

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 111**

51 Int. Cl.:

A61K 9/02	(2006.01)
A61K 31/18	(2006.01)
A61F 6/16	(2006.01)
A61F 6/14	(2006.01)
A61F 2/02	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2008 PCT/US2008/011617**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2009 WO09048594**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2008 E 08836926 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2424505**

54 Título: **Anillo intravaginal bioactivo de multicomponente**

30 Prioridad:

11.10.2007 US 974140

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

18.09.2018

73 Titular/es:

**POLY-MED, INC. (100.0%)
51 Technology Drive
Anderson, SC 29625, US**

72 Inventor/es:

**SHALABY, SHALABY, W. y
HILAS, GEORGIOS, T.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 682 111 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 intravaginal bioactivo de multicomponente

5 Campo de la invención

La presente invención va destinada a una familia de dispositivos de anillo intravaginal bioactivo de al menos dos materiales poliméricos, al menos un agente bioactivo capaz de exhibir actividad antibacteriana, antifúngica y/o antivírica en la vagina y los tejidos circundantes de animales y humanos, sin comprometer la función de la microflora útil de la misma. El diseño de los anillos y el perfil de concentración y liberación del(de los) agente(s) se adaptan para maximizar el uso eficaz de cualquier sistema de anillo específico.

Antecedentes de la invención

15 Las aplicaciones anteriores del mismo inventor han tratado sobre un anillo compuesto reforzado con fibra para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo incorporado en una matriz biocompatible reforzada con fibras absorbibles/biodegradables capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener el anillo en una cavidad corporal durante un período de tiempo deseado. Dicho sistema se puede usar para la administración intravaginal, intraperitoneal y subcutánea de al menos un agente bioactivo, incluyendo los usos como anticonceptivos. Más específicamente, las aplicaciones anteriores consisten en las descritas a continuación.

25 El Solicitud de Estados Unidos N°. Serie 10/860.677 divulga 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 agentes bioactivos y un modo de modulación de la propiedad mecánica del anillo en la cavidad corporal durante el uso funcional del dispositivo. Para 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 el último se degrada con el tiempo, la difusión a través de la matriz prevalece. Mientras tanto, a medida que la estructura de refuerzo fibroso absorbible experimenta degradación con el tiempo, la resistencia mecánica del anillo compuesto disminuye 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 control del perfil de liberación, en comparación con la contra-parte parcialmente absorbible. En efecto, la invención de la Solicitud de Estados Unidos N.º 10/860.667 trata sobre un sistema de anillo compuesto reforzado con fibra para la liberación controlada de al menos un agente bioactivo que comprende una matriz biocompatible reforzada con una estructura fibrosa biodegradable/absorbible capaz de proporcionar las propiedades mecánicas necesarias para insertar y mantener dicho anillo en la cavidad corporal durante el período de tiempo deseado, donde las fibras de refuerzo biodegradables/absorbibles están formadas principalmente por al menos un monómero cíclico tal como glicolida, l-lactida, ε-caprolactona, p-dioxanona y carbonato de trimetileno.

40 La Solicitud de Estados Unidos N°. Serie 10/935.808 se presentó el 8 de septiembre de 2004, como solicitud en parte de continuación del documento de Estados Unidos N°. Serie 10/860.677, descrito anteriormente, y trata de un material compuesto reforzado con fibras, parcialmente absorbible para la administración controlada de al menos un agente bioactivo. El material compuesto incluía una estructura de fibras absorbible capaz de proporcionar propiedades mecánicas dependientes del tiempo de una matriz copolimérica elastomérica bioestable que contiene un polímero de intercambio iónico en forma de micropartículas absorbibles para modular la liberación del agente bioactivo durante el período de tiempo deseado en un punto biológico específico. De acuerdo con esa invención (1) se formaron fibras de refuerzo absorbibles a partir de al menos un monómero cíclico seleccionado entre glicolida, l-lactida, ε-caprolactona, p-dioxanona, carbonato de trimetileno y morfolin-2,5-diona; y (2) la matriz bioestable se formó a partir de un elastómero de uretano de poliéter o un elastómero de silicona, tal como un polisiloxano copolimérico, incluyendo secuencias de dimetil siloxano, que pueden ser de la familia Silastic® de los elastómeros de silicona.

55 Obviamente, las solicitudes Nos. 10/860.667 y 10/935.808 y las consideraciones relacionadas no divulgaron (1) el uso de una estructura de refuerzo no absorbible en el anillo compuesto; (2) una nueva geometría de corte transversal del anillo y las ventajas clínicas asociadas en términos de facilidad de colocación y trauma tisular vaginal minimizado; (3) uso de una característica novedosa que implica la presencia de una malla metálica rodeada por el anillo compuesto, donde dicha malla metálica se puede usar como red espermostática en un dispositivo anticonceptivo y/o un dispositivo de liberación prolongada para la administración de agentes bioactivos que incluyen antimicrobianos y antivíricos; y (4) un aplicador de anillo que se puede usar según sea necesario por parte del paciente sin intervención física. Esto conduce a una serie de aplicaciones paralelas, concretamente la solicitud provisional de Estados Unidos N°. 60/635.887, presentada el 14 de diciembre de 2004, la solicitud PCT N°. US05/45190, presentada el 14 de diciembre de 2005 y la Solicitud de Estados Unidos N°. Serie 11/667.933, presentada el 16 de mayo de 2007.

