

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 975**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2011 PCT/EP2011/070164**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2012 WO12066000**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2011 E 11787813 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2640354**

54 Título: **Dispositivo intravaginal de aporte de fármacos que comprende un copolímero de poliuretano**

30 Prioridad:

15.11.2010 US 413929 P

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

29.10.2019

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**WARD, ROBERT S.;
WANG, SHANGER;
LI, LI;
CHALASANI, DURGAPRASAD;
KISER, PATRICK y
CLARK, MEREDITH ROBERTS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 728 975 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

Dispositivo intravaginal de aporte de fármacos que comprende un copolímero de poliuretano

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a dispositivos intravaginales de aporte de fármacos hechos de copolímeros de poliuretano y a la administración de una o más sustancias farmacéuticamente activas a una paciente que lo necesite.

10 Los dispositivos de aporte de fármacos son herramientas especializadas para el aporte de un fármaco o un agente terapéutico a través de una vía de administración específica. Estos dispositivos se usan como parte de uno o más tratamientos médicos. Ejemplos de dispositivos de aporte de fármacos incluyen, pero no se limitan a, dispositivos cardiovasculares, dispositivos oftálmicos, dispositivos antivirales, dispositivos de diálisis, dispositivos anticonceptivos, prótesis endovasculares que eluyen fármacos, un catéter, dispositivos transdérmicos y/o dispositivos intrauterinos.

15 Los dispositivos de aporte de fármacos, tales como dispositivos intravaginales de aporte de fármacos, incluyendo anillos intravaginales (IVRs), están formados típicamente por polímeros biocompatibles y contienen un fármaco liberado por difusión a través de la matriz polimérica. Los dispositivos de IVR se pueden insertar en la cavidad vaginal y el fármaco puede ser absorbido por el fluido corporal circundante a través del tejido vaginal.

20 El poli(etileno-co-acetato de vinilo) o el etileno-acetato de vinilo (EVA) (usados, p. ej., en NuvaRing) y el poli(dimetilsiloxano) o la silicona (usados, p. ej., en Estring, Femring y en un anillo de liberación de progesterona del Population Council) son explotados comercialmente en la actualidad para IVRs. En comparación con el poli(etileno-co-acetato de vinilo) o el etileno-acetato de vinilo (EVA), la silicona está limitada por una tenacidad mecánica inferior. Por lo tanto, los IVRs de silicona se fabrican con diámetros transversales mayores para conseguir las fuerzas retráctiles requeridas para la retención en la cavidad vaginal, lo que puede afectar a la capacidad de aceptación de la usuaria del anillo. Por otra parte, los costes de fabricación asociados con estos IVRs son considerables. Se ha encontrado que tanto el EVA como la silicona son particularmente útiles para la liberación de un esteroide que es un fármaco sustancialmente insoluble en agua.

30 Se han descrito anillos intravaginales que contienen poliuretano (Véase Gupta, Kavita M. y cols. Journal of Pharmaceutical Sciences (2008), 97(10), 4228-4239 y el documento WO2009094573. Los IVRs que contienen poliuretano conocidos son IVRs que contienen un solo anillo. Además, IVRs de poliuretano segmentados se describen en los documentos WO2009003125 y WO2009094573.

35 Además, el uso de poliuretanos para dispositivos de aporte de fármacos se ha limitado en parte debido a las altas temperaturas de procesamiento requeridas para los poliuretanos. Estas temperaturas a menudo son demasiado altas para fármacos termolábiles.

40 También se ha encontrado que el EVA y la silicona, que con ambos polímeros hidrófobos, no son capaces de proporcionar una velocidad de liberación deseada para fármacos hidrófilos. Hasta ahora, no se ha desarrollado un anillo intravaginal para el coaporte de fármacos con diferente hidrofilia.

45 Esta deficiencia se remedia mediante los dispositivos intravaginales de aporte de fármacos ahora divulgados. Se proporcionan dispositivos de aporte de fármacos, incluyendo anillos intravaginales, que comprenden copolímeros de poliuretano.

A diferencia de los dispositivos de aporte de fármacos según la técnica anterior, los presentes dispositivos de aporte de fármacos pueden proporcionar velocidades de liberación adecuadas para múltiples fármacos.

50 Otra ventaja de los dispositivos de aporte de fármacos según la invención es que los dispositivos comprenden un polímero bioestable, que se usa como una matriz para dispersar o disolver el fármaco en su interior.

55 Una ventaja adicional de los dispositivos de aporte de fármacos según la invención es que las características de liberación del poliuretano en el dispositivo de aporte de fármacos se puede adaptar para ajustarse a una gama de sustancias farmacéuticamente activas adecuadas que se van a aportar desde el producto de aporte de fármacos.

Una ventaja adicional es que los copolímeros de poliuretano comprendidos en el dispositivo de aporte de fármacos pueden tener una disminución en las temperaturas de procesamiento.

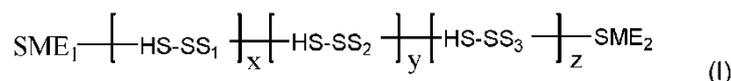
60 Una ventaja adicional es que el copolímero de poliuretano comprendido en el dispositivo de aporte de fármacos tiene una permeabilidad ajustable a los compuestos activos farmacéuticos que se difunden a través de la matriz

polimérica. Esta permeabilidad depende de las características de la matriz polimérica, tales como la hidrofilia de los diversos bloques o segmentos del copolímero.

Descripción de la invención

5 La presente invención se refiere a dispositivos de aporte de fármacos que comprenden al menos dos sustancias farmacéuticamente activas, en donde las sustancias farmacéuticamente activas tienen hidrofilia contrastada, combinadas con un copolímero de poliuretano.

10 Los copolímeros de poliuretano en el dispositivo de aporte de fármacos según la invención son copolímeros con una estructura según la fórmula I:



en la que,

15 SME1 y SME2 pueden ser iguales o diferentes e indican un grupo extremo modificador superficial, que tiene un peso molecular medio en número que varía de 200 a 8000 g/mol, conectado al polímero a través de un enlace de uretano o urea resultante de la reacción de un grupo extremo modificador superficial terminado en amina o alcohol con un grupo isocianato, en donde SME1 y SME2 son metilpolietilenglicol;

SS1, SS2 y SS3 indican segmentos blandos, en los que

20 SS1 es un polieterdiol seleccionado de poli(óxido de etilen)(PEO)diol, poli(óxido de tetrametilen)(PTMO)diol, poli(óxido de hexametilen)diol (PHMO), poli(óxido de propilen)(PPO)diol, copolímero de diol de etilenglicol y propilenglicol (PEG-co-PPO), y mezclas de los mismos;

SS2 es un polímero silicónico terminado en hidroxilo o amina que tiene un peso molecular medio en número que varía de 500 a 5000 g/mol; y

SS3 es un segmento blando seleccionado de policarbonatodiol y poliesterdiol, y mezclas de los mismos;

25 HS indica un segmento duro preparado a partir de la reacción de uno o más diisocianatos y uno o más extendedores de cadena, en donde el diisocianato se selecciona del grupo que consiste en diisocianato de hexametileno (HMDI) y diisocianato de isofozona (IPDI) y combinaciones de los mismos;

x, y y z son iguales o diferentes y cada uno es un número entero igual a o mayor de cero y al menos uno de x, y y z no es cero; y

30 en donde el copolímero tiene un peso molecular medio en número que varía de 50.000 a 350.000 g/mol.

