

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 635**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02 (2006.01)

A61F 6/14 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2013 PCT/FI2013/050068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013 WO13110856**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2013 E 13702817 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2806893**

54 Título: **Un sistema para el suministro de un fármaco**

30 Prioridad:

23.01.2012 FI 20125069

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

28.11.2018

73 Titular/es:

**BAYER OY (100.0%)
Pansiontie 47
20210 Turku, FI**

72 Inventor/es:

**LYYTIKÄINEN, HEIKKI y
JUKARAINEN, HARRI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 691 635 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

Un sistema para el suministro de un fármaco

5 La presente invención provee un novedoso sistema de suministro de un fármaco para la liberación controlada de sustancias terapéuticamente activas, a una tasa de liberación predeterminada y esencialmente constante, durante un período prolongado. El sistema de suministro comprende: al menos un núcleo, el cual comprende dicha o dichas sustancias terapéuticamente activas; al menos una membrana que envuelve al núcleo y una capa intermedia de un material sustancialmente inerte, donde la capa intermedia se aplica entre el núcleo y la membrana o entre dos capas de la membrana.

Antecedentes de la invención

10 En la bibliografía se han presentado varios tipos de sistemas poliméricos de liberación controlada y una amplia gama de aplicaciones de los mismos. En la mayoría de los sistemas, el mecanismo que controla la tasa de liberación se basa en la difusión, en la reacción química o en la activación del solvente.

Los sistemas controlados por difusión normalmente pueden dividirse en dispositivos con depósito, con matriz e híbridos.

15 Los dispositivos con depósito para el suministro de un fármaco poseen una membrana polimérica que envuelve al principio activo. El principio activo puede hallarse en estado sólido o líquido, y la membrana puede ser microporosa o no porosa. Al activarse, la sustancia activa se difunde a través de la membrana a una velocidad controlable. Siempre y cuando el núcleo del fármaco pueda mantenerse en un estado en suspensión o sólido saturado, la tasa de liberación del fármaco será constante en función del tiempo, hasta el agotamiento del excedente de la sustancia activa.

20 El estado saturado sería difícil de mantener en el caso de aquellos fármacos que tienen una baja solubilidad en los fluidos. Además, pese a que se cumplirían los requisitos de mantener una liberación constante, dicha liberación por lo general dejaría de ser constante en los períodos inicial y final. Al colocarse en el medio de liberación, al sistema le lleva cierto tiempo alcanzar el estado estable, por lo que se observa una liberación tardía o bien, una liberación inicial explosiva. Si la membrana no contiene moléculas del fármaco en el momento de la colocación, se necesitará un período de inducción para saturar la membrana. Es común observar una liberación explosiva en los sistemas con depósitos que se almacenan durante un cierto tiempo antes de su utilización. Durante el almacenamiento, el agente satura la membrana completa. Al colocarse en el medio de liberación, el agente que se ha difundido hacia la superficie de la membrana se libera de inmediato, provocando el efecto explosivo. Además, la rápida descarga de la dosis a raíz de defectos menores en el recubrimiento puede conducir a una liberación explosiva incluso antes de la administración al paciente.

Hacia el final del período de liberación, la concentración del fármaco disuelto en el núcleo se reduce por debajo del punto de saturación y, como resultado de ello, la tasa de liberación disminuye.

35 En el sistema con matriz, el fármaco se disuelve o dispersa en una matriz polimérica. A menudo, la tasa de liberación es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo transcurrido. El comportamiento de liberación de estos sistemas depende de las propiedades físicas del fármaco, de la carga de la droga, del tamaño de partícula, de la solubilidad del fármaco en el polímero y de la difusividad en la matriz polimérica. Además, la forma del dispositivo, el área superficial y la longitud de trayectoria de difusión también son parámetros importantes. Con estos sistemas, la tasa de liberación se reduce con el tiempo, como resultado de que la longitud de trayectoria se incrementa para que los solutos del fármaco se difundan desde el centro del dispositivo hacia la superficie. Un método propuesto para mejorar la coherencia de la liberación reside en usar sistemas con distribuciones desparejas del fármaco en un principio, con mayores concentraciones de carga hacia el centro del dispositivo (Lee, Polímero 25 (1984), pp. 973-978).

45 En un sistema híbrido, otro tipo de dispositivo con matriz, la sustancia activa se dispersa en forma homogénea en la matriz polimérica, la cual está cubierta por una membrana que limita la velocidad. La liberación de la droga se controla tanto por la membrana del polímero como por la matriz. El fármaco se disuelve primero en el polímero del núcleo; el fármaco disuelto se desplaza por difusión hacia la superficie interna de la membrana, se disuelve en ella, se difunde a través de la membrana hacia la superficie exterior de la misma y, por último, se disocia en los medios circundantes. Con este sistema, si bien es posible ajustar con precisión la tasa de liberación, puede producirse un estallido inicial y también es factible que hacia el final del período de liberación, la tasa de liberación normalmente se reduzca.