65

La Solicitud de Estados Unidos N°. Serie 11/667.933 va destinada, en general, a un dispositivo intravaginal que es una malla metálica plana con forma de anillo rodeada con un anillo compuesto reforzado con fibras, proporcionándose el anillo de material compuesto para la administración controlada de al menos un agente bioactivo, estando formado el anillo por una estructura fibrosa presente en una matriz copolimérica, elastomérica
5 conforme, proporcionando la estructura fibrosa una resiliencia y rigidez apropiadas para la estabilidad bio-mecánica durante el uso, presentando de forma adicional la matriz copolimérica excipientes para modular el pH alrededor del anillo y la concentración de al menos un agente bioactivo. Más específicamente, este caso va destinado a un dispositivo intravaginal que comprende una malla metálica lisa rodeada con un anillo compuesto reforzado con fibras para la administración controlada de al menos un agente bioactivo. El anillo es una estructura fibrosa que es capaz
10 de conferir rigidez necesaria, resiliencia, y estabilidad biomecánica durante el uso a la matriz copolimérica elastomérica conforme que contiene los excipientes sólidos para modular el pH de las fracciones eluidas acuosas y la concentración del agente bioactivo o agentes liberados a partir de la misma. La malla metálica es un material textil de poliolefina poroso, soplado en masa fundida, no tejido y bioestable, tal como los preparados a partir de polietileno o polipropileno, que tiene un diámetro medio de poro menor de 100 micrómetros y preferentemente menor de 20
15 micrómetros y más preferentemente menor de 7 micrómetros y el anillo circundante está formado por un copolímero elastomérico de silicona reticulado reforzado con una banda circular de hilo de multi-filamento de elevado punto de fusión con tamaño ajustado con un polímero de bajo punto de fusión. En una situación específica, la malla metálica de tejido liso está formada por medio de soplado en masa fundida de un material textil que comprende fibras de polipropileno de microdenier y el anillo compuesto reforzado con fibras es un elastómero de silicona reticulado reforzado con una banda de multifilamento de poli(tereftalato de etileno) ajustada en tamaño con poli-ε-caprolactona
20 donde la matriz contiene gluconato ferroso o ascorbato ferroso como agente espermicida/espermotático y al menos un excipiente seleccionado entre el grupo representado por ácido ascórbico, poliglicólico que porta carboxilo, glicina, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico y ácido glicólico. Debido a su composición y diseño, el dispositivo intravaginal está concebido como un dispositivo activo desde el punto de vista biomecánico, bioquímico y farmacológico, de múltiples facetas, para garantizar la anticoncepción en seres humanos y animales. Una característica clave de dicho dispositivo, y particularmente la malla metálica lisa, es que las fibras de polipropileno de la malla están sulfonadas en superficie para repelar el esperma con carga negativa que se aproxima. Esto está asociado al hecho de que el esperma tiene una superficie con carga negativa que es repelida por la superficie con
25 porta sulfonato con carga negativa de la malla metálica. Esto y la limitada porosidad de la malla metálica, que se puede asociar a un diámetro de poro menor de 7 micrómetros, evitan la difusión del esperma a través de la malla metálica ya que el esperma tiene un diámetro de cabecera de aproximadamente 7 micrómetros. Otra característica clave de la poliolefina o más específicamente de la malla metálica lisa de polipropileno es que sus fibras pueden contener un agente o agentes antimicrobianos tales como triclosano. Obviamente, estas aplicaciones no abordan determinados aspectos del sistema de anillo intravaginal que incluyen el uso de una malla metálica con forma de
30 anillo, tricotada, con superficie activa que tiene un diámetro medio de poro mayor de 100 micrómetros - esto se encuentra más allá de una diferencia de un orden de magnitud a partir del diámetro de cabecera del esperma de aproximadamente 7 micrómetros y mayor que el diámetro de poro de la malla metálica previamente divulgado descrito como menor de 100 micrómetros.

40 El documento WO 2006/065973 A2, que reivindica prioridad del documento USSN 60/635.887, divulga un dispositivo intravaginal que comprende una malla metálica lisa con forma de anillo rodeada con un anillo compuesto reforzado con fibra. El material de anillo compuesto proporciona la administración controlada de al menos un agente bioactivo. El anillo comprende una estructura fibrosa presente en el interior de una matriz copolimérica elastomérica conforme. La estructura fibrosa del anillo proporciona la rigidez y resiliencia apropiadas para la estabilidad biomecánica durante
45 el uso. La matriz copolimérica del anillo consiste de forma adicional en excipientes sólidos para modular el pH alrededor del anillo y la concentración de al menos un agente bioactivo. La malla metálica lisa rodeada por el anillo puede estar revestida con un polímero que contiene un agente antimicrobiano.

A pesar del amplio alcance de las diferentes solicitudes de patente comentadas anteriormente, no han habido
50 aspectos específicos que traten con (1) mejorar, de forma diferente, la composición de la matriz polimérica de los anillos, divulgada con anterioridad, para adaptar su uso clínico y aumentar su significancia comercial como anillos bioactivos intravaginales, que se pueden fabricar de forma rentable sin comprometer su eficacia clínica - esto es lo más relevante para la malla metálica con forma de anillo de la Solicitud de Estados Unidos N°. 11/667.933 y su uso multifuncional para la liberación bimodal del (de los) agente(s) anticonceptivo(s) bioactivo(s) así como también uno o
55 más agente(s) bioactivo(s), seleccionado entre los conocidos por exhibir actividades biocidas, microbiocidas, antivíricas, y en particular, anti-retrovírica; (2) delimitar el sistema de anillo basado en silicona a su forma reforzada con fibras y abordar la aplicación del revestimiento novedoso cuando se usa para la liberación controlada de agentes bioactivos diferentes de los divulgados anteriormente, para exhibir actividad anticonceptiva - esto es lo más relevante para el uso del anillo intravaginal, basado en silicona, no reforzado y revestido para la liberación controlada
60 de agentes bioactivos altamente potentes seleccionados entre los conocidos por exhibir actividades biocidas, microbiocidas, antivíricas, y en particular, anti-retrovíricas; (3) usar combinaciones únicas de polímeros hidrófilos e hidrófobos para producir sistemas de anillo intravaginales con o sin el revestimiento novedoso para lograr la liberación controlada en modo individual o bimodal de agentes bioactivos seleccionados entre los conocidos por exhibir sus actividades biocidas, microbiocidas, antivíricas, y en particular, anti-retrovíricas; y (4) proporcionar
65 sistemas de administración intravaginal anti-retrovíricos para la prevención y tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) usando fármacos tradicionales así como otros fármacos que no son conocidos por

