ejemplo, en cada caso se cura un anillo de núcleo anular antes de diversos procedimientos tales como la expansión por la exposición a disolventes orgánicos con el fin de ayudar en la disposición de capas con una capa curada adicionalmente y similares. En cada caso, esto origina por lo tanto la separación de las capas curadas, creando distintas uniones físicas en el anillo, impidiendo la difusión del fármaco a través del propio anillo intravaginal.

40 La patente US-4.596.576 describe un anillo vaginal de dos compartimientos en el que cada compartimiento contiene una sustancia activa diferente. Para conseguir un anillo adecuado con una relación de liberación constante entre las diversas sustancias activas, las porciones finales de los compartimientos se unen por tapones de vidrio.

45 La Publicación de Patente WO 97/02015 describe un dispositivo de dos compartimientos, un primer compartimiento que consiste en un núcleo, una capa intermedia con medicamento y una capa exterior sin medicamento y un segundo compartimiento que consiste en un núcleo con medicamento y una capa exterior sin medicamento.

50 La patente EP 876 815 divulga un anillo vaginal que está diseñado para la liberación simultánea de un compuesto esteroide progestogénico y un compuesto esteroide estrogénico en una relación fisiológica fija en un periodo de tiempo prolongado. El sistema de administración de fármaco comprende un compartimiento que consta de un núcleo de polímero termoplástico que contiene la mezcla de los compuestos progestogénico y estrogénico y un revestimiento de polímero termoplástico, disolviéndose inicialmente el compuesto progestogénico en el material del núcleo de polímero en un grado de supersaturación relativamente bajo.

55 La patente US-4.012.496 describe un anillo vaginal que consiste en anillos externos e internos que comprenden fármacos que tienen un anillo sin fármaco entre ellos y que forman un vulcanizado compuesto moldeado por inyección.

A partir de las divulgaciones anteriores, está claro que, por ejemplo, el material, las capas y los compartimientos son todos aspectos de un dispositivo de anillo que desempeña un papel en los diseños que se han desarrollado.

60 Sumario de la invención

65 De acuerdo con la presente invención, estas y otras dificultades en la técnica anterior han sido superadas por la invención de un anillo vaginal que comprende una pluralidad de capas que incluyen una capa interior y una capa exterior que tiene una superficie exterior, comprendiendo cada pluralidad de capas un elastómero de silicona y en el que al menos una de la pluralidad de capas comprende un principio farmacéuticamente activo, comprendiendo la

pluralidad de capas un cuerpo de silicona continuo que proporciona la libre difusión del principio farmacéuticamente activo desde al menos una capa a la superficie exterior de la capa exterior.

5 De acuerdo con una realización preferida del anillo vaginal de la presente invención, la pluralidad de capas comprende al menos tres capas, incluyendo una capa intermedia entre la capa interior y la capa exterior.

De acuerdo con una realización del anillo vaginal de la presente invención, la al menos una de la pluralidad de capas comprende el principio farmacéuticamente activo disperso uniformemente en la al menos una de la pluralidad de capas.

10 De acuerdo con una realización preferida del anillo vaginal de la presente invención, al menos dos de las tres capas comprenden un principio farmacéuticamente activo, en el cual el principio farmacéuticamente activo está dispersado uniformemente en la al menos dos de las tres capas. En otra realización, las tres capas comprenden un principio farmacéuticamente activo en el cual el principio farmacéuticamente activo está dispersado uniformemente en las tres capas.

15 De acuerdo con otra realización del anillo vaginal de la presente invención, la capa exterior no contiene un principio farmacéuticamente activo.

20 De acuerdo con una realización del anillo vaginal de la presente invención, cada una de las tres capas puede contener un principio farmacéuticamente activo diferente, o una combinación de principios farmacéuticamente activos.

25 De acuerdo con otra realización del anillo vaginal de la presente invención, cada una de las tres capas comprende el mismo principio farmacéuticamente activo.

De acuerdo con otra realización del anillo vaginal de la presente invención, una de las tres capas comprende un estrógeno solo, otra de las tres capas comprende una progestina solo y otra de las tres capas comprende tanto un estrógeno como una progestina.

30 De acuerdo con otra realización del anillo vaginal de la presente invención, la al menos una de la pluralidad de capas comprende un microbicida solo o un microbicida en combinación con una progestina.

35 De acuerdo con otra realización del anillo vaginal de la presente invención, la al menos una de la pluralidad de capas comprende un PRM solo, un SERM solo o una combinación de un PRM y un SERM.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, el anillo vaginal tiene un efecto reducido de liberación rápida.

40 De acuerdo con la presente invención, también se ha descubierto un método para fabricar un anillo vaginal. Este método comprende fabricar un anillo vaginal que tiene una pluralidad de capas que comprenden una capa interior y una capa exterior, comprendiendo cada pluralidad de capas un elastómero de silicona y comprendiendo al menos una de la pluralidad de capas un principio farmacéuticamente activo, comprendiendo el método extrudir cada pluralidad de capas conjuntamente para formar el anillo vaginal y curar simultáneamente cada pluralidad de capas a fin de proporcionar un cuerpo continuo de silicona que proporcione la libre difusión del principio farmacéuticamente activo desde la menos una capa hasta la superficie exterior de la capa exterior.

45 De acuerdo con una realización preferida del método de la presente invención, la pluralidad de capas comprende al menos tres capas, incluyendo una capa intermedia entre la capa interior y la capa exterior.

50 De acuerdo con una realización del método de la presente invención, la etapa de extrusión comprende extrudir simultáneamente la pluralidad de capas y moldearlas subsecuentemente en forma de anillo vaginal.

55 De acuerdo con otra realización del método de la presente invención, la etapa de extrusión comprende extrudir separadamente cada pluralidad de capas que se forma subsecuentemente en el anillo vaginal.