50 Pese a que la liberación explosiva puede ser el mecanismo óptimo de suministro en muy contadas instancias, a menudo es un fenómeno problemático porque es impredecible y porque, aun cuando se busque dicha liberación explosiva, la cantidad de la misma no se puede controlar de un modo significativo. Las altas tasas de liberación pueden conllevar a concentraciones del fármaco cercanas o superiores al nivel tóxico *in vivo*. Todo fármaco que se libere durante la etapa explosiva también puede metabolizarse y excretarse sin utilizarse de un modo efectivo. Aunque no se haga daño alguno durante la liberación explosiva, esta cantidad del fármaco se desperdicia

esencialmente, y la utilización ineficaz del fármaco puede tener efectos terapéuticos y económicos.

Se han descrito métodos para evitar o minimizar el efecto de liberación explosiva en un amplio rango de sistemas poliméricos/farmacológicos, los cuales incluyen, por ejemplo, la extracción superficial del principio activo antes de la utilización *in vivo*, utilizando microesferas de doble pared con capas fabricadas en diferentes polímeros inertes o erosionables, y modificando las superficies de la matriz cargada con el fármaco, mediante una capa externa del recubrimiento polimérico [véase, por ejemplo, Xiao Huang y Christopher S Brazel, *Journal of Controlled Release*, 73, (2-3), 2001, 121-136]. Lamentablemente, muchos de los métodos implican llevar a cabo costosos pasos adicionales, que no necesariamente son adecuados para los productos farmacéuticos y que, en cualquier caso, dan como resultado porcentajes más bajos de carga del fármaco o la introducción de materiales adicionales.

La forma tradicional de ajustar la tasa de liberación de una sustancia farmacológica en un sistema de suministro polimérico ha consistido en cambiar diferentes parámetros, tales como: el área del dispositivo; el espesor de la membrana; la carga del fármaco en el núcleo; el núcleo y el material de la membrana; el taponamiento terminal del dispositivo o la incorporación de cargas de relleno en la composición polimérica de la membrana. Al aumentar la densidad de cargas de relleno, se incrementan el impedimento estérico o la trayectoria de difusión para reducir la liberación de la sustancia activa. Para que un sistema de suministro sea ideal, la tasa de liberación predeterminada también debe permanecer tan constante como sea posible durante toda la vida útil del dispositivo. Esto sería importante para mantener las dosis diarias del fármaco en una ventana terapéuticamente efectiva durante un lapso suficiente, y de todas maneras reducir la cantidad total de fármaco administrado al paciente. También permitiría una carga razonablemente baja del fármaco en el dispositivo, para que el descarte del mismo después del período de tratamiento cause menos dificultades y satisfaga los requisitos ambientales.

El documento US 5.660.848 desvela un dispositivo de suministro de un fármaco implantable que comprende un núcleo matriz, una capa externa, y una capa intermedia entre el núcleo y la capa externa. La capa intermedia se fabrica de material polimérico poroso, con preferencia celulosa o celulosa regenerada. El documento WO 03/017971 desvela una realización en la que un sistema de suministro de un fármaco comprende un núcleo y dos capas de membrana elastomérica de diferentes espesores para controlar la tasa de liberación de principios activos. La membrana elastomérica es con preferencia un elastómero basado en siloxano, tal como poli(dimetil-siloxano) (PDMS) o poli(etileno óxido)-PDMS. En el documento US 2005/0214251, se desvelan fórmulas de fármacos para administración sublingual y subcutánea de insulina. En una realización la fórmula puede ser en forma de una película que comprende una capa inferior y una capa superior que rodean una capa central que contiene el principio activo.

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención consiste en proporcionar un sistema novedoso para el suministro de un fármaco para la liberación controlada de al menos una sustancia terapéuticamente activa, a una tasa de liberación predeterminada, esencialmente constante durante un período prolongado. El sistema de suministro comprende al menos un núcleo, el cual comprende una o más sustancias terapéuticamente activas y al menos una membrana que envuelve al núcleo, caracterizado porque el sistema comprende además una capa intermedia de un material sustancialmente inerte que no está covalentemente unido al material del núcleo o la/s membrana/s y en el que el material sustancialmente inerte se selecciona del grupo que consiste en sílice, sílices ahumados y precipitados y talco y en el que el sistema de suministro de fármaco es un sistema de suministro vaginal, un implante, un sistema de suministro intrauterino, un sistema de suministro intracervical, un protector helicoidal o un espiral. Con preferencia dicha capa intermedia comprende un material en partículas, partículas, gránulos, cristales, microcristales o cristales a escala nanométrica o polvo en una forma sólida, suspendida o en gel.

Otro objeto de la invención reside en proveer un sistema para el suministro de un fármaco que carezca de liberación explosiva inicial o que en caso de presentarla, la exhiba en un nivel muy mínimo.

Breve descripción de las figuras

La invención se ilustra en mayor detalle mediante los siguientes ejemplos, que describen diversas construcciones del sistema para el suministro de un fármaco de acuerdo con la invención.

La figura 1 es una vista esquemática de un sistema de suministro que comprende un núcleo 1, el cual comprende un principio terapéuticamente activo, una membrana 2 y una capa intermedia 3, que comprende partículas inertes y que se aplica entre la superficie externa del núcleo 1 y la superficie interna de una capa de la membrana.