sus actividades anti-retrovíricas. La confirmación de las deficiencias de las solicitudes anteriores presentadas por la presente invención proporcionó un potente incentivo para perseguir la presente invención y abordar dichas deficiencias.

5 Sumario de la invención

La presente invención proporciona un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbiciada de multicomponente que comprende una estructura de malla metálica con forma de anillo que comprende una matriz de anillo que rodea a una malla metálica fibrosa unida al mismo y sujeta en el diámetro interior del anillo y un revestimiento polimérico que cubre la estructura de malla metálica con forma de anillo, donde cada uno de la matriz de anillo y el revestimiento polimérico comprenden al menos un sustrato polimérico de liberación de fármaco para la liberación controlada e independiente de al menos un agente anticonceptivo y al menos un agente bioactivo, y donde al menos un agente bioactivo está seleccionado entre el grupo que consiste en metronidazol, miconazol, cetoconazol, fluconazol, tobramicina, rapamicina, anfotericina, 5-fluorocitosina, ciprofloxacina, tetraciclina, doxiciclina, zidovudina, aciclovir, penciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina, zalcitabina, valaciclovir, estavudina, ritonavir, indinavir, didanosina, didesoxiadinosina, paclitaxel, mitomicina, 5-fluoracilo, leflunomida, enfuvirtide, clotrimazol, terbinafina, clorhexidina, mafenida, clindamicina, gemcitabina, eritromicina, ofloxacina, ceftriaxona y cefpodoxima, donde la matriz de anillo comprende silicona y donde la malla metálica fibrosa comprende poliéster, y donde la matriz de anillo comprende al menos un agente anticonceptivo y donde el revestimiento polimérico comprende al menos uno de dichos agentes bioactivos.

Un aspecto principal de la presente invención va destinado a un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbiciada de multicomponente que es una estructura de malla metálica con forma de anillo de una matriz de anillo que rodea a una malla metálica fibrosa unida al mismo, y mantenida en el diámetro interior del anillo y un revestimiento polimérico que cubre la estructura de malla metálica con forma de anillo, donde cada matriz de anillo y el revestimiento polimérico comprenden al menos un sustrato polimérico de liberación de fármaco para la liberación controlada e independiente de al menos un agente anticonceptivo y al menos un agente bioactivo, donde la matriz de anillo es silicona y la malla metálica es poliéster, y donde la matriz de anillo contiene al menos un agente anticonceptivo y el revestimiento polimérico contiene al menos un agente bioactivo.

Un aspecto específico de la invención trata de un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbiciada de multi-componente que comprende una estructura de malla metálica con forma de anillo que comprende una matriz de anillo que rodea una malla metálica fibrosa unida al mismo y mantenido en el diámetro interior del anillo y un revestimiento polimérico que cubre la estructura de malla metálica con forma de anillo, donde cada uno de la matriz de anillo y el revestimiento polimérico comprenden al menos un sustrato polimérico de liberación de fármaco para la liberación controlada e independiente de al menos un agente anticonceptivo y al menos un agente bioactivo, y donde la malla metálica fibrosa comprende una malla metálica tricotada absorbible que tiene un diámetro medio de poro mayor de aproximadamente 100 micrómetros, donde el anillo contiene al menos un agente espermicida/espermostático no hormonal, y donde el revestimiento polimérico comprende al menos un agente bioactivo potente seleccionado entre el grupo que consiste en metronidazol, micronazol, cetoconazol, fluconazol, tobramicina, rapamicina, anfotericina, 5-fluorocitosina, penciclovir, aciclovir, una combinación de zidovudina y lamivudina, mitomicina, 5-fluoracilo, leflunomida, enfuvirtida, gemcitabina y paclitaxel.

Un aspecto clave de la presente invención describe un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbiciada de multicomponente que comprende una estructura de malla metálica con forma de anillo que comprende una matriz de anillo rodeada por una malla metálica fibrosa unida al mismo y mantenida en el diámetro interior del anillo y un revestimiento polimérico que cubre la estructura de malla metálica con forma de anillo, donde cada uno de la matriz de anillo y el revestimiento polimérico comprenden al menos un sustrato polimérico de liberación de fármaco para la liberación controlada e independiente de al menos un agente anticonceptivo y al menos un agente bioactivo, donde la matriz de anillo contiene al menos un agente anticonceptivo y donde el revestimiento polimérico contiene al menos un agente bioactivo, y donde la matriz de anillo contiene micropartículas de gluconato ferroso, ácido ascórbico, glicina y poli(ácido glicólico) y donde el revestimiento polimérico contiene al menos un agente bioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antibacterianos, agente antifúngicos, agentes antivíricos, agentes anti-retrovíricos, agentes antineoplásicos y agentes anti-inflamatorios, Al mismo tiempo, el al menos un agente bioactivo está seleccionado entre el grupo que consiste en metronidazol, miconazol, cetoconazol, fluconazol, tobramicina, rapamicina, anfotericina, 5-fluorocitosina, ciprofloxacina, tetraciclina, cetoconazol, doxiciclina, zidovudina, aciclovir, penciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina, zalcitabina, valaciclovir, estavudina, ritonavir, indinavir, didanosina, didesoxiadinosina, clotrimazol, terbinafina, clorhexidina, mafenida, clindamicina, paclitaxel, mitomicina, 5-fluoracilo, leflunomida, enfuvirtide, gemcitabina, eritromicina, ofloxacina, ceftriaxona y cefpodoxima.