35 Los dispositivos de aporte de fármacos según la invención comprenden al menos dos sustancias farmacéuticamente activas, en donde las sustancias farmacéuticamente activas tienen hidrofilia contrastada. Sustancias farmacéuticamente activas que se pueden incorporar a los dispositivos de aporte de fármacos que comprenden los copolímeros incluyen microbicidas, agentes anticonceptivos, moduladores de receptores de estrógenos, hormona posmenopáusica, agentes antirretrovirales, anticancerosos, terapéuticos, hormonas, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de sustancias farmacéuticamente activas hidrófobas incluyen, pero no se limitan a, dapivirina, UC781, valdecocix, alopurinol, acetohexamida, benztiacida, clorpromacina, clordiacepóxido, haloperidol, indometacina, lorazepam, metoxsaleno, metilprednisona, nifedipina, oxazepam, oxifenbutazona, prednisona, prednisolona, pirimetamina, fenindiona, sulfisoxazol, sulfadiazina, temazepam, sulfameracina, trioxsaleno. Ejemplos de sustancias farmacéuticamente activas hidrófilas incluye, pero no se limitan a, 17β-estradiol, aciclovir, estriol, raloxifeno, pravastatina, atenolol, aminoglicósidos, polisacárido, ciclodextrinas y quitosano.

45 En el presente caso, la hidrofilia de un fármaco o un bloque de copolímero está determinada por la solubilidad en agua a 25°C. Si un producto químico tiene un valor de solubilidad de menos de 0,01 mg/ml en agua a 25°C, se considera hidrófobo. Si un producto químico tiene un valor de solubilidad de más de 0,01 mg/m en agua a 25°C, se considera que es hidrófilo.

En una realización, los dispositivos de aporte de fármacos comprende un agente anti-VIH seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos, inhibidores de transcriptasa inversa

nucleosídicos e inhibidores de la entrada de VIH. Preferiblemente, el inhibidor de transcriptasa inversa no nucleosídico es UC 781 y/o el inhibidor de transcriptasa inversa nucleosídico es tenofovir.

5 Los presentes dispositivos de aporte de fármacos comprenden al menos dos sustancias farmacéuticamente activas en un solo copolímero que tienen hidrofiliías contrastadas. Así, el dispositivo de aporte de fármacos se ha desarrollado para el coaporte de sustancias farmacéuticamente activas con hidrofilia contrastada desde un polímero. El dispositivo de aporte de fármacos puede ser un dispositivo mecánico, tal como un anillo intravaginal. Los dispositivos de aporte de fármacos se adaptan para coaportar sustancias farmacéuticamente activas con hidrofilia contrastada a partir de un copolímero de poliuretano que forma un dispositivo de aporte de fármacos de un solo
10 segmento. En el caso de los anillos intravaginales, el dispositivo de IVR de un solo segmento se debe fabricar más fácilmente y menos costosamente que el IVR de varios segmentos (véase Todd J. Johnson, y cols., "Segmented polyurethane intravaginal rings for the sustained combined delivery of antiretroviral agents dapivirine and tenofovir" European Journal of Pharmaceutical Sciences 39 (2010) 203-207, que describe dos fármacos, dapivirina y tenofovir, con hidrofilia contrastada que se aportan desde un dispositivo de IVR de doble segmento. Los dos fármacos se formularon separadamente en poliuretanos con hidrofilia coincidente. Las barras cargadas con fármaco se unieron entre sí para formar IVRs de doble segmento).

En una realización, la cantidad de sustancia farmacéuticamente activa que se va a incorporar en los dispositivos de aporte de fármacos varía de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 65% en peso con relación al peso total del copolímero de poliuretano en el dispositivo de aporte de fármacos, y más preferiblemente varía de aproximadamente 0,2% en peso a aproximadamente 30% en peso del copolímero de poliuretano en el dispositivo de aporte de fármacos. La cantidad de sustancia farmacéuticamente activa incorporada también se puede calcular como una cantidad farmacéuticamente eficaz, donde los dispositivos del presente copolímero de poliuretano comprenden una cantidad farmacéuticamente eficaz de una o más sustancias farmacéuticamente activas. Por "farmacéuticamente eficaz", se entiende una cantidad que es suficiente para efectuar el cambio fisiológico o farmacológico deseado en un sujeto. Esta cantidad variará dependiendo de factores tales como la potencia de la sustancia farmacéuticamente activa particular, el efecto fisiológico o farmacológico deseado y el espacio de tiempo del tratamiento pretendido. Los expertos en las técnicas farmacéuticas serán capaces de determinar la cantidad farmacéuticamente eficaz para cualquier sustancia farmacéuticamente activa dada según el procedimiento estándar. En algunas realizaciones, la sustancia farmacéuticamente activa está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 300 mg de sustancia farmacéuticamente activa por gramo de polieteruretano. Esto incluye realizaciones en las que la cantidad varía de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg y de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg de sustancia farmacéuticamente activa por gramo de polieteruretano.

El dispositivo de aporte de fármacos según la invención comprende al menos un copolímero de poliuretano con una estructura según la fórmula (I).

Los segmentos blandos del copolímero de poliuretano según la fórmula (I) comprenden un diol. Un diol es un alcohol que contiene al menos dos grupos hidroxilo. Un diol es un segmento blando polimérico que se distingue de extendedores de cadena de cadena corta o bajo peso molecular. Los dioles de los segmentos blandos de los copolímeros de poliuretano de la presente invención contienen al menos dos grupos hidroxilo. Ejemplos de polieterdioles (SS1), que se consideran dioles hidrófilos, son PEOdiol, PTMOdiol, PPOdiol, copolímero de diol de PPO-co-PEO. Ejemplos de dioles hidrófobos incluyen dioles silicónicos (SS2), poliesterdioles o policarbonatodioles (SS3).