60 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para administrar uno o más principios farmacéuticamente activos que comprende insertar un anillo vaginal de acuerdo con la presente invención en la cavidad vaginal de un mamífero, en el que el anillo vaginal se retiene durante tiempo suficiente para administrar el principio farmacéuticamente activo al mamífero.

65 El anillo vaginal de la presente invención puede diseñarse para reducir la intensidad del efecto de liberación rápida observado en otros anillos vaginales y/o proporcionar una velocidad de liberación prácticamente constante de uno o más principios farmacéuticamente activos.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un método de administración de uno o más principios farmacéuticamente activos que utilizan el anillo vaginal descrito en la presente memoria.

Breve descripción de los dibujos

5 La presente invención se considerará más detalladamente con referencia a la siguiente descripción detallada, la cual se refiere a su vez a los dibujos en los cuales:

10 La Figura 1 es una representación gráfica de la velocidad de liberación de progestina de un anillo vaginal de progestina y estrógeno combinados de acuerdo con la presente invención;

La Figura 2 es una representación gráfica de la velocidad de liberación de estrógeno para un anillo vaginal de acuerdo con la presente invención que incluye progestina y estrógeno combinados;

La Figura 3 es una representación gráfica de la velocidad de liberación de progestina para un anillo vaginal de acuerdo con la presente invención en comparación con el anillo de composición matricial y

15 La Figura 4 es una vista superior, en alzado de un anillo vaginal de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de la invención

20 En la presente memoria descriptiva, se utiliza la expresión "anillo vaginal multicapa". La realización preferida multicapa o de tres capas del anillo vaginal de la presente invención es definida de esa manera porque durante la preparación el anillo incluye capas discretas separadas. Sin embargo, como será claro en esta memoria descriptiva, cuando se prepara finalmente el anillo, y las diversas capas utilizadas originalmente se ponen en contacto y se curan simultáneamente, dado que las capas individuales formarán entonces un solo cuerpo sólido contiguo, ya no incluyen "capas" separadas como se utiliza en sentido convencional. En ese punto, la matriz del anillo individual incluye

25 capas individuales en el sentido de que existen áreas del anillo las cuales incluyen diferentes concentraciones de fármacos u otros componentes en la misma.

30 La presente invención es un sistema de administración de fármacos de anillo vaginal multicapa construido de elastómero de silicona que permite una liberación simultánea eficaz de uno o más principios farmacéuticamente activos. Preferiblemente, esta invención es tal sistema de administración de fármacos de anillo vaginal de tres (o más) capas construido de elastómeros de silicona.

35 La construcción en capas de este anillo vaginal permite establecer un gradiente dentro del anillo vaginal. La construcción en capas puede permitir reducir el efecto de liberación rápida en comparación con otros anillos vaginales. La construcción en capas también puede permitir una liberación a velocidad más constante del principio activo en comparación con otros anillos vaginales. Además, un motivo multicapa permite la administración de más de un principio farmacéuticamente activo. Este dispositivo podría adaptarse para múltiples funciones de administración, así como también cuando la transmisión vaginal sea la ruta preferida.

40 En virtud del método específico por el cual se produce el anillo vaginal de la presente invención, este tiene una estructura que es única en comparación con la técnica anterior, la cual lleva por lo tanto a la posesión de propiedades no obtenibles con cualquiera de tales dispositivos en la técnica anterior. En particular, la construcción en capas de los anillos vaginales de la presente invención comprende un cuerpo continuo de silicona independientemente de las capas que definen esa estructura. Por lo tanto, esto permite una libre difusión de los

45 principios farmacéuticamente activos en todas las capas de este dispositivo, y permite simultáneamente que las capas individuales incluyan diferentes principios farmacéuticamente activos, o que carezcan de cualquier ingrediente farmacéutico, o en cualquier caso, incluso cuando más de una capa incluye el mismo ingrediente farmacéutico, el dispositivo aún permite una velocidad de liberación constante de ese principio activo en todo el dispositivo y en el paciente, particularmente en comparación con lo que era posible anteriormente con tales dispositivos.

50 Todo esto puede ser conseguido por los solicitantes, quienes han concebido un método para producir el dispositivo; concretamente, uno en particular en el cual cada una de las múltiples capas y preferiblemente al menos tres de tales capas, se extruyen en la forma de anillo vaginal y después de que se ha producido todo el anillo, las capas se curan simultáneamente. Por consiguiente, independientemente de que las capas se extruyan separadamente en el

55 producto final, o que se coextruyan simultáneamente en el producto final, únicamente se curan después de que el producto se ha moldeado en su forma final. Por lo tanto, se ha descubierto inesperadamente que al proceder así, ahora se puede obtener la estructura única de la presente invención, pudiéndose realizar ahora los resultados inesperados de tener esa estructura.

60 El anillo vaginal 2 de la invención (ver la Figura 4) se prepara preferiblemente a partir de al menos tres capas distintas de grosor variable o similar (4,0-10,0 mm de diámetro en corte transversal y 40-70 mm de diámetro total), comprendiendo cada una de las tres capas un elastómero de silicona. Todas las capas incluyen gomas de silicona similares o gomas de silicona que pueden variar químicamente una de otra, tal como fluorosilicona o siliconas con diferentes grupos laterales de alquilo.

65

Al menos una capa del anillo se carga con un principio farmacéuticamente activo. En algunas realizaciones, dos capas contienen un principio farmacéuticamente activo. En otras realizaciones, tres capas contienen un principio farmacéuticamente activo. En las realizaciones en las que el anillo contiene un principio farmacéuticamente activo en más de una capa, el principio farmacéuticamente activo puede ser el mismo en cada capa, o puede ser diferente en cada capa, en dosis iguales o variables. Además, el anillo puede contener dos capas que contienen el mismo principio farmacéuticamente activo, con una tercera capa que contiene un principio farmacéuticamente activo diferente, nuevamente con dosis iguales o variables.

El anillo vaginal de la presente invención puede contener hasta tres principios farmacéuticamente activos con todos los principios farmacéuticamente activos en la fase cristalina.