Otro aspecto clave de la presente invención describe un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbiciada de multicomponente que comprende una estructura de malla metálica con forma de anillo que comprende una matriz de anillo que rodea a una malla metálica fibrosa unida a la misma, y mantenida dentro del diámetro interior del anillo y un revestimiento polimérico que cubre la estructura de malla metálica con forma de anillo, donde cada uno de la matriz de anillo y el revestimiento polimérico comprende al

menos un sustrato polimérico de liberación de fármaco para la liberación controlada de al menos un agente anticonceptivo y al menos un agente bioactivo, donde la matriz de anillo contiene al menos un agente anticonceptivo y donde el revestimiento polimérico contiene al menos un agente bioactivo, y donde el revestimiento polimérico comprende un polímero hidrófilo que comprende un polietilén glicol, y un polímero relativamente hidrófobo que comprende un copoliéster poliaxial y absorbible.

Un aspecto especial de la invención describe un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbiciada de multicomponente que comprende una estructura de malla metálica con forma de anillo que comprende una matriz de anillo que rodea a una malla metálica fibrosa unida a la misma, y mantenida dentro del diámetro interior del anillo y un revestimiento polimérico que cubre la estructura de malla metálica con forma de anillo, donde cada uno de la matriz de anillo y el revestimiento polimérico comprende al menos un sustrato polimérico de liberación de fármaco para la liberación controlada e independiente de al menos un agente anticonceptivo y al menos un agente bioactivo. Al mismo tiempo, la matriz de anillo comprende silicona y la malla metálica fibrosa comprende un poliéster, donde la malla metálica fibrosa de poliéster se trata químicamente para crear una superficie polianiónica para repelar el esperma con carga negativa e inmovilizar los agente bioactivos catiónicos.

Otro aspecto especial de la invención trata sobre un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbiciada de multicomponente que comprende una estructura de malla metálica con forma de anillo que comprende una matriz de anillo que rodea a una malla metálica fibrosa unida a la misma, y mantenida dentro del diámetro interior del anillo y un revestimiento polimérico que cubre la estructura de malla metálica con forma de anillo, donde cada uno de la matriz de anillo y el revestimiento polimérico comprende al menos un sustrato polimérico de liberación de fármaco para la liberación controlada e independiente de al menos un agente anticonceptivo y al menos un agente bioactivo, y donde la matriz polimérica contiene al menos un agente anticonceptivo, y el revestimiento polimérico contiene al menos un agente bioactivo. Al mismo tiempo, la matriz de anillo contiene micropartículas de gluconato ferroso, ácido ascórbico, glicina y poli(ácido glicólico) y el revestimiento polimérico contiene al menos un agente bioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antivíricos, agentes anti-retrovíricos, agentes antineoplásicos, agentes anti-inflamatorios, al tiempo que el revestimiento polimérico contiene al menos un agente anti-retrovírico y al menos otro agente bioactivo, presentando el agente anti-retrovírico actividad potenciada o adicional inducida por al menos otro agente bioactivo. Además, al menos otro agente bioactivo está seleccionado entre el grupo que consiste en metronidazol, clindamicina, gentamicina, neomicina, tetraciclina, mitomicina, 5-fluoracilo, leflunomida, enfuvirtida, gemcitabina, paclitaxel, miconazol, cetoconazol, fluconazol, tobramicina, rapamicina, anfotericina, 5-fluorocitosina, clotrimazol y sal de clorhexina, y mafenida.

Un aspecto clínico importante de la presente invención describe un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbiciada de multicomponente que comprende una estructura de malla metálica con forma de anillo que comprende una matriz de anillo que rodea a una malla metálica fibrosa unida a la misma, y mantenida dentro del diámetro interior del anillo y un revestimiento polimérico que cubre la estructura de malla metálica con forma de anillo, donde cada uno de la matriz de anillo y el revestimiento polimérico comprende al menos un sustrato polimérico de liberación de fármaco para la liberación controlada e independiente de al menos un agente anticonceptivo y al menos un agente bioactivo, y donde la matriz polimérica contiene al menos un agente anticonceptivo, y el revestimiento polimérico contiene al menos un agente bioactivo. Al mismo tiempo, la matriz contiene micropartículas de gluconato ferroso, ácido ascórbico, glicina y poli(ácido glicólico) y donde el revestimiento polimérico contiene al menos un agente bioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antivíricos, agentes anti-retrovíricos, agentes antineoplásicos, agentes anti-inflamatorios, al tiempo que el revestimiento polimérico contiene al menos un agente anti-retrovírico seleccionado entre el grupo que consiste en zidovudina, lamivudina, enfuvirtida y gemcitabina, y al menos otro agente bioactivo, presentando el agente anti-retrovírico actividad potenciada o auxiliar inducida por el al menos otro agente bioactivo. Además, el al menos otro agente bioactivo está seleccionado entre el grupo que consiste en metronidazol, miconazol, cetoconazol, fluconazol, tobramicina, rapamicina, anfotericina, 5-fluorocitosina, clotrimazol, mafenida, una sal de clorhexidina, tetraciclina, neomicina, mitomicina, gemcitabina, gentamicina y clindamicina.