En general, los pesos moleculares medios en número de los segmentos blandos varían de 500 a 5000 g/mol.

En los presentes copolímeros de poliuretano, hay tres bloques que comprenden el segmento blando; SS1, SS2 y SS3. La relación de los segmentos blandos puede caracterizar las particularidades estructurales de los presentes polímeros. Por ejemplo, si $x=0$, $y=1$ y $z=2$, entonces SS1 no está presente y la relación de SS3 a SS2 es de 2 a 1.

En una realización, SS1 es un polieterdiol seleccionado de PEOdiol, PTMOdiol, poli(óxido de hexametil)diol (PHMO), PPOdiol, copolímero de etilenglicol y propilenglicol (diol de PEG-co-PPO) y mezclas de los mismos.

El PEOdiol puede ser un PEOdiol lineal o un PEOdiol de cadena lateral. El PEOdiol de cadena lateral puede ser YMER®N120.

En una realización, SS2 es un polímero silicónico terminado en hidroxilo o amina.

La adición de segmentos blandos silicónicos que son de naturaleza hidrófoba puede modificar las características de liberación del fármaco. Segmentos blandos silicónicos incluyen aceites silicónicos que tienen un peso molecular medio en número que varía de 500 a 5000 g/mol. Ejemplos de los cuales pueden incluir polímeros silicónicos preparados al usar siliconas como X22-160AS de ShinEtsu (Peso Molecular ~ 1000) y MCR-C61 (Peso Molecular ~ 1000) o PDS-1615 (Peso Molecular ~ 900-1000) de Gelest.

El porcentaje del segmento blando silicónico puede ser hasta 40% en peso, o más preferiblemente puede ser hasta 20% en peso del peso total del copolímero de poliuretano.

5 SS3 es un segmento blando distinto de poliéter y silicona y se selecciona de policarbonatodiol, poliesterdiol y mezclas de los mismos.

En una realización, el copolímero de poliuretano comprende al menos dos segmentos blandos diferentes.

10 En los copolímeros de poliuretano, el segmento duro, HS, se puede elaborar a partir de la reacción de diisocianato y extendedor de cadena, en donde el diisocianato se selecciona del grupo que consiste en diisocianato de hexametileno (HMDI) y diisocianato de isoforona (IPDI) y combinaciones de los mismos. Para el propósito de los copolímeros de poliuretano según la fórmula 1, un diisocianato es una molécula con dos grupos funcionales isocianato, $R-(N=C=O)_{n=2}$.

15 Los diisocianatos pueden ser diisocianatos aromáticos o alifáticos. Los diisocianatos alifáticos se usan en los copolímeros de poliuretano según la invención. Los diisocianatos alifáticos incluyen, pero no se limitan a, diisocianato de hexametileno (HMDI) y diisocianato de isoforona (IPDI) y combinaciones de los mismos.

20 Un extendedor de cadena se puede seleccionar de un diol, una diamina o un aminoalcohol de cadena corta que tiene un peso molecular medio en número que varía de 32 a 500 g/mol, o puede ser un PEO de cadena lateral en el que el diol está en un lado de la cadena molecular, tal como en YMER®N120, que tiene un peso molecular medio en número que varía de 500 a 3000 g/mol, y mezclas de los mismos. Ejemplos del diol de cadena corta incluyen, pero no se limitan a, etilenglicol, 1,4-butanodiol (1,4-BDO o BDO), 1,6-hexanodiol, ciclohexanodimetanol y éter bis(2-hidroxietílico) de hidroquinona (HQEE).

25 En una realización, el porcentaje del segmento duro puede variar de 20 a 45% en peso del peso total del copolímero de poliuretano.

30 Los polímeros según la invención comprenden un agente modificador superficial o un grupo extremo modificador superficial (SME), en el polímero. Un grupo extremo modificador superficial es un grupo extremo que reordena su colocación en un cuerpo polimérico hasta la posición del grupo extremo del cuerpo dependiendo de la composición del medio con el que está en contacto el cuerpo.

35 El grupo SME usado en los copolímeros de poliuretano según la presente invención es metilpolietilenglicol (MPEG).

Los grupos extremos migran a la superficie de un dispositivo y de ese modo introducen una superficie biocompatible sin comprometer las propiedades en masa del polímero. Por ejemplo, MPEG domina la superficie del IVR, lo que da como resultado una superficie antiincrustante y facilita la liberación de fármaco al reducir la formación de depósitos.

40 x, y y z en la Fórmula I son números enteros iguales a o mayores de cero. Números enteros preferidos son mayores de cero y menores de 700, preferiblemente menores de 200. Al menos uno de x, y y z en la fórmula 1 no es igual a cero.

45 En una realización, el copolímero de poliuretano comprende 15-35% en peso de al menos un segmento blando, 20-40% en peso de al menos un segmento duro y 0-2% en peso de un grupo extremo modificador superficial; todo referido al peso total del copolímero de poliuretano seco.

50 En una realización de la invención, los copolímeros de poliuretano en el dispositivo de aporte de fármacos son capaces de absorber agua hasta 50% en peso con relación al peso total del copolímero seco.

55 Se pueden añadir antioxidantes y otros aditivos a los presentes copolímeros de poliuretano en el dispositivo de aporte de fármacos. Ejemplos de antioxidantes incluyen pero no se limitan a 3-(3,5-di-terc.butil-4-hidroxifenil)-propionato de octadecilo (Irganox®), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido cítrico (CA), hidroxianisol butilado (BHA), terc-butilhidroquinona (TBHQ) y galato de propilo (PG).

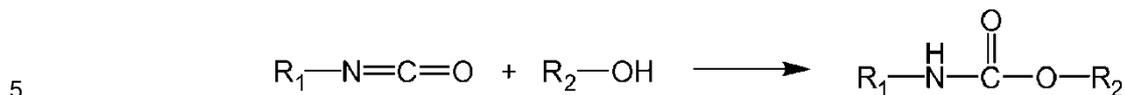
En una realización, el índice de polidispersidad (M_w/M_n) de los presentes copolímeros de uretano puede variar de aproximadamente 1,5 a 2,5.

60 Los poliuretanos son biocompatibles. Por biocompatible se entiende que un biomaterial es capaz de realizar su función deseada con respecto a una terapia médica, sin provocar en el receptor efectos locales o sistémicos indeseables.

Específicamente, los presentes poliuretanos son acitotóxicos para una línea celular vaginal tal como Vvk2.

65 Los copolímeros de poliuretano usados en los dispositivos de aporte de fármacos según la invención se producen en un procedimiento de producción de poliuretano.

