

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 696 999**

51 Int. Cl.:

A61K 39/12 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

C07K 16/10 (2006.01)

C07K 14/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2008 PCT/US2008/068403**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2008 WO09003125**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2008 E 08772073 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2170276**

54 Título: **Dispositivos de administración intravaginal de medicamentos para la administración de macromoléculas y medicamentos solubles en agua**

30 Prioridad:
26.06.2007 US 946299 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.01.2019

73 Titular/es:
**ALLERGAN PHARMACEUTICALS
INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)
Clonshaugh Industrial Estate, Coolock
Dublin 17, IE**

72 Inventor/es:
**WOOLFSON, AARON, DAVID y
MALCOLM, KARL**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 696 999 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivos de administración intravaginal de medicamentos para la administración de macromoléculas y medicamentos solubles en agua

5

Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a dispositivos de administración intravaginal de medicamentos útiles en la administración de medicamentos solubles en agua con sustancia farmacéuticamente activa o agentes macromoleculares a una hembra de las especies humana o animales.

10

Técnica anterior relacionada

Los dispositivos con forma de anillo para la administración controlada de sustancias farmacológicas en la vagina son conocidos en la técnica. Ya se comercializan varios de estos productos, tales como Estring®, Femring® y Nuvaring®, cada uno de los cuales proporciona liberación controlada y sostenida de moléculas de esteroides (medicamentos prácticamente insolubles en agua) durante varios días.

15

Un tipo de dichos anillos vaginales es el anillo de depósito, que comprende un núcleo de un material polimérico cargado con la sustancia farmacológica, que está completamente rodeado por una envoltura no medicamentosa. Por tanto, la liberación de sustancias farmacológicas de dichos anillos depende de la permeación (es decir, disolución molecular y difusión posterior) de la sustancia farmacológica cargada del núcleo a través de la envoltura exterior. Hasta la fecha, los materiales poliméricos usados en la construcción de anillos vaginales comerciales se han limitado a materiales de elastómero de silicona hidrófobo y de poli(etileno-co-acetato de vinilo) (PEVA).

20

25

Los anillos vaginales arriba descritos se han encontrado especialmente útiles para la liberación de esteroides, cuyo tamaño molecular relativamente pequeño y naturaleza sustancialmente insoluble en agua permiten la permeación eficaz a través de los materiales poliméricos hidrófobos descritos anteriormente, de modo que pueden alcanzarse fácilmente las concentraciones terapéuticas en el cuerpo.

30

Los problemas surgen en relación con los medicamentos relativamente solubles en agua que pueden no poseer suficiente solubilidad en la envoltura del polímero del dispositivo de administración intravaginal de medicamentos y/o cuyo tamaño/volumen/peso molecular son demasiado grandes para una difusión rápida para permitir una administración suficiente del medicamento a la superficie del dispositivo y su posterior liberación. Por lo tanto, una desventaja de los anillos vaginales de depósito construidos a partir de los materiales poliméricos hidrófobos descritos anteriormente es que no permiten la permeación y, por lo tanto, la liberación prolongada en concentraciones terapéuticas, de macromoléculas y medicamentos solubles en agua.

35

En un intento de resolver este problema de liberación sostenida de concentraciones terapéuticas para medicamentos o agentes macromoleculares solubles en agua, se han propuesto dos estrategias de anillo vaginal. La primera estrategia comprende cargar la sustancia farmacológica para liberarla en un anillo de matriz con cargas muy altas (>20 % p/p). En un anillo de matriz, la sustancia farmacológica se distribuye por todo el dispositivo. La combinación de alta carga y la disponibilidad de la sustancia farmacológica en la superficie del dispositivo de anillos proporciona velocidades de liberación relativamente altas, al menos durante el período inicial después de la aplicación. Sin embargo, también hay una serie de inconvenientes asociados con este enfoque. En primer lugar, a menudo es prohibitivo en términos de coste incorporar macromoléculas terapéuticas o medicamentos solubles en agua potentes y caros en anillos de matriz con cargas tan altas. Segundo, dado que la liberación tiene lugar desde la superficie del dispositivo, nunca se libera una proporción significativa de la sustancia farmacológica dentro del volumen del anillo de matriz, sino que se retiene dentro del volumen del propio anillo.

45

50

La segunda estrategia incluye la incorporación de potenciadores de la liberación solubles en agua en anillos de matriz de modo que la captación de agua/fluido en el anillo promueve la liberación de los agentes macromoleculares o solubles en agua incorporados. Sin embargo, se requieren cargas altas (de forma típica, superiores a 15 % con respecto al peso total del dispositivo) de los potenciadores de liberación solubles en agua para aumentar significativamente la velocidad de liberación de la sustancia farmacológica. Además, la posterior captación de agua/fluido por el potenciador de la liberación soluble en agua dentro del dispositivo conduce, invariablemente, a una dilatación y expansión excesiva del dispositivo de modo que no se mantienen su forma y tamaño originales. Dicha dilatación y expansión situaría una presión excesiva sobre las paredes vaginales, haciendo que el dispositivo sea no adecuado para usar.

55

La liberación sostenida de agentes macromoleculares o solubles en agua se ha obtenido a partir de dispositivos implantables subcutáneamente, en donde el medicamento o macromolécula soluble en agua y un potenciador de la liberación soluble en agua se incorporan en un núcleo de elastómero de silicona que está parcialmente encapsulado con una envoltura polimérica, de modo que los extremos del núcleo que contienen la sustancia farmacológica y el potenciador de la liberación quedan expuestos al ambiente externo. Ver, p. ej., M. Kajihara y col., J. Cont. Rel. 66 (2000) 49-61; M. Kajihara y col., J. Cont. Rel. 73 (2001) 279-291; J.M. Kemp y col., Vaccine 20 (2002) 1089-1098; S.A. Lofthouse y col., Vaccine 20 (2002) 1725-1732; M. Maeda y col., J. Cont. Rel. 84 (2002) 15-25; H. Maeda y col., Int'l. J. Pharm. 261 (2003)

60

65

9-19; M. Kajihara y col., Chem. Pharm. Bull. 51 (2003) 15-19; H. Maeda y col., J. Cont. Rel. 90 (2003) 59-70. De este modo, la liberación de la sustancia farmacológica se consigue mediante la captación del fluido corporal/medio de liberación circundante en el núcleo, la disolución y eliminación del potenciador de la liberación soluble en agua, y la disolución y liberación concomitantes de la sustancia farmacológica. Desde la perspectiva de la administración vaginal de sustancias farmacológicas, una desventaja de este dispositivo, que ha sido desarrollado específicamente con la implantación de tejido en mente, es que su retención dentro de la vagina no es probable debido a su tamaño y forma de construcción.

En la presente memoria, la patente US-6.436.428 describe un diseño de anillo "de inserción" modificado adicional, en el que hay un orificio que se extiende dentro del anillo desde la superficie del anillo, y hay una pieza de inserción que comprende oxbutirina y un excipiente, estando la pieza de inserción situada en el orificio. La patente US-6.436.428 sugiere que cada extremo libre del orificio es tapado posteriormente, y el sellado de ambos extremos del orificio se ilustra en los Ejemplos 3, 4, 6 y 8. La publicación de patente internacional correspondiente n.º WO 01/70154 describe un diseño de anillo "de inserción" modificado en el cual hay un orificio abierto que se extiende desde la superficie hacia dentro del anillo y luego se inserta una pieza de inserción cargada de oxibutinina en el orificio abierto, después de lo cual el extremo del orificio abierto se sella con un tapón. Así, en este diseño de anillo "de inserción" modificado, el núcleo está, durante el uso, completamente sellado por una envoltura exterior que controla la velocidad de liberación de oxibutinina. Se cree que los tapones se requieren para garantizar que la pieza de inserción se encuentra completamente encapsulada dentro del dispositivo y rodeada por una envoltura no medicamentosa. Por lo general, este diseño es necesario para producir una liberación de orden cero (liberación diaria constante), o liberación de casi orden cero, mediante un mecanismo controlado por permeación (disolución molecular y difusión posterior). Podría esperarse que la ausencia de tapones haría que el(los) extremo(s) del núcleo queden expuestos al ambiente externo, lo que se traduciría en una velocidad de liberación diaria decreciente continua (cinética de liberación de $t^{0.5}$), que no es adecuada para muchos tratamientos farmacológicos.

Las patentes US-5.972.372 y US-6.126.958 describen anillos intravaginales con piezas de inserción que contienen medicamentos insertables, siendo el objeto de la invención evitar sustancialmente ráfagas de liberación iniciales de esteroides. En los ejemplos, las piezas de inserción colocadas dentro de los anillos no más de 24 horas antes de llevar a cabo las mediciones de velocidad de liberación no mostraron prácticamente ninguna ráfaga inicial de liberación de esteroides. Se describen dispositivos intravaginales de medicamentos adicionales en WO0113780 y WO9804220.

Ninguna de las técnicas anteriores describe o sugiere el uso de un potenciador de la liberación soluble en agua para facilitar la liberación sostenida de medicamentos solubles en agua o macromoleculares desde un dispositivo de administración intravaginal de medicamentos que comprende al menos una pieza de inserción que contiene medicamento en al menos un cuerpo del dispositivo. Por lo tanto, persiste la necesidad de dispositivos de administración intravaginal de medicamentos que permiten la liberación sostenida de medicamentos relativamente solubles en agua o macromoleculares del dispositivo en cantidades farmacéuticamente eficaces.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo de administración intravaginal de medicamentos que comprende (a) un cuerpo de dispositivo que comprende un material de vehículo hidrófobo que tiene al menos un canal que define al menos una abertura a un exterior de dicho cuerpo del dispositivo; estando el al menos un canal adaptado para recibir al menos una pieza de inserción que contiene medicamento; y (b) al menos una pieza de inserción que contiene medicamento colocada en al menos un canal, siendo dicha pieza de inserción que contiene medicamento capaz de liberar una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un medicamento adecuado para la administración intravaginal y que contiene al menos un potenciador de la liberación soluble en agua en una cantidad que varía de aproximadamente 15 % a aproximadamente 70 % en peso de dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento, estando dicho al menos un medicamento y dicho al menos un potenciador de la liberación soluble en agua dispersado en un material de vehículo de inserción; en donde dichos materiales hidrófobos y de vehículo de inserción pueden ser iguales o diferentes; y en donde dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento está expuesta sobre dicho exterior de dicho cuerpo del dispositivo cuando dicho dispositivo de administración intravaginal de medicamentos está en uso (que comprende otras características como se describe en la reivindicación 1).

En realizaciones preferidas de la invención, el dispositivo de administración intravaginal de medicamentos comprende canales primero y segundo (o primero, segundo y tercero) y piezas de inserción que contienen medicamentos primera y segunda (o primera, segunda y tercera) situadas en dichos canales primero y segundo (o primero, segundo y tercero), respectivamente, en donde dichas piezas de inserción que contienen medicamento primera y segunda (o primera, segunda y tercera) comprenden medicamentos que pueden ser iguales o diferentes.

En determinadas realizaciones, cada uno de los materiales de vehículo hidrófobos y de inserción es un material polimérico seleccionado de un polidimetilsiloxano, un copolímero de dimetilsiloxano y metilvinilsiloxano, un poliuretano y un poli(etileno-co-acetato de vinilo). En determinadas realizaciones adicionales, cada uno de los materiales de vehículo hidrófobos y de inserción es un material polimérico seleccionado de un polidimetilsiloxano y un copolímero de dimetilsiloxano.

En otras realizaciones preferidas, el potenciador de la liberación soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en azúcares o sus sales solubles en agua, alcoholes de azúcar, sales, glicoles, polisacáridos solubles en agua o

hinchables en agua, ácidos orgánicos, aminoácidos, proteínas, agentes tensioactivos no iónicos, sales biliares, disolventes orgánicos, polietilenglicoles, ésteres de ácido graso, polímeros hidrófilos y combinaciones de los mismos.

5 En determinadas realizaciones preferidas, el al menos un medicamento en la al menos una pieza de inserción es un medicamento soluble en agua y/o es un medicamento macromolecular seleccionado de proteínas (tales como péptidos y polipéptidos que actúan como anticuerpos, antígenos, hormonas o enzimas), moléculas basadas en ARN o ADN, vacunas, y combinaciones de los mismos.

10 En otras realizaciones opcionales, el cuerpo de dispositivo además comprende un medicamento de cuerpo de dispositivo, o una combinación de medicamentos, que no se considera soluble en agua o macromolecular. Dicho medicamento de cuerpo de dispositivo puede seleccionarse del grupo que consiste en anticonceptivos, agentes para el dolor y la migraña, medicamentos para la terapia hormonal sustitutiva, agentes para la ansiedad y la depresión, medicamentos para el tratamiento del síndrome premenstrual, medicamentos para el tratamiento de trastornos genitourinarios, medicamentos para la maduración cervical/inducción del parto, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antimalaria, agentes antiprotzoarios, agentes antivirales y agentes antirretrovirales, medicamentos para el tratamiento de la endometriosis, medicamentos antieméticos y medicamentos contra la osteoporosis.

20 La presente invención se refiere además a un método de preparación del dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de la primera realización de la invención que comprende las etapas de (a) moldear dicho material de vehículo hidrófobo en forma de dicho cuerpo de dispositivo que define al menos un canal; e (b) insertar dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento en al menos un canal de modo que la pieza de inserción que contiene medicamento queda expuesta en el exterior de dicho cuerpo de dispositivo. En una realización preferida, el método además comprende la etapa de curar el cuerpo de dispositivo.

25 La presente invención también está dirigida, además, a un método para administrar intravaginalmente un medicamento a una mujer que comprende la etapa de insertar el dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de la primera realización en la vagina.

30 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra, esquemáticamente, anillos vaginales según esta invención, que contienen una o tres piezas de inserción.

35 La Figura 2 muestra los perfiles de liberación acumulativos medios in vitro de erioglaucina de dispositivos de la presente invención con cargas potenciadoras de liberación solubles en agua (o) 0 % PEG, (□) 5 % PEG, (Δ) 10 % PEG (x) 20 % PEG (▲) 30 % PEG, (•) 40 % PEG y (+) 50 % PEG (formulaciones 1, 8, 9, 10, 11, 12 y 13, respectivamente).

40 La Figura 3 muestra los perfiles de liberación acumulativos medios in vitro de erioglaucina de dispositivos de la presente invención con cargas potenciadoras de liberación solubles en agua (o) 0 % HEC, (□) 5 % HEC, (Δ) 10 % HEC (x) 20 % HEC (▲) 30 % HEC, (•) 40 % HEC y (+) 50 % HEC (formulaciones 1, 20, 21, 22, 23, 24 y 25, respectivamente).

45 La Figura 4 muestra los perfiles de liberación acumulativos medios in vitro de erioglaucina de dispositivos de la presente invención con potenciadores de la liberación solubles en agua (o) sin potenciador de la liberación soluble en agua (□) 50 % glucosa, (Δ) 50 % PEG (x) 50 % BSA (▲) 50 % HEC, (•) 50 % glicina (formulaciones 1, 7, 13, 19 y 25 y 31, respectivamente).

50 La Figura 5 muestra los perfiles de liberación acumulativos medios in vitro de BSA de dispositivos de la presente invención con potenciadores de la liberación solubles en agua (o) sin potenciador de la liberación soluble en agua, (□) 30 % glicina, (Δ) 40 % glicina (x) 50 % glicina (formulaciones 32, 33, 34 y 35, respectivamente).

La Figura 6 muestra el efecto de la carga 2F5 en el perfil de liberación mediante una liberación acumulativa in vitro de 2F5 desde dispositivos de la presente invención con cargas de potenciador de la liberación soluble en agua a 30 %.

55 La Figura 7 muestra el efecto del tipo de elastómero de silicona y la carga de excipiente/elastómero mediante una liberación acumulativa in vitro de 2F5 desde dispositivos de la presente invención con cargas de potenciador de la liberación soluble en agua a 30 %.

60 La Figura 8 muestra el efecto de las condiciones de curado mediante una liberación acumulativa in vitro de 2F5 desde dispositivos de la presente invención con cargas de potenciador de la liberación soluble en agua a 30 %.

La Figura 9 muestra el efecto de la inclusión de poldimetilsiloxano líquido (PDMS) mediante la liberación acumulativa in vitro de 2F5 desde dispositivos de la presente invención.

65 La Figura 10 muestra el perfil de liberación acumulativa in vitro de BSA (carga a 1 %) desde dispositivos de la presente invención que contienen (♦) 50 % silicona, 49 % glicina, (□) 40 % silicona, 49 % glicina, 10 % PDMS; (▲) 30 % silicona, 59 % glicina, 10 % PDMS (formulaciones 11, 12 y 13, respectivamente).

La Figura 11 muestra los dispositivos de erioglucina de la presente invención cargados con (1) 50 % PEG y (2) 50 % glicina, después de 28 días de disolución.