En todo caso, con respecto a cualquier capa o capas de un anillo vaginal de acuerdo con la presente invención que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo, se prefiere que el principio farmacéuticamente activo esté uniformemente dispersado en toda esa capa o capas particulares. Esto se realiza generalmente mezclando a fondo el principio activo con el elastómero de silicona.

El anillo también puede comprender una o más capas inertes que no contienen ningún principio farmacéuticamente activo. En algunas realizaciones, el anillo contiene una capa inerte exterior. Esta capa inerte exterior evita microperforaciones en la superficie del anillo. En algunas realizaciones, el anillo 2 consiste en tres capas, la capa más interior 4 y la capa intermedia 5 que contienen un principio farmacéuticamente activo y la capa más exterior 6 carente de un principio farmacéuticamente activo. En otras realizaciones, el anillo contiene más de una capa inerte que no contiene ningún principio farmacéuticamente activo.

En todo caso, en cada una de estas realizaciones el procedimiento preferido para producir este producto es básicamente el mismo. Por consiguiente, con la composición preferida de tres capas de la presente invención, se preparan tres diferentes lotes de fármaco-elastómero de silicona, con diversas concentraciones de fármaco (posiblemente incluyendo cero) para cada capa del anillo vaginal. Primeramente se premezclan el principio activo y el elastómero de silicona, antes de la extrusión. Después, en segundo lugar, los tres lotes de fármaco/elastómero de silicona se colocan en uno o más extrusores y a continuación se extruyen simultáneamente. En tercer lugar, el material extruido se coloca en moldes de anillo y se calienta a las temperaturas de curación requeridas durante un período de tiempo seleccionado a fin de formar un anillo continuo sin capas intermedias limítrofes. De esta manera se produce un cuerpo prácticamente sólido, contiguo, de tipo matricial a partir de las tres capas y se obtiene así la libre difusión de los componentes farmacológicos. Por consiguiente, aunque el anillo vaginal 2 de la presente invención parecerá que ahora tiene una sola capa, como se muestra en la Figura 4, tiene de hecho 3 áreas separadas de diferentes composiciones, dado que se ha preparado a partir de las capas separadas de la manera descrita anteriormente.

En la bibliografía se han descrito varias resinas o elastómeros fisiológicamente aceptables como adecuados para fabricar anillos vaginales, incluyendo elastómeros de silicona tales como poliorganosiloxanos, por ejemplo, polidimetilsiloxano o un copolímero de dimetilsiloxano y metilvinilsiloxano, goma de silicona convencional, poliuretanos, SILASTIC 382 (Dow Corning), goma látex, poliamidas, poliésteres, politetrafluoroetileno, acetato de polietilenvinilo y nylon. Los anillos vaginales de la presente invención contienen preferiblemente elastómeros de silicona y más preferiblemente gomas de silicona tales como organopolisiloxanos de grado médico, tales como los siguientes:

1. Organopolisiloxanos que se vulcanizan con catalizadores de curación de peróxido, por ejemplo, peróxido de benzoílo o peróxido de di-p-clorobenzoílo a temperaturas de aproximadamente 200 °C y que requieren tratamiento térmico posterior, por ejemplo, aquellos descritos en las patentes US-2.541.137; US-2.723.966; US-2.863.846; US-2.890,188 y US-3.022.951.

2. Organopolisiloxanos terminados en hidroxilo del tipo RTV (de vulcanización a temperatura ambiente) los cuales se endurecen hasta-elastómeros a temperatura ambiente después de la adición de agentes de reticulación en presencia de catalizadores de curación y a humedad atmosférica. Los catalizadores de curación típicos son sales metálicas de ácidos carboxílicos, preferiblemente sales de estaño, por ejemplo, octoato de estaño (II) y 2-etilhexanoato de estaño (II).

3. Composiciones de goma de silicona de un solo componente que se curan a temperatura ambiente a humedad atmosférica sin aditivos adicionales. Estas composiciones de un solo componente contienen principalmente organopolisiloxanos con dos grupos aciloxi hidrolizables en posición terminal, por ejemplo, acetoxi; los grupos aciloxi se hidrolizan a humedad atmosférica para formar unidades de siloxano trifuncional las cuales reticulan el polímero dando un elastómero curado. Tales organopolisiloxanos se describen, por ejemplo, en las patentes US-2.927.907 y US-3.035.016 y en las Patentes Británicas 798.669 y 804.199.

4. Composiciones de dimetilpolisiloxano de dos componentes, catalizadas con platino a temperatura ambiente o a temperatura elevada y capaces de lograr la reticulación por adición. Las capas con fármaco y/o sin fármaco pueden construirse a partir un elastómero seleccionado a partir de las clases 1 a 4 citadas anteriormente.

Las dimensiones de los anillos vaginales de la presente invención pueden determinarse por aquellos expertos en la materia utilizando técnicas convencionales. En general, el anillo vaginal tiene generalmente un diámetro total de

aproximadamente 40 mm hasta aproximadamente 70 mm, preferiblemente desde 54 mm hasta 60 mm. El diámetro en corte transversal total del anillo generalmente variará desde aproximadamente 4 mm hasta aproximadamente 10 mm y preferiblemente desde aproximadamente 6 mm hasta aproximadamente 9 mm. Por consiguiente, el grosor de cada capa generalmente varía desde aproximadamente 0,5 mm hasta aproximadamente 9 mm. Cada capa puede tener el mismo grosor o diferente. El grosor de la capa exterior 6 afecta la distancia que deben recorrer los fármacos en la(s) capa(s) interior(es) 4 y la(s) capa(s) intermedia(s) con objeto de llegar a los tejidos vaginales. Consecuentemente, puede variarse para controlar la velocidad de liberación del fármaco desde las capas intermedias e inferior.