El procedimiento implica producir poliuretanos mediante la reacción de poliadición de uno o más diisocianatos con uno o más dioles, uno o más extendedores de cadena y uno o más grupos extremos modificadores superficiales en presencia de un catalizador. El producto de reacción es un polímero que contiene el enlace uretano, $-RNHCOOR'$. Una reacción de poliuretano generalizada es como se muestra posteriormente:



El catalizador puede incluir compuestos de organoestaño, compuestos de bismuto, bases orgánicas e inorgánicas y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos incluyen dilaurato de dibutilestaño, octoato estannoso y combinaciones de los mismos. El catalizador es preferiblemente octoato estannoso.

10 El copolímero de poliuretano se combina con al menos una sustancia farmacéuticamente activa o sustancias farmacéuticamente activas que tienen hidrofilia contrastada para formar un copolímero de poliuretano cargado con sustancia farmacéuticamente activa. Los métodos incluyen combinar el poliuretano con las sustancias farmacéuticamente activas, disolver tanto el poliuretano como las sustancias farmacéuticamente activas en solución
15 seguido por evaporación del disolvente.

Las condiciones de extrusión de los copolímeros de poliuretano están por debajo de 240°C , preferiblemente por debajo de 160°C y más preferiblemente entre 128°C - 155°C a fin de retener la estabilidad de la sustancia farmacéuticamente activa para sustancias farmacéuticamente activas termolábiles. Copolímeros de poliuretano que
20 comprenden diisocianatos alifáticos se pueden extruir a estas temperaturas bajas.

El copolímero de poliuretano cargado con sustancia farmacéuticamente activa se forma en conformaciones adecuadas para el uso en el aporte de fármacos, en donde una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos dos sustancias farmacéuticamente activas que tienen hidrofilia contrastada se distribuye homogéneamente a través del copolímero. Esto se puede llevar a cabo bajo una variedad de condiciones, incluyendo, pero no limitadas a, las
25 descritas en el Ejemplo 1.

El copolímero de poliuretano forma una matriz polimérica y, preferiblemente, la matriz polimérica forma un sistema monolítico. De este modo, se puede formar un dispositivo de aporte de fármacos monolítico de un solo segmento a partir del copolímero de poliuretano.
30

El copolímero de poliuretano cargado con sustancia farmacéuticamente activa se forma en una conformación adecuada para el uso en el aporte intravaginal de fármacos, en donde una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacéuticamente activa vaginalmente administrable se combina con el copolímero de poliuretano. En algunas realizaciones en las que el dispositivo es un anillo intravaginal, la etapa de formación del copolímero de poliuretano cargado con sustancia farmacéuticamente activa en la conformación del dispositivo implica extruir el copolímero de poliuretano cargado con sustancia farmacéuticamente activa en una barra y unir los extremos de la barra extruida para formar un anillo. Los extremos del anillo se pueden unir entre sí a través de una variedad de adhesivos biocompatibles, incluyendo, pero no limitados a, poliuretano libre de sustancia farmacéuticamente activa o cargado con sustancia farmacéuticamente activa fundido. Cada una de estas etapas se puede llevar a cabo bajo una variedad de condiciones.
35
40

Los dispositivos de aporte de fármacos de la presente invención pueden abarcar una variedad de conformaciones y tamaños con la condición de que el dispositivo sea compatible con la administración interna al sujeto y con los requisitos impuestos por la cinética de aporte de fármaco. Las dimensiones del dispositivo pueden variar dependiendo del modo de administración, la anatomía del sujeto, la cantidad de sustancia farmacéuticamente activa que se va a aportar a la paciente, el tiempo a lo largo del cual se va a aportar la sustancia farmacéuticamente activa, las características de difusión de la sustancia farmacéuticamente activa y otras consideraciones de fabricación.
45

El dispositivo es para administración intravaginal. Esto incluye realizaciones en las que el dispositivo está en la forma de un anillo intravaginal (IVR) o está en forma anular. El IVR debe ser suficientemente flexible para permitir la curvatura y la inserción dentro de la cavidad vaginal y suficientemente rígido para soportar las fuerzas expulsivas de la musculatura vaginal sin provocar abrasión al epitelio vaginal. En algunas realizaciones, el diámetro de la sección transversal de los IVRs puede variar, p. ej., de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 10 mm. Otros dispositivos intravaginales incluyen comprimidos, pesarios, barras y películas para la adhesión al epitelio mucoso como los divulgados en la Patente de EE. UU. Número 6.951.654, que se incorpora por la presente mediante referencia en su totalidad.
50
55

Los presentes dispositivos de aporte de fármacos de poliuretano demuestran características de liberación que se adaptan para ajustarse a una gama de sustancias farmacéuticamente activas adecuadas, para proporcionar la liberación sostenida de cantidades farmacéuticamente eficaces de sustancias farmacéuticamente activas en el
60

espacio de uso deseado. Específicamente, las sustancias farmacéuticamente activas pueden incluir UC781, tenofovir (TFV) y levonorgestrel (LNG) solos o en combinación, incluyendo la combinación de sustancias farmacéuticamente activas con hidrofilia contrastada, (p. ej. UC781 y tenofovir) que se van a aportar desde un dispositivo intravaginal de aporte de fármacos y proporcionan una gama de velocidades de aporte para una sustancia farmacéuticamente activa particular. La velocidad de liberación se puede controlar a través del porcentaje de segmento duro, la relación del segmento hidrófilo al segmento hidrófobo del poliuretano y la selección del diisocianato.

En una realización, la velocidad de liberación de una sustancia farmacéuticamente activa se determina mediante un valor del flujo diario. Preferiblemente, el flujo diario medio de al menos una de las sustancias activas farmacéuticas es mayor de $0,1 \mu\text{g}/\text{mm}^2/\text{d}$.

A diferencia del dispositivo de aporte de fármacos biorreabsorbible, el dispositivo de la invención comprende un polímero bioestable usado como una matriz para dispersar o disolver el fármaco en el interior. Así, el polímero necesita soportar integridad mecánica y estabilidad física.

