

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 208**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)
A61F 6/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2013** **PCT/EP2013/052855**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013** **WO13120888**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2013** **E 13705955 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019** **EP 2814458**

54 Título: **Sistema de administración de fármacos para su uso en anticoncepción que comprende un núcleo y una cubierta**

30 Prioridad:

14.02.2012 US 201261598642 P

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

08.11.2019

73 Titular/es:

CHEMO RESEARCH, S.L. (100.0%)
Manuel Pombo Angulo, 28, 4th floor
28050 Madrid, ES

72 Inventor/es:

LOXLEY, ANDREW;
MITCHNICK, MARK;
HERNÁNDEZ HERRERO, GONZALO y
RONCHI, CELESTINO

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 730 208 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

Sistema de administración de fármacos para su uso en anticoncepción que comprende un núcleo y una cubierta

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 61/598.642 presentada el 14 de febrero de 2012.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a dispositivos de administración de fármacos de núcleo-cubierta con un núcleo de poliuretano rodeado sustancial o completamente por una cubierta de copolímero de etileno-acetato de vinilo. El núcleo y/o la cubierta del dispositivo contienen además uno o más principios activos farmacéuticos disueltos o dispersados en los mismos. Además, se refiere a un procedimiento para la preparación de dichos dispositivos de administración de fármacos de núcleo-cubierta, y a su uso para anticoncepción.

- 15 **Antecedentes de la técnica**
- Se han descrito diversos dispositivos de elución de fármacos. Generalmente, un dispositivo monolítico eluirá un fármaco con cinética de primer orden con una liberación inicial alta seguida por una liberación que disminuye progresivamente de manera continua. Cuando se desea una liberación, continua, de orden cero, se necesita un dispositivo más complejo.

- La solicitud de patente estadounidense publicada n.º 2010/0034863 divulga el uso de principios activos farmacéuticos encapsulados en un dispositivo monolítico para lograr liberación de orden cero.

- 25 La patente EP 1.732.520 B1 divulga el uso de un dispositivo de núcleo-cubierta estando fabricado tanto el núcleo como la cubierta de etileno-acetato de vinilo. Una desventaja de usar etileno-acetato de vinilo como el material del núcleo es que sólo los fármacos hidrófobos son solubles en etileno-acetato de vinilo e incluso entonces a grados relativamente bajos. En la práctica, da como resultado la limitación de la cantidad de fármaco que puede liberarse diariamente de tales anillos. Una desventaja adicional es que el etileno-acetato de vinilo no puede hincharse esencialmente en agua, por tanto no permite el aprovechamiento de fármacos solubles en agua.

Sumario de la invención

- 35 Los inventores han desarrollado un dispositivo que comprende un núcleo de poliuretano y una cubierta que comprende un polímero que no puede hincharse esencialmente en agua, tal como etileno-acetato de vinilo, que es fácil de preparar y puede diseñarse para proporcionar la liberación de principios activos en una razón sustancialmente constante a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Los dispositivos de la invención pueden usarse en particular para anticoncepción.

- 40 Es bien conocido que los poliuretanos se hinchan en agua. Esto hace que sea difícil trabajar con dispositivos de elución de fármacos que comprenden poliuretano ya que sus propiedades físicas cambian cuando se exponen a condiciones *in vivo*. Además, ya que los poliuretanos se hinchan, los fármacos que tienen solubilidad en agua se eluirán del dispositivo de una manera alterada, más rápidamente cuando más soluble en agua sea el fármaco.

- 45 Los inventores han encontrado que cuando el núcleo de poliuretano se rodea un polímero que puede hincharse menos en agua que el núcleo, por ejemplo, etileno-acetato de vinilo (EVA), la cubierta es capaz de regular la liberación del fármaco del poliuretano incluso aunque el poliuretano aún se hinche.

- 50 Por tanto, se ha encontrado que, incluso con una cubierta que comprende un polímero que no puede hincharse en agua, tal como una cubierta de EVA, suficiente agua alcanza el poliuretano para hincharlo, y que la cubierta de EVA es aún capaz de proporcionar control sobre la liberación del fármaco. En particular, tal como se mostrará en detalle en los ejemplos, la liberación a partir de un dispositivo con un núcleo de poliuretano y una cubierta de EVA, en el que el contenido de acetato de vinilo está comprendido desde el 15 hasta el 30% p/p, sigue esencialmente una cinética de orden cero, tal como se desea para la liberación *in vivo* de un fármaco muy potente. Además, los datos en los ejemplos demuestran que el nivel de hidratación del dispositivo, particularmente el núcleo, también puede controlarse dependiendo del contenido de acetato de vinilo del EVA usado en la cubierta.

- 55 Además, una ventaja de los dispositivos de la invención es que la cubierta de EVA proporciona integridad estructural, en el caso en el que el poliuretano hinchado con agua carezca de suficiente integridad estructural.