Los anillos vaginales de la presente invención pueden prepararse mezclando o dispersando primero el fármaco en el elastómero, por ejemplo, para formar una matriz. Una vez que el fármaco se mezcla con el material matricial para lograr una dispersión sustancialmente uniforme, la forma deseada de la dispersión resultante se logra por un proceso de moldeo, fusión, extrusión u otro proceso apropiado. Por ejemplo, la dispersión puede prepararse por un método que implica coextrusión. En este método, las capas del elastómero, al menos una de las cuales contiene al fármaco, se coextruyen y después se curan al calentar a una temperatura por debajo del punto de fusión del fármaco.

Este anillo vaginal puede fabricarse ya sea por monoextrusión de cada capa seguido por el ensamble con las técnicas apropiadas y la posterior curación de las múltiples capas o por la coextrusión de todas las capas, incluyendo la realización de tres capas, con la construcción simultánea del cuerpo de anillo, nuevamente seguido por la curación de todas las capas simultáneamente. Además, se puede monoextrudir o coextrudir químicamente diferentes elastómeros de silicona tales como fluorosilicona o siloxanos con grupos laterales variables, permitiendo por lo tanto combinaciones únicas del principio farmacéuticamente activo y matrices de silicona.

En algunas realizaciones, las tres capas contienen el mismo principio farmacéuticamente activo. En otras realizaciones, el anillo contiene dos principios farmacéuticamente activos diferentes. En otras realizaciones más, el anillo contiene tres principios farmacéuticamente activos diferentes, o una o más de las capas incluyen una combinación de un principio farmacéuticamente activo que está contenido en al menos una otra capa y un principio farmacéuticamente activo diferente, el cual puede estar contenido o no en al menos dicha otra capa.

La concentración de principio activo en cada capa puede ser igual o diferente. Por ejemplo, la concentración puede ser menor en la capa más exterior, con una concentración más alta en la capa intermedia y una concentración aún más alta en la capa más interior. En algunas realizaciones, la concentración de principio activo es la misma en dos capas, pero difiere en la tercera capa. Como ejemplo, la progesterona puede utilizarse en las siguientes concentraciones variables: carga de fármaco al 3 % en la capa exterior; carga de fármaco al 19 % en la capa intermedia y carga de fármaco al 60 % en la capa más interior.

La concentración de fármaco en cada capa varía por las propiedades fisicoquímicas del principio farmacéuticamente activo. Las concentraciones de fármaco típicas varían desde 0,1 % hasta 60 %.

Al fabricar el anillo vaginal de la presente invención de manera multicapa con una concentración diferente del primer principio farmacéuticamente activo, tal como estrógeno, en una o más capas, es posible administrar este primer principio farmacéuticamente activo eficazmente desde el cuerpo de silicona junto con el segundo principio farmacéuticamente activo (tal como progestina tal como 19-norprogestina) en una capa separada o combinada dentro del cuerpo de anillo. Esta mejora en el diseño permite una liberación más lenta y constante del primer ingrediente farmacéuticamente tipo desde el cuerpo de anillo con un potencial para mejorar el perfil de seguridad de este dispositivo (menor incidencia de coagulación tal como trombosis venosa profunda) respecto a dispositivos similares anteriores.

El uno o más principios farmacéuticamente activos puede(n) ser cualquier principio activo apropiado que pueda administrarse vaginalmente e incluye esteroides, hormonas, anticonceptivos, estrógenos, progestinas, moduladores de receptores de estrógeno selectivos (SERM), moduladores de receptores de progesterona (PRM), antivirales, antiretrovirales (incluyendo inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)), agentes quimioterapéuticos tales como fluorouracilo, antimicrobianos tales como antifúngicos, antibacterianos, antiprotzoicos.

Los estrógenos incluyen valerato de estradiol, benzoato de estradiol, 17-(β estradiol, cipionato de estradiol, estrona, sulfato de estrona de piperazina, estriol, etil estradiol, fosfato de poliestradiol, sulfato de potasio de estrona, bencestrol, clorotrianiseno, metalenestrilo, dienestrol, difosfato de dietilestilbestrol, mestranol, dietilestilbestrol (DES), quinestranol, fitoestrógenos, estrógenos de origen animal (por ejemplo, estrógenos equinos) y derivados metabólicos de estrógenos de origen animal.

Las progestinas incluyen progesterona, nestorona, acetato de nomegestrol, drospirenona, dienogest, trimegestona, derivados de 17- hidroxiprogesterona, derivados de 19-nor-testosterona, derivados de 19-nor-progesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestrel, norgestimato, diacetato de etinodiol, alilestrenol, linoestrenol, acetato de fuingestanol, medrogestona, norgestrienona, dimetideroma, etisterona, ciprosterona,

levonorgestrel, dl-norgestrel, acetato de ciproterona, gestodeno, desogestrol, didrogestrona, diacetato de etienodiol, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, fitoprogestinas, progestinas de origen animal y derivados metabólicos de progestina de origen animal.

5 Los esteroides incluyen andrógenos como testosterona, metiltestosterona, fluoximesterona, cipionato de testosterona, enantato de testosterona, propionato de testosterona, oximetolona, etilestrenol, oxandrolona, fenpropionato de nandrolona, decanoato de nandrolona, buclato de testosterona, estanozolol, propionato de dromostanolona, androstenediona, deshidroepiandrosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS), deshidrotestosterona, fitoandrógenos, andrógenos de origen animal y derivados metabólicos de andrógenos de
10 origen animal.

Los moduladores de receptores de estrógeno incluyen tamoxifeno, raloxifeno, clomifeno, droloxifeno, idoxifeno, toremifeno, tibolona, ICI 182.780, ICI 164.384, dietilestilbesterol, genisteína, nafoxidina, moxestrol, derivados de 19-nor-progesterona y derivados de 19-nor-testosterona.