Propiedades que se desean para los dispositivos intravaginales de aporte de fármacos incluyen propiedades mecánicas, propiedades de liberación de fármacos, bioestabilidad y biocompatibilidad para la duración de implantación pretendida. Las propiedades mecánicas (dureza en estado seco e hinchado, resistencia a la tracción, módulo, porcentaje de elongación en la rotura) de un material de IVR son cruciales para la eficacia y la aceptabilidad del IVR in vivo. Un IVR que sea demasiado tenaz puede ser difícil de insertar y podría provocar daño e inflamación tisulares. (Véase Bounds, W., Szarewski, A., Lowe, D., Guillebaud, J., 1993. Preliminary report of unexpected local reactions to a progestogen-releasing contraceptive vaginal ring. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 48, 123-125 y Weisberg, E., Fraser, I.S., Baker, J., Archer, D., Landgren, B.M., Killick, S., Soutter, P., Krause, T., D'arcangues, C., 2000 A randomized comparison of the effects on vaginal and cervical epithelium of a placebo vaginal ring with non-use of a ring. *Contraception* 62, 83-89.) mientras que un anillo que sea demasiado blando puede carecer de retención y así deslizarse o ser expulsado de la vagina (Koetsawang, S., Ji, G., Krishna, U., Cuadros, A., Dhall, G.I., Wyss, R., Rodriguez La Puenta, J., Andrade, A.T., Khan, T., Kononova, E.S., et al., 1990. Microdose intravaginal levonorgestrel contraception: a multicentre clinical trial. III. The relationship between pregnancy rate and body weight. *World Health Organization. Task force on long-acting systemic agents for fertility regulation. Contraception* 41, 143-150). Puesto que el dispositivo se usa en un entorno vaginal, es importante que el polímero muestre propiedades mecánicas deseadas después de que el polímero sea hinchado por el fluido vaginal. Por lo tanto, la dureza en estado hinchado (en tampón de pH 4,0 que simula el entorno vaginal) del polímero también era uno de los criterios de diseño.

Los dispositivos intravaginales deben ser capaces de proporcionar la liberación sostenida de una o más sustancias farmacéuticamente activas durante el espacio de utilización deseado. La velocidad de liberación de fármaco está afectada por el porcentaje de hinchamiento en equilibrio del polímero. Por ejemplo, para una sustancia farmacéuticamente activa hidrófila, la velocidad de liberación se debe incrementar con el incremento del porcentaje de hinchamiento en equilibrio del polímero.

Una realización adicional de la invención es un método para administrar una o más sustancias farmacéuticamente activas a un paciente que lo necesite, que comprende insertar el dispositivo de aporte de fármacos en la paciente, de ese modo la sustancia activa se libera del dispositivo de aporte mientras el dispositivo resida en el cuerpo de un sujeto.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Propiedades mecánicas que se desean para dispositivos médicos en general incluyen dureza, resistencia a la tracción, módulo, porcentaje de elongación en la rotura.

La dureza se puede medir bien en seco o bien con polímeros hinchados. En cualquier caso, la dureza debe ser al menos 30A. La dureza en seco puede variar preferiblemente de 40A-45D. La dureza en estado hinchado puede variar preferiblemente de 30A a 90A. La dureza del polímero se mide mediante la prueba de Shore®. La dureza de Shore se mide con un aparato conocido como durómetro y por consiguiente también se conoce como 'dureza por durómetro'. El valor de la dureza se determina mediante la penetración de la pata de inserción en la muestra.

La resistencia a la tracción de los presentes polímeros puede variar de 0,8 MPa a 37,2 MPa (de 115,0 psi a 5400,0 psi). Una resistencia a la tracción preferida es al menos 3,4 MPa (500 psi).

Una medida de la tenacidad puede ser el módulo de Young.

Propiedades que se desean para dispositivos intravaginales de aporte de fármacos incluyen propiedades mecánicas, propiedades de liberación de fármacos, bioestabilidad y biocompatibilidad para la duración de implantación pretendida.

Ejemplo 1: Síntesis de poliuretanos

5 Varias partidas de material de poliuretano se sintetizaron al variar la formulación de cada partida (Tabla 1). Los cambios de composición realizados en las diversas partidas incluyen 1) usar bien diisocianato de isoforona (IPDI) o bien diisocianato de hexametileno (HMDI) como el isocianato alifático, 2) cambiar el porcentaje de segmento duro, 3) usar diferentes cantidades de segmento blando de metoxipolietilenglicol (MPEG), 4) inclusión de segmento blando de silicona, y 5) variar el catalizador.

10 El poliuretano se sintetizó en un reactor discontinuo. Una síntesis discontinua del material de poliuretano implicaba añadir la cantidad requerida de polioles, diisocianato alifático y catalizador a un tarro de vidrio de 0,5 l (1 pinta) equipado con un agitador mecánico, calentar el tarro hasta 100°C durante 3 horas seguido por la adición de la cantidad requerida de un grupo extremo modificador superficial y continuar calentando a la misma temperatura durante 2 horas. La extensión de cadena se alcanzó mediante la adición de butanodiol, después de lo cual el material polimérico se vertió en bandejas de plástico y se curó a 100°C durante 24 horas. A continuación, la plancha de polímero endurecido se trituró en gránulos menores para combinar con sustancias farmacéuticamente activas.

Ejemplo 2: Mw, hinchamiento, mecánica, temperatura de procesamiento de poliuretanos

20 Los resultados analíticos de las diversas partidas de poliuretano se resumen en la Tabla 1. Se encontró que la mayoría de las partidas de poliuretano cumplían los criterios para Mw, hinchamiento y propiedades mecánicas en seco que eran deseables para dispositivos de IVR. Los poliuretanos se combinaron con 20% de tenofovir (TFV) y 5% de UC781. La mayoría de las partidas combinadas con TFV y UC781 muestran una reducción de 2-3 veces en el módulo elástico cuando se hidratan. Además, los resultados también mostraban que los poliuretanos según el lote nº 1100032, 1100235, 1100048 y 1100234 se podían usar para diseñar un IVR que tuviera propiedades mecánicas (fuerza a 25% de compresión de IVR) similar a IVRs ya en uso tales como NuvaRing con un diámetro transversal del IVR aceptable (~5-9 mm).

Ejemplo 3: Combinación de matrices de poliuretano cargados con TFV y UC781

30 Los poliuretanos se combinaron con 20% de TFV y 5% de UC781. Como un ejemplo, las partidas 1100234 y 1100235 se combinaron con 20% de TFV y 5% de UC781 y se extruyeron hasta hilos cilíndricos de 5 mm de sección transversal. Las temperaturas de extrusión para 1100234 y 1100235 eran 128°C y 134°C, respectivamente. Segmentos de aproximadamente 10-20 mm de longitud se incubaron en tampón de acetato sódico 25 mM con 2% de Solutol HS-15 (pH=4,2) (cambiado diariamente) a 37°C y 80 rpm en un agitador calentado durante 7 días. Se tomaron muestras de medios de liberación, tomadas después de 24 ± 1 h de incubación y se almacenaron a -80°C. Las muestras se analizaron utilizando un método de HPLC de 25 minutos en gradiente (fosfato potásico y acetonitrilo pH=6). Usando el modelo $y=a*(1+x)^b$, los datos de liberación se ajustaron a un perfil continuo, cuya ecuación se usó para determinar el flujo diario medio. Los datos de liberación representan N=3 barras, media \pm desviación estándar (SD).