La figura 2 ilustra un ejemplo de las tasas de liberación. El primer perfil de liberación se ha inferido para un núcleo de la técnica anterior envuelto por una membrana (rombos); el segundo perfil de liberación, para un núcleo cuya superficie se ha cubierto mediante un aceite de silicio (cuadrados), y el tercer perfil de liberación, para un núcleo cubierto por partículas de sílice y luego envuelto en una membrana (círculos). Las muestras se han fabricado por extrusión para recubrimiento y los extremos de las muestras se han sellado.

La figura 3 ilustra otro ejemplo de las tasas de liberación. El primer perfil de liberación se ha inferido para un núcleo de la técnica anterior recubierto por una membrana (rombos); el segundo perfil de liberación, para un

núcleo cuya superficie se ha cubierto con partículas de sílice (cuadrados), y el tercer perfil de liberación para un núcleo cubierto por partículas de sílice y luego envuelto por una membrana (círculos). Las muestras se han fabricado por extrusión para recubrimiento y los extremos de las muestras se han sellado.

La figura 4 ilustra otro ejemplo de las tasas de liberación. El primer perfil de liberación se ha inferido para un núcleo de la técnica anterior, que comprende levonorgestrel y que está envuelto por una membrana (círculos) , y el segundo perfil de liberación, para un núcleo que comprende levonorgestrel, en el cual la superficie del núcleo se ha recubierto mediante partículas de talco, y donde todo el sistema está envuelto en una membrana (cuadrados) . Las muestras se han fabricado por extrusión para recubrimiento y los extremos de las muestras se han sellado. El perfil de liberación se ha calculado a partir de los datos de la prueba de liberación acelerada de levonorgestrel a 60 °C y corresponde a la tasa de liberación de 5 años.

Descripción detallada de la invención

Las ventajas de la invención se obtienen mediante el sistema de suministro de un fármaco, que comprende: al menos un núcleo, el cual comprende una o más sustancias terapéuticamente activas; al menos una membrana que envuelve al núcleo, y una capa intermedia de un material sustancialmente inerte aplicado entre el núcleo y la membrana o entre dos capas de la membrana. La capa intermedia puede comprender cualquier material inerte que sea capaz de prevenir el contacto directo entre el núcleo y la membrana o entre dos membranas, pero que no esté covalentemente unido a ninguno de ellos. Con preferencia, dicha capa intermedia comprende un material en partículas, partículas, gránulos, cristales, microcristales o cristales a escala nanométrica o polvo en una forma sólida, suspendida o en gel.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, el sistema para el suministro de un fármaco consiste en: un núcleo que comprende al menos una sustancia terapéuticamente activa; una capa intermedia aplicada sobre la superficie del núcleo y una membrana que envuelve al núcleo y la capa intermedia.

De acuerdo con otra forma de realización de la invención, el sistema para el suministro de un fármaco consiste en al menos en dos núcleos, comprendiendo al menos uno de ellos una sustancia terapéuticamente activa; una capa intermedia aplicada por lo menos sobre la superficie del o de los núcleos que comprenden la sustancia activa, y una membrana que envuelve a los núcleos y a la o las capas intermedias.

De acuerdo con otra forma de realización de la invención, el sistema para el suministro de un fármaco consiste en: un núcleo que comprende al menos una sustancia terapéuticamente activa; una membrana que envuelve al núcleo; una membrana externa que envuelve al sistema de núcleo-membrana y una capa intermedia aplicada entre dicha membrana y la membrana externa. El sistema puede adoptar una amplia gama de figuras y formas para administrar el principio terapéuticamente activo, a una velocidad controlada, hacia diferentes zonas del cuerpo. El sistema de suministro tiene forma de un implante, un sistema intrauterino (IUS, *intrauterine system*), un dispositivo intracervical (ICD, *intracervical device*), un anillo vaginal, un protector helicoidal o un espiral.

De acuerdo con la presente invención, la capa intermedia comprende un material inerte adecuado, aplicado entre la superficie externa del núcleo y la superficie interna de la membrana o, cuando haya dos o más membranas, entre dos capas de la membrana. El término "inerte" o la frase "sustancialmente inerte" significan que hay un material que no está covalentemente unido al núcleo o al material de la membrana y no es una membrana del polímero. La capa intermedia evita o al menos disminuye el contacto directo entre el núcleo o los núcleos y la o las membranas y crea una capa de difusión adicional, formándose dos interfaces entre el o los núcleos y la membrana, o entre las dos membranas. La difusión no tendrá lugar hasta que la capa intermedia se moje —por ejemplo, cuando un fluido externo del organismo se absorba a través de la o las membranas en el órgano diana. Por este motivo, la sustancia farmacológica no puede migrar desde el núcleo hacia la o las capas de la membrana durante el almacenamiento. Esto elimina o disminuye la liberación explosiva inicial y, asimismo, contribuye a ajustar la tasa de liberación de la sustancia terapéuticamente activa.