5 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos intravaginales de administración de medicamentos útiles en la administración de medicamentos que son solubles en agua y/o macromoleculares, que hasta ahora han sido difíciles de formular para la liberación sostenida desde un dispositivo de administración intravaginal de medicamentos. Debido a la configuración del dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de la invención, se puede lograr una liberación intravaginal sostenida de los agentes solubles en agua y/o macromoleculares con el fin de tratar o prevenir la enfermedad.

Como se utiliza en la presente memoria, “agente farmacéuticamente activo”, “agente”, “medicamento”, “medicamento de cuerpo de dispositivo”, “agente activo”, “ingrediente activo”, etc., se usan indistintamente y se refieren a cualquier agente (o promedicamento del mismo) capaz de defender, o tratar, un trastorno o un estado cosmético en el cuerpo humano o animal. Dichos agentes farmacéuticamente activos son normalmente orgánicos, pero pueden ser inorgánicos, pueden ser hidrófilos o lipófilos, pueden ser profilácticamente, terapéuticamente y/o cosméticamente activos, de forma sistémica o local. Como se utiliza en la presente memoria, “profilácticamente activo” se refiere a la eficacia del agente en la defensa contra un estado de enfermedad en el cuerpo humano o animal, preferiblemente el cuerpo humano. Como se utiliza en la presente memoria, “terapéuticamente activo” o “farmacéuticamente eficaz” se refiere a la eficacia del agente en el tratamiento de un estado de enfermedad en el cuerpo humano o animal, preferiblemente el cuerpo humano. Como se utiliza en la presente memoria, “cosméticamente activo” se refiere a la eficacia del agente en la defensa contra o en el tratamiento de un estado cosmético en el cuerpo humano o animal, preferiblemente el cuerpo humano. Dichos agentes están destinados a ser liberados en el fluido vaginal por difusión hacia fuera del dispositivo de administración intravaginal de medicamentos y pueden ejercer su efecto de forma local o sistémica.

Como se utiliza en la presente memoria, “potenciador de la liberación” se refiere a cualquier material, cuando se utiliza junto con un medicamento, capaz de aumentar la liberación acumulativa del medicamento durante un período de tiempo determinado cuando se compara con la liberación acumulativa del medicamento en ausencia del potenciador de la liberación. Un “potenciador de la liberación soluble en agua” como se utiliza en la presente memoria es cualquier potenciador de la liberación (como se ha definido anteriormente) que tienen una solubilidad en agua a cualquier pH a 37 °C superior a aproximadamente 1 % p/v, más preferiblemente superior a aproximadamente 5 % p/v y, con máxima preferencia, superior a aproximadamente 20 % p/v. Como se utiliza en la presente memoria, “medicamento soluble en agua” se refiere a cualquier medicamento que tiene una solubilidad en agua a 37 °C superior a aproximadamente 5 % p/v, más preferiblemente superior a aproximadamente 10 % p/v y, con máxima preferencia, superior a aproximadamente 20 % p/v. Como se utiliza en la presente memoria, “macromolecular” se refiere a moléculas que tienen un peso molecular de más de 400 Daltons, más preferiblemente más de 1000 Daltons y, con máxima preferencia, más de 2500 Daltons. Como se utiliza en la presente memoria, “liberación sostenida” se refiere a la capacidad de liberar una sustancia farmacológica en el transcurso de períodos de tiempo relativamente largos, por ejemplo, varios días o semanas, incluidos 1-7 días, 1-14 días o 1-28 días, o más tiempo, reduciendo así la frecuencia de dosificación. Como se utiliza en la presente memoria, “cantidad farmacéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de medicamento necesaria para producir un resultado profiláctico, terapéutico o cosmético deseado.

La primera realización de la presente invención se refiere a un dispositivo de administración intravaginal de medicamentos que comprende: (a) un cuerpo de dispositivo que comprende un material de vehículo hidrófobo que tiene al menos un canal que define al menos una abertura a un exterior de dicho cuerpo del dispositivo, estando dicho al menos un canal adaptado para recibir al menos una pieza de inserción que contiene medicamento; y (b) al menos una pieza de inserción que contiene medicamento colocada en al menos un canal interno hueco, siendo dicha pieza de inserción que contiene medicamento capaz de liberar una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un medicamento adecuado para la administración intravaginal y que contiene al menos un potenciador de la liberación soluble en agua en una cantidad que varía de aproximadamente 1 % a aproximadamente 70 % en peso de dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento, estando dicho al menos un medicamento y dicho al menos un potenciador de la liberación soluble en agua dispersado en un material de vehículo de inserción. Los materiales de vehículo hidrófobos y de inserción pueden ser los mismos o diferentes, y al menos una pieza de inserción que contiene medicamento queda expuesta en el exterior del cuerpo del dispositivo cuando se utiliza el dispositivo de administración intravaginal de medicamentos.

De forma importante, el cuerpo de dispositivo de la primera realización tiene al menos un canal que define al menos una abertura a un exterior del cuerpo del dispositivo. Cada canal está abierto en un extremo, y puede estar abierto en ambos. Aunque los canales se forman de forma típica en un cuerpo de dispositivo para hacerlo sustancialmente perpendicular al plano principal del cuerpo de dispositivo, pueden conformarse canales con cualquier orientación con respecto al cuerpo del dispositivo. De forma similar, aunque la forma interna de un canal es de forma típica de columna o cilíndrica, se pueden conformar canales en cualquier forma que permita recibir al menos una pieza o piezas de inserción que contienen medicamento con una forma similar o compatible; otro ejemplo de la forma que puede adoptar un canal incluye un cono. La abertura en uno o ambos extremos no tiene por qué ser circular y, por ejemplo, puede ser de forma ovalada. En determinadas realizaciones preferidas, el cuerpo del dispositivo tiene uno, dos o tres o incluso

hasta diez, canales en los que recibir una o más piezas de inserción que contienen medicamento, y la presente invención incluye expresamente dispositivos de administración intravaginal de medicamentos que tienen más de tres canales. En la Figura 1 se muestran dispositivos ilustrativos con uno y tres canales. Cuando hay presente más de un canal, cada canal puede tener una orientación igual o diferente con respecto al plano principal del cuerpo del dispositivo, la misma forma general o una forma general diferente y las mismas o diferentes dimensiones generales.

Además, cada canal puede recibir al menos una pieza de inserción que contiene medicamento. Cuando hay presente más de un canal, la al menos una pieza de inserción que contiene medicamento contenida en un canal puede comprender el mismo medicamento o uno diferente del de la al menos una pieza de inserción que contiene medicamento contenida en otro canal. Del mismo modo, cuando más de una pieza de inserción que contiene medicamento es recibida en un canal dado, el medicamento en esas piezas de inserción puede ser el mismo o diferente.

El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de la primera realización de la presente invención comprende además al menos una pieza de inserción que contiene medicamento. La al menos una pieza de inserción se coloca en el al menos un canal del cuerpo del dispositivo de modo que se expone al menos un extremo de la pieza de inserción a través de la(s) abertura(s) en el exterior del cuerpo del dispositivo. Cada pieza de inserción comprende un potenciador de la liberación soluble en agua y es capaz de liberar una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un medicamento adecuado para la administración vaginal.

El medicamento está presente en la pieza de inserción en una cantidad eficaz para liberar una cantidad farmacéuticamente eficaz (arriba definida), preferiblemente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 50 % p/p, más preferiblemente de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 30 % p/p de la pieza de inserción y, con máxima preferencia, de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 25 % p/p de la pieza de inserción.

Los medicamentos adecuados para la administración intravaginal que se pueden emplear en la al menos una pieza de inserción que contiene medicamento para usar en la presente invención son los considerados solubles en agua (arriba definidos) y/o macromoleculares (arriba definidos). Los medicamentos típicos en esas categorías están previstos para la protección vaginal contra el VIH y otras infecciones vaginales y podrían incluir anticuerpos vaginales o medicamentos microbicidas alternativos. Los medicamentos típicos en esas categorías incluyen, aunque no de forma limitativa, proteínas (tales como péptidos y polipéptidos que actúan como anticuerpos, antígenos, hormonas o enzimas), moléculas basadas en ARN o ADN, vacunas, y combinaciones de las mismas.

Las proteínas ilustrativas (tales como péptidos y polipéptidos) incluyen, aunque no de forma limitativa, anticuerpos, antígenos, hormona adrenocorticotropina, angiotensina, beta-endorfina, factores de sangre, bombesina, calcitonina, polipéptido relacionado con el gen de la calcitonina, colecistoquinina-8, factores estimulantes de colonias, desmopresina, endotelina, encefalina, eritropoyetinas, gastrinas, glucagón, polipéptido natriurético atrial humano, interferones, insulina, factores de crecimiento, hormonas de crecimiento, interleuquinas, hormona de liberación de hormona luteinizante, anticuerpos monoclonales, hormona estimulante de melanocito, muramil-dipéptido, neurotensina, oxitocina, hormona paratiroidea, péptido T, secretina, somatomedinas, somatostatina, hormona estimulante de tiroides, hormona liberadora de tiotropina, hormona estimulante de tiotropina, polipéptido intestinal vasoactivo, vasopresina, y sus análogos o derivados. Los anticuerpos monoclonales ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, anticuerpo monoclonal 2F5 de VIH, rituxumab, infliximab, trastuzumab, adalimumab, omalizumab, tositumomab, efalizumab, y cetuximab. Los antígenos ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, candidatos a vacunas tales como gp140. Las eritropoyetinas ilustrativas incluyen, aunque no de forma limitativa, epoetina alfa, darbepoetina alfa, y epoetina beta. Los interferones ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, interferón alfa-2b, peg interferón alfa-2b, interferón alfa-2b + ribavirina, interferón alfa-2a, interferón alfa-2a pegilado, interferón beta-1a e interferón beta. Las insulinas ilustrativas incluyen, aunque no de forma limitativa, insulina regular, insulina lispro, insulina aspart, insulina glulisina, insulina isofano, insulina glargina, insulina detemir e insulinas mezcladas. Los factores de sangre ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, alteplasa/tenecteplasa y rhesus factor Vila. Los factores estimulantes de colonias ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, filgrastim y pegfilgrastim. Las hormonas de crecimiento ilustrativas incluyen, aunque no de forma limitativa, sumatropina y r-sumatropina. Las interleucinas ilustrativas incluyen, aunque no de forma limitativa, la interleucina-2. Los factores de crecimiento ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de fibroplasto básico.

Las moléculas de base de ARN o ADN ilustrativas incluyen, aunque no de forma limitativa, oligonucleótidos, aptámeros, ribozimas, DNazimas y ARN interferentes pequeños, para la vacunación contra infecciones de transmisión sexual o actividad microbicida contra microorganismos de transmisión sexual; los ejemplos de dichas infecciones y microorganismos asociados incluyen, aunque no de forma limitativa, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), infección por el virus herpes simplex (HSV) e infección por el virus de papiloma humano (HPV).

Las vacunas ilustrativas incluyen, aunque no de forma limitativa, partículas virales enteras, proteínas recombinantes, proteínas de subunidad, tales como gp41, gp120 y gp140, vacunas de ADN, plásmidos, vacunas bacterianas, polisacáridos, tales como polisacáridos de cápsula extracelular y otros vectores de vacuna.

La al menos una pieza de inserción que contiene medicamento también comprende al menos un potenciador de la liberación soluble en agua en una cantidad que varía de aproximadamente 1 % a aproximadamente 70 % y, más preferiblemente, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 60 % y, con máxima preferencia, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 55 % en peso de la pieza de inserción. Cuando el medicamento es macromolecular, la al menos una pieza de inserción que contiene medicamento comprende al menos un potenciador de la liberación soluble en agua en una cantidad que varía de aproximadamente 1 % a aproximadamente 70 % y, más preferiblemente, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 60 % y, con máxima preferencia, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 55 % en peso de la pieza de inserción. De forma alternativa, cuando el medicamento es soluble en agua, la al menos una pieza de inserción que contiene medicamento comprende al menos un potenciador de la liberación soluble en agua en una cantidad que varía de aproximadamente 15 % a aproximadamente 70 % y, más preferiblemente, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 60 % y, con máxima preferencia, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 55 % en peso de la pieza de inserción. De forma alternativa adicional, cuando el medicamento es soluble en agua, la al menos una pieza de inserción que contiene medicamento comprende al menos un potenciador de la liberación soluble en agua en una cantidad que varía de aproximadamente 15 % a aproximadamente 70 % y, más preferiblemente, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 60 % y, con máxima preferencia, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 55 % en peso de la pieza de inserción.

Los ejemplos de potenciadores de liberación solubles en agua incluyen, aunque no de forma limitativa, azúcares tales como monosacáridos o disacáridos, incluida glucosa o lactosa, o sus sales solubles en agua; alcoholes de azúcar, tales como manitol; sales tales como cloruro sódico, glutamato sódico o citrato sódico; glicoles; polisacáridos solubles en agua o hinchables en agua, preferiblemente, derivados de celulosa, tales como croscarmelosa (carboximetilcelulosa reticulada) o hidroxietilcelulosa; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico; aminoácidos tales como glicina; proteínas tales como gelatinas o albúminas; agentes tensioactivos no iónicos; sales biliares; disolventes orgánicos, tales como etoxidiglicol; polietilenglicoles; ésteres de ácidos grasos, preferiblemente que contienen de 2 a 20 átomos de carbono, de los cuales se prefieren los ésteres de miristato; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona (PVP) o polietilenglicol (PEG), y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de potenciadores de liberación solubles en agua preferidos incluyen, aunque no de forma limitativa, azúcares tales como monosacáridos o disacáridos, incluida glucosa o lactosa, o sus sales solubles en agua; polisacáridos solubles en agua o hinchables en agua, preferiblemente, derivados de celulosa, tales como croscarmelosa (carboximetilcelulosa reticulada) o hidroxietilcelulosa; aminoácidos tales como glicina; proteínas tales como gelatinas o albúminas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona (PVP) o polietilenglicol (PEG), y combinaciones de los mismos. La glicina es un potenciador de la liberación soluble en agua preferido. Las albúminas son potenciadores de liberación preferidos para medicamentos basados en proteínas ya que servirían para proteger (mediante un mecanismo competitivo) el medicamento frente a diversos procesos de degradación. La liberación de un agente macromolecular o soluble en agua tiene lugar predominantemente desde el(los) extremo(s) abierto(s) de los canales, punto en el que el(los) extremo(s) de la pieza de inserción que contiene medicamento está(n) expuesto(s).

Un propósito del potenciador de la liberación soluble en agua contenido dentro de la pieza de inserción es absorber fluido acuoso (incluida la propia agua) y mejorar así la liberación del agente terapéutico. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que el potenciador de la liberación soluble en agua atrae el fluido acuoso bajo un gradiente osmótico. Durante el uso, el dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de la invención se inserta en la vagina. El volumen definido por las paredes vaginales es el medio vaginal y contiene el fluido vaginal que incluye agua. Durante el uso, el fluido vaginal entra en contacto con la superficie expuesta de la pieza de inserción y el fluido vaginal disuelve el potenciador de la liberación soluble en agua de la pieza de inserción, haciendo que se formen poros en la pieza de inserción. La mayor porosidad de la pieza de inserción pone una mayor superficie específica de la pieza de inserción en contacto con el fluido vaginal (específicamente, p. ej., el agua del fluido vaginal), permitiendo así que las macromoléculas y los medicamentos solubles en agua se disuelvan en el fluido vaginal del medio vaginal.

En una realización preferida de la invención, el al menos un potenciador de la liberación soluble en agua logra una liberación acumulativa en los días 1 a 7 en condiciones de inmersión a 37 °C desde un dispositivo de administración de medicamentos que comprende una única pieza de inserción que tiene un diámetro de 3,0 mm que es al menos 5 % mayor que la liberación acumulativa desde un dispositivo de administración de medicamentos que comprende un cuerpo de dispositivo y una única pieza de inserción que tiene un diámetro de 3,0 mm que contiene menos de aproximadamente 1 % de al menos un potenciador de la liberación soluble en agua. En otras realizaciones preferidas, el al menos un potenciador de la liberación soluble en agua logra una liberación acumulativa en los días 1 a 7 en condiciones de inmersión a 37 °C desde un dispositivo de administración de medicamentos de la presente invención que es al menos aproximadamente 10 % mayor, al menos aproximadamente 20 % mayor, al menos aproximadamente 25 % mayor, al menos aproximadamente 50 % mayor, al menos aproximadamente 75 % mayor, o al menos aproximadamente 100 % mayor que la liberación acumulativa desde un dispositivo de administración de medicamentos que comprende un cuerpo de dispositivo y una única pieza de inserción que tiene un diámetro de 3,0 mm que contiene menos de aproximadamente 1 % de al menos un potenciador de la liberación soluble en agua.