Ejemplo 4: Estudios de liberación de fármaco de poliuretanos cargados con TFV y UC781

40 Se incubaron segmentos de aproximadamente 15 mm de largo en tampón de acetato sódico 25 mM con 2% de Solutol HS-15 (pH=4,2) (cambiado diariamente) a 37°C y 80 rpm en un agitador calentado durante 30 días. Se tomaron muestras de medios de liberación, tomadas después de 24 ± 1 h de incubación y se almacenaron a -80°C. Para los lotes '68' y '40', se mezclaron volúmenes iguales de cada parte alícuota en un vial de HPLC para representar la concentración diaria media de cada analito. Para todos los otros materiales, partes alícuotas procedentes de tres momentos a lo largo del estudio de liberación se analizaron mediante HPLC. Usando el modelo $y=a*(1+x)^b$, los datos de liberación se ajustaron a un perfil continuo, cuya ecuación se usó para determinar el flujo diario medio. Los datos de liberación representan N=3 barras, media \pm SD.

50 Los resultados mostraban que el flujo de UC781 es $2-3 \mu\text{g}/\text{mm}^2/\text{d}$ y está mínimamente afectado por la composición de polímero; el flujo de TFV variaba de $2-23 \mu\text{g}/\text{mm}^2/\text{d}$ y se correlacionaba con 1) el grado de hinchamiento, 2) el porcentaje de segmento duro, y 3) el contenido de silicona. Se encontró que la liberación en estallido inicial de fármaco se incrementaba con la dureza creciente del material de material. Esto era tanto sorprendente como inesperado. En general, se esperaba que la liberación en estallido inicial de fármaco disminuyera con la dureza creciente del poliuretano.

Ejemplo 5 Estudio de estabilidad de procesamiento y estabilidad acelerada de poliuretanos cargados con TFV y UC781

El Lote nº 1100032 se combinó con TFV y UC781 y se encontró que el Mw disminuía hasta 58% del valor inicial después de la extrusión (Tabla 2). La disminución en el peso molecular del Lote nº 1100032 puede estar provocada principalmente por el contenido de agua relativamente alto del polímero antes de ser extruido y el TFV (20% en peso en PU) que es un monohidrato que tiende a facilitar la hidrólisis del material de PU. Se incorporaron diversos antioxidantes en el lote nº 1100032 a fin de mejorar la estabilidad del procedimiento, y se encontró que el Mw todavía se reducía hasta 39-61% del valor original con antioxidantes (Tabla 2). Los resultados sugieren que los antioxidantes no mejoran la estabilidad del procedimiento de los poliuretanos combinados con fármacos.

Además de los estudios de estabilidad de procesamiento, también se realizó un estudio de estabilidad acelerado sobre el Lote nº 1100032 combinado con TFV y UC781, con diversos antioxidantes añadidos. Las muestras se extrajeron después de ~2,5 meses y la estabilidad del Lote nº 1100032 se evaluó mediante análisis del Mw. Se encontró que el Mw apenas cambiaba después del estudio de estabilidad acelerada de ~2,5 meses en comparación con el control (t=0) para todos los antioxidantes. Los resultados sugieren que el Lote nº 1100032 era estable en las condiciones de almacenamiento aceleradas en presencia de fármacos y antioxidantes.

Ejemplo 6 Estabilidad de los fármacos en poliuretanos cargados con TFV y UC781

La estabilidad de los fármacos en el Lote nº 1100032 combinado también se estudió después de la extrusión y bajo condiciones de almacenamiento acelerado, con y sin diversos antioxidantes (Tabla 3). Los resultados sugieren que la temperatura de flujo del procedimiento (128°C-155°C) de los poliuretanos era suficientemente baja para retener la estabilidad de UC781 después de la extrusión. Los datos de 60°C a las 4-5 semanas mostraban que el Irganox es incompatible con UC781. UC781 mostraba la mejor estabilidad con BHT, EDTA o sin aditivos.

Ejemplo 7 Citotoxicidad de poliuretanos

50±5 mg de segmentos cilíndricos de polímero extruido (extrusión simple, sin criotrituración, sin secado) se sumergieron en isopropanol al 70% durante 5 segundos y se secaron al aire durante aproximadamente una hora en una campana de flujo laminar. Las barras se transfirieron a tubos de microcentrífuga y se incubaron en 1,5 ml de medio de queratinocitos-células SF. Los tubos se dejaron girar en la microcentrífuga a una graduación "8" durante 24 h a temperatura ambiente. También se incubaron fragmentos de látex (6-7 por tubo que median 5 mm x 2 mm) en 1,5 ml de medio/tubo. Se elaboró N-9 (conc. 49,6 µM) en medio. Células Vk2 se sembraron en una densidad de 40.000 células por pocillo (formato de 96 pocillos) y se incubaron durante 24 h (37C, 5% de CO₂). Se añaden a las células 300 µl de medio procedente de cada tubo de centrífuga que contiene cilindros y que contiene látex (N=6). También se añaden a las células 300 µ de N-9 en medio (N=6). Las células se incubaron durante 24 h. Se realizó un análisis de viabilidad celular usando el Cell Titer 96 Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (ensayo MTS).

Se encontró que (véase la Tabla 1) las partidas preliminares preparadas con dilaurato de dibutilestano como catalizador eran citotóxicas para una línea celular vaginal (p. ej., Lote nº 1100032). En partidas posteriores (p. ej., Lote nº 1100121), el dilaurato de dibutilestano se reemplazó por octoato estannoso y se encontró que las partidas eran acitotóxicas. Los resultados sugieren que el dilaurato de dibutilestano es la causa de la citotoxicidad para las partidas que usan este catalizador

Tabla 1. Comparación de partidas de poliuretano. *Flujo diario de fármaco calculado usando el método de mezcla pura, todos los otros usando el método de ajuste de la curva