Un aspecto farmacéuticamente importante de la presente invención trata con un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbiciada de multicomponente que comprende una estructura de malla metálica con forma de anillo que comprende una matriz de anillo que rodea a una malla metálica fibrosa unida a la misma, y mantenida dentro del diámetro interior del anillo y un revestimiento polimérico que cubre la estructura de malla metálica con forma de anillo, donde cada uno de la matriz de anillo y el revestimiento polimérico comprende al menos un sustrato polimérico de liberación de fármaco para la liberación controlada e independiente de al menos un agente anticonceptivo y al menos un agente bioactivo, y donde el al menos otro agente bioactivo está seleccionado entre el grupo que consiste en metronidazol, miconazol, cetoconazol, fluconazol, tobramicina, rapamicina, anfotericina, 5-fluorocitosina, ciprofloxacina, tetraciclina, doxiciclina, zidovudina, aciclovir, penciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina, zalcitabina, valaciclovir, estavudina, ritonavir, indinavir, didanosina, didesoxiadinosina, paclitaxel, mitomicina, 5-fluorouracilo, leflunomida, enfuvirtida, clotrimazol, terbinafina, clorhexidina, mafenida, clindamicina, gemcitabina, eritromicina, ofloxacina, ceftriaxona y cefpodoxima.

Un aspecto tecnológicamente importante de la presente invención trata con un proceso de preparación de un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbicida de multicomponente que comprende las etapas de: formar una malla metálica fibrosa y polimérica, unir un hilo de refuerzo aproximadamente en la periferia de la malla metálica fibrosa, formar una matriz de anillo polimérica que comprende al menos un agente anticonceptivo sobre la malla metálica fibrosa reforzada, revistiendo de este modo el hilo de refuerzo y la periferia de la malla metálica, y aplicar al menos un agente bioactivo a la malla metálica con forma de anillo, donde la etapa de aplicación de al menos un agente bioactivo a la malla metálica con forma de anillo comprende sumergir la malla metálica con forma de anillo en una disolución de al menos un agente bioactivo en un disolvente orgánico capaz de hinchar la malla metálica con forma de anillo y secar la malla metálica con forma de anillo, produciendo el deshinchamiento de la misma, de forma que al menos un agente bioactivo es absorbido sobre la superficie de la malla metálica con forma de anillo. Al mismo tiempo, la malla metálica con forma de anillo tratada resultante se somete a un segundo proceso que comprende la etapa de revestir la malla metálica con forma de anillo con al menos un revestimiento polimérico que contiene al menos otro agente bioactivo.

Un aspecto tecnológicamente importante de la presente invención describe un proceso de preparación de un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbicida de multicomponente que comprende las etapas de: formar una malla metálica fibrosa y polimérica, unir un hilo de refuerzo aproximadamente en la periferia de la malla metálica fibrosa, formar una matriz de anillo polimérica que comprende al menos un agente anticonceptivo sobre la malla metálica fibrosa reforzada, revistiendo de este modo el hilo de refuerzo y la periferia de la malla metálica, y aplicar al menos un agente bioactivo a la malla metálica con forma de anillo, donde la etapa de aplicación de al menos un agente bioactivo a la malla metálica con forma de anillo comprende revestir la malla metálica con forma de anillo con un revestimiento polimérico que contiene al menos un agente bioactivo, y donde la etapa de aplicación de al menos un agente bioactivo comprende revestir por pulverización la malla metálica fibrosa con un poliéster segmentado poliaxial que contiene al menos un agente bioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antivíricos, agentes anti-retrovíricos, agentes antineoplásicos y agentes anti-inflamatorios. Adicionalmente, antes del revestimiento por pulverización de la malla metálica fibrosa, la malla metálica se pre-trata químicamente para introducir grupos carboxílicos sobre la cadena principal polimérica de la malla metálica a través de una reacción iniciada por medio de radicales libres de anhídrido maleico con el polímero de la malla metálica, seguido de hidrólisis de los grupos colgantes de anhídrido. Merece la pena destacar que la malla metálica fibrosa polimérica no tratada comprende un poliéster no absorbible que comprende poli(tereftalato de etileno) y donde se aplica un revestimiento de pulverización usando una disolución polimérica que comprende al menos un agente bioactivo.

Otro aspecto tecnológicamente importante de la invención trata con un proceso de preparación de un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbicida de multi-componente que comprende las etapas de: formar una malla metálica fibrosa polimérica, uniendo un hilo de refuerzo alrededor de la periferia de la malla metálica fibrosa, formando una matriz de anillo polimérica que comprende al menos un agente anticonceptivo sobre la malla metálica fibrosa reforzada, revistiendo de este modo al hilo de refuerzo y la periferia de la malla metálica, y aplicando al menos un agente bioactivo a la malla metálica con forma de anillo, donde la malla metálica fibrosa polimérica, que está formada a partir de un hilo de multifilamento de poli(tereftalato de etileno) se hace no porosa por medio de prensado térmico hasta obtener un película fina de poliéster que se ha formado por medio de moldeo en disolución, seguido de secado, presentando la película un espesor de no más de 25 micrómetros. Al mismo tiempo, la película se prensa térmicamente de forma directa sobre la malla metálica fibrosa a una temperatura que supera 60 °C y una presión mayor de 91,2 kg (200 libras) para formar una barrera total adherente frente al esperma. Además, la película de poliéster fina contiene al menos un agente bioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en agentes espermicidas/espermotáticos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antivíricos, agentes anti-retrovíricos, agentes antineoplásicos y agentes anti-inflamatorios.