- Una ventaja adicional del dispositivo de la invención es que, para un fármaco que es menos soluble en agua (fármacos hidrófobos) - y más soluble en el poliuretano no hidratado - cuando el poliuretano se hidrata, la solubilidad efectiva del fármaco descenderá proporcionando la situación en la que existe un exceso de fármaco en relación con la solubilidad en el polímero no hidratado. Esto da como resultado las condiciones óptimas para la liberación sostenida de orden cero; estabilidad a temperatura ambiente, preferiblemente cuando se mantiene el anillo en

condiciones no hidratadas; y estabilidad en cuanto a estado sólido del fármaco porque la solubilidad se mantiene.

Por tanto, un aspecto de la invención se refiere a un dispositivo que comprende: (a) un núcleo, comprendiendo dicho núcleo al menos el 50% de poliuretano; (b) una cubierta, rodeando dicha cubierta sustancial o completamente dicho núcleo, comprendiendo dicha cubierta copolímero de etileno-acetato de vinilo y (c) uno o más principios activos farmacéuticos disueltos o dispersados en dicho núcleo y/o dicha cubierta. Este aspecto también puede formularse como un dispositivo que comprende: (a) un núcleo que comprende al menos el 50% de poliuretano; (b) una cubierta que comprende copolímero de etileno-acetato de vinilo, que rodea sustancial o completamente el núcleo y (c) uno o más principios activos farmacéuticos disueltos o dispersados en el núcleo y/o la cubierta.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso del dispositivo tal como se definió anteriormente para anticoncepción.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la elución *in vitro* diaria (IVE) (liberación (R) (μg) frente a tiempo (T) en días (d)) del anillo intravaginal de ETO/EE del ejemplo 1 en Solutol HS 15 al 0,05% (polietilenglicol 660-12-hidroxiestearato) en acetato de sodio 25 mM (pH 4,2).

La figura 2 muestra la elución *in vitro* diaria (IVE) (liberación (R) (μg) frente a tiempo (T) en días (d)) del anillo intravaginal de LNG del ejemplo 2 en acetato de sodio 0,2 M + SLS al 1% (laurilsulfato de sodio) (pH 4,2).

La figura 3 muestra el área de sección transversal de anillo intravaginal seco (IVR) y el área de sección transversal de IVR hidratado.

La figura 4 muestra el control de la hidratación del núcleo mediante el contenido de VA (% p/p) en la cubierta de EVA a lo largo del tiempo.

La figura 5 muestra la elución *in vitro* diaria media (IVE) (liberación media ($\mu\text{g}/\text{día}$)) frente al grosor de la cubierta (μm) para el anillo intravaginal de LNG de los ejemplos 13-16 que tiene un contenido de VA del 18% p/p y de los ejemplos 17-20 que tiene un contenido de VA del 9% p/p.

Descripción detallada de la invención

Se proporciona por la presente invención un dispositivo de administración de fármacos de núcleo-cubierta.

Para los propósitos de la invención, el término "API" significa principio activo farmacéutico y se usa como sinónimo de fármaco.

El término "disuelto", tal como se usa en el presente documento, significa que uno o más principios activos farmacéuticos forman una disolución en el polímero del núcleo o el polímero de la cubierta, de modo que se distribuyen en el polímero del núcleo o el polímero de la cubierta formando una fase homogénea. La disolución puede ser sobresaturada, saturada o no saturada. Tal como se usa en el presente documento, el término "sobresaturada" se refiere a una disolución que contiene una concentración del principio activo farmacéutico que es superior a su concentración de saturación a una temperatura dada, en particular a temperatura ambiente, siempre que la cristalización o precipitación del principio activo farmacéutico no tenga lugar (es decir, el principio activo farmacéutico aún se disuelve completamente). El término "saturada" se refiere a una disolución que contiene una concentración del principio activo farmacéutico que es igual a la concentración de saturación a una temperatura dada. El término "no saturada" se refiere a una disolución que contiene una concentración del principio activo farmacéutico que es inferior a la concentración de saturación a una temperatura dada.

El término "dispersado", tal como se usa en el presente documento, significa que uno o más principios activos farmacéuticos forman una dispersión en el polímero del núcleo o polímero de la cubierta, de modo que forman agregados o polvos que se suspenden y se rodean mediante una fase continua.

Para los propósitos de la invención, la temperatura ambiente es de 20-25°C.

El término "que puede hincharse en agua" se usa en el presente documento para referirse a un polímero que en presencia de agua es capaz de hincharse (es decir, expandirse, absorbiendo agua) en al menos el 5% de su masa original a temperatura ambiente y presión atmosférica.

El término "concentración de saturación" (C_{sat}) de un principio activo farmacéutico en poliuretano se refiere a la cantidad máxima del principio activo, en particular una progestina, que puede disolverse en el polímero de poliuretano a una temperatura dada, en particular a temperatura ambiente. La concentración de saturación del principio activo en el poliuretano puede determinarse mediante varios métodos bien conocidos en la técnica.

Por ejemplo, un primer método para determinar la concentración de saturación puede realizarse exponiendo el