Todo material inerte o combinación de materiales farmacológicamente aceptables que comprenda un material en partículas, partículas, gránulos, cristales, microcristales o cristales a escala nanométrica o polvo en una forma sólida, suspendida o en gel puede usarse como material de la capa intermedia en el sistema para el suministro de un fármaco de acuerdo con la presente invención. El material inerte ejemplar que puede usarse en la práctica como capa intermedia incluye, sin limitación: sales inorgánicas, por ejemplo, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, carbonato de sodio, carbonato de calcio y sulfato de bario; sales orgánicas, tales como lactato de sodio y otros compuestos orgánicos, tales como sacáridos, por ejemplo monosacáridos o polisacáridos, tales como almidón, metilcelulosa, croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, dextrina, lactosa, sucrosa, fructosa, trehalosa, alcoholes de azúcar, polioles y azúcares cristalinos, manitol, sorbitol, xilitol, carboximetilcelulosa y sales de los mismos; sacáridos no orgánicos, por ejemplo povidona, polímeros, sílice y sílices ahumadas y precipitadas de elevada área superficial, talco, baritas, litopón; óxidos de metal, óxidos tales como óxido de zinc, óxido de hierro, óxido de aluminio y dióxido de titanio; arcillas, tales como caolín, cuarzo triturado, tierras diatomáceas, polialquilenglicol y similares. Con preferencia, el material no se dilata o solo se expande levemente en los fluidos biológicos.

El núcleo del sistema de suministro consiste básicamente en una composición polimérica, es decir, el núcleo es una matriz polimérica en la cual la sustancia o las sustancias terapéuticamente activas están disueltas o dispersas. La composición polimérica del núcleo es permeable a la sustancia terapéuticamente activa. Dependiendo del sistema de suministro, el o los núcleos pueden ser sólidos o huecos. Los núcleos huecos pueden ensamblarse fácilmente, por ejemplo, en el cuerpo de un sistema intrauterino. Por otro lado, al usar núcleos huecos, una cavidad continua formada dentro de un anillo vaginal reduce el peso total del dispositivo e influye de un modo positivo sobre la elasticidad, flexibilidad y suavidad del anillo, todo lo cual puede conferir más confort al usuario. Los núcleos pueden comprender también una pieza de sostén que consiste en un material inerte, por ejemplo, una varilla polimérica o un alambre de metal, para modificar la elasticidad o flexibilidad del núcleo. El sistema de suministro de la presente invención también se puede aplicar, por ejemplo, sobre la superficie de un dispositivo médico, tal como un *stent* o un catéter.

De acuerdo con la forma de realización en la cual el sistema de suministro consiste en dos o más núcleos, dichos núcleos, con preferencia, se ubican uno cerca del otro. La longitud de los compartimientos puede ser igual o diferente. Los núcleos pueden estar separados entre sí o no mediante una membrana de separación o mediante un núcleo de placebo inerte.

La membrana comprende una composición polimérica que es permeable a la sustancia terapéuticamente activa, pero con preferencia, menos permeable que la composición polimérica del núcleo. Pese a que la membrana puede cubrir solamente una parte del sistema de suministro, ventajosamente envuelve todo el sistema de suministro. El grosor de la membrana depende de los materiales y principios activos usados, así como también, de los perfiles de liberación deseados, aunque por lo general el espesor es menor que el grosor de la pieza del núcleo.

La membrana puede consistir en más de una capa, en cuyo caso, cada capa tiene un cierto espesor, y el espesor de las capas puede ser el mismo o diferente. La combinación de las diferentes capas de la membrana, ya sea por su diseño, espesor o por su material o ambas cosas, confiere otra oportunidad de controlar las tasas de liberación de los principios activos.

Las composiciones poliméricas del núcleo, la membrana y la posible membrana de separación o el compartimiento de placebo inerte, pueden ser iguales o diferentes y pueden representar un solo polímero, una mezcla de polímeros o la composición polimérica puede estar constituida por polímeros que se mezclan entre sí.

En principio, es posible usar cualquier polímero, ya sea biodegradable o no biodegradable, siempre y cuando sea biocompatible. Los polisiloxanos, en particular los poli(dimetil-siloxanos) (PDMS) y los poli(dimetil-siloxanos) son altamente adecuados para usar como una membrana o material para el núcleo. Otros ejemplos de materiales adecuados incluyen, entre otras cosas, copolímeros de dimetilsiloxanos y metilvinilsiloxanos, copolímeros de etileno/acetato de vinilo (EVA, *ethylene vinyl acetate*), polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, polímeros de ácido acrílico, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, politetrafluoroetileno (PTFE), poliuretanos, poliuretanos termoplásticos, elastómeros de poliuretano, polibutadieno, poliisopreno, poli(metacrilato), polimetilmetacrilato, copolímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno, copolímeros de estireno-isobutileno-estireno, poli(hidroxietil-metacrilato) (pHEMA), cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, poliéteres, poliacrilonitrilos, polietilen-glicoles, polimetilpenteno, polibutadieno, polihidroxi-alcanoatos, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), polianhídridos, poliortoésteres, polímeros hidrofílicos, tales como los hidrogeles hidrofílicos, alcohol polivinílico entrecruzado, caucho de neopreno, caucho de butilo, organopolisiloxanos terminados con hidroxilo del tipo que se vulcanizan a temperatura ambiente, que se endurecen formando elastómeros a temperatura ambiente después de agregar agentes de entrecruzamiento en presencia de catalizadores de curado, composiciones de dimetilpolisiloxano de uno o dos componentes curados por hidrosililación a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, así como también, mezclas de los mismos.