Otro aspecto clínicamente importante de la presente invención trata con un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbicida de multi-componente, descrito en los párrafos anteriores, su uso auxiliar en la prevención y tratamiento de la inflamación de tejidos, herpes, cáncer de cuello uterino, VIH y otras enfermedades retrovíricas, víricas y enfermedades de transmisión sexual.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La presente invención trata con varios aspectos nuevos de la administración controlada intravaginal de agentes bioactivos usando diferentes formas de dispositivos de anillo. Uno de los aspectos aborda la introducción de nuevas características en el dispositivo de malla metálica con forma de anillo descrito en la Solicitud de Estados Unidos N.º Serie 11/667.933, para permitir su uso multifuncional para la liberación bimodal y multimodal de agente(s) anticonceptivo(s), así como también uno o más agente(s) bioactivo(s) seleccionado(s) entre los conocidos por exhibir actividades biocida, microbicida, anti-inflamatoria, antivírica y anti-retrovírica. Dicho uso multifuncional se logra por medio de la mejora, de forma distinta, de la composición de la matriz polimérica de los anillos sin comprometer su eficacia como dispositivos anticonceptivos y su viabilidad comercial como dispositivos viables. Además, estas nuevas características permiten un uso de base amplia de dichos anillos principalmente para la liberación controlada de agentes antibacterianos y/o antifúngicos necesarios para el tratamiento de infección vaginal, así como también el uso para la liberación controlada de uno o más agente anti-retrovíricos y se concibe para exhibir

actividad antivírica y anti-retrovírica. Se pretende que las combinaciones de agentes anti-inflamatorios particulares, en particular los de tipo no esteroideos, con los agentes bioactivos anteriormente mencionados, actúen de mediadores en la inflamación de la tejidos vaginales y circundantes con el uso de diferentes tipos de los agentes bioactivos.

5 Un nuevo aspecto especial de la invención trata con el uso de dispositivos de malla metálica con forma de anillo anticonceptivo intravaginal de multicomponente para la liberación bimodal o multimodal de agentes bioactivos para el tratamiento o prevención de una amplia gama de enfermedades que afectan a los tejidos vaginales y los tejidos urinogenitales femeninos circundantes. Entre estas enfermedades se encuentran herpes, cáncer de cuello uterino y
10 cáncer de ovarios. De los agentes bioactivos descritos como eficaces en el tratamiento de dichas enfermedades se encuentran diversas formas de fármacos anti-retrovíricos y antivíricos.

Otro aspecto especial de la presente invención trata con un nuevo enfoque en el tratamiento o prevención de la infección debida al virus de inmunodeficiencia humano (VIH). Usando el dispositivo de malla metálica con forma de
15 anillo intravaginal de multi-componente que comprende materiales poliméricos de silicona o que no son de silicona en la matriz de anillo y diseñado para liberación controlada bimodal o multi-modal de (1) agentes antivíricos y/o anti-retrovíricos tradicionales con o sin un fármaco anti-inflamatorio; (2) agentes antivíricos o retrovíricos tradicionales en combinación con uno o más agente(s) para potenciar la actividad antivírica o anti-retrovírica; (3) agentes bioactivos que no se clasifican como agentes antivíricos o anti-retrovíricos y aún se conciben por los inventores por exhibir
20 dichas actividades; y (4) uno o más combinación(es) del fármaco clasificado comentado en el punto 3 con uno o más agente(s) anti-inflamatorio(s) y en particular los que pertenecen a los de tipo no esteroideo.

Un aspecto clave de la presente invención trata específicamente con microbiocidas anti-VIH. La búsqueda de este segmento de la presente invención se justifica a la vista de los hechos o postulados de que (1) los fármacos
25 antivíricos actúan en puntos específicos dentro del ciclo de VIH y son eficaces, dichos fármacos deben actuar mediante la interferencia directa con la función enzimática vírica y eliminan la capacidad de VIH de actuar como mediador de la infección; (2) determinados agentes microbiocidas, tales como los divulgados en la presente invención, son altamente potentes y no se absorben bien a partir de la cavidad vaginal con el fin de minimizar cualesquiera problemas potenciales de resistencia al fármaco; (3) tener un dispositivo de fármaco controlado
30 intravaginal proporciona una biodisponibilidad de fármaco prolongada; (4) un dispositivo de anillo intravaginal se diseña para incluir más de un fármaco, lo cual puede favorecer el concepto de sinergia, un enfoque que se ha comprobado que resulta eficaz en la terapia de VIH; (5) el uso de un dispositivo de anillo microbiocida intravaginal reduce sustancialmente el riesgo de que las trabajadoras de sexo femeninas contraigan VIH; y (6) la actividad del péptido de 36 aminoácidos sintético enfuirtida, que inhibe la fusión de VIH de tipo 1, se potencie con un
35 microbiocida potente seleccionado entre los divulgados en la presente invención. El uso de dispositivos de malla metálica con forma de anillo intravaginal para la terapia de VIH de combinación, un aspecto clínico clave de la presente invención, es coherente con la mayoría de los descubrimientos recientes y preliminares asociados a la terapia de VIH como se comenta a continuación:

- 40 (1) Estudios epidemiológicos sugieren que la transmisión sexual de VIH resulta más probable en presencia de herpes, sífilis, y otras enfermedades de transmisión sexual (STD).
 (2) El uso coherente de condones reduce la transmisión de VIH mediante la protección frente a la exposición a semen y llagas genitales.
 (3) La transmisión de VIH requiere el contacto con los fluidos corporales que contienen células infectadas o
45 plasma.
 (4) VIH puede estar presente en cualquier fluido o exudado que contenga plasma, linfocitos, específicamente sangre, semen, secreciones vaginales o saliva.

Las siguientes ilustraciones de la presente invención se proporcionan por medio de los siguientes ejemplos.