El material de vehículo de inserción contiene tanto el medicamento como el potenciador de la liberación soluble en agua. En otras palabras, el al menos un medicamento y el al menos un potenciador de la liberación soluble en agua se dispersan en un material de vehículo de inserción. El material de vehículo de inserción puede ser el mismo o diferente del material de vehículo hidrófobo del cuerpo de dispositivo (descrito más adelante en la presente memoria); los materiales adecuados para usar como material de vehículo de inserción se describen más

adelante en la presente memoria con respecto al material de vehículo hidrófobo del cuerpo del dispositivo. Por ejemplo, el material de vehículo de inserción puede ser un elastómero de silicona tal como una silicona, tal como una mezcla 40:1 de base de elastómero de silicona MED-6382 y un agente de reticulación adecuado tal como ortosilicato de tetrapropilo, al que se añadió un catalizador tal como octoato estannoso (0,5 % p/p).

Sin pretender imponer ninguna teoría, se piensa que los materiales de vehículo de inserción, tales como hidrogeles, tapones de polietilenglicol, etc., no proporcionarían liberación sostenida, es decir, liberación prolongada durante múltiples días/semanas. Dichos materiales de vehículo hidrófilos por lo general liberan medicamentos a velocidades mucho más rápidas, puesto que pueden captar agua mucho más rápidamente. Se prefieren los materiales de vehículo de inserción hidrófobos. En las piezas de inserción utilizadas en la presente invención, la velocidad de liberación se controla mediante la relación del material de vehículo de inserción hidrófobo y el potenciador de la liberación soluble en agua, como podrá apreciar fácilmente el experto en la técnica. Es esta característica la que permite lograr perfiles de liberación sostenida.

La al menos una pieza de inserción que contiene medicamento puede de forma opcional comprender al menos un potenciador de la liberación no soluble en agua farmacéuticamente aceptable en una cantidad que varía de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, más preferiblemente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % y, con máxima preferencia, de aproximadamente 10 % en peso de la pieza de inserción. Como se utiliza en la presente memoria, "potenciador de la liberación no soluble en agua" se refiere a cualquier potenciador de la liberación que tiene solubilidad en agua a cualquier pH a 37 °C inferior aproximadamente 1 % p/v. Un potenciador de la liberación no soluble en agua adecuado es el aceite de silicona en una cantidad que varía de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, más preferiblemente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % y, con máxima preferencia, de aproximadamente 10 % en peso de la pieza de inserción.

La al menos una pieza de inserción que contiene medicamento puede de forma opcional comprender una carga farmacéuticamente aceptable para mejorar la resistencia mecánica de la pieza de inserción. La carga puede ser la misma o diferente de una carga utilizada en el cuerpo del dispositivo (descrito más adelante en la presente memoria). La cantidad de carga utilizada en la pieza de inserción dependerá de las propiedades deseadas de la pieza de inserción, pero, de forma típica, varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 35 partes, más preferiblemente de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 27,5 partes, en peso por 100 partes en peso de la pieza de inserción.

Preferiblemente, una pieza de inserción tiene un diámetro en sección transversal (si es circular en sección transversal) que varía de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 8 mm, más preferiblemente de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 5 mm y, con máxima preferencia, de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 4 mm; de forma adicional, la pieza de inserción tiene preferiblemente una longitud que varía de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 30 mm, de forma opcional de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 20 mm, de forma opcional además de aproximadamente 5 mm a aproximadamente 15 mm.

En realizaciones preferidas, el diámetro de la pieza de inserción (si es circular en sección transversal) con respecto al canal puede variar ligeramente; puede ser prácticamente igual o ligeramente mayor o menor que el diámetro del canal. En realizaciones opcionales, el diámetro de la pieza de inserción es prácticamente igual o incluso ligeramente mayor que el del canal, de modo que después de la inserción o formación de la pieza de inserción en el canal, se mantiene el contacto superficial entre las superficies longitudinales externas de la pieza de inserción y la superficie del canal. En una determinada realización opcional, las dimensiones de la pieza de inserción superan las dimensiones del canal en aproximadamente 1 mm en todas las direcciones. Finalmente, las dimensiones de la pieza de inserción vienen determinadas por factores tales como la cantidad de medicamento que se vaya a suministrar al sujeto, el período de tiempo durante el cual se va a suministrar el medicamento y las características de permeación del medicamento.

En una realización preferida, la al menos una pieza de inserción que contiene medicamento es una varilla prácticamente cilíndrica. Más preferiblemente, la pieza de inserción define un cilindro circular recto y al menos un extremo de la al menos una pieza de inserción que contiene medicamento está parcialmente o totalmente expuesto, durante el uso, al medio vaginal. De forma opcional, la al menos una pieza de inserción que contiene medicamento es prácticamente circular en sección transversal y se extiende de forma prácticamente radial, hacia dentro o hacia fuera, a través del dispositivo y, en este caso, la pieza de inserción tiene una longitud de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 10 mm. Aunque la pieza de inserción tiene preferiblemente forma de una varilla cilíndrica, la forma puede ser cualquiera que sea adecuada para su recepción en un canal con forma correspondiente del cuerpo del dispositivo.

Se apreciará que casi todo, si no todo, el medicamento se libera desde la pieza de inserción mediante un proceso de múltiples etapas que implica (i) el flujo de fluido hacia el interior de la pieza de inserción a través del o de los extremos libres expuestos, (ii) la disolución y retirada del potenciador de la liberación soluble en agua, (iii) la posterior producción de canales y poros dentro del volumen de la pieza de inserción, y (iv) la disolución y difusión concomitantes del medicamento a través de la pieza de inserción y hacia afuera de los extremos libres expuestos, durante el uso, al medio vaginal. Entre los factores importantes que rigen la liberación desde los dispositivos de administración intravaginal de medicamentos de la presente invención, figuran la solubilidad del material de vehículo de inserción y/o potenciador de la liberación soluble en agua en el fluido vaginal, la superficie específica de la pieza de inserción expuesta al medio vaginal y la distancia que el medicamento debe difundirse dentro de la pieza de inserción para alcanzar esta superficie específica "expuesta".

Las piezas de inserción para usar en la presente invención pueden prepararse mediante cualquier método adecuado tal como moldeo por inyección o extrusión. Las piezas de inserción también pueden formarse *in situ*, tal como se describe a continuación. Para medicamentos termolábiles, las piezas de inserción pueden prepararse a bajas temperaturas con el fin de retener la estabilidad del medicamento; para medicamentos termoestables, las piezas de inserción pueden prepararse a temperaturas elevadas.

El dispositivo intravaginal de la presente invención es de forma típica un anillo intravaginal (IVR), aunque está previsto que el término "dispositivo de administración intravaginal de medicamentos" abarque todos los diseños de dispositivos tales como, aunque no de forma limitativa, otros dispositivos de forma toroidal completa o parcial, así como dispositivos de forma ovoide y cilíndrica. Los anillos intravaginales de la presente invención pueden tener cualquier diseño convencional como punto de partida, es decir, pueden ser del diseño de la matriz, la cubierta o el depósito. Ver, p. ej., T. M. Jackanicz, *Vaginal Contraception: New Developments*. Harper y Row, Hagerstown, págs. 201-212, 1979, para una descripción de diversos diseños de anillo intravaginal.

Independientemente del diseño, el dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de la primera realización de la presente invención comprende un cuerpo de dispositivo que adopta la forma de un anillo de matriz por lo demás convencional, un anillo de depósito (que comprende un núcleo y envoltura), o un anillo de cubierta (que comprende un miembro central, un núcleo y una envoltura). En otras palabras, el cuerpo del dispositivo de la presente invención puede incluir cualquier componente usado, de forma típica, en dispositivos de administración intravaginal de medicamentos convencionales, tales como los IVR. Cuando está presente, una envoltura, que es una capa situada en la posición más externa del cuerpo del dispositivo, es decir, rodea otros componentes del cuerpo del dispositivo, contiene aberturas que corresponden al al menos un canal para asegurar la exposición de la pieza de inserción que contiene medicamento al exterior del cuerpo del dispositivo y al entorno de uso. Cuando está presente, un núcleo que contiene un medicamento tiene una forma y posición dentro del cuerpo del dispositivo tal que no interfiere con el al menos un canal, es decir, no hay intersección de canal(es) con núcleo(s).

El cuerpo del dispositivo (y cualquier componente de este) puede fabricarse a partir de cualquier material de vehículo hidrófobo farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, el cuerpo del dispositivo debe ser, durante el uso, sólido o semisólido, es decir, capaz de amoldarse a la forma del espacio disponible para el cuerpo del dispositivo, p. ej., fabricado a partir de un material seleccionado de un material de retención de forma, un material termoendurecible, o un material termoplástico. Por ejemplo, el cuerpo del dispositivo puede comprender un material de vehículo hidrófobo elastomérico o no elastomérico, polimérico o no polimérico. En cualquier caso, el cuerpo del dispositivo debe ser biocompatible, es decir, adecuado para la inserción en el cuerpo humano o animal.

Los materiales de vehículo hidrófobos poliméricos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, siliconas, poli(etileno-co-acetato de etilenvinilo), copolímeros de bloque de estireno-butadieno-estireno, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, poli(alcohol vinílico), poliésteres, poliuretanos, poliacrilonitrilos, polipropileno, polimetilpenteno, polibutadieno, y mezclas de los mismos. Por ejemplo, el material de vehículo hidrófobo puede ser una silicona, tal como una mezcla 40:1 de base de elastómero de silicona MED-6382 y un agente de reticulación adecuado tal como ortosilicato de tetrapropilo, al que se añadió un catalizador tal como octoato estannoso (0,5 % p/p). Los cuerpos de dispositivo fabricados a partir de dichos materiales de vehículo hidrófobos poliméricos proporcionan una liberación rápida de cualquier medicamento prácticamente insoluble en agua cuando están presentes en el material de vehículo hidrófobo del cuerpo del dispositivo.

Los materiales de vehículo hidrófobos no poliméricos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, ceras de bajo punto de fusión farmacéuticamente aceptables, tales como alcohol estearílico o glicéridos semisintéticos de ácidos grasos saturados (preferiblemente, los de C₈ a C₁₈), o una mezcla de los mismos. Por ejemplo, el medicamento puede dispersarse dentro de una cera de bajo punto de fusión y moldearse a baja temperatura dándole una forma compatible con el diseño del dispositivo de administración intravaginal de medicamentos.

Los elastómeros son materiales de vehículo hidrófobos poliméricos preferidos. Los elastómeros se definen como polímeros de alto peso molecular amorfos, o predominantemente amorfos, por encima de su temperatura de transición vítrea, que pueden estirarse y retraerse rápidamente, presentan una alta resistencia y módulo cuando se estiran, y se recuperan completamente cuando se deja de aplicar el esfuerzo. En general, estos elastómeros están reticulados para restringir la movilidad bruta, ya sea permanentemente (un elastómero reticulado covalentemente) o reversiblemente (un elastómero termoplástico). Por lo general, los elastómeros se eligen del tipo de los organopolisiloxanos que se vulcanizan a temperatura ambiente, por ejemplo, poli(dimetilsiloxano). Otro elastómero de silicona adecuado para su uso en la presente memoria es un copolímero de dimetilsiloxano y metilvinil siloxano. Los elastómeros de tipo no silicona que se conocen en la técnica incluyen, aunque no de forma limitativa, poli(etileno-co-acetato de vinilo) (Roumen y col., *Contraception*, 59 (1999) 59-62) y copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno (Vartiainen y col., *Maturitas*, 17 (1993) 129-137). Un material de vehículo hidrófobo preferido se deriva de organopolisiloxanos con terminaciones hidroxilo (tales como polidimetilsiloxanos, tal como se describe en la patente US-5.855.906, cuya exposición se ha incorporado como referencia en la presente memoria) del tipo RTV (de vulcanización a temperatura ambiente), que se endurecen dando lugar a elastómeros a temperatura ambiente o mayor, después de la adición de agentes de reticulación en presencia de catalizadores de curado. Otros elastómeros de silicona adecuados para el material de vehículo hidrófobo incluyen poli(dimetilsiloxano)s de dos

componentes del tipo de adición que son catalizados por platino a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, poli(dimetilsiloxano)s de un componente y elastómeros de silicona funcionalizados con flúor, bencilo y otros restos.

5 En realizaciones preferidas, el material de vehículo hidrófobo y/o el material de vehículo de inserción es un material polimérico seleccionado de un elastómero de silicona tal como polidimetilsiloxano o un copolímero de dimetilsiloxano y metilvinilsiloxano, un poliuretano o un poli(etileno-co-acetato de vinilo). Un material de vehículo hidrófobo preferido y/o material de vehículo de inserción se comercializa como Nusil Med 7.6382 por Nusil Technology, Carpinteria, California, EE. UU.

10 Si hay presente una envoltura, la envoltura comprende un material de vehículo de envoltura. Se prefieren los materiales de vehículo de envoltura hidrófobos. Son materiales de vehículo de envoltura hidrófobos preferidos las siliconas; son más preferidos los elastómeros, especialmente si el resto del cuerpo del dispositivo no es elastomérico. En esta realización, las propiedades elastoméricas de la envoltura confieren flexibilidad suficiente al dispositivo de administración intravaginal de medicamentos compuesto para permitir la colocación en y retención
15 dentro de la vagina. Con máxima preferencia, una envoltura comprende un material de vehículo hidrófobo que es un elastómero de silicona derivado de organopolisiloxanos con terminaciones hidroxilo.

De forma opcional, el cuerpo del dispositivo puede contener ingredientes adicionales, tales como medicamentos, materiales de carga en forma de partículas y otros excipientes tales como inhibidores de la difusión,
20 potenciadores de la penetración, potenciadores de la liberación solubles en agua y combinaciones de los mismos.

Para usar en la presente invención puede emplearse al menos un medicamento adecuado para la liberación intravaginal desde el cuerpo del dispositivo. Los medicamentos adecuados para su inclusión en el cuerpo del dispositivo son los adecuados de forma típica para la formulación convencional, es decir, medicamentos que no se
25 consideran solubles en agua (como se ha definido anteriormente) o macromoleculares (como se ha definido anteriormente). Dichos medicamentos no considerados solubles en agua o macromoleculares, y denominados en la presente memoria medicamentos de cuerpo de dispositivo incluyen, aunque de forma no limitativa, anticonceptivos, agentes para el dolor y la migraña, medicamentos para la terapia hormonal sustitutiva, agentes para la ansiedad y la depresión, medicamentos para el tratamiento del síndrome premenstrual, medicamentos para el tratamiento de
30 trastornos genitourinarios, medicamentos para la maduración cervical/inducción del parto, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antimalaria, agentes antiprotozoarios, agentes antivirales y agentes antirretrovirales, medicamentos para el tratamiento de la endometriosis, medicamentos antieméticos y medicamentos contra la osteoporosis. Preferiblemente en el cuerpo del dispositivo hay presente un medicamento de cuerpo de dispositivo en una cantidad farmacéuticamente eficaz. De forma típica, la cantidad de medicamento de cuerpo de dispositivo usada
35 en el cuerpo del dispositivo varía de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 65 % p/p y, más preferiblemente, varía de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 50 % p/p del cuerpo del dispositivo. En determinadas realizaciones de la invención, un medicamento puede, además o en sustitución, estar presente en una envoltura en una cantidad que varía de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 65 % p/p de la envoltura.

40 Los anticonceptivos ilustrativos adecuados para la liberación intravaginal desde el cuerpo del dispositivo, la envoltura, o ambos, incluyen, aunque no de forma limitativa, desogestrel, dienestrol, dietilestilberol, estradiol, estriol, estradiol-3-acetato, etinil estradiol, etonogestrel, gestodeno, levonorgestrel, medroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, noretisterona, norgestimato, nonoxinol-9, acetato de noretisterona, progesterona, testosterona, acetato de testosterona, ST 1435 (una progestina) y tibolona.

45 Los medicamentos ilustrativos para terapia hormonal sustitutiva y adecuados para la liberación intravaginal desde el cuerpo de dispositivo, la envoltura, o ambos, incluyen, aunque no de forma limitativa, deshidroepiandrosterona sulfato, dienestrol, dietilestilberol, estrógenos tales como estradiol, estriol, estradiol-3-acetato, etinil estradiol, gestodeno, levonorgestrel, hormona liberadora de hormona luteinizante, noretisterona, acetato de noretisterona,
50 progesterona, ST-1435, testosterona, y acetato de testosterona.