La integridad estructural del material, en especial la de la membrana, puede mejorarse mediante el agregado de cargas, tales como sílice o tierras diatomáceas. Los polímeros también se pueden mezclar con otros aditivos, por ejemplo, para ajustar sus propiedades hidrofílicas o hidrofóbicas, teniendo en cuenta al mismo tiempo que todos los aditivos necesitan ser biocompatibles e inocuos para el paciente.

El núcleo o la membrana pueden comprender un material adicional para ajustar aún más la tasa de liberación de una o varias sustancias terapéuticas. También es posible agregar sustancias auxiliares —por ejemplo, tensioactivos, agentes antiespumantes, solubilizantes o retardantes de la absorción o una mezcla de dos o más sustancias cualesquiera de dichas sustancias, para impartir las propiedades físicas deseadas al cuerpo del sistema de suministro. Además, pueden incorporarse aditivos tales como pigmentos, agentes para conferir brillo, agentes matificantes, colorantes, mica o equivalentes al cuerpo del sistema de suministro o a la membrana o a ambos, para brindar al sistema de suministro el aspecto visual deseado.

La cantidad del principio terapéuticamente activo incorporada en el sistema de suministro varía según el principio terapéuticamente activo en particular, el uso que vaya a darse a la sustancia, la tasa de liberación prevista y el periodo durante el cual se prevé utilizar el sistema para un tratamiento. Dado que es posible formular varios dispositivos con diversos tamaños para administrar las dosis, no existe un límite superior crítico sobre la cantidad del principio terapéuticamente activo incorporado en el dispositivo.

El límite inferior depende de la actividad del principio terapéuticamente activo y del periodo de liberación previsto. Una persona idónea en la técnica podrá determinar fácilmente la cantidad de principio terapéuticamente activo necesario para cada aplicación específica del sistema de suministro.

5 Con preferencia, la cantidad de un principio terapéuticamente activo en el sistema de suministro varía entre casi cero y 60 % en peso, cuando se mezcla en el polímero, variando la cantidad preferida entre 10 y 40 % en peso del peso del sistema de suministro. Otros rangos posibles de la cantidad de principio terapéuticamente activo son: 0,5-60 % en peso; 5-55 % en peso; 10-45 % en peso; 25-60 % en peso; 40-50 % en peso y 15-35 % en peso. Dado que la tasa de liberación es relativamente constante durante todo el tiempo de utilización, una menor cantidad del fármaco a menudo bastará para lograr el periodo de administración necesario, en comparación con los sistemas de suministro tradicionales, en los que el fármaco load se consume en parte mediante la liberación explosiva inicial.

10 La dosificación diaria de las sustancias terapéuticamente activas para una afección específica a tratar y para una sustancia definida puede alcanzarse con el sistema de suministro de acuerdo con la invención, en particular, variando la composición polimérica del núcleo o de la membrana o ambos y variando el material de la capa intermedia, la cantidad y/o las propiedades de la capa, por ejemplo, el espesor, el tamaño y la forma de cristal de las partículas etc. Para lograr un rendimiento óptimo, el tamaño de partícula es inferior a los 300 micrones; con preferencia, varía de 5 a 250 micrones o entre 20 y 200 micrones. Además, otros parámetros tales como el tamaño y la forma del dispositivo y la carga del fármaco influyen en la dosis diaria liberada desde dicho dispositivo. Se requerirá cierta experimentación, aunque no indebida, para hallar los parámetros más apropiados para cada combinación.

20 Dependiendo del tipo y del uso del dispositivo, la vida útil práctica y prevista del dispositivo varía desde una semana hasta varios años, por ejemplo, desde un año hasta 7 años; con preferencia, de 1 año a 5 años, o desde una semana hasta 12 meses, con preferencia, desde una semana hasta 6 meses y, con mayor preferencia, desde 21 días hasta 3 meses.

25 El sistema para el suministro de un fármaco de acuerdo con esta invención puede fabricarse mediante cualquier técnica conocida en este campo. El principio terapéuticamente activo puede mezclarse dentro del material del núcleo, procesarse hasta que adquiera la forma deseada por moldeo, moldeo por inyección, moldeo por rotación/inyección, colada, extrusión, tales como coextrusión, extrusión para recubrimiento, extrusión secuencial y/o extrusión de mezclas u otros métodos apropiados.

30 La capa intermedia puede producirse envolviendo, recubriendo, espolvoreando o alisando la superficie del núcleo o la membrana con el material inerte. Por ejemplo, los gránulos, las partículas, los cristales, los microcristales, el polvo o la suspensión de un material inerte pueden adherirse sobre la superficie pegajosa o gomosa del núcleo, o el núcleo o una parte del mismo pueden rociarse con el material o con una suspensión de dicho material en un solvente adecuado; o el núcleo puede sumergirse en tal suspensión; o la superficie del núcleo puede mojarse con un líquido apropiado, por ejemplo, un solvente o aceite de silicona y cuando el núcleo se sumerge en el material inerte, dejando finalmente que el solvente, si lo hay, se evapore. El material sólido inerte puede mezclarse o suspenderse en un material portador conocido en la técnica, por ejemplo, aceite de silicona o una grasa dura o cualquier material de encapsulamiento, que después se aplica sobre la superficie del núcleo.