50 **Ejemplo 1**

Preparación de un Dispositivo de Malla Metálica con Forma de Anillo Intravaginal Anticonceptivo de Multi-Componente (ejemplo de referencia)

55 Para preparar un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo se adoptaron las siguientes etapas: se mezclaron 1,433 g de ácido ascórbico, 1,917 g de gluconato ferroso (FeG), 0,796 g de glicina, 0,795 g de poli-glicolida, y 21 mg de D&C Violeta N.º 2 con 13 g de silicona de calidad biomédica de dos partes. Se inyectó esta mezcla en un molde de anillo precargado con un esqueleto absorbible fijado a una malla metálica
60 tricotada del mismo material que el esqueleto. La malla metálica y el esqueleto para refuerzo de la matriz de anillo se producen a partir de un hilo de multifilamento preparado a partir de un copolímero segmentado de 1-lactida-carbonato de trimetileno formado a partir de las consideraciones de la patente de Estados Unidos N.º. 7.192.437 y la Solicitud de Patente N.º. 11/820.849 (2000). La cavidad del molde de anillo se construyó para producir un anillo con un diámetro externo de 55 mm, un diámetro interno de 40 mm, y un espesor de 5 mm. Una vez inyectado, se colocó
65 el molde en un horno a 80 °C durante 34 horas para el curado.

Usando el proceso anteriormente mencionado, el anillo resultante pesó 5,6211 g, comprendiendo 536 mg FeG y 401 mg de ácido ascórbico.

Ejemplo 2

5 Liberación de FeG a partir de un Dispositivo de Malla Metálica con Forma de Anillo Intravaginal Anticonceptivo de Multi-Componente (ejemplo de referencia)

10 Para el estudio del perfil de liberación de FeG a partir del dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo de multi-componente producido en el Ejemplo 1, se incubó el anillo a 37 °C en 50 ml de fluido vaginal simulado (SVF). En cada periodo de tiempo sometido a ensayo, se recogió el eluyente y se añadió SVF nuevo. Se llevó a cabo un ensayo de gluconato ferroso sobre los eluyentes para determinar la cantidad de FeG liberado y los resultados se pueden apreciar en la Tabla I siguiente.

15 Tabla I. Liberación de Gluconato Ferroso a partir del Dispositivo de Malla Metálica con Forma de Anillo Intravaginal Anticonceptivo.

Día	Liberación de Gluconato Ferroso (mg)
1	14,21
3	9,47
6	10,09
8	9,87
10	14,83
13	25,96
15	17,78
17	19,30
20	26,40
22	16,39
24	15,99
27	20,21
29	12,27
31	11,29
35	17,23
TOTAL	241,29

Ejemplo 3

20 Preparación de un Poliéster Segmentado Poliaxial de Peso Molecular Bajo (ejemplo de referencia)

Se preparó un poliéster de bajo peso molecular que consistía en un copolímero poliaxial por medio de copolimerización de los siguientes monómeros: L-lactida, ε-caprolactona, carbonato de trimetileno (TMC) y glicolida usando un protocolo similar al descrito en la patente de Estados Unidos N°. 6.794.485. El polímero resultante exhibió un peso molecular de aproximadamente 150 kDa y una temperatura de fusión de aproximadamente 104 °C.

Ejemplo 4

30 Preparación de un Dispositivo de Malla Metálica con Forma de Anillo Intravaginal Anticonceptivo de Multicomponente cargado con Metronidazol (Anillo Microbicida I)

Se preparó un dispositivo de malla metálica intravaginal anticonceptivo de multicomponente como en el Ejemplo 1. Para preparar un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal cargado con metronidazol se siguieron las siguientes etapas. Se colocó metronidazol, 400 mg, en un vaso de precipitados con 20 ml de acetona y se disolvió mediante agitación. Una vez que se hubo disuelto el metronidazol, se añadió un gramo de poliéster poliaxial de bajo peso molecular (como en el Ejemplo 3) y se agitó para disolver. A continuación, se sumergió el dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo anterior en esta disolución durante aproximadamente cinco segundos, después de lo cual se colocó el anillo en un trozo de papel desprendible. Se retiró la acetona por medio de evaporación a 25 °C bajo una campana de gases seguido de presión reducida.

40 Usando el proceso anteriormente mencionado, el anillo revestido resultante aumentó 43,6 mg, comprendiendo 12,4 mg de metronidazol y 31,2 mg de poliéster poliaxial de bajo peso molecular.

Ejemplo 5

45 Inhibición Bacteriana de Dispositivo de Malla Metálica con Forma de Anillo Intravaginal Anticonceptivo de Multi-Componente (Anillo Microbicida I)

5 Para estudiar la inhibición de *V. parvula* (bacteria anaeróbica diana), se incubó el anillo del Ejemplo 4 en caldo de cultivo de clostridial que se había inoculado con *V. parvula*. Se llevó a cabo el ensayo a 37 °C en un entorno anaerobio. Tras la incubación (16-18 horas), se leyeron las densidades ópticas en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 600 nm y se añadió caldo de cultivo recién inoculado al anillo. Se determinó el porcentaje de inhibición del anillo mediante comparación de la densidad óptica del caldo de cultivo del anillo con la densidad óptica del tubo de control. Se observó la inhibición bacteriana durante un período de cinco días y se resumen los datos pertinentes en la Tabla II.

10 Tabla II. Porcentaje de Inhibición de *V. Parvula* por medio del Dispositivo de Malla Metálica con Forma de Anillo Anticonceptivo Microbicida.