Lote n°	1100032	1100040	1100048	1100068	1100121	1100234	1100235	1100092	1100096	1100114
Diisocianato	HMDI	HMDI	HMDI	IPDI	HMDI	HMDI	HMDI	HMDI	HMDI	HMDI
% PEG 1450	20	32,6	20	20	20	20	20	20	20	15
ShinEtsu 160AS (MW ~1000 g/mol)	0	0	0	0	0	0	0	20	10	10
% MPEG	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
% Segmento duro	35	24	24	35	35	24	30	35	35	35
Catalizador	400 ppm diluato de dibutilestano	640 ppm diluato de dibutilestano	215 ppm diluato de dibutilestano	553 ppm diluato de dibutilestano	205 ppm octoato estannoso	446 ppm octoato estannoso	449 ppm octoato estannoso	308 ppm diluato de dibutilestano	308 ppm diluato de dibutilestano	231 ppm diluato de dibutilestano
Resultados de la Prueba	Resultado	Resultado	Resultado	Resultado	Resultado	Resultado	Resultado	Resultado	Resultado	Resultado
Dureza en Seco	69,3A	54,2A	54,2A	54,6A	67,0A	54,6A	64,0A	71,2A	72,4A	70,4A
Dureza Hinchado, después de incubación en tampón pH 4,0 a 37°C	64,4A	42,2A	55,0A	39,4A	68,8A	55,2A	63,8A	67,2A	67,0A	68,6A
GPC-Mn, peso molecular medio en número (g/mol)	193088	198344	110630	158064	81901	119000	107400	147720	166072	81366
GPC- Mw, peso molecular medio en peso (g/mol)	395574	397345	228304	311910	127514	245700	229700	283705	354421	145804
GPC-Índice de polidispersidad (Mw/Mn)	2,05	2,00	2,07	1,97	1,56	2,065	2,14	1,92	2,14	1,79
Resistencia a la Tracción en la Rotura	14,6 MPa (2119,7 psi)	7,7 MPa (1113,6 psi)	1,9 MPa (271,6 psi)	0,8 MPa (113,5 psi)	11,4 MPa (1647,1 psi)	7,3 MPa (1052,12 psi)	4,4 MPa (642,68 psi)	9,2 MPa (1333,6 psi)	16,2 MPa (2351,7 psi)	5,9 MPa (861,7 psi)
Módulo Secante al 50%	5,3 MPa (772,8 psi)	2,2 MPa (315,2 psi)	1,7 MPa (245,6 psi)	1,1 MPa (154,56 psi)	5,7 MPa (821,3 psi)	1,6 MPa (236,25 psi)	2,2 MPa (316,40 psi)	3,1 MPa (449,9 psi)	3,3 MPa (471,6 psi)	4,1 MPa (594,5 psi)
Módulo Secante al 100%	3,8 MPa (557,1 psi)	1,4 MPa (209,1 psi)	1,1 MPa (165,0 psi)	0,6 MPa (89,01 psi)	4,2 MPa (609,4 psi)	1,1 MPa (163,90 psi)	1,6 MPa (229,31 psi)	2,3 MPa (331,2 psi)	2,4 MPa (342,4 psi)	3,0 MPa (433,7 psi)

ES 2 728 975 T3

Lote n°	1100032	1100040	1100048	1100068	1100121	1100234	1100235	1100092	1100096	1100114
Módulo Secante al 300%	2,4 MPa (342,1 psi)	0,7 MPa (104,4 psi)	0,5 MPa (78,4 psi)	0,2 MPa (23,62 psi)	2,5 MPa (361,3 psi)	0,6 MPa (93,19 psi)	1,0 MPa (147,09 psi)	1,6 MPa (234,9 psi)	1,6 MPa (238,5 psi)	1,9 MPa (281,7 psi)
Porcentaje de Elongación en la Rótura	600,60%	836,70%	381,10%	1994,70%	533,50%	868,60%	464,60%	547,90%	726,20%	925,10%
Hinchamiento de película de PU, %	23,00	64,50	36,10	57,20	22,00	32,56	28,63	30,90	32,60	20,30
Módulo elástico en seco (+TFV, UC781) (MPa)	14,4 ± 0,8	5,9 ± 0,3	6,3 ± 0,6	4,7 ± 0,1	15,9 ± 0,2	6,9 ± 0,3	13,7 ± 0,6	13,9 ± 0,8	10,7 ± 0,8	12,8 ± 2,4
Módulo Elástico Hinchado (+TFV, UC781) (MPa)	4,9 ± 0,3	1,9 ± 0,0	3,0 ± 0,3	1,1 ± 0,1	6,3 ± 0,3	3,7 ± 0,3	5,0 ± 0,5	5,8 ± 0,5	4,3 ± 0,7	5,0 ± 1,0
Temp. Extrusión (grados C)	155	140	140	132	125	128	134	152	155	152
Flujo Diario Medio de TFV (µg/mm²/d)	9,6	18,3	2,3	23,2	6,9	3,6	5,1	5,5	10,1	5,5
Flujo Diario Medio de UC781 + UC22 (µg/mm²/d)	2,4	2,8	2,6	1,9	2,7	4,3	3,7	2,5	2,9	2,7
Hinchamiento de cilindro de PU formulado con TFV y UC781, %	26	52	23	45	20	22	21	20	27	17
Viabilidad de células Vtk2 (Ensayo de Elución)	Reducida	Reducida	Reducida	Reducida	Sin cambio	87%	87%	Reducida	Reducida	Reducida

Tabla 2. Estudio de estabilidad y estabilidad acelerada del procedimiento del lote n° 100032 + fármacos con y sin diversos antioxidantes añadidos basado en el Mw medido mediante GPC. Estabilidad acelerada medida después de 2,5 meses

ID Muestra	Polimero	Condición	Aditivos	Fármacos	Mw (g/mol)	Mn (g/mol)	PDI
AT1-71A	100032	Control	0,05% EDTA, 1% CA	20% TFV, 5% UC781	154702	85939	1,78
AT1-71A	100032	40°C/75HR	0,05% EDTA, 1% CA	20% TFV, 5% UC781	165067	95121	1,72
AT1-71A	100032	60°C	0,05% EDTA, 1% CA	20% TFV, 5% UC781	165630	99753	1,66
AT1-71B	100032	Control	0,5% Irganox	20% TFV, 5% UC781	240213	117248	2,05
AT1-71B	100032	Control	0,5% Irganox	20% TFV, 5% UC781	230363	134108	1,72
AT1-71B	100032	40°C/75HR	0,5% Irganox	20% TFV, 5% UC781	240148	122483	1,96
AT1-71B	100032	60°C	0,5% Irganox	20% TFV, 5% UC781	243252	126494	1,92
AT1-76A	100032	Control	0,05% EDTA	20% TFV, 5% UC781	217488	111033	1,97
AT1-76A	100032	40°C/75HR	0,05% EDTA	20% TFV, 5% UC781	223410	117768	1,90
AT1-76A	100032	60°C	0,05% EDTA	20% TFV, 5% UC781	224090	116774	1,92
AT1-76B	100032	Control	0,02% BHT	20% TFV, 5% UC781	221380	117692	1,88
AT1-76B	100032	40°C/75HR	0,02% BHT	20% TFV, 5% UC781	221680	112216	1,98
AT1-76B	100032	60°C	0,02% BHT	20% TFV, 5% UC781	224774	122294	1,84
AT1-72	100032	Control	Ninguno	20% TFV, 5% UC781	227744	127295	1,79