35 La capa de la membrana puede aplicarse sobre el núcleo y sobre la capa intermedia de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, por estiramiento mecánico o expansión de una membrana prefabricada con forma de tubo, usando un gas presurizado —como el aire— o por dilatación en un solvente adecuado —como ciclohexano, diglima, propanol, isopropanol o una mezcla de solventes o— con preferencia, por extrusión, moldeo, pulverización o inmersión. Los extremos del sistema para el suministro de un fármaco pueden combinarse por métodos conocidos para producir un dispositivo de suministro vaginal. Cuando el sistema de suministro debe estar en forma de una varilla o de una cápsula farmacológica —por ejemplo, un implante o un sistema intrauterino— los extremos de la varilla del núcleo-membrana pueden sellarse durante el proceso de extrusión o usando un adhesivo.

Parte experimental

La capacidad de controlar y ajustar precisamente la tasa de liberación y controlar el efecto de liberación explosiva inicial se demostró con los implantes de levonorgestrel. Se fabricaron un núcleo que comprendía una capa intermedia y un núcleo que comprendía una capa intermedia y una membrana, para luego compararse los resultados con un correspondiente núcleo con membrana, pero careciente de toda capa intermedia. Las muestras se fabricaron por extrusión para recubrimiento y los extremos de las muestras se sellaron.

50 El contenido del principio terapéuticamente activo en el núcleo era del 50 % en peso (porcentaje en peso), y el agente se combinó en el elastómero, utilizando una mezcladora, antes de la extrusión.

55 El diámetro de los núcleos usados en los experimentos era de 2,0 mm y la longitud, de 20 mm. El espesor de la membrana era de 0,3 mm.

Los resultados se presentan en las figuras 2 y 3 para la tasa de liberación diaria *in vitro*, que se representa en el eje y, en tanto que los días se representan en el eje x, donde los rombos representan los resultados para un núcleo de

la técnica anterior envueltos por una membrana, los cuadrados ilustran los resultados para un núcleo la superficie que se cubrió con partículas de sílice, y los círculos representan los resultados para un núcleo cubierto mediante las partículas de sílice y envueltos por una membrana.

5 La presente invención también se comprobó usando talco como capa intermedia. Los resultados se presentan en la figura 4 para la tasa de liberación diaria *in vitro*, que se muestra en el eje y, en tanto que los días se muestran en el eje x, donde los rombos representan los resultados para un núcleo de la técnica anterior que comprende levonorgestrel y que se encuentra envuelto por una membrana, y los cuadrados representan los resultados para un núcleo que comprende levonorgestrel, cuya superficie se recubrió con partículas de talco y todo el sistema está envuelto en una membrana. Las muestras se fabricaron por extrusión para recubrimiento y los extremos de las
10 muestras se han sellado. El perfil de liberación se calculó a partir de los datos de la prueba de liberación acelerada de levonorgestrel a 60 °C y corresponde a la tasa de liberación de 5 años.

Los resultados indican que en comparación con las muestras de referencia, las muestras que comprenden la capa intermedia tienen una dosis inicial menor y una dosis diaria menor durante un período relativamente largo, y que esta disminución se acentúa más con aquellas muestras que comprenden tanto una capa intermedia como una
15 membrana que envuelve al núcleo y a dicha capa intermedia. Asimismo, según puede observarse en las figuras 2-4, las muestras que comprenden la capa intermedia y la membrana tienen asombrosamente, una tasa de liberación constante de la sustancia farmacológica activa, en comparación con las muestras de referencia.

La invención se describe a continuación en mayor detalle en los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

20 Preparación del núcleo

Se mezclaron 50 partes en peso de levonorgestrel y 50 partes en peso de poli(dimetilsiloxano-co-vinil- metilsiloxano) y 1,2 partes en peso de una pasta de peróxido de diclorobenzoil-polidimetilsiloxano (50 % de peróxido de diclorobenzoilo) con una trituradora de 2 rodillos. La mezcla se extruyó hasta que adoptó una forma de varilla, con
25 un diámetro externo de 2,0 mm y se curó con calor a +150 °C durante 15 minutos, período durante el cual se produjo el entrecruzamiento. La varilla resultante se cortó en núcleos con una longitud de 20 mm.

Parte de los núcleos se trataron con una capa delgada de aceite de silicio y se cubrieron mediante una capa de partículas de sílice, en tanto que otra parte de los núcleos se cubrió con una capa de talco. Los núcleos de referencia permanecieron intactos, sin recubrimiento alguno.

Preparación de la membrana

30 9 partes de PEO-b-PDMS, 89 partes de poli(dimetilsiloxano-co-vinilmethylsiloxano) con relleno de sílice, 10 ppm de catalizador Pt (de la especie de reacción), 0,03 partes de inhibidor (ciclohexanol etínico), y aproximadamente 2 partes del entrecruzador poli-(metilsiloxano de hidrógeno-co-dimetilsiloxano) se mezclaron en una trituradora de dos rodillos. El material de la membrana se extruyó para recubrimiento sobre los núcleos anteriormente preparados, es decir, la mitad de los núcleos se recubrieron con una capa de sílice, una capa de talco y los núcleos sin una capa
35 intermedia, insertándolos sucesivamente a través del pico interno del troquel. El espesor de las paredes de la membrana resultante fue de 0,3 mm.