Día	Porcentaje de Inhibición
1	63,4
2	39,9
3	62,3
4	10,1
5	6,6
* Un micro-organismo modelo para el estudio de la inhibición bacteriana	

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbicida de multi-componente que comprende una estructura de malla metálica con forma de anillo que comprende una matriz de anillo que rodea una malla metálica fibrosa unida a la misma y mantenida en el diámetro interior del anillo y un revestimiento polimérico que cubre la estructura de malla metálica con forma de anillo, donde cada uno de la matriz de anillo y el revestimiento polimérico comprenden al menos un sustrato polimérico de liberación de fármaco para la liberación controlada independiente de al menos un agente anticonceptivo y al menos un agente bioactivo, y donde al menos un agente bioactivo está seleccionado entre el grupo que consiste en metronidazol, miconazol, cetoconazol, fluconazol, tobramicina, rapamicina, anfotericina, 5-fluorocitosina, ciprofloxacina, tetraciclina, doxiciclina, zidovudina, aciclovir, penciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina, zalcitabina, valaciclovir, estavudina, ritonavir, indinavir, didanosina, didesoxiadinosina, paclitaxel, mitomicina, 5-fluoracilo, leflunomida, enfuvirtide, clotrimazol, terbinafina, clorhexidina, mafenida, clindamicina, gemcitabina, eritromicina, ofloxacina, ceftriaxona y cefpodoxima, donde la matriz de anillo comprende silicona y donde la malla metálica fibrosa comprende poliéster, y donde la matriz de anillo comprende al menos un agente anticonceptivo y donde el revestimiento polimérico contiene al menos uno de dichos agentes bioactivos.
2. El dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbicida de multi-componente de la reivindicación 1, donde la malla metálica fibrosa comprende una malla metálica tricotada absorbible que tiene un diámetro medio de poro mayor de aproximadamente 100 micrómetros, donde el anillo contiene al menos un agente espermicida/espermostático no hormonal, y donde el revestimiento polimérico comprende al menos un potente agente bioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en metronidazol, miconazol, cetoconazol, fluconazol, tobramicina, rapamicina, anfotericina, 5-fluorocitosina, penciclovir, aciclovir, una combinación de zidovudina y lamivudina, mitomicina, 5-fluoracilo, leflunomida, enfuvirtida, gemcitabina y paclitaxel.
3. El dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbicida de multi-componente de la reivindicación 1, donde la matriz de anillo contiene micropartículas de gluconato ferroso, ácido ascórbico, glicina y poli(ácido glicólico) y donde el revestimiento polimérico contiene al menos uno de dichos agentes bioactivos seleccionados entre el grupo que consiste en agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antivíricos, agentes anti-retrovíricos, agentes antineoplásicos y agentes anti-inflamatorios.
4. El dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbicida de multi-componente de la reivindicación 3, donde el al menos un agente bioactivo está seleccionado entre el grupo que consiste en metronidazol, miconazol, cetoconazol, fluconazol, tobramicina, rapamicina, anfotericina, 5-fluorocitosina, ciprofloxacina, tetraciclina, doxiciclina, zidovudina, aciclovir, penciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina, zalcitabina, valaciclovir, estavudina, ritonavir, indinavir, didanosina, didesoxiadinosina, clotrimazol, terbinafina, clorhexidina, mafenida, clindamicina, paclitaxel, mitomicina, 5-fluorouracilo, leflunomida, enfuvirtida, gemcitabina, eritromicina, ofloxacina, ceftriaxona y cefpodoxima.
5. El dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbicida de multi-componente de la reivindicación 1, donde el revestimiento polimérico comprende un polímero hidrófilo que comprende polietilenglicol, y un polímero hidrófobo que comprende un copoliéster poliaxial absorbible.
6. El dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbicida de multi-componente de la reivindicación 1, donde la malla metálica fibrosa se trata químicamente para crear una superficie polianiónica para repeler el esperma con carga negativa e inmovilizar los agentes bioactivos catiónicos.
7. El dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbicida de multi-componente de la reivindicación 3, donde el revestimiento polimérico contiene al menos un agente anti-retrovírico y al menos otro agente bioactivo, presentando el agente anti-retrovírico una actividad auxiliar o potenciada inducida por medio el al menos otro agente bioactivo.
8. El dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbicida de multi-componente de la reivindicación 7, donde el al menos otro agente bioactivo está seleccionado entre el grupo que consiste en metronidazol, clindamicina, gentamicina, neomicina, tetraciclina, mitomicina, 5-fluoracilo, leflunomida, enfuvirtida, gemcitabina, paclitaxel, miconazol, cetoconazol, fluconazol, tobramicina, rapamicina, anfotericina, 5-fluorocitosina, clotrimazol, una sal de clorhexina, y mafenida.
9. El dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbicida de multi-componente de la reivindicación 3, donde el revestimiento polimérico contiene al menos un agente anti-retrovírico seleccionado entre el grupo que consiste en zidovudina, lamivudina, enfuvirtida y gemcitabina, y al menos otro agente bioactivo, presentando el agente anti-retrovírico actividad potenciada o auxiliar inducida por el al menos otro agente bioactivo.
10. El dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbicida de multi-componente de la reivindicación 9, donde el al menos otro agente bioactivo está seleccionado entre el grupo que consiste en metroconazol, miconazol, cetoconazol, fluconazol, tobramicina, rapamicina, anfotericina, 5-fluorocitosina, clotrimazol,

mafenida, una sal de clorhexidina, tetraciclina, neomicina, mitomicina, gemcitabina, gentamicina y clindamicina.

11. El dispositivo de malla metálica con forma de anillo intravaginal anticonceptivo microbicida de multi-componente de la reivindicación 1, para el uso conjunto en la prevención y o tratamiento de inflamación tisular, herpes, cáncer de
5 cuello uterino, VIH y otras enfermedades retrovíricas, víricas y enfermedades de transmisión sexual.