Ejemplos de medicamentos para la osteoporosis y/o terapia hormonal sustitutiva y adecuados para la liberación intravaginal desde el cuerpo, la envoltura o ambos, incluyen, aunque no de forma limitativa, selective estrogen receptor modulators (moduladores selectivos de los receptores estrogénicos - SERM) tales como raloxifeno.
55

Los materiales de carga en forma de partículas adecuados pueden usarse para mejorar la resistencia mecánica del cuerpo del dispositivo o la envoltura. Las cargas adecuadas para usar incluyen, aunque no de forma limitativa, cargas finamente divididas, de refuerzo o de extensión, tales como sílice de alta superficie específica y sílices precipitadas, arcillas tales como caolín, cuarzo triturado, tierras de diatomeas, carbonato de calcio, sulfato de bario, óxido de hierro, dióxido de titanio y negro de carbón. La cantidad de carga (cuando está presente) empleada en un cuerpo del dispositivo dependerá de las propiedades deseadas del dispositivo terminado. De forma típica, la cantidad de carga varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 35 partes y, más preferiblemente de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 27,5 partes en peso, por 100 partes en peso del cuerpo del dispositivo. La envoltura puede contener carga en una cantidad que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 35 partes en peso por 100 partes en peso de la envoltura.
60
65

Los inhibidores de la difusión adecuados pueden utilizarse en el cuerpo del dispositivo para reducir o evitar la liberación del medicamento desde un depósito por difusión a través de una funda. Dichos excipientes a menudo están contenidas en una funda y son a menudo los mismos materiales utilizados como cargas (arriba descritos); por tanto, actúan aumentando la tortuosidad de la trayectoria de difusión de un principio activo, es decir, aumentando la distancia de difusión que el principio activo debe atravesar a través del cuerpo del dispositivo antes de su liberación desde dicho dispositivo.

Pueden usarse potenciadores de la penetración química adecuados en el cuerpo del dispositivo para mejorar la absorción del medicamento a través del epitelio vaginal; por ejemplo, se pueden usar agentes tensioactivos que tienen un efecto reversible en la disposición de lípidos epiteliales tales como el ácido oleico o agentes que afectan directamente las uniones firmes entre las células epiteliales.

Los potenciadores de liberación solubles en agua adecuados pueden utilizarse en el cuerpo del dispositivo con el propósito de modificar las características de liberación de un agente farmacéuticamente activo contenido en el cuerpo del dispositivo. Además de incluir potenciadores de la liberación solubles en agua en la pieza de inserción, también pueden incluirse potenciadores de la liberación solubles en agua en el cuerpo del dispositivo. De este modo, los expertos en la técnica apreciarán que se debe tener cuidado para no utilizar una carga demasiado alta, pues de otro modo se produciría un hinchamiento excesivo del dispositivo de administración intravaginal de medicamentos. Sin embargo, el uso de potenciadores de la liberación solubles en agua en el cuerpo del dispositivo no proporcionará una liberación eficaz de medicamentos o macromoléculas solubles en agua; más bien, las velocidades de liberación para aquellos compuestos que ya pueden liberarse eficazmente desde un cuerpo de dispositivo convencional pueden modificarse utilizando los mismos potenciadores de la liberación solubles en agua que los utilizados para las piezas de inserción. Los potenciadores de liberación solubles en agua adecuados para su inclusión en el cuerpo del dispositivo son los mismos que los descritos anteriormente con respecto a la pieza de inserción. Cuando están presentes en el cuerpo del dispositivo, dichos potenciadores de la liberación solubles en agua están presentes de forma típica en una cantidad inferior a 10 %, de forma opcional inferior a 5 % y de forma también opcional inferior a 1 % en peso de cuerpo del dispositivo.

En general, la geometría del dispositivo de administración de medicamento intravaginal de la presente invención se puede seleccionar según cálculos teóricos por métodos conocidos por los expertos en la técnica, de modo que la liberación diaria deseada de al menos un medicamento desde la pieza de inserción se logra y se mantiene durante la duración deseada de, por ejemplo, 1-7 días, o 1-14 días o 1-28 días, o más. Para un dispositivo de administración intravaginal de medicamentos, la “geometría” deseada abarcaría, por ejemplo, la longitud, anchura y área en sección transversal del dispositivo. Para un anillo intravaginal, el término “geometría” abarca características tales como el diámetro total del anillo, el diámetro en sección transversal del anillo y la longitud del núcleo si está presente, la relación del diámetro del núcleo (si está presente) al diámetro del dispositivo completo en sección transversal. Una geometría preferida es un anillo de depósito que tiene un diámetro total o externo de preferiblemente de aproximadamente 45 a aproximadamente 60 mm, más preferiblemente de aproximadamente 52 a aproximadamente 60 mm; un diámetro de núcleo de preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 mm, más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6,5 mm, con máxima preferencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 mm; un diámetro de sección transversal de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 mm, más preferiblemente de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 10 mm, con máxima preferencia de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 9,5 mm; y una longitud del núcleo de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 mm.

Una segunda realización de la presente invención se refiere a un método de preparación de un dispositivo de administración intravaginal de medicamentos según la primera realización de la invención, comprendiendo el método las etapas de (a) moldear el material de vehículo hidrófobo en forma de cuerpo del dispositivo que define al menos un canal; e (b) insertar la al menos una pieza de inserción que contiene medicamento en el al menos un canal de modo que la pieza de inserción que contiene medicamento queda expuesta en el exterior del cuerpo de dispositivo. De forma opcional, el método de la segunda realización incluye también la etapa de curar el cuerpo del dispositivo. En una realización preferida, el material de vehículo hidrófobo es un material elastomérico moldeado con al menos una varilla desmontable u otro dispositivo adecuado para producir un cuerpo anular continuo con un número predeterminado de canales correspondientes. En realizaciones preferidas, la etapa de moldeo se realiza en presencia de un catalizador. La pieza de inserción se puede preparar mezclando el medicamento con el material de vehículo de inserción (de forma opcional, un material elastomérico), seguido de moldeo y, a continuación, de forma opcional, curado. En otra realización preferida, la pieza de inserción se puede curar *in situ* en el cuerpo del dispositivo. En estas realizaciones, la pieza de inserción que contiene medicamento puede introducirse eficazmente inyectando una mezcla del medicamento, el material de vehículo de inserción y un catalizador adecuado en el canal interno hueco del cuerpo del dispositivo de modo que la pieza de inserción que contiene medicamento se forma *in situ*.

La invención no se limita a las realizaciones descritas e ilustradas en la presente descripción, que pueden alterarse y modificarse sin apartarse del alcance de la presente invención. Por lo tanto, por ejemplo, será evidente para los expertos en la técnica que la técnica de moldeo por inyección mencionada en la presente memoria puede sustituirse total o parcialmente por otras técnicas de fabricación que producirán el mismo producto final, especialmente la técnica de extrusión.

Otra realización de la invención se refiere a un dispositivo de administración intravaginal de medicamentos fabricado según el método de la segunda realización de la invención.

Otra realización de la invención se refiere a un método de administración intravaginal de un medicamento a una hembra durante un período de tiempo predeterminado que comprende la etapa de insertar el dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de la primera realización de la invención en la vagina de modo que el medicamento se administrará intravaginalmente a la hembra durante un período predeterminado que podría variar de 1-7 días o 1-14 días o 1-28 días o más, por ejemplo, 1-360 días, de forma opcional, 1-90 días.

Ahora se demostrarán realizaciones específicas de la invención haciendo referencia a los siguientes métodos generales de fabricación y ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos se describen únicamente a modo de ilustración de la invención y no deben considerarse de ningún modo que limite el alcance de la presente invención.

Método general de fabricación de dispositivos intravaginales - Ejemplos 1-3

Se mezclaron la base de elastómero de silicona MED-6382 y el agente de reticulación ortosilicato de tetrapropilo 40:1. Se añadió catalizador octoato estannoso (0,5 %, p/p) y la mezcla se inyectó en moldes de anillos vaginales especialmente diseñados. La mezcla se curó a 80 °C durante 2 min, produciendo anillos vaginales elastoméricos de silicona que contenían de uno o tres canales y las siguientes dimensiones: 7,6 mm de diámetro en sección transversal, 43,0 mm de diámetro interno, 58,0 mm de diámetro externo y un diámetro de inserción de canal de 3,0 mm.

Las varillas de silicona cargadas con medicamento se fabricaron mezclando una cantidad deseada de medicamento con el elastómero de silicona adecuado en un Speedmixer DAC 150 FVZ-K durante 30 segundos a 3000 rpm. Después, la mezcla se inyectó en tubos de PVC de 3 mm de diámetro y se dejó curar durante 24 horas a temperatura ambiente. El tubo de PVC se cortó a las longitudes deseadas, y la funda de PVC se retiró cuidadosamente de las varillas de elastómero de silicona curado utilizando un escalpelo.

Protocolo para estudios de liberación *In Vitro* - Ejemplos 1-3

Se insertó una varilla cargada con medicamento única en un canal dentro de un anillo vaginal. Todos los perfiles de liberación diarios *in vitro* para los dispositivos de anillo intravaginal de la invención se determinaron en condiciones de inmersión, lo que reproduce la situación *in vivo*. El término “condiciones de inmersión” se refiere al conjunto de condiciones experimentales *in vitro* que simula eficazmente la hemoperfusión activa que se produce *in vivo* y que da como resultado una velocidad máxima de difusión de medicamento, en cualquier momento dado, a través de la capa límite acuosa. Por lo tanto, las características de solubilidad del medicamento determinarán la elección de un medio de disolución adecuado.

Los perfiles de liberación diarios *in vitro* para los dispositivos de anillo intravaginal de los Ejemplos 1-3 de la invención se determinaron condiciones de inmersión en agua de calidad de laboratorio. Los dispositivos de administración de medicamentos de la presente invención se colocaron en matraces adecuados que contenían 20 ml de agua y se colocaron en una incubadora con agitación orbital (60 rpm) a 37 °C. El muestreo diario con sustitución del medio de liberación continuó durante varios días, seguido de un muestreo regular a continuación. La liberación se cuantificó mediante HPLC y se recogieron los datos de liberación acumulativa.

Los expertos en la técnica comprenderán fácilmente que las velocidades de liberación y las cantidades de liberación demostradas en los siguientes ejemplos no son limitativas y pueden manipularse para alterar la velocidad de liberación y/o la cantidad de liberación, según se desee, por ejemplo, cambiando la carga de sustancia farmacológica en la pieza de inserción, cambiando la carga y/o el tipo de potenciador de la liberación soluble en agua en la pieza de inserción, y/o cambiando las dimensiones de la pieza de inserción, o una mezcla de algunos o todos estos parámetros.

Ejemplo 1

Liberación sostenida de albúmina de suero bovino desde dispositivos de administración intravaginal de medicamentos

Se fabricaron anillos vaginales de elastómero de silicona que contenían un canal único según el método general arriba descrito. Se fabricaron también piezas de inserción de elastómero de silicona de 1,0 % p/p de BSA, 20,0 % p/p de potenciador de la liberación soluble en agua (glicina, glucosa, PVP o PEG 3400) y 79,0 % p/p LSR-9-9508-30 de elastómero de silicona (Dow Corning) según el método general descrito anteriormente, con una longitud deseada de 7,6 mm. Se insertó una pieza de inserción única en el canal formado en el anillo vaginal de elastómero de silicona. Se realizaron experimentos de liberación *in vitro* del modo arriba descrito, salvo que la cuantificación se realizó con el uso de un kit de microensayo de proteínas BCA™ [ácido bicinconínico, un compuesto usado en el kit para analizar la proteína] (Pierce, US). En la Tabla 1 se presentan los datos de liberación acumulativa en el transcurso de catorce días.

Tabla 1. Liberación acumulativa de albúmina de suero bovino (BSA) desde anillos vaginales que contienen una única pieza de inserción construida a partir de diversos potenciadores de la liberación solubles en agua. Carga de BSA=1,0 % p/p, carga de potenciador de la liberación soluble en agua de 20,0 % p/p.

Día	Liberación acumulativa (μg)				
	Sin potenciador de la liberación soluble en agua	20 % Glicina	20 % Glucosa	20 % PVP	20 % PEG
1	20,7	67,9	131,0	29,3	23,0
2	23,0	86,3	172,4	38,0	27,9
3	44,7	107,0	188,8	43,5	45,3
4	59,5	118,6	196,9	83,1	85,0
7	71,7	142,9	238,1	92,7	87,4
8	77,6	158,5	250,3	98,0	95,9
9	82,0	174,4	255,6	103,2	102,0
10	91,2	184,8	274,9	112,0	106,0
11	92,9	202,4	280,6	116,2	106,0
14	92,9	219,2	290,5	117,9	131,6

Se apreciará que la BSA no es, por sí misma, un medicamento. En la presente memoria se escogió como proteína con un peso molecular de 66,43 kDa, para demostrar la liberación sostenida en el transcurso de 14 días de una macromolécula.

5 Ejemplo 2

Liberación sostenida del anticuerpo monoclonal 2F5 desde dispositivos intravaginales de administración de medicamentos

Se fabricaron anillos vaginales de elastómero de silicona que contenían un canal único según el método general arriba descrito. Se prepararon piezas de inserción de elastómero de silicona que contenían 2F5 del siguiente modo. Primero se eliminó el agua de la solución madre de 2F5 (13,01 mg/ml) por liofilización de la solución de 2F5 (10 % p/p) mezclada con glicina (10 % p/p). Tras el secado, la parte restante de glicina (30 % p/p) se mezcló con la torta de 2F5-glicina liofilizada. Se fabricaron piezas de inserción de silicona no cubiertas mezclando la mezcla de 2F5-glicina con elastómero de silicona (LSR-9-9508-30, 50 % p/p) (Dow Coming) en un Speedomixer DAC 150 FVZ-K durante 30 segundos a 3000 rpm. Después, la mezcla se insertó en una jeringa de 2 ml y se inyectó manualmente en tubos de PVC de 3 mm de diámetro y se dejó curar durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de ese tiempo, se cortaron las varillas en longitudes de 9 mm, y la envoltura de PVC se retiró cuidadosamente de las piezas de inserción de elastómero de silicona curado utilizando un escalpelo. Después, se colocó una única pieza de inserción en el canal de un dispositivo de anillo vaginal. En las Tablas 2 y 3 se presenta la liberación diaria y acumulativa *in vitro* en el transcurso de 30 días y presentan liberación sostenida en el transcurso de 28 días.

Tabla 2. Liberación diaria de mAh 2F5 de VIH desde anillos vaginales que contienen una única pieza de inserción. Carga de 2F5=7,5 %, potenciador de la liberación soluble en agua (glicina) a una carga de 22,5 % p/p.

Tiempo (días)	Liberación diaria de 2F5 (μg)
1	1,42
2	1,67
3	1,67
4	1,10
7	3,22
11	7,69
14	2,89
18	2,61
21	4,71
25	3,17
28	2,66

5 *Tabla 3.* Liberación acumulativa de mAh 2F5 de VIH desde anillos vaginales que contienen una única pieza de inserción. Carga de 2F5=7,5 %, potenciador de la liberación soluble en agua (glicina) a una carga de 22,5 % p/p.

Tiempo (días)	Liberación acumulativa de 2F5 (µg)
1	1,42
2	3,08
3	4,75
4	5,85
7	15,52
11	46,29
14	54,95
18	65,40
21	79,54
25	92,22
28	100,19

Ejemplo 3

10 Liberación sostenida de la proteína de envoltura del VIH gp140 desde dispositivos de administración intravaginal de medicamentos

15 Se fabricaron anillos vaginales de elastómero de silicona que contenían un canal único según el método general arriba descrito. Se prepararon piezas de inserción de elastómero de silicona que contenían la proteína envolvente del VIH gp140 del siguiente modo. Se preparó una mezcla sólida que contenía gp140 y glicina (relación de peso 2:98) mediante liofilización de una solución tampón de gp140/ glicina. Se fabricaron piezas de inserción de silicona no cubiertas mezclando, en una relación de peso 50:50, la mezcla de gp140-glicina con elastómero de silicona (LSR-9-9508-30, 50 % p/p) (Dow Coming) en un Speedmixer DAC 150 FVZ-K durante 30 segundos a 3000 rpm. La pieza de inserción final contenía gp140, glicina y elastómero de silicona en una relación de peso de 1:49:50. Después, la mezcla se insertó en una jeringa de 2 ml y se inyectó manualmente en tubos de PVC de 3 mm de diámetro y se dejó curar durante 20 24 horas a temperatura ambiente. Después de ese tiempo, se cortaron las piezas de inserción en longitudes de 9 mm, y la envoltura de PVC se retiró cuidadosamente de las piezas de inserción de elastómero de silicona curado utilizando un escalpelo. Después, se colocó una única pieza de inserción en el canal único de un dispositivo de anillo vaginal. Los datos de liberación diaria y acumulativa *in vitro* durante 28 días se presentan en las Tablas 4 y 5.

25 *Tabla 4.* Datos de liberación diaria de gp140 desde anillos vaginales que contienen una única pieza de inserción. Carga de gp140 = 1,0 % p/p; potenciador de la liberación soluble en agua (glicina) a una carga de 49,0 % p/p.

Tiempo (días)	Liberación diaria de gp140 (µg)
1	64,50
2	16,13
3	12,43
4	10,50
7	10,28
11	6,71
14	1,70
18	1,86
21	1,28
25	1,30
28	1,90

Tabla 5. Datos de liberación acumulativa de gp140 desde anillos vaginales que contienen una única pieza de inserción. Carga de gp140 = 1 % p/p; potenciador de la liberación soluble en agua (glicina) a una carga de 49 % p/p.