15 Los moduladores de receptores de progestina incluyen RU 486, CDB/VA 2914 (acetato de ulipristal), derivados de 19-nor-progesterona, derivados de 19-nor-testosterona, derivados de 6-aril-1,2-dihidro-2,2,4- trimetilquinolina, derivados de 5-aril-1,2-dihidro-5H-cromeno[3,4- f]quinolina, derivados de 5-alquil-1,2-dihidro-cromeno[3,4-f]quinolina y derivados de 6-tiofenohidroquinolina.

20 En algunas realizaciones, el anillo contiene tanto un estrógeno como una progestina o una progestina solo. Los anillos de este tipo son especialmente adecuados para la anticoncepción. En otras realizaciones, el anillo contiene solo un antimicrobiano. Los anillos de este tipo son especialmente adecuados como protección contra el VIH/SIDA. En otras realizaciones, el anillo contiene tanto una progestina como un microbicida. Los anillos de este tipo son
25 especialmente adecuados para propósitos dobles en la protección contra el VIH/SIDA y para la anticoncepción. En otras realizaciones; el anillo contiene tanto un SERM como un PRM o un PRM solo o un SERM solo. Los anillos de este tipo pueden ser adecuados para el tratamiento de fibromas.

30 Las dosis y concentraciones deseadas de fármaco de las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variar dependiendo de varios factores, incluyendo la potencia del principio farmacéuticamente activo. La dosis apropiada se encuentra dentro de la experiencia de un médico común. Los experimentos en animales proporcionan una orientación fiable para la determinación de las dosis eficaces para terapia humana. Puede realizarse una graduación de especies intermedias de dosis eficaces con base en los principios establecidos por Mordenti, J. y Chappell, W. "The use of interspecies scaling in toxicokinetics", Yacobi et al., Eds., Pergamon Press,
35 Nueva York 1989, págs. 42-96. Las cantidades del fármaco generalmente varían desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 300 mg/por día. En algunas realizaciones, la cantidad generalmente varía desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 50 mg/día. En algunas otras realizaciones, la cantidad generalmente varía desde aproximadamente 10 mg/día hasta aproximadamente 200 mg/día y en otras, la cantidad generalmente varía desde aproximadamente 10 mg/día hasta aproximadamente 50 mg/día.

40 Dependiendo del principio activo, el anillo de la presente invención puede utilizarse como anticonceptivo, para terapia de reemplazo hormonal, como microbicida preventivo (incluyendo compuestos antiretrovirales para la prevención del VIH), para el tratamiento de fibromas y/o como un dispositivo de protección doble para mujeres.

45 El anillo o dispositivo se inserta en la cavidad vaginal y se retiene en la misma durante un periodo deseado de tiempo para la administración de los compuestos farmacéuticamente activos incorporados en el dispositivo.

La presente invención también incluye un método para administrar uno o más principios farmacéuticamente activos, que comprende insertar un anillo descrito en la presente memoria en la cavidad vaginal de un mamífero, en el que el
50 anillo se retiene durante un tiempo suficiente para administrar el ingrediente o ingredientes farmacéuticamente activos al mamífero.

Ejemplos

55 Ejemplo 1. Monoextrusión

Para la fabricación de este anillo vaginal, las Partes A y B del elastómero de silicona apropiado se combinan sobre un laminador hasta quedar completamente plano. La carga de fármaco se mezcla después separadamente con un excipiente emulsor. A continuación, la carga de fármaco emulsionada se dispersa sobre la lámina de silicona de un
60 determinado grosor y se coloca en el laminador hasta que se reduce el grosor. El proceso anterior se repite para las demás capas que comprenderán el anillo; al hacerlo de este modo, pueden utilizarse diferentes siliconas y/o principios farmacéuticamente activos según se requiera.

Cada capa se coloca en un extrusor y se moldea en la forma apropiada. Estas matrices conformadas de
65 silicona/principio farmacéuticamente activo se ensamblan con las técnicas apropiadas en un anillo y se vulcanizan de acuerdo con el procedimiento, dando como resultado el anillo vaginal terminado.

Ejemplo 2. Coextrusión

Con la coextrusión se consigue una extrusión simultánea que une ambos elementos mediante un aparato distribuidor. Al realizarlo de esta manera, se puede ensamblar una estructura multicapa en una etapa. Un ejemplo de tal dispositivo se describe en la patente US-4.756.682.

Para el ensamble del anillo vaginal descrito en este documento, las capas de silicona/principio farmacéuticamente activo descritas en el Ejemplo 1 se alimentan en el aparato extrusor conectado a un distribuidor simultáneamente y se extruyen y combinan en una etapa.

Ejemplo 3. Velocidades de liberación *in vitro*

Para este ejemplo, los anillos vaginales fabricados con elastómero de silicona y fármaco se prepararon por monoextrusión. En el caso del anillo de 19-norprogesterona/estradiol, este contenía 7,9 % en peso de 19-norprogesterona en la capa interior y 2,5 % en peso de estradiol en la capa intermedia. La capa exterior no contenía fármaco. En el caso del anillo de progesterona, este contenía fármaco tanto en la capa interior como intermedia, no conteniendo fármaco la capa exterior. La capa interior contenía 25 % en peso de progesterona y la capa intermedia contenía 12 % en peso de progesterona. El polímero utilizado en todas las capas fue elastómero de silicona.

Para fines de comparación, se fabricaron los productos del anillo vaginal sin inclusión del componente de fármaco en un producto de anillo vaginal de tres capas. En un primer producto de anillo vaginal comparativo, se produjo un "núcleo" que tenía una barra de silicona curada que contenía el principio farmacéuticamente activo, la cual se elaboró de manera completamente separada del propio cuerpo de anillo vaginal. El cuerpo del anillo se produjo inyectando silicona en un molde proporcionado para la formación de un canal dentro del cuerpo de anillo. El propio núcleo, que contiene al fármaco, se moldeó en una etapa separada al inyectar la mezcla de silicona/fármaco en un molde configurado apropiadamente y permitiendo su curación. Después, la barra de silicona curada se insertó en los canales dentro del cuerpo de anillo durante la fase final de elaboración y después se selló con un adhesivo médico. En la realización específica referida en las Figuras 1 y 2, el producto de "núcleo" incluyó 12 % en peso de estrógeno y 7,9 % de la progestina (19-norprogesterona). En un segundo producto de anillo vaginal comparativo, se produjo una "matriz" en la cual el componente de fármaco se dispersó uniformemente en un solo anillo. La silicona que contenía el fármaco dispersado se inyectó después en un molde de anillo y se dejó curar. En la realización específica referida en la Figura 3, el producto de "matriz" incluyó 20 % en peso de progesterona.

La velocidad de liberación tanto de la 19-norprogesterona como del estradiol (E2) desde cada uno de los anillos vaginales, incluyendo los anillos de tres capas de la presente invención, y los anillos de "núcleo" y "matriciales" comparativos, se determinó *in vitro* suspendiendo los anillos en un frasco de PTFE sellado de 500 ml con un medio de elución apropiado. Los frascos de muestra se agitaron subsecuentemente en un baño de agua con agitación calentado a 37 °C con un recorrido de 2,54 centímetros y 100 ciclos por minuto. El medio de elución consistió en agua bidestilada.

Se tomaron muestras del medio de elución cada 24 horas y se analizaron simultáneamente para determinar la 19-norprogesterona y E2 liberados. Después de la toma de muestras, el medio de elución se cambió y el frasco de muestra se colocó nuevamente en el baño de agua con agitación.

Haciendo referencia primero a la Figura 1, esta es una comparación del producto de tres capas que incluye un compuesto de progestina y estrógeno como se ha descrito anteriormente en [0066] en la presente memoria con un anillo que contiene un núcleo que utiliza una barra de silicona curada que contiene también 7,9 % en peso de 19-norprogesterona y 12 % en peso de estradiol. Como se muestra en la Figura 1, la liberación de progestina se midió a lo largo del tiempo y los datos demuestran claramente que, con el anillo de tres capas de la presente invención con cantidades comparables del fármaco, existe un rango más amplio de liberación de fármaco en comparación con el del material de núcleo con el que se compara. Esto, por supuesto, es totalmente independiente del hecho de que con el producto de tres capas de la presente invención existe la ventaja adicional del potencial para administrar más de un fármaco a niveles de liberación iguales, similares, o diferentes. Además, es posible administrar más de un fármaco sin interferencia del otro fármaco.

Haciendo referencia a la Figura 2, se midió la liberación de estrógeno y nuevamente, como en el caso de la liberación de progestina mostrado en la Figura 1, el producto de tres capas de la presente invención demuestra claramente un rango mucho más amplio de liberación de fármaco frente al producto de núcleo. De hecho, a pesar de que el producto de anillo de "núcleo" incluyó más componente de estrógeno (12 % frente a 2,5 % en el anillo de tres capas), los resultados demostraron inesperadamente que el anillo de tres capas de la presente invención era capaz de administrar el fármaco a velocidades similares o aún más altas incluso con menos carga de fármaco total. En este sentido, se observa que la cantidad total de fármaco en cada capa no dará una lectura precisa del porcentaje en peso de fármaco en el propio anillo total, dado que en un anillo multicapa cada uno de los anillos concéntricos tendrá una circunferencia diferente y consecuentemente un peso diferente. Ello, a su vez, alterará al porcentaje en peso del fármaco en el anillo total. Sin embargo, para los fines de los ejemplos de la presente memoria, se han seleccionado los porcentajes en peso para proporcionar los resultados comparables descritos en la presente y

mostrados en las Figuras.

5 Haciendo referencia a la Figura 3, en este caso la composición de tres capas únicamente contiene progesterona, como se ha descrito anteriormente en [0066], en comparación con un producto matricial que también incluía un total de 20 % en peso de progesterona en el mismo. Como puede observarse en la Figura 3, utilizando la composición de tres capas de la presente invención, la liberación del fármaco se controla más y es más consistente que con el producto matricial con el que se compara y además el efecto inicial de liberación rápida disminuye significativamente en relación con el anillo de tres capas comparado con este producto matricial.

10 Todas las publicaciones de patente y no de patente citadas en esta memoria descriptiva son indicativas del nivel de habilidad de aquellos expertos en la materia a la cual pertenece esta invención.