Ejemplo 2. Preparación del sistema de suministro intrauterino

Se mezclaron 50 partes en peso de levonorgestrel y 50 partes en peso de poli (dimetilsiloxano-co-vinil-metilsiloxano) y 1,2 partes en peso de pasta de peróxido de diclorobenzoil-polidimetilsiloxano (50 % de peróxido de diclorobenzoilo) con una trituradora de dos rodillos. La mezcla se extruyó hasta adoptar una forma de tubo, con
40 un diámetro externo de 2,0 mm y el espesor de la pared fue de 0,5 mm. El extrusado se curó por calentamiento a +150 °C durante 15 minutos, período durante el cual se produjo el entrecruzamiento. El tubo resultante se cortó en núcleos cuya longitud fue de 20 mm.

El núcleo se trató con una capa delgada de aceite de silicio y se cubrió con una capa de talco. El material de la membrana preparado de acuerdo con el ejemplo 1 se extruyó para recubrimiento sobre el núcleo. El espesor de la
45 pared de la membrana resultante fue de 0,3 mm.

El depósito del tipo tuvo se dilató en ciclohexano y se ensambló en el vástago vertical del cuerpo de un IUS [sistema intrauterino] en forma de "T". Se permitió que el ciclohexano se evaporase. Los extremos del depósito se sellaron usando cola de silicona.

50 Ejemplo 3. Preparación de un sistema de suministro vaginal

Se mezclaron 50 partes en peso de levonorgestrel, 50 partes en peso de poli (dimetilsiloxano-co-vinilmethylsiloxano) y 1,2 partes en peso de peróxido de una pasta de diclorobenzoil-polidimetilsiloxano (50 % de peróxido de diclorobenzoilo) con una trituradora de dos rodillos. La mezcla se extruyó hasta obtener un núcleo cuyo diámetro externo fue de 2,8 mm y se curó por calor a 150 °C durante 15 minutos, período durante el cual se produjo el

entrecruzamiento. El núcleo entrecruzado se cortó con un largo de 167 mm.

5 Se mezclaron 99 partes de poli(dimetilsiloxano-co- vinilmetilsiloxano) relleno con sílice, 10 ppm de catalizador Pt (de la especie de reacción), 0,03 partes de inhibidor (ciclohexanol etilico), y aproximadamente 0,6 partes de poli(metilsiloxano de hidrógeno-co- dimetilsiloxano) en una trituradora de dos rodillos. El material de la membrana se extruyó para recubrimiento sobre el núcleo preparado con anterioridad. El espesor de la pared de la membrana resultante fue de 0,23 mm.

10 Los extremos del núcleo recubierto con la membrana se unen entre sí en un sistema cerrado, ya sea usando un adhesivo biocompatible o, con preferencia, usando una varilla de polietileno de 10 mm de largo, cuyo diámetro externo es de 1,2 mm como medio de acoplamiento. Se esparce un adhesivo (Nusil Med 1-4213) sobre el otro extremo del medio de acoplamiento, y la varilla de polietileno se empuja aproximadamente 5 mm hacia el interior del núcleo. Las superficies transversales del tubo constituido por el núcleo y la membrana y el otro extremo del medio de acoplamiento se untan ligeramente con el mismo adhesivo y el otro extremo del sistema constituido por el núcleo y la membrana se empuja sobre la varilla de polietileno, para que los extremos del citado del sistema constituido por el núcleo y la membrana se encuentren. El adhesivo se cura a 100 °C durante 1 hora.

15 Prueba de liberación del fármaco

20 La tasa de liberación del fármaco desde el implante se midió *in vitro* de la siguiente manera: Se colocaron unos sistemas de suministro intrauterino en un soporte de acero inoxidable, en posición vertical y los soportes que sostenían los dispositivos se colocaron en frascos de vidrio que contenían 250 ml de un medio de disolución. Los frascos de vidrio se agitaron a baño María a 100 rpm, a 37 °C. El medio de disolución se retiró y reemplazó por un medio de disolución fresco, a intervalos predeterminados y la cantidad del fármaco liberado se analizó usando métodos de HPLC convencionales. La concentración del medio de disolución y el momento de cambio (retiro y reemplazo) del medio se seleccionaron de manera tal que se mantuvieran las condiciones del sumidero durante la prueba.

25 Pese a que la invención se ha descrito en función de las formas de realización y aplicaciones en particular, debe entenderse que los dibujos y las descripciones se ofrecen en la presente a modo de ejemplo, a fin de facilitar la comprensión de la invención y que no han de interpretarse como un límite de su alcance.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema para el suministro de un fármaco, que comprende al menos un núcleo, el cual comprende una o más sustancias terapéuticamente activas, y al menos una membrana que envuelve al núcleo, **caracterizado porque** el sistema comprende, asimismo, una capa intermedia de un material sustancialmente inerte que no está covalentemente unido al material del núcleo ni a la/s membrana/s y en el que el material sustancialmente inerte se selecciona del grupo que consiste en sílice, sílices ahumados y precipitados y talco y en el que el sistema de suministro de fármaco es un sistema de suministro vaginal, un implante, un sistema de suministro intrauterino, un sistema de suministro intracervical, un protector helicoidal o un espiral.
- 10 2. Un sistema para el suministro de un fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el material sustancialmente inerte comprende un material en partículas, partículas, gránulos, cristales, microcristales o cristales a escala nanométrica o polvo en una forma sólida, suspendida o en gel.
3. Un sistema para el suministro de un fármaco de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** la capa intermedia de un material sustancialmente inerte se aplica entre el núcleo y la membrana.
- 15 4. Un sistema para el suministro de un fármaco de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** la capa intermedia de un material sustancialmente inerte se aplica entre dos capas de la membrana.