5

Tiempo (días)	Liberación acumulativa de gp140 (µg)
1	64,50
2	80,63
3	93,05
4	103,55
7	134,38
11	161,20
14	166,30
18	173,75
21	177,58
25	182,78
28	188,48

Protocolo para estudios de liberación *In Vitro* - Ejemplos 4-6

Los dispositivos de administración de medicamentos se colocaron en viales de muestra con 10 ml de agua estéril; los viales se taparon y se colocaron en una incubadora con agitación orbital (60 rpm) (Unitron HT Infor) a 37 °C. El muestreo diario con sustitución total del medio de liberación (agua estéril) se realizó durante 14 días, seguido de un muestreo/reemplazo de dos veces por semana durante 2 semanas más. Los dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla con una única pieza de inserción que contiene medicamento en la misma se usaron para los estudios de disolución realizados en los Ejemplos 4-6. Dichos dispositivos de administración de medicamentos son una representación precisa de los perfiles de liberación que podrían esperarse si piezas de inserción en forma de varilla cargadas con erioflavina, BSA o 2F5 estuvieran *in situ* en un cuerpo de dispositivo en forma de anillo, es decir, el medicamento solamente se liberaría desde los dos extremos abiertos (descubiertos) del dispositivo de administración de medicamentos.

Ejemplo 4

Influencia del tipo y concentración del potenciador de la liberación soluble en agua en la liberación de erioflavina

El elastómero de silicona LSR9-9508-30 fue suministrado por NuSil Technology LLC (Carpintería, EE. UU.). Este es un elastómero de silicona catalizado por platino de dos partes, en el que el catalizador de platino está contenido dentro de la parte B. La erioflavina se adquirió de Sigma Aldrich (Gillingham, Reino Unido). El agua ultra-pura se obtuvo utilizando un sistema Elga Purelab Maxima. Se adquirió un tubo de silicona de grado médico con un diámetro interno de 3,35 mm y un diámetro externo de 4,64 mm de BDH (Belfast, Reino Unido). La erioflavina tiene una solubilidad en agua de más de 20 % p/p a pH 5 y un peso molecular de 793 Da.

Se prepararon formulaciones de inserción que contenían erioflavina como se detallada a continuación en la Tabla 6. Se utilizó una masa de un total de 2 g para cada formulación de erioflavina/potenciador de la liberación soluble en agua/silicona. Los dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla se fabricaron mezclando en primer lugar los constituyentes adecuados (es decir, erioflavina, elastómero de silicona de parte A y B y el potenciador de la liberación soluble en agua) en las concentraciones deseadas en un Speedmixer DAC 150 FVZ-K durante 30 segundos a 3000 rpm. A continuación, se tomó esta mezcla con una jeringa y se inyectó en el tubo de silicona arriba mencionado (longitud 100 mm, diámetro interno 3,35 mm). Los tubos se dejaron curar a temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual se cortaron en porciones de 15 mm de longitud, siendo cada longitud un dispositivo de administración de medicamentos con forma de varilla.

Las concentraciones de erioflavina liberada se cuantificaron utilizando un lector de microplacas Biotek Powerwave con una longitud de onda de detección de 630 nm, utilizando el software KC junior. Se obtuvo una gráfica de calibración lineal para erioflavina en el intervalo de 100 ng/ml - 100 µg/ml ($R^2=0,997$).

La erioflavina se liberó continuamente desde formulaciones de varilla de silicona cubiertas que poseen diversos potenciadores de la liberación solubles en agua diferentes en un intervalo de cargas de potenciador de la liberación soluble en agua (Tabla 6) durante un período de 4 semanas. Los potenciadores de la liberación solubles en agua se seleccionaron según su baja toxicidad y por sus diferencias fisicoquímicas; fueron desde un azúcar simple (glucosa), un aminoácido simple (glicina), una proteína de peso molecular relativamente alto (albúmina de suero bovino, BSA) y dos compuestos poliméricos de diferentes pesos moleculares (polietilenglicol, PM: 3500 - denominado en la presente memoria PEG) e hidroxietilcelulosa (PM: 90.000 - denominada en la presente memoria HEC). Las Figuras 2 y 3 ilustran perfiles de liberación típicos de erioflavina desde dispositivos de administración de medicamentos

con forma de varilla con una única pieza de inserción que contenía erioglaucina contenida en ella con cargas de 0, 5, 10, 20, 30, 40 y 50 % de PEG y HEC como potenciadores de la liberación solubles en agua en la pieza de inserción. Los datos de la Figura 2 y 3 indican que, cuando se incluyen concentraciones bajas de potenciador de la liberación soluble en agua en la formulación (5-10 %), solo se consiguen pequeñas mejoras, o ninguna mejora, en la liberación diaria de erioglaucina, en comparación con las varillas sin potenciador de la liberación soluble en agua (0 %). Solamente se observan aumentos en la liberación diaria cuando las concentraciones de los potenciadores de la liberación solubles en agua aumentan a 20 % y por encima de este valor. Las velocidades de liberación de erioglaucina desde las diversas formulaciones fueron lineales durante el estudio de 4 semanas.

- 5
- 10 La Figura 4 muestra la liberación acumulativa de erioglaucina desde dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla con una única pieza de inserción que contiene erioglaucina contenida en la misma que incluye los cinco potenciadores de la liberación solubles en agua diferentes con cargas de 50 %. Es evidente que la glicina ofrece las mayores propiedades de aumento de liberación de entre todos los demás potenciadores de la liberación solubles en agua estudiados. La glicina proporciona el doble de liberación acumulativa de BSA después de 28 días en comparación con el siguiente mejor potenciador de la liberación soluble en agua, la HEC.
- 15

La glicina es un potenciador de la liberación soluble en agua preferido.

- 20 *Tabla 6.* Formulaciones de erioglaucina.

Nº.	Nombre Sustancia activa	Carga Medicamento (% p/p)	Dimensiones de longitud / CSD interno* (mm)	Potenciador de la liberación soluble en agua (Nombre, % p/p)	Dimensiones CSD exterior* (mm)
1	Erioglaucina	1	15/3,35	-	4,64
2	Erioglaucina	1	15/3,35	D-glucosa, 5	4,64
3	Erioglaucina	1	15/3,35	D-glucosa, 10	4,64
4	Erioglaucina	1	15/3,35	D-glucosa, 20	4,64
5	Erioglaucina	1	15/3,35	D-glucosa, 30	4,64
6	Erioglaucina	1	15/3,35	D-glucosa, 40	4,64
7	Erioglaucina	1	15/3,35	D-glucosa, 50	4,64
8	Erioglaucina	1	15/3,35	PEG, 5	4,64
9	Erioglaucina	1	15/3,35	PEG, 10	4,64
10	Erioglaucina	1	15/3,35	PEG, 20	4,64
11	Erioglaucina	1	15/3,35	PEG, 30	4,64
12	Erioglaucina	1	15/3,35	PEG, 40	4,64
13	Erioglaucina	1	15/3,35	PEG, 50	4,64
14	Erioglaucina	1	15/3,35	BSA, 5	4,64
15	Erioglaucina	1	15/3,35	BSA, 10	4,64
16	Erioglaucina	1	15/3,35	BSA, 20	4,64
17	Erioglaucina	1	15/3,35	BSA, 30	4,64
18	Erioglaucina	1	15/3,35	BSA, 40	4,64
19	Erioglaucina	1	15/3,35	BSA, 50	4,64
20	Erioglaucina	1	15/3,35	HEC, 5	4,64
21	Erioglaucina	1	15/3,35	HEC, 10	4,64
22	Erioglaucina	1	15/3,35	HEC, 20	4,64
23	Erioglaucina	1	15/3,35	HEC, 30	4,64
24	Erioglaucina	1	15/3,35	HEC, 40	4,64
25	Erioglaucina	1	15/3,35	HEC, 50	4,64
26	Erioglaucina	1	15/3,35	Glicina, 5	4,64
27	Erioglaucina	1	15/3,35	Glicina, 10	4,64
28	Erioglaucina	1	15/3,35	Glicina, 20	4,64
29	Erioglaucina	1	15/3,35	Glicina, 30	4,64
30	Erioglaucina	1	15/3,35	Glicina, 40	4,64
31	Erioglaucina	1	15/3,35	Glicina, 50	4,64

*CSD es el diámetro en sección transversal.

Tabla 6a. Datos de liberación acumulativa *in vitro* de erioglaucina con BSA.

Tiempo (Días)	0 % BSA	5 % BSA	10 % BSA	20 % BSA	30 % BSA	40 % BSA	50 % BSA
1	11,80	18,70	22,93	25,11	22,16	60,47	92,09
2	13,12	20,38	24,66	27,76	26,70	78,64	126,07
3	13,51	21,21	25,41	28,96	30,03	91,01	149,05
4	13,94	21,97	26,00	30,32	32,40	100,15	163,75
7	15,58	22,80	27,68	32,56	37,67	119,10	190,72
8	15,77	23,03	28,03	33,31	38,83	124,29	197,61
9	15,77	23,46	28,18	33,70	40,55	129,27	204,08
10	16,36	23,61	28,25	34,50	41,78	133,45	209,23
11	16,51	23,84	28,84	35,09	42,86	137,55	214,79
14	16,90	24,31	29,35	36,33	45,87	148,23	229,05
18	17,69	24,50	29,78	37,68	49,69	160,36	245,33
21	17,88	25,01	34,28	39,45	52,06	168,37	256,93
25	17,95	25,48	35,04	40,68	54,75	178,07	270,75
28	18,22	25,87	35,55	42,08	56,83	185,52	280,90

5

Tabla 6b. Datos de liberación acumulativa *in vitro* de erioglaucina con glucosa.

Tiempo (Días)	0 % Glucosa	5 % Glucosa	10 % Glucosa	20 % Glucosa	30 % Glucosa	40 % Glucosa	50 % Glucosa
1	11,80	14,42	16,44	18,70	23,37	32,72	59,26
2	13,12	15,50	17,72	20,74	28,96	40,01	75,58
3	13,51	16,05	19,04	23,03	33,26	47,38	90,57
4	13,94	16,68	19,63	24,99	37,12	54,78	105,15
7	15,58	17,40	20,78	30,54	47,07	71,43	184,91
8	15,77	17,71	21,38	32,23	51,09	78,99	221,32
9	15,77	17,81	21,93	33,38	53,65	88,10	249,98
10	16,36	18,00	22,16	34,78	57,43	99,21	275,33
11	16,51	18,11	22,31	36,10	61,09	110,05	297,06
14	16,90	18,46	23,22	39,88	69,79	127,18	340,28
18	17,69	18,73	23,69	45,71	84,53	148,34	376,56
21	17,88	19,32	24,56	51,06	99,48	165,26	399,54
25	17,95	19,87	25,32	58,31	112,17	184,37	422,23
28	18,22	20,59	25,83	62,45	121,28	199,88	441,37

10

Tabla 6c. Datos de liberación acumulativa *in vitro* de erioglaucina con glicina.

Tiempo (Días)	0 % Glicina	5 % Glicina	10 % Glicina	20 % Glicina	30 % Glicina	40 % Glicina	50 % Glicina
1	11,80	17,49	12,69	7,49	44,18	81,68	152,66
2	13,12	18,16	13,97	13,69	60,33	110,99	210,24
3	13,51	18,55	14,80	18,83	75,65	135,94	249,35
4	13,94	18,90	15,43	24,19	86,93	156,62	280,47
7	15,58	19,57	17,11	42,93	110,34	212,06	367,08
8	15,77	19,80	18,07	48,03	126,18	227,33	396,15
9	15,77	20,11	18,62	53,22	128,83	239,94	424,41
10	16,36	20,46	18,89	58,25	131,72	249,52	449,64
11	16,51	20,85	19,32	63,72	135,62	261,13	488,18
14	16,90	21,81	21,04	77,66	151,46	293,46	595,00
18	17,69	22,68	23,65	97,53	171,85	330,95	703,88
21	17,88	23,84	26,14	112,36	190,23	358,89	770,53
25	17,95	24,43	29,11	133,68	218,97	398,11	845,17
28	18,22	25,10	31,19	145,61	242,23	426,86	899,00

Tabla 6d. Datos de liberación acumulativa *in vitro* de erioglaucina con HEC.

Tiempo (Días)	0 % HEC	5 % HEC	10 % HEC	20 % HEC	30 % HEC	40 % HEC	50 % HEC
1	11,80	14,10	17,01	22,37	24,09	60,87	95,07
2	13,12	15,74	19,49	25,02	26,50	72,88	126,19
3	13,51	16,25	20,81	27,30	29,07	82,46	149,89
4	13,94	16,93	21,48	28,62	31,79	90,84	168,96
7	15,58	17,92	22,68	30,91	39,44	111,51	214,92
8	15,77	18,07	23,11	32,23	41,17	117,27	227,21
9	15,77	18,34	23,46	33,66	43,53	123,18	239,70
10	16,36	18,69	24,13	34,90	44,93	128,29	249,64
11	16,51	18,76	24,32	35,45	46,49	133,68	260,36
14	16,90	19,03	24,75	36,73	52,32	147,95	292,25
18	17,69	19,58	25,46	38,73	60,18	165,36	335,39
21	17,88	20,13	25,85	41,38	64,72	178,05	369,05
25	17,95	20,36	26,81	42,90	71,52	193,24	414,53
28	18,22	20,59	27,16	43,90	75,26	205,49	452,51

5

Tabla 6e. Datos de liberación acumulativa *in vitro* de erioglaucina con PEG.

Tiempo (Días)	0 % PEG	5 % PEG	10 % PEG	20 % PEG	30 % PEG	40 % PEG	50 % PEG
1	11,80	11,44	16,44	21,20	32,40	36,84	42,80
2	13,12	12,19	17,60	23,45	37,59	45,17	52,79
3	13,51	12,54	18,55	24,24	41,04	53,34	63,43
4	13,94	12,85	19,06	25,07	43,77	59,30	71,80
7	15,58	13,81	20,87	27,96	52,23	74,85	90,78
8	15,77	14,04	21,46	28,60	55,08	80,57	97,14
9	15,77	14,35	21,65	29,55	57,97	85,68	103,02
10	16,36	14,49	22,36	30,06	60,17	90,70	112,08
11	16,51	14,60	22,71	31,22	62,22	96,06	120,45
14	16,90	14,83	23,10	34,03	70,23	112,13	142,38
18	17,69	15,06	23,41	35,67	81,23	130,91	171,41
21	17,88	15,17	23,64	36,78	88,39	144,49	190,02
25	17,95	15,40	23,83	38,02	97,17	162,10	212,76
28	18,22	15,67	24,05	39,18	104,22	176,65	229,84

10 Los estudios de disolución que implican erioglaucina (Figuras 2, 3 y 4) ilustran el grado en que puede influenciarse la liberación de un medicamento macromolecular e hidrófilo desde un material de vehículo de inserción hidrófobo. Como se ha mencionado anteriormente, la erioglaucina es soluble en agua, es decir, tiene una solubilidad en agua superior a 5 % p/p y es macromolecular. Queda claro a partir de estos datos que la erioglaucina no se difunde a través del material de vehículo de inserción de silicona sin la ayuda del potenciador o potenciadores de la liberación solubles en agua dispersados por todo el material de vehículo de inserción.

15 Cuando se excluye un potenciador de la liberación soluble en agua de la formulación del material de vehículo de inserción (es decir, 0 % de carga), se produce solamente una baja liberación de superficie de erioglaucina durante los primeros días, tras lo cual las concentraciones de erioglaucina son muy bajas.

20 Se cree que la mala difusión/permeación de erioglaucina se debe tanto a la solubilidad relativamente baja como al peso molecular relativamente alto de la erioglaucina (con respecto a las moléculas que de forma típica se difunden a través de los materiales de vehículo de inserción de silicona <400 Daltons), inhibiendo así su capacidad de difundirse a través del material de vehículo de inserción de silicona ilustrado que es hidrófobo.

25 También es evidente que las adiciones pequeñas (5 y 10 %) de potenciadores de la liberación solubles en agua a las piezas de inserción que contienen medicamento tienen poco efecto en la potenciación de la liberación de erioglaucina. Solamente cuando las concentraciones de potenciador de la liberación soluble en agua alcanzan 15 o 20 %, o más, se mejora en gran medida la velocidad de liberación. Para unas cargas de PEG de 20, 30, 40 y 50 % se mejora la liberación acumulativa de erioglaucina en 2, 6, 10 y 13 veces, respectivamente, al final del estudio de 28 días. En el caso de la HEC, la liberación acumulativa de erioglaucina se mejora en 2, 4, 11 y 25 veces,

respectivamente, al final del estudio de 28 días. Por lo tanto, es ventajoso mantener las cargas de potenciador de la liberación soluble en agua lo más altas posible (tal como, por ejemplo, 50 %). Se cree que esta liberación mejorada de erioglaucina se debe a la captación de agua aumentada en el medio hidrófobo del material de vehículo de inserción, debido a la presencia del potenciador de la liberación soluble en agua. Se piensa que esto crea una serie de canales de interconexión y poros a través de los cuales el medio de disolución y la erioglaucina pueden moverse y, por lo tanto, difundirse desde los dispositivos de administración de medicamentos de la presente invención.