15 Aunque la invención de la presente memoria se ha descrito en la presente con referencia a realizaciones particulares, debe comprenderse que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Por lo tanto, debe comprenderse que pueden realizarse numerosas modificaciones a las realizaciones ilustrativas y que pueden contemplarse otras configuraciones sin aislarse del espíritu y alcance de la presente invención según se define por las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un anillo vaginal que comprende una pluralidad de capas que incluyen al menos una capa interior y *al menos* una capa exterior que tiene una superficie exterior, comprendiendo cada una de dicha pluralidad de capas un elastómero de silicona y comprendiendo al menos una de dicha pluralidad de capas un principio farmacéuticamente activo y *teniendo dicha al menos una capa interior y al menos una capa exterior diferentes composiciones*, comprendiendo dicha pluralidad de capas, **capas curadas simultáneamente** que se han puesto en contacto antes de ser simultáneamente curadas, **proporcionando de este modo** un cuerpo de silicona continuo que permite la libre difusión de dicho principio farmacéuticamente activo desde dicha al menos una capa interior hasta dicha superficie exterior de dicha *al menos una* capa exterior.
2. El anillo vaginal de la reivindicación 1, en el que dicha pluralidad de capas comprende al menos tres capas, que incluyen una capa intermedia entre dicha al menos una capa interior y dicha al menos una zona exterior.
3. El anillo vaginal de la reivindicación 1, en el que dicho principio farmacéuticamente activo está uniformemente dispersado en dicha al menos una de dicha pluralidad de capas.
4. El anillo vaginal de la reivindicación 2, en el que al menos dos de dichas al menos tres capas comprenden un principio farmacéuticamente activo dispersado uniformemente en al menos dos de dichas al menos tres capas.
5. El anillo vaginal de la reivindicación 4, en el que cada una de dichas al menos tres capas comprende un principio farmacéuticamente activo dispersado uniformemente en cada una de dichas al menos tres capas.
6. El anillo vaginal de la reivindicación 1, en el que dicha capa exterior no contiene un principio farmacéuticamente activo.
7. El anillo vaginal de la reivindicación 5, en el que cada una de dichas al menos tres capas contiene un principio farmacéuticamente activo diferente o una combinación de principios farmacéuticamente activos.
8. El anillo vaginal de la reivindicación 5, en el que cada una de dichas al menos tres capas comprende el mismo principio farmacéuticamente activo.
9. El anillo vaginal de la reivindicación 7, en el que cada una de dichas al menos tres capas comprende un estrógeno solo, otra de dichas al menos tres capas comprende una progestina solo y otra de dichas al menos tres capas comprende tanto un estrógeno como una progestina.
10. El anillo vaginal de la reivindicación 1, en el que dicha al menos una de dicha pluralidad de capas comprende un microbicida solo o un microbicida en combinación con una progestina.
11. El anillo vaginal de la reivindicación 1, en el que dicha al menos una de dicha pluralidad de capas comprende un PRM solo, un SERM solo o una combinación de un PRM y un SERM.
12. Un método de fabricación de un anillo vaginal que comprende una pluralidad de capas que incluyen una capa interior y una capa exterior que tiene una superficie exterior, comprendiendo cada una de dicha pluralidad de capas un elastómero de silicona y comprendiendo al menos una de dicha pluralidad de capas un principio farmacéuticamente activo, comprendiendo dicho método extrudir cada una de dicha pluralidad de capas en forma de dicho anillo vaginal y poner en contacto y curar simultáneamente cada una de dicha pluralidad de capas en la forma de dicho anillo vaginal de modo que se proporciona un cuerpo de silicona continuo que permite la libre difusión de dicho principio farmacéuticamente activo desde dicha al menos una capa *interior* hasta dicha superficie exterior de dicha *al menos una* capa exterior.
13. El método de la reivindicación 12, en el que dicha etapa de extrusión comprende extrudir simultáneamente dicha pluralidad de capas en forma de dicho anillo vaginal.
14. El método de la reivindicación 12, en el que dicha etapa de extrusión comprende extrudir separadamente cada una de dicha pluralidad de capas en forma de dicho anillo vaginal.

FIG 1.

Velocidad de liberación *in vitro* de un anillo vaginal de progesterina y estrógeno combinados: en tres capas frente a tipo núcleo

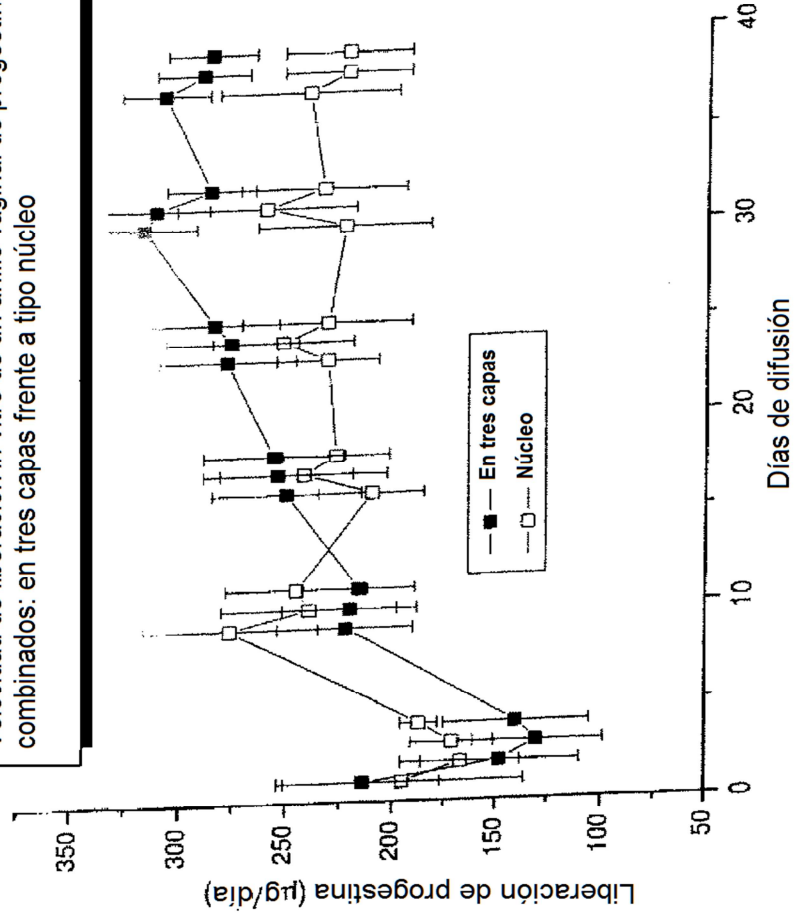


FIG 2.