Fig. 1

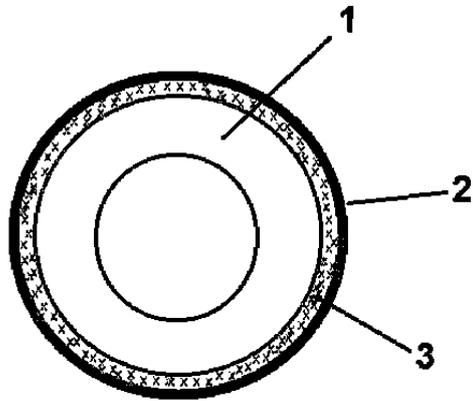


Fig. 2

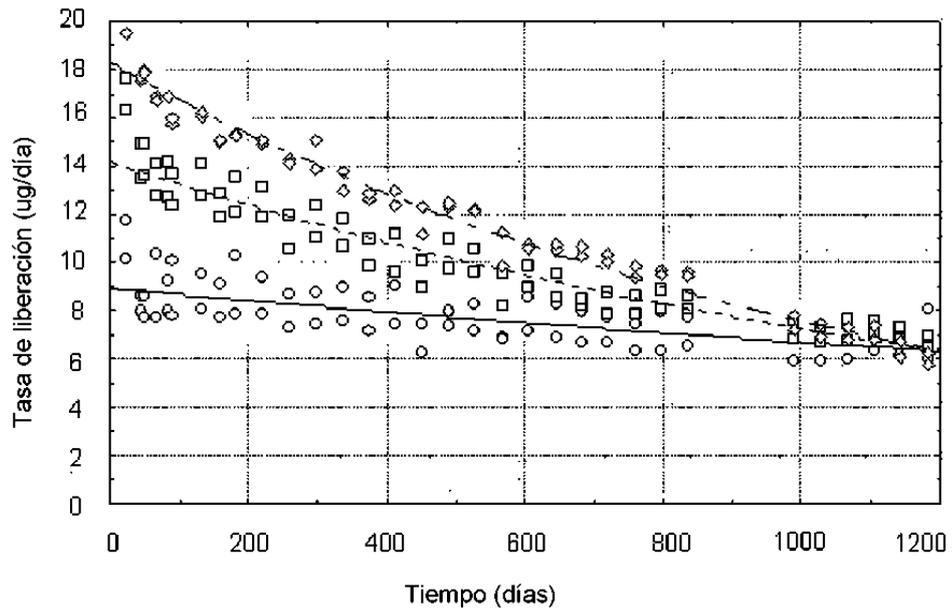


Fig. 3

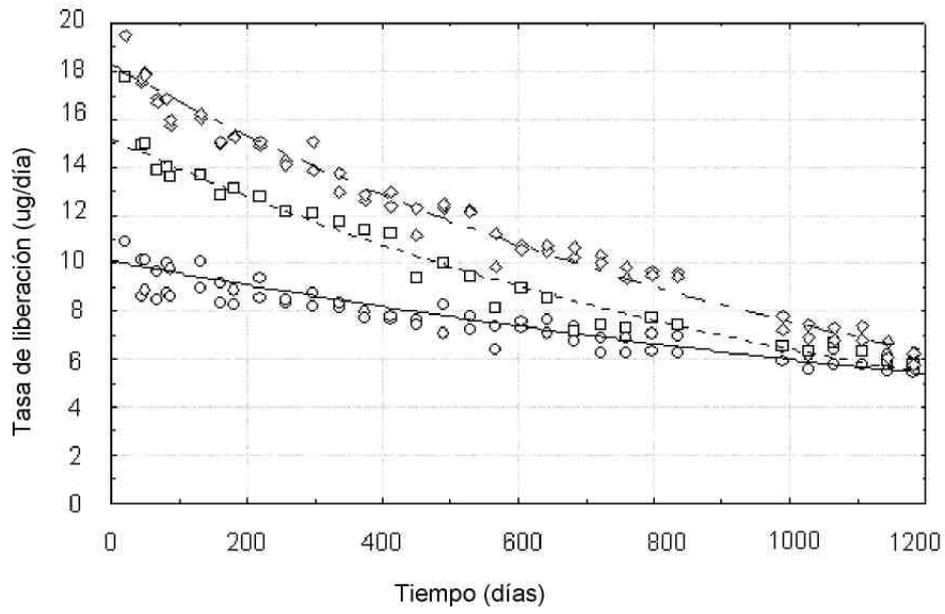


Fig 4