Todos los potenciadores de la liberación solubles en agua que fueron examinados mostraron un efecto en la liberación de erioglaucina dependiente de la concentración.

La única diferencia entre los diferentes potenciadores de la liberación solubles en agua es la magnitud en la que mejoraban la liberación de erioglaucina. La Figura 4 ilustra la liberación de erioglaucina desde dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla con una única pieza de inserción que contiene erioglaucina contenida en la misma con un intervalo de potenciadores de la liberación solubles en agua a cargas de 50 %. Es evidente que la glicina, la D-glucosa y la HEC ofrecían la mayor mejora en la liberación de erioglaucina, de las cuales la glicina ofrecía la mayor mejora en la liberación de erioglaucina. La liberación mejorada con glicina está más probablemente relacionada con el mayor hinchamiento de los dispositivos de administración de medicamentos en forma de varilla con este potenciador de la liberación soluble en agua, como se muestra en las Figuras 11A y 11B. Esta imagen de la varilla de PEG a 50 % (Figura 11 A) es típica de todos los potenciadores de la liberación solubles en agua después de 28 días de disolución, salvo la glicina (Figura 11B), en donde es visible un hinchamiento de cero a mínimo del dispositivo de administración de medicamentos en forma de varilla. En el caso de glicina, el hinchamiento adicional de los dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla resulta en la expansión adicional de la red polimérica, creando así un mayor número de poros y huecos a través de los cuales se pueden mover los medios de disolución y la erioglaucina.

Los estudios con erioglaucina ilustran cómo se pueden suministrar medicamentos hidrófilos macromoleculares pero de peso molecular moderadamente bajo desde piezas de inserción de silicona en concentraciones altas mediante la inclusión de potenciadores de la liberación solubles en agua. Estos estudios se ampliaron (ver a continuación el Ejemplo 5) para examinar la liberación de una proteína modelo, BSA, desde dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla similares.

Ejemplo 5

Influencia de la concentración de excipiente en los perfiles de liberación de BSA

El elastómero de silicona FSR9-9508-30 fue suministrado por NuSil Technology EEC (Carpintería, EE. UU.). La BSA se adquirió de Sigma-Aldrich (Gillingham, Reino Unido). El agua ultra-pura se obtuvo utilizando un sistema Elga Purelab Maxima. Se adquirió un tubo de silicona de grado médico con un diámetro interno de 3,35 mm y un diámetro externo de 4,64 mm de BDH (Belfast, Reino Unido).

Se prepararon formulaciones de inserción que contenían BSA como se detalla a continuación en la Tabla 7. Se empleó una masa de un total de 2 g para cada formulación de BSA/potenciador de la liberación soluble en agua/silicona. Los dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla se fabricaron mezclando en primer lugar los constituyentes adecuados (es decir, BSA, elastómero de silicona de parte A y B y el potenciador de la liberación soluble en agua) en las concentraciones deseadas en un Speedmixer DAC 150 FVZ-K durante 30 segundos a 3000 rpm. A continuación, se tomó esta mezcla con una jeringa y se inyectó en el tubo de silicona (longitud 100 mm, diámetro interno 3,35 mm). Los tubos se dejaron curar a temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual se cortaron en porciones de 15 mm de longitud, siendo cada longitud un dispositivo de administración de medicamentos con forma de varilla.

Tabla 7. Formulaciones de BSA.

Nº.	Nombre Sustancia activa	Carga Medicamento (% p/p)	Dimensiones de longitud / CSD interno (mm)	Glicina (% p/p)	Dimensiones CSD exterior (mm)
32	BSA	1	15/3,35	-	4,64
33	BSA	1	15/3,35	30	4,64
34	BSA	1	15/3,35	40	4,64
35	BSA	1	15/3,35	50	4,64

Se cuantificó la BSA liberada desde los dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla con una única pieza de inserción que contiene BSA contenida en la misma utilizando cromatografía líquida de alta eficacia de exclusión por tamaño con detección al ultravioleta (Sistema HPLC Waters Breeze; Phenomenex Biosep SECS 3000, 7,8 mm d.i. x 300 mm; con cartucho de protección de seguridad GFC 3000 4 x 3,0 mm; temperatura de ciclo 25 °C; modo isocrático; fase móvil acetato amónico/0,01 M de pH 6,8; caudal 1,0 ml/min;

longitud de onda de detección 280 nm; volumen de inyección 100 µl; tiempo de retención de BSA 7,6 min). Se obtuvo una gráfica de calibración lineal de BSA en el intervalo de 0,5-100 µg/ml ($R^2 = 0,98$).

5 La BSA se liberó continuamente desde los dispositivos de administración de medicamentos en forma de varilla con una única pieza de inserción que contenía BSA contenida en la misma, que poseía cargas de glicina de 0, 30, 40 y 50 %. La Figura 5 demuestra que la BSA se difunde deficientemente desde los dispositivos de administración de medicamentos en forma de varilla sin la incorporación de glicina en la formulación - la BSA se libera solamente a bajas concentraciones durante los primeros días desde la superficie de los dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla. La inclusión de glicina en las formulaciones de inserción a 30, 40 y 50 %
10 proporciona aumentos de 9, 10 y 12 veces en la liberación acumulativa de BSA durante un período de 4 semanas.

En el caso de BSA, los estudios de disolución se realizaron utilizando solamente glicina como potenciador de la liberación soluble en agua, y las cargas se mantuvieron por encima de 30 %. Los datos obtenidos (Figura 5) indican que, a pesar del aumento significativo en el peso molecular de BSA en comparación con erio Glaucina, se pueden suministrar concentraciones considerables de BSA desde los dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla durante períodos prolongados. A cargas de 50 % de glicina, un dispositivo de administración de medicamentos con forma de varilla simple proporcionará hasta 480 µg de BSA durante un período de 28 días.
15

Con esto en mente, dichos dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla de silicona modificada tienen la capacidad de suministrar altas concentraciones localizadas de anticuerpos vaginales durante períodos prolongados, lo que podría ofrecer protección vaginal contra el VIH. Por tanto, los experimentos se realizaron con el objetivo de producir un dispositivo de administración de medicamento en forma de varilla modelo para la administración prolongada y eficaz de anticuerpos monoclonales tales como 2F5 desde anillos vaginales de inserción de tipo varilla (ver, a continuación, el Ejemplo 6).
20

25 **Ejemplo 6**

Influencia de la concentración de excipiente, concentración de 2F5 y fabricación y parámetros de procesamiento en la liberación de 2F5
30

El 2F5 fue suministrado por Polymun Scientific (Viena, Austria). El elastómero de silicona LSR9-9508-30 fue suministrado por NuSil Technology LLC (Carpintería, EE. UU.). El agua ultra-pura se obtuvo utilizando un sistema Elga Purelab Maxima. Se adquirió un tubo de silicona de grado médico con un diámetro interno de 3,35 mm y un diámetro externo de 4,64 mm de BDH (Belfast, Reino Unido).
35

Se prepararon formulaciones como se detalla en la Tabla 8. Se empleó una masa de un total de 1 g para cada formulación de 2F5/silicona/potenciador de la liberación soluble en agua.

40 *Tabla 8.* Formulaciones de 2F5 con una carga de 30 % de medicamento más potenciador de la liberación soluble en agua.

Nº.	Elastómero de silicona (tipo, cantidad % p/p)	Medicamento - 2F5 (prep., carga % p/p)	Carga de glicina % (p/p)	Condiciones de curado (Temp., duración)
Efecto de carga de 2F5				
1	Platino A, 70	Liofilización A, 1,5	28,5	ambiente, durante la noche
2	Platino A, 70	Liofilización A, 3,75	26,25	ambiente, durante la noche
3	Platino A, 70	Liofilización A, 7,5	22,5	ambiente, durante la noche
4	Platino A, 70	Liofilización A, 15,0	15,0	ambiente, durante la noche
5	Platino A, 70	Liofilización A, 22,5	7,5	ambiente, durante la noche
Efecto de carga de excipiente				
6	Platino A, 80	Liofilización A, 7,5	12,5	ambiente, durante la noche
Efecto de elastómero de silicona				
7	Platino B, 70	Liofilización A, 7,5	22,5	ambiente, durante la noche
Efecto de las condiciones de curado del elastómero de silicona				
8	Platino A, 70	Liofilización A, 7,5	22,5	40 °C, 8 h
9	Platino A, 70	Liofilización A, 7,5	22,5	70 °C, 4 h
10	Platino A, 70	Liofilización A, 7,5	22,5	100 °C, 1 hora
Controles				
11	Platino A, 70	-	30	ambiente, durante la noche
12	Platino A, 100	-	-	ambiente, durante la noche

Se usaron dos sistemas de silicona catalizados con platino diferentes de diferente viscosidad (tipo A y B). El sistema de elastómero de silicona denominado Platino A es LSR9-9508-30 de Nusil, un caucho de silicona líquida

curada por adición en dos partes, teniendo cada parte una viscosidad relativamente alta (45.000 y 60.000 cp). El sistema de elastómero de silicona denominado Platino B es MED-4220 de Nusil, un caucho de silicona líquida curada por adición en dos partes, teniendo cada parte una viscosidad relativamente baja (20.000 y 15.000 cp).

5 Formulaciones 1-12: Se mezclaron soluciones acuosas de 2F5 (13,54 mg/ml) con la cantidad total de glicina para incluirla en la formulación de 1 g final. Cuando el volumen total de líquido era inferior a 15 ml, se añadió exceso de agua para llegar a este volumen para asegurar la completa disolución de la glicina. Estas soluciones se liofilizaron usando un liofilizador de laboratorio (VirTis advantage). Las muestras se cargaron sobre la bandeja a temperatura ambiente. La temperatura de bandeja se aumentó gradualmente a -60 °C y se mantuvo durante 2 horas. El secado primario se llevó a cabo a -30 °C durante 15 horas. La temperatura de bandeja se aumentó a continuación a 20 °C en el transcurso de 60 minutos y se mantuvo a esta temperatura durante 10 horas. La presión de la cámara se controló a 100 millitorr durante todo el ciclo de secado. Después de la liofilización, el material seco se mezcló con la cantidad adecuada de silicona en un Speedmixer DAC 150 FVZ-K durante 30 segundos a 3000 rpm. Se tomó esta mezcla con una jeringa (2 ml) y se inyectó en el tubo de silicona (longitud 100 mm, diámetro interno 3,35 mm). Los tubos se dejaron curar a temperatura ambiente durante 24 horas, tras lo cual se cortaron en partes de 15 mm de longitud. Las formulaciones 11 y 12 (los controles) excluían 2F5, y la formulación 12 también excluía glicina.

La Tabla 8 detalla una serie de formulaciones de 2F5 que evalúan un intervalo de parámetros de fabricación y procesamiento en la liberación de 2F5 desde las piezas de inserción de silicona. Para todas las formulaciones 1-12, la carga total de medicamento insertado y potenciador de la liberación soluble en agua (2F5 + glicina) permanece igual (30 % p/p), salvo para la formulación 6, en donde se empleó una carga de 20 % del medicamento insertado y potenciador de la liberación soluble en agua.

25 Cuantificación de la liberación de 2F5 mediante ensayo ELISA: Se cuantificaron los niveles de 2F5 mediante un ELISA de doble emparejado utilizando el anticuerpo 2F5 y el péptido aa:GGGLELDKWASL (Id. de sec. 1) como el antígeno de captura. La solución estándar se diluyó hasta una concentración de 200 ng/ml para la detección de plasma Ab. El 2F5 unido se detectó con anticuerpo goat anti-human (anti-humano de cabra - GAH) IgG (específico de cadena γ) conjugado con peroxidasa de rábano picante. El TMBE se añadió como sustrato y se obtuvieron a 450 nm los valores de densidad óptica del producto de color azul formado.

Los datos presentados (Figuras 6 - 8) muestran la liberación de 2F5 desde dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla que tienen una única pieza de inserción que contiene 2F5 en la misma de un conjunto de experimentos (Tabla 8) que tenían como objetivo examinar los efectos de las variables de procesamiento y fabricación en la liberación de 2F5. El 2F5 se liberó continuamente desde todas las formulaciones durante un período de 28 días. Los dos controles, formulaciones 11 y 12, no produjeron ninguna interferencia con el ensayo ELISA de 2F5.

Las formulaciones 1-5 examinan el efecto de aumento de la concentración de 2F5 en el perfil de liberación (ver la Figura 6). Como la liberación de 2F5 desde los dispositivos de liberación de medicamentos en forma de varilla es exclusivamente desde los dos extremos descubiertos de las varillas (el 2F5 no se difundirá a través del cuerpo del dispositivo que comprende silicona como el material de vehículo hidrófobo), sería de esperar que, al aumentar las cargas de 2F5 de 1,5 % hasta 22,5 %, aumentaría la liberación de 2F5 (Kajhara y col. 2001). De hecho, aunque puede ser difícil modelizar de forma precisa la liberación de 2F5 desde estos sistemas ya que la liberación se ve afectada tanto por la difusión hacia fuera de los dispositivos de administración de medicamentos en forma de varilla como por la captación de agua en el sistema, y tanto por la concentración de 2F5 como de glicina en los sistemas, se puede esperar que, conforme aumenta la concentración de 2F5, la liberación diaria debería aumentar de modo lineal. Sin embargo, los resultados indican que, a medida que aumenta la carga de 2F5, la liberación diaria aumenta considerablemente de modo más que proporcional. Tanto la formulación 6 como la formulación 3 tienen la misma carga de 2F5, pero la carga de glicina relativa es menor para la formulación 6. En consecuencia, la carga relativa de material de vehículo de inserción aumenta en compensación (ver la Figura 7). En el caso de la formulación 6, la concentración total de excipiente se redujo a 20 %, sin embargo, el perfil de liberación era similar al de la formulación 3 donde la concentración de 2F5 era la misma, pero la carga de glicina 10 % superior. La formulación 7 implicaba el uso de un material de vehículo de inserción diferente (elastómero de silicona (MED 4220, Nusil)) en comparación con todas las demás formulaciones sometidas a ensayo. Esta formulación proporcionó la liberación acumulativa más alta de 2F5 durante el estudio de 28 días. Sin embargo, estos datos no son una representación verdadera de MED 4220, ya que este polímero no se curó totalmente con la inclusión de 2F5 y glicina en la mezcla de elastómero (ver la Figura 7). En el experimento 7, donde se empleó un polímero diferente en el dispositivo de administración de medicamentos en forma de varilla (MED 4220, Nusil), se puede observar un aumento significativo de cinco veces en la liberación acumulativa de 2F5 durante el período de 28 días cuando se compara con una formulación similar (formulación 3) con silicona A (LSR9- 9508-30). Sin embargo, la silicona B (MED 4220) no se cura en presencia de cargas altas de polvos de glicina liofilizados y, por lo tanto, esta silicona no podría emplearse como material de vehículo de inserción viable, cuando el potenciador de la liberación soluble en agua es glicina. No obstante, este aumento considerable en la liberación de 2F5 causada por la densidad más baja de la red de silicona no curada, que proporciona una ruta más directa para la difusión de 2F5, sugiere que la liberación de 2F5 puede mejorarse reduciendo la densidad de la silicona empleada. Por esta razón, se examinaron dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla similares con una única pieza de inserción que contenía 2F5 contenida en la misma, en los que la densidad de la red polimérica se reduce por la inclusión de polidimetoxisilano líquido en la formulación - ver, a continuación, los Ejemplos 7 y 8.

Las formulaciones 8-10 (Tabla 8) examinan el efecto de la temperatura de curado del material de vehículo de inserción (por ejemplo, formulaciones de elastómero de silicona) en la liberación de 2F5 (ver la Figura 8). Los datos de liberación indican que un aumento de la temperatura de curado a 40 °C durante un período de 8 horas (formulación 8) no tuvo ningún efecto significativo en la liberación de 2F5, es decir, un perfil de liberación similar a la formulación comparable 3, que se curó a temperatura ambiente. Cuando la temperatura de curado se aumentó a 70 °C durante 4 horas (formulación 9), la liberación de 2F5 tras el período de 28 días del estudio fue aproximadamente 35 % inferior que para formulaciones similares curadas a temperatura ambiente y 40 °C (formulaciones 3 y 8, respectivamente). Cuando la temperatura de curado se aumentó a 100 °C durante una hora (formulación 10), solo se detectaron niveles extremadamente bajos de 2F5 durante los primeros pocos días del estudio.

Los experimentos 8-10 examinan el efecto de la temperatura de curado sobre la liberación de 2F5, que finalmente ofrece alguna indicación de estabilidad 2F5 a estas temperaturas. Normalmente, el curado de muchos materiales de vehículo de inserción de silicona, tales como los aquí empleados, se realiza a temperaturas elevadas durante un corto tiempo - generalmente por encima de 100 °C durante unos minutos. Sin embargo, existen preocupaciones obvias en cuanto a la estabilidad del anticuerpo cuando se usan estas temperaturas elevadas. Por esta razón, la mayoría de las piezas de inserción que contienen medicamento se curaron a temperatura ambiente, lo que prolonga el tiempo de curado a varias horas. Sin embargo, sería más práctico encontrar condiciones óptimas de curado para dichos sistemas que mantengan la estabilidad del medicamento, permitiendo al mismo tiempo que el material de vehículo de inserción se cure durante un corto tiempo posible.