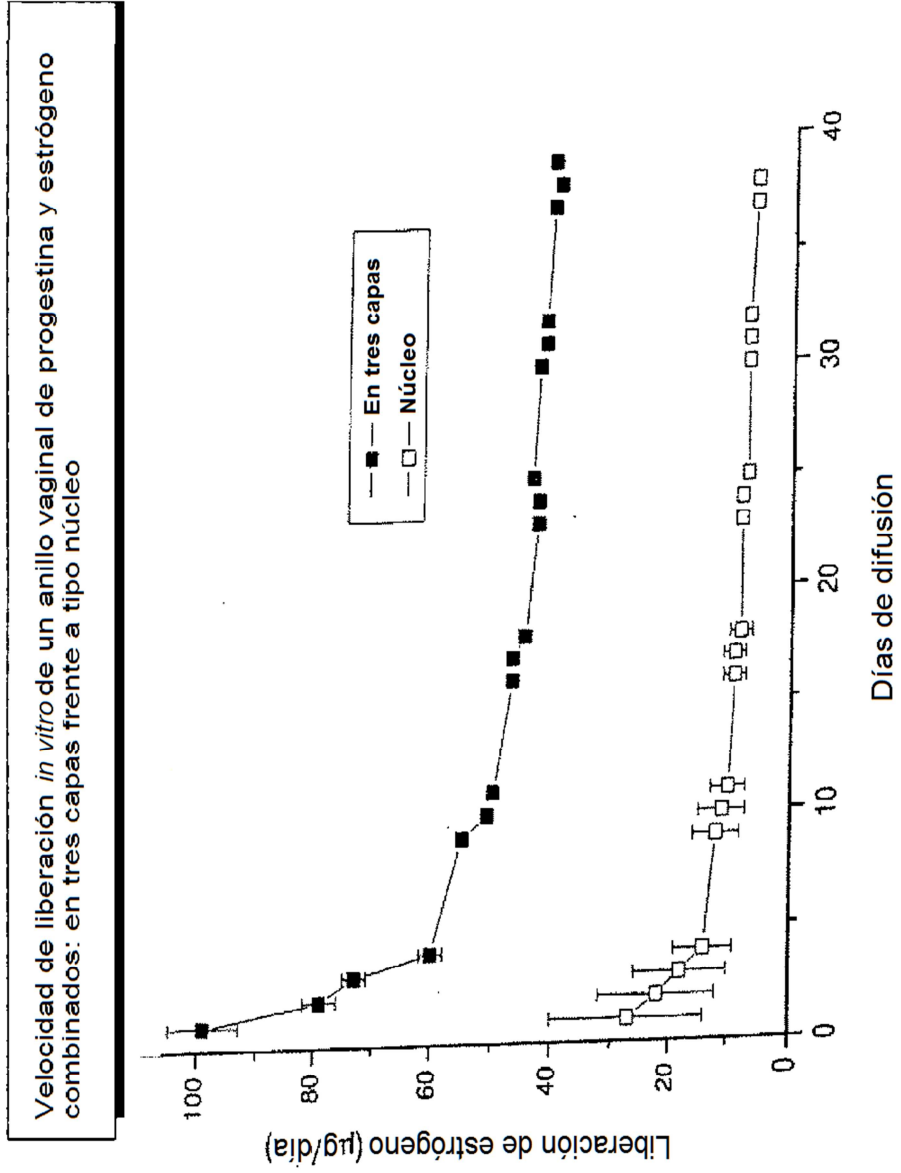


FIG. 3

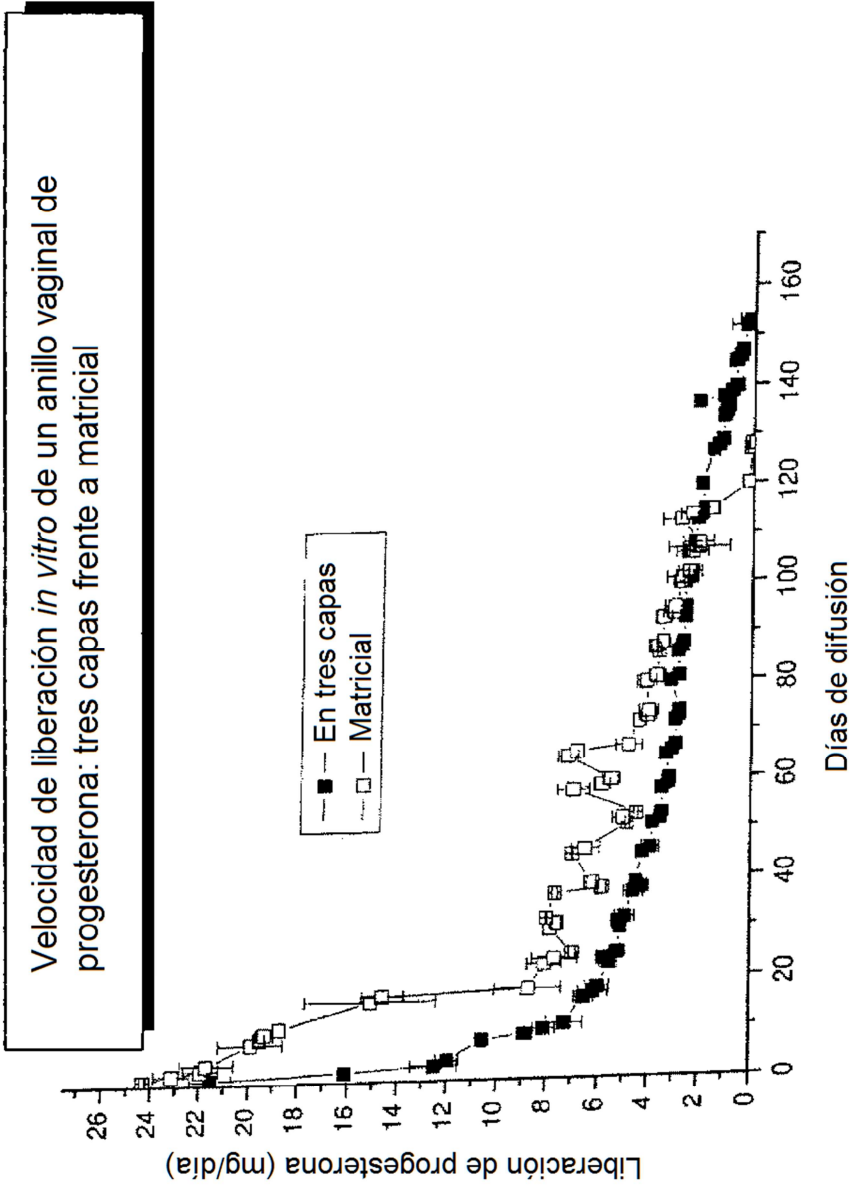


FIG. 4