EDTA = ácido etilendiaminotetracético

CA = ácido cítrico

IRGANOX = 3-(3,5-di-terc.butil-4-hidroxifenil)-propionato de octadecilo

BHT = hidroxitolueno butilado

ES 2 728 975 T3

Tabla 3. Estabilidad de UC781 en el Lote nº 1100032 con y sin aditivos

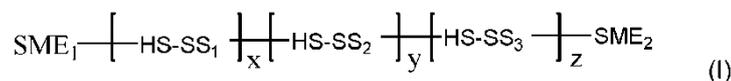
ID Muestra	Polímero	Aditivos	Fármacos
AT1-71A	1100032	0,05% EDTA, 1% CA	20% TFV, 5% UC781
AT1-71B	1100032	0,5% Irganox	20% TFV, 5% UC781
AT1-76A	1100032	0,05% EDTA	20% TFV, 5% UC781
AT1-76B	1100032	0,02% BHT	20% TFV, 5% UC781
JTC-C1-4	1100032	Ninguno	20% TFV, 5% UC781

ID Muestra	Condición	Carga UC 781 (mg/g)		% Recuperación UC 781		Carga UC 22 (mg/g)		% UC 22	Valor de P
		media	desv. estándar	media	desv. estándar	media	desv. estándar		
AT1-71A	T=0	50,51	1,03	100,00	2,04	0,04	0,00	0,08	
AT1-71A	T=4 semanas, 40°C	47,39	0,97	93,82	1,92	0,10	0,01	0,21	0,0012
AT1-71A	T=4 semanas, 60°C	45,55	0,65	90,18	1,30	0,17	0,01	0,38	0,0000
AT1-71B	T=0	53,01	0,93	100,00	1,76	0,06	0,01	0,11	
AT1-71B	T=4 semanas, 40°C	50,46	1,01	95,19	1,90	0,06	0,00	0,12	0,0060
AT1-71B	T=4 semanas, 60°C	50,06	1,08	94,44	2,03	0,10	0,02	0,20	0,0033
AT1-76A	T=0	48,31	0,84	100,00	1,74	0,09	0,01	0,18	
AT1-76A	T=4 semanas, 40°C	47,48	0,74	98,28	1,53	0,09	0,02	0,19	0,1365
AT1-76A	T=4 semanas, 60°C	49,58	0,94	102,61	1,95	0,14	0,05	0,28	0,1197
AT1-76B	T=0	54,18	1,34	100,00	2,48	0,07	0,02	0,14	
AT1-76B	T=4 semanas, 40°C	54,08	0,70	92,43	1,30	0,09	0,03	0,19	0,0009
AT1-76B	T=4 semanas 60°C	52,29	0,73	96,50	1,35	0,07	0,02	0,14	0,0312
JTC-C1-4	T=0	49,27	0,50	100,00	1,02				
JTC-C1-4	T=4 semanas, 40°C	49,11	0,40	99,67	0,81				0,0857
JTC-C1-4	T=4 semanas 60°C	48,65	0,50	98,74	1,01				0,5921

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo intravaginal de aporte de fármacos que comprende al menos dos sustancias farmacéuticamente activas, en el que las sustancias farmacéuticamente activas tienen hidrofilia contrastada, combinadas con un copolímero de poliuretano, en donde el copolímero tiene la estructura según la fórmula (I):

5



en la que,

10 SME1 y SME2 pueden ser iguales o diferentes e indican un grupo extremo modificador superficial, que tiene un peso molecular medio en número que varía de 200 a 8000 g/mol, conectado al polímero a través de un enlace de uretano o urea resultante de la reacción de un grupo extremo modificador superficial terminado en amina o alcohol con un grupo isocianato, en donde SME1 y SME2 son metilpolietilenglicol;

SS1, SS2 y SS3 indican segmentos blandos, en los que

15 SS1 es un polieterdiol seleccionado de poli(óxido de etilen)(PEO)diol, poli(óxido de tetrametilen)(PTMO)diol, poli(óxido de hexametilen)diol (PHMO), poli(óxido de propilen)(PPO)diol, copolímero de diol de etilenglicol y propilenglicol (PEG-co-PPO), y mezclas de los mismos;

SS2 es un polímero silicónico terminado en hidroxilo o amina que tiene un peso molecular medio en número que varía de 500 a 5000 g/mol; y

SS3 es un segmento blando seleccionado de policarbonatodiol y poliesterdiol, y mezclas de los mismos;

20 HS indica un segmento duro preparado a partir de la reacción de uno o más diisocianatos y uno o más extendedores de cadena, en donde el diisocianato se selecciona del grupo que consiste en diisocianato de hexametileno (HMDI) y diisocianato de isoforona (IPDI) y combinaciones de los mismos;

x, y y z son iguales o diferentes y cada uno es un número entero igual a o mayor de cero y al menos uno de x, y y z no es cero; y

25 en donde el copolímero tiene un peso molecular medio en número que varía de 50.000 a 350.000 g/mol.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que las sustancias farmacéuticamente activas son tenofovir y UC781.

3. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que al menos una de las sustancias farmacéuticamente activas está distribuida homogéneamente a través del copolímero de poliuretano.

30 4. Dispositivo según la reivindicación 3, en el que dos o más sustancias farmacéuticamente activas están distribuidas homogéneamente a través del copolímero de poliuretano.

35 5. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el copolímero de poliuretano comprende al menos dos segmentos blandos diferentes.

40 6. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el copolímero de poliuretano comprende 15-35% en peso de al menos un segmento blando, 20-40% en peso de al menos un segmento duro y 0-2% en peso de un grupo extremo modificador superficial; todos con relación al peso total del copolímero de poliuretano seco.

7. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el dispositivo es un dispositivo polimérico monolítico.

45 8. Dispositivo según la reivindicación 7, en donde el dispositivo es un anillo intravaginal.

9. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la dureza de Shore del copolímero después del hinchamiento en tampón de pH 4,0 es al menos 30A.

50 10. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el copolímero de poliuretano es capaz de absorber agua hasta 50% en peso con relación al peso total del copolímero seco.

11. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la composición de poliuretano se elabora mediante un procedimiento en el que el catalizador que se usa es octoato estannoso.

5

12. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende además antioxidantes.

13. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el polímero es acitotóxico.

10

14. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el porcentaje del segmento blando silicónico es hasta 40% en peso del peso total del copolímero de poliuretano.

15. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el porcentaje del segmento blando silicónico es hasta 20% en peso del peso total del copolímero de poliuretano.