Los datos de liberación proporcionados son una indicación de la estabilidad de 2F5 a temperaturas elevadas, aunque no son concluyentes. Los datos muestran que el curado a 40 °C durante 8 horas (formulación 8) no tuvo ningún efecto significativo en las concentraciones de 2F5 liberado desde los dispositivos de administración de medicamentos en forma de varilla, lo que significa que el 2F5 era estable dentro del material de vehículo de inserción de silicona a esta temperatura. Cuando la temperatura de curado se aumentó a 70 °C durante un período de 4 horas (formulación 9), la liberación de 2F5 tras el período de 28 días del estudio fue aproximadamente 35 % inferior que para formulaciones similares curadas a temperatura ambiente y 40 °C (formulaciones 3 y 8, respectivamente). Cuando la temperatura de curado se aumentó a 100 °C durante una hora, solamente se detectaron niveles muy bajos de 2F5 durante los primeros días del estudio (formulación 10). Sorprendentemente, por lo tanto, el 2F5 sigue siendo relativamente estable a elevadas temperaturas próximas a 70 °C. Con pruebas de estabilidad adicionales, se podría conseguir un tiempo y una temperatura de curado optimizados, manteniendo al mismo tiempo una estabilidad a 100 % de 2F5.

Ejemplo 7

Influencia de polidimetilsiloxano líquido en la liberación de 2F5

Tabla 9. Formulaciones de 2F5 - comparación del efecto de la inclusión de polidimetilsiloxano líquido (PDMS).

N°.	Elastómero Silicona (Tipo, Cantidad % p/p)	2F5 (Prep., Carga % (p/p))	Glicina (carga % p/p)	Aceite de silicona (carga % p/p)	Condiciones Curado (Temp., Duración)
1N	Platino A, 50	Liofilización A, 10	40	0	40 °C, 8 h
2N	Platino A, 40	Liofilización A, 10	40,	10 %	40 °C, 8 h

Se liberó continuamente 2F5 desde cada dispositivo de administración de medicamento en forma de varilla durante un período de 28 días. El PDMS líquido se incorporó en la formulación para reducir la densidad de la red polimérica, lo que debería dar como resultado una mejor liberación de 2F5 desde los dispositivos de administración de medicamentos en forma de varilla. Estas formulaciones no son directamente comparables con las de la Tabla 8, debido a una diferencia en las cargas de excipiente entre las formulaciones.

La Figura 9 demuestra que la inclusión del PDMS líquido en la formulación (formulación 2N) produjo una mejora significativa en la liberación acumulativa de 2F5 durante un período de 28 días, cuando se compara con una formulación similar sin PDMS líquido (formulación 1N). Las concentraciones acumulativas el día 28 son de 254 µg para las formulaciones que no contienen PDMS líquido y de 414 µg para las que comprenden PDMS - un aumento de más de 60 %.

La adición de silicona líquida a estas formulaciones tiene la ventaja adicional de permitir un mezclado más sencillo de los potenciadores de la liberación solubles en agua de glicina en la mezcla de elastómero de viscosidad reducida. Además, la reducción en la densidad de la matriz elastomérica permite una mayor carga de glicina, lo que puede mejorar aún más la liberación de las sustancias activas. Hay disponibles por lo tanto estrategias claras para mejorar aún más la liberación de sustancias activas desde los dispositivos de administración de medicamentos de la presente invención.

Ejemplo 85 Influencia de polidimetilsiloxano líquido en la liberación de BSA

Una reducción en la densidad de la red de polímero de silicona podría mejorar la difusión de las moléculas a través del elastómero. Un modo para reducir la densidad de la red polimérica, aparte de utilizar un polímero diferente, es mediante la adición de silicona líquida (Polidimetoxisilano - PDMS) al elastómero. Esta dilución del elastómero de silicona también debe permitir la inclusión de una mayor parte de potenciadores de la liberación solubles en agua sólidos en la mezcla de siliconas, que también servirá para mejorar la liberación.

Formulaciones de varilla y fabricación de varillas: Los dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla con una única pieza de inserción que contiene BSA en los mismos se fabricaron mezclando los constituyentes adecuados, como se muestra en la Tabla 10, (es decir, BSA, elastómero de silicona de parte A y B, glicina y PDMS, cuando corresponda) en un Speedmixer DAC 150 a 3000 rpm durante 30 segundos. Se tomó esta mezcla con una jeringa y se inyectó en el tubo de silicona (longitud 100 mm, diámetro interno 3,35 mm). Los tubos se dejaron curar a temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual se cortaron en partes de 15 mm de longitud, siendo cada longitud un dispositivo de administración de medicamentos con forma de varilla.

20 *Tabla 10.* Formulaciones de BSA - comparación del efecto de la inclusión de polidimetilsiloxano líquido (PDMS).

Nº. Formulación	Nombre Medicamento	Carga de medicamento (% p/p)	Carga de polímero de silicona (% p/p)	Glicina (% p/p)	PDMS (% p/p)	Varilla diámetro interno (mm)	Nº. Varillas
1	BSA	1 %	50	49	0	3,35	1
2	BSA	1 %	40	49	10	3,35	1
3	BSA	1 %	30	59	10	3,35	1

25 Estudios de liberación in Vitro: Se colocó cada uno de los dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla en un vial de muestra con 10 ml de agua; los viales se taparon y se colocaron en una incubadora con agitación orbital (60 rpm) a 37 °C. Las varillas se colocaron en nuevos volúmenes de 10 ml de agua diariamente durante 2 semanas seguido de dos veces a la semana durante otras 2 semanas.

30 Quantificación de la liberación de BSA mediante cromatografía líquida de alta eficacia: Se cuantificó la BSA liberada desde los dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla utilizando cromatografía líquida de alta eficacia de exclusión por tamaño con detección al ultravioleta (Sistema HPLC Waters Breeze; Phenomenex Biosep SECS 3000, 7,8 mm d.i. x 300 mm; con cartucho de protección de seguridad GFC 3000 4 x 3,0 mm; temperatura de ciclo 25 °C; modo isocrático; fase móvil acetato amónico/0,01 M de pH 6,8; caudal 1,0 ml/min; longitud de onda de detección 280 nm; volumen de inyección 100 µl; tiempo de retención de BSA 7,6 min). Se obtuvo una gráfica de calibración lineal de BSA en el intervalo de 0,5-100 µg/ml ($R^2 = 0,98$).

35 *Tabla 11.* Datos de liberación acumulativos *in vitro* de BSA (carga de 1 %) (formulaciones 11, 12 y 13, respectivamente).

Tiempo (Días)	50 % de silicona, 49 % de glicina Formulación 1 (µg)	40 % de silicona, 49 % de glicina, 10 % de PDMS Formulación 2 (µg)	30 % de silicona, 59 % de glicina, 10 % de PDMS Formulación 3 (µg)
1	101,26	101,05	221,38
2	131,24	134,45	279,16
3	158,87	160,13	377,54
4	187,13	190,03	427,94
7	241,13	225,17	520,58
8	258,43	237,37	559,47
9	271,50	246,03	594,82
11	286,66	259,97	656,04
14	305,78	277,49	726,16
18	335,67	309,88	798,44
21	364,88	357,84	898,08
25	381,03	392,31	958,88
28	393,33	441,18	1030,96

Los datos muestran que la adición de PDMS tiene algún efecto en el perfil de liberación de BSA desde dispositivos de administración de medicamentos en forma de varilla, pero que el perfil de liberación se rige principalmente por la cantidad de glicina como potenciador de la liberación soluble en agua en la formulación; ver la Figura 10. Esto viene confirmado por el hecho de que los dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla que contenían 49 % de glicina y PDMS liberaron aproximadamente 12 % más de BSA durante los 28 días que los dispositivos que contenían 49 % de glicina solo. Además, el PDMS tiene el efecto añadido de diluir el elastómero lo suficiente para obtener cargas aún mayores de potenciadores de la liberación solubles en agua. Por lo tanto, fue posible incluir fácilmente 59 % de cargas de glicina en la pieza de inserción dentro del dispositivo de administración de medicamentos con forma de varilla con solo 30 % de elastómero de silicona, lo que dio como resultado una liberación de BSA sustancialmente mejorada.

Se piensa que la inclusión de potenciadores de la liberación solubles en agua dentro de la pieza de inserción que contiene medicamento mejora la liberación del medicamento al permitir: (i) que el influjo de fluido acuoso fluya hacia el interior de la pieza de inserción que contiene medicamento, (ii) la solubilización acuosa del medicamento y (iii) la difusión del medicamento a lo largo de los canales acuosos y poros formados como resultado de la inhibición de agua.

La inclusión opcional de aceite de silicona en la pieza de inserción que contiene medicamento sirve para diluir la densidad reticular del material de vehículo de inserción, dado que las moléculas de aceite de silicona no pueden ser reticuladas en la estructura del material de vehículo de inserción. Desde una perspectiva práctica, podemos ver las moléculas de aceite de silicona como interpenetrantes de las de la red reticulada convencional del material de vehículo de inserción. Conforme aumente la carga del componente del aceite de silicona (y la carga del material de vehículo de inserción convencional disminuye posteriormente, actuando el primero como sustituto del último), aumentará la velocidad de difusión de las moléculas hacia dentro o hacia fuera del material de vehículo de inserción. Por lo tanto, la velocidad de captación de líquidos acuosos aumenta (debido a la estructura de red más abierta), y también aumenta la difusión de medicamentos hacia fuera del material de vehículo de inserción. En otras palabras, se piensa que estos pueden ser dos mecanismos de acción conjunta, que funcionan mejorando la liberación de medicamentos desde un dispositivo de administración intravaginal de medicamentos modificado con aceite de silicona de la presente invención.

Hemos demostrado el potencial de los dispositivos de administración intravaginal de medicamentos de la presente invención como sistema eficaz de administración vaginal de medicamentos. Los dispositivos de administración intravaginal de medicamentos convencionales poseen diversos atributos ventajosos en comparación con formulaciones vaginales alternativas, incluidas una administración de medicamentos prolongada y controlada, así como una mejora considerable en el cumplimiento por parte del paciente. Los dispositivos de administración intravaginal de medicamentos de la presente invención, además de conservar las ventajas de los dispositivos de administración intravaginal de medicamentos convencionales, poseen la ventaja añadida de permitir la administración de un conjunto de medicamentos más diverso. Además, requieren cargas de medicamento considerablemente más bajas, lo que es ventajoso cuando se emplean medicamentos caros. Los dispositivos de administración intravaginal de medicamentos de la presente invención, que poseen piezas de inserción modificada con una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 70 % en peso de potenciadores de la liberación solubles en agua, proporcionan un medio eficaz de administración potencial de cualquier medicamento a la vagina, incluidos medicamentos solubles en agua y medicamentos macromoleculares.

Hemos demostrado la aplicación práctica de los dispositivos de administración intravaginal de medicamentos de la presente invención como un medio viable para protegerlos contra el VIH logrando una administración prolongada del anticuerpo vaginal 2F5 desde dispositivos de administración de medicamentos con forma de varilla con una única pieza de inserción que contiene 2F5. Se ha determinado que un dispositivo de administración de medicamentos con forma de varilla de una única pieza de inserción con una carga de 22,5 % de 2F5 administrará hasta 480 µg de 2F5 durante un período de 28 días (un promedio de 27 µg/día de 2F5). Se podrían lograr concentraciones considerablemente más altas de 2F5 colocando dos o más piezas de inserción con forma de varilla que contienen medicamento en un solo dispositivo de administración intravaginal de medicamentos y/o aumentando el diámetro de cada pieza de inserción en forma de varilla.

Los dispositivos de administración intravaginal de medicamentos de la presente invención, por lo tanto, tienen el potencial de ser un dispositivo de administración de medicamentos líder para la protección vaginal contra el VIH. Podrían ofrecer a las mujeres el medio de protegerse discretamente sin que sus parejas lo sepan, ya que los anillos vaginales pueden pasar inadvertidos durante el coito. La naturaleza del dispositivo de administración de medicamentos de la presente invención es tal que pueden administrarse múltiples anticuerpos vaginales o medicamentos microbicidas alternativos, desde un solo dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de la presente invención con formulaciones de inserción en forma de varilla optimizadas para cada medicamento para proporcionar un intervalo de protección eficaz y amplio.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración intravaginal de medicamentos que comprende:
- 5 (a) un cuerpo de dispositivo que comprende un material de vehículo hidrófobo que tiene al menos un canal que define al menos una abertura a un exterior de dicho cuerpo del dispositivo, estando dicho al menos un canal adaptado para recibir al menos una pieza de inserción que contiene medicamento; y
- 10 (b) al menos una pieza de inserción que contiene medicamento colocada en dicho al menos un canal, siendo dicha pieza de inserción que contiene medicamento capaz de liberar una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un medicamento adecuado para la administración intravaginal y que contiene al menos un potenciador de la liberación soluble en agua en una cantidad que varía de aproximadamente 15 % a aproximadamente 70 % en peso de dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento, estando dicho al menos un medicamento y dicho al menos un potenciador de la liberación soluble en agua dispersado en un material de vehículo de inserción;
- 15 en donde dicho material de vehículo hidrófobo y dicho material de vehículo de inserción pueden ser iguales o diferentes;
- en donde dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento está expuesta sobre dicho exterior de dicho cuerpo del dispositivo cuando dicho dispositivo de administración intravaginal de medicamentos está utilizándose;
- 20 en donde dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento está configurada para mantener un contacto de superficie entre dicha pieza de inserción y dicho canal durante el uso y poderse retirar de dicho cuerpo del dispositivo;
- en donde dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento define un cilindro circular recto, se extiende prácticamente en perpendicular al plano principal del cuerpo del dispositivo, y tiene un diámetro en sección transversal de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 8 mm; y
- 25 en donde el cuerpo del dispositivo tiene una forma toroidal parcial o completa.
2. El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de la reivindicación 1, en donde dicho al menos un medicamento es un medicamento macromolecular y en donde dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento contiene dicho al menos un potenciador de la liberación soluble en agua en una cantidad que varía de aproximadamente 15 % a aproximadamente 70 % en peso de dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento.
- 30 3. El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de la reivindicación 1, en donde dicho al menos un medicamento es un medicamento soluble en agua y en donde dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento contiene dicho al menos un potenciador de la liberación soluble en agua en una cantidad que varía de aproximadamente 15 % a aproximadamente 70 % en peso de dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento.
- 35 4. El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho al menos un medicamento se selecciona de proteínas, moléculas basadas en ARN o ADN, vacunas, y combinaciones de las mismas;
- 40 en donde dichas proteínas son, de forma opcional, seleccionadas de anticuerpos, antígenos, hormona adrenocorticotropina, angiotensina, beta-endorfina, factores de sangre, bombesina, calcitonina, polipéptido relacionado con el gen de la calcitonina, colecistoquinina-8, factores estimulantes de colonias, desmopresina, endotelina, encefalina, eritropoyetinas, gastrinas, glucagón, polipéptido natriurético atrial humano, interferones, insulina, factores de crecimiento, hormonas de crecimiento, interleuquinas, hormona de liberación de hormona luteinizante, anticuerpos monoclonales, hormona estimulante de melanocito,
- 45 muramil-dipéptido, neurotensina, oxitocina, hormona paratiroidea, péptido T, secretina, somatomedinas, somatostatina, hormona estimulante del tiroides, hormona liberadora de tirotrópina, hormona estimulante de tirotrópina, polipéptido intestinal vasoactivo, vasopresina, y sus análogos o derivados;
- 50 en donde dichas moléculas de base de ARN o ADN son, de forma opcional, seleccionadas de oligonucleótidos, aptámeros, ribozimas, DNazimas y ARN interferentes pequeños, para la vacunación contra infecciones de transmisión sexual o actividad microbiciada contra microorganismos de transmisión sexual; o
- 55 en donde dichas vacunas son, de forma opcional, seleccionadas de partículas virales enteras, proteínas recombinantes, proteínas de subunidad, vacunas de ADN, plásmidos, vacunas bacterianas, polisacáridos y otros vectores de vacuna.
- 60 5. El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho al menos un medicamento se emplea en una cantidad que varía de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 50 % en peso de la pieza de inserción.
- 65 6. El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

- 5 comprendiendo el dispositivo de administración de medicamentos canales primero y segundo y piezas de inserción que contienen medicamento primera y segunda colocadas en dichos canales primero y segundo, respectivamente, en donde dichas piezas de inserción que contienen medicamento primera y segunda comprenden medicamentos que pueden ser iguales o diferentes; o
- 10 comprendiendo el dispositivo de administración de medicamentos canales primero, segundo y tercero, y piezas de inserción que contienen medicamento primera, segunda y tercera colocadas en dichos canales primero, segundo y tercero, respectivamente, en donde dichas piezas de inserción que contienen medicamento primera, segunda y tercera comprenden medicamentos que pueden ser iguales o diferentes.
- 15 7. El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho material de vehículo hidrófobo es un material polimérico seleccionado de un polidimetilsiloxano, un copolímero de dimetilsiloxano y metilvinilsiloxano, un poliuretano, y un poli(etileno-co-acetato de vinilo).
- 20 8. El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho al menos un potenciador de la liberación soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en azúcares o sus sales solubles en agua; alcoholes de azúcar; sales; glicoles; polisacáridos solubles en agua o hinchables en agua; ácidos orgánicos; aminoácidos; proteínas; agentes tensioactivos no iónicos; sales biliares; disolventes orgánicos; polietilenglicoles; ésteres de ácido graso; polímeros hidrófilos, y combinaciones de los mismos.
- 25 9. El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento contiene de aproximadamente 15 % a aproximadamente 60 % de dicho al menos un potenciador de la liberación soluble en agua en peso de dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento.
- 30 10. El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el material de vehículo de inserción es un material polimérico seleccionado de un polidimetilsiloxano, un copolímero de dimetilsiloxano y metilvinilsiloxano, un poliuretano, y un poli(etileno-co-acetato de vinilo).
- 35 11. El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicho material de vehículo hidrófobo, dicho material de vehículo de inserción, o tanto dichos materiales de vehículo hidrófobos como de inserción, comprenden un elastómero de silicona.
- 40 12. El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento es una varilla prácticamente cilíndrica;
- 45 en donde dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento, define un cilindro circular recto y al menos un extremo de la al menos una pieza de inserción que contiene medicamento está parcialmente o totalmente expuesto, durante el uso, al medio vaginal.
- 50 13. El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento tiene un diámetro en sección transversal de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 8 mm; y
- 55 en donde dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento tiene de forma opcional una longitud de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 30 mm.
- 60 14. El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento además comprende al menos un potenciador de la liberación no soluble en agua farmacéuticamente aceptable en una cantidad que varía de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % en peso de la pieza de inserción.
- 65 15. El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el cuerpo del dispositivo además comprende al menos un medicamento presente de forma opcional en el cuerpo del dispositivo en una cantidad que varía de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 65 % en peso del cuerpo del dispositivo, material de carga en forma de partículas, inhibidor de la difusión, potenciador de la penetración química, potenciador de la liberación soluble en agua presente de forma opcional en dicho cuerpo del dispositivo con menos de aproximadamente 10 % de dicho potenciador de la liberación soluble en agua en peso de dicho cuerpo del dispositivo o combinación de los mismos;
- en donde el al menos un medicamento en el cuerpo del dispositivo se selecciona de forma opcional del grupo que consiste en anticonceptivos, agentes para el dolor y la migraña, medicamentos para la terapia hormonal sustitutiva, agentes para la ansiedad y la depresión, medicamentos para el tratamiento del

síndrome premenstrual, medicamentos para el tratamiento de trastornos genitourinarios, medicamentos para la maduración cervical/inducción del parto, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antimalaria, agentes antiprotozoarios, agentes antivirales y agentes antirretrovirales, medicamentos para el tratamiento de la endometriosis, medicamentos antieméticos y medicamentos contra la osteoporosis;

5 en donde el potenciador de la liberación soluble en agua en el cuerpo del dispositivo se selecciona de forma opcional del grupo que consiste en azúcares o sus sales solubles en agua; alcoholes de azúcar; sales; glicoles; polisacáridos solubles en agua o hinchables en agua; ácidos orgánicos; aminoácidos; proteínas; agentes tensioactivos no iónicos; sales biliares; disolventes orgánicos; polietilenglicoles; 10 ésteres de ácido graso; y polímeros hidrófilos, y combinaciones de los mismos.

16. El dispositivo de administración intravaginal de medicamentos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el cuerpo del dispositivo además comprende una envoltura, siempre que dicha al menos una pieza de inserción que contiene medicamento esté expuesta en dicho exterior de dicho cuerpo del dispositivo.

Figura 1

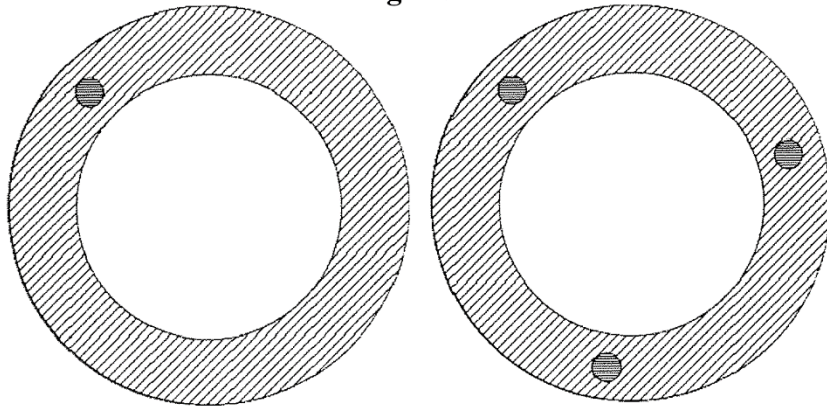


Figura 2

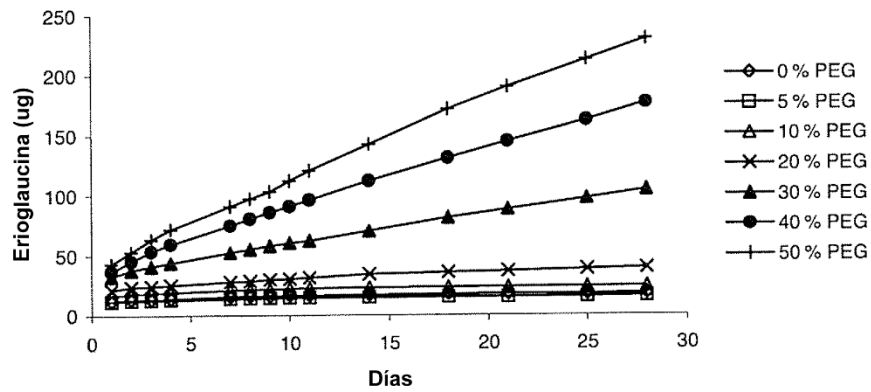


Figura 3

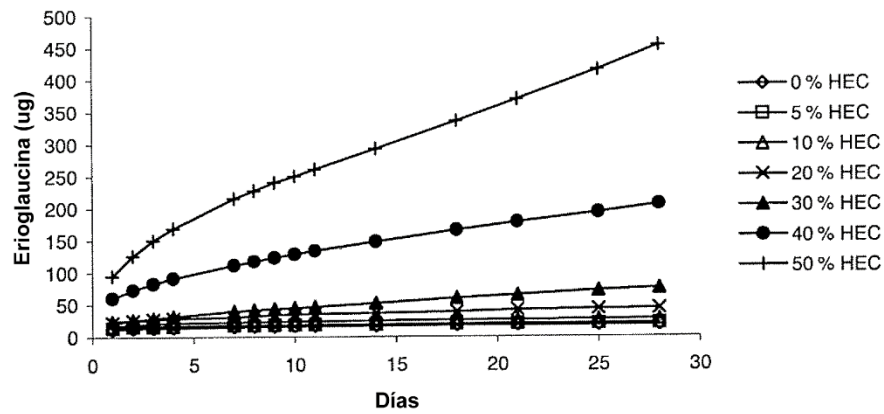


Figura 4

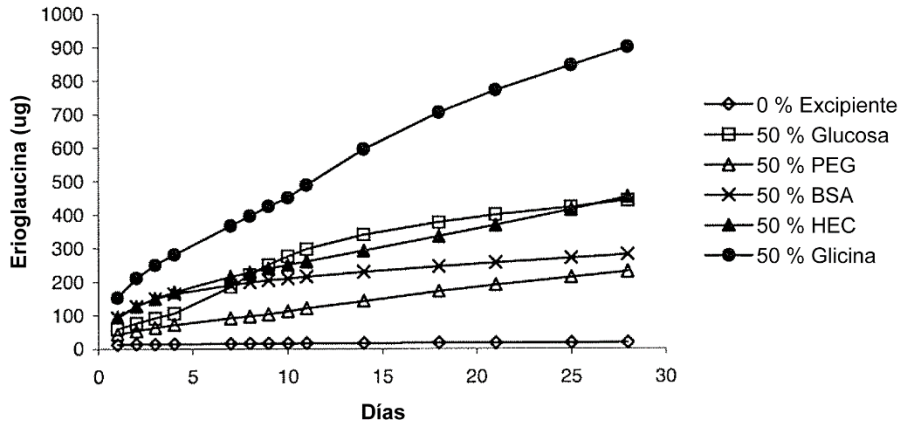


Figura 5

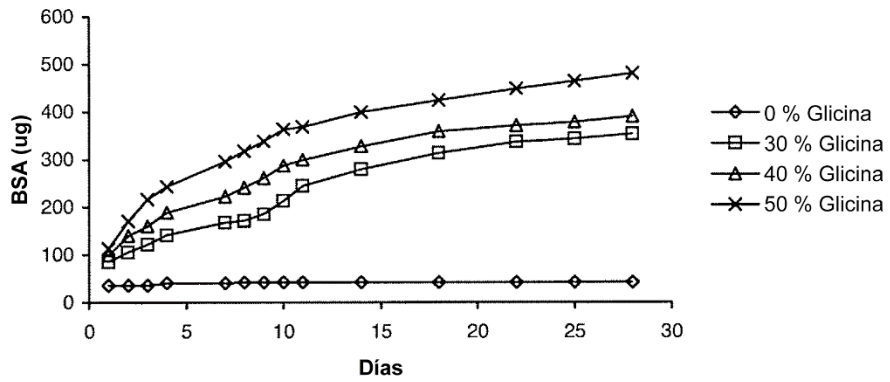


Figura 6

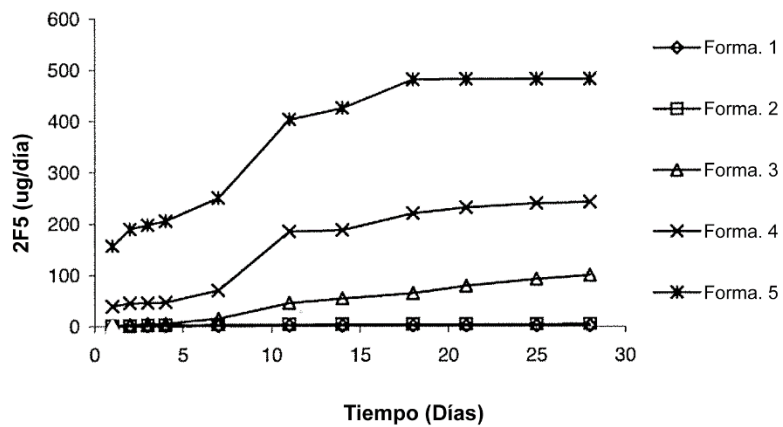


Figura 7

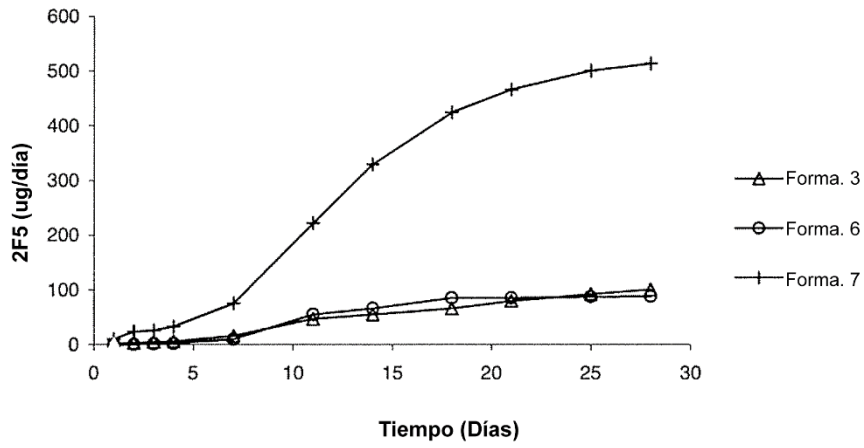


Figura 8

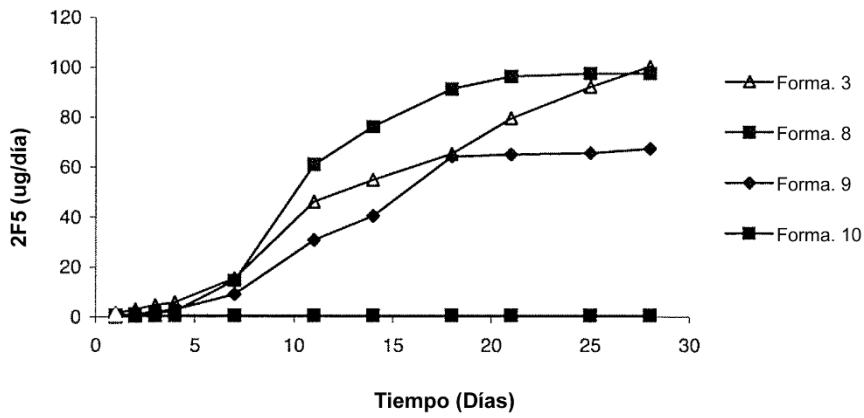


Figura 9

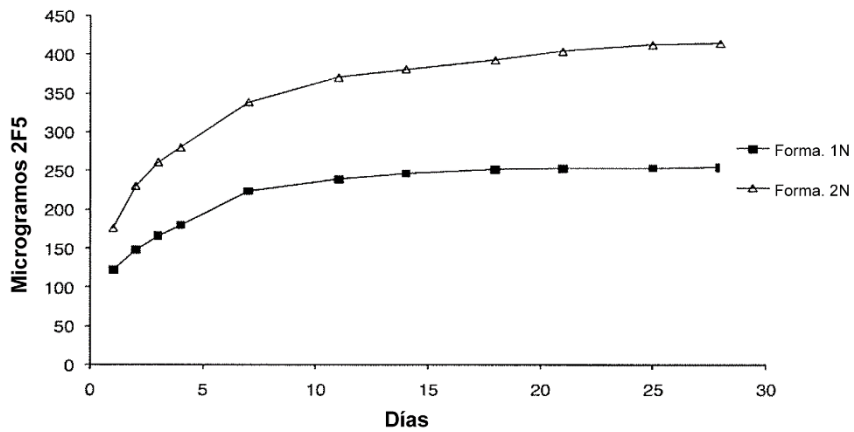


Figura 10

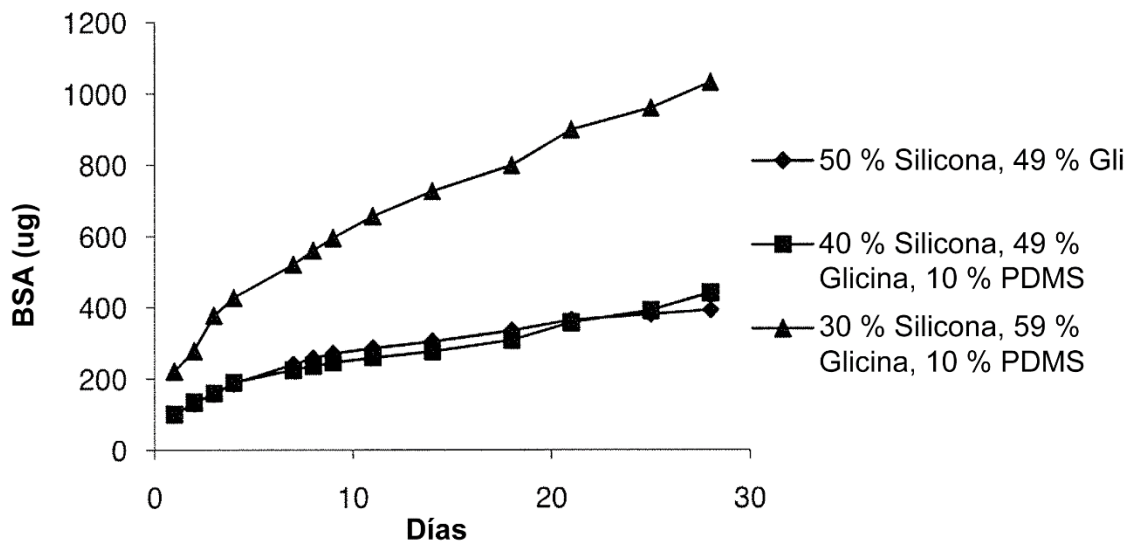


Figura 11A

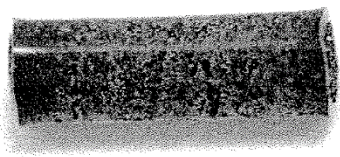


Figura 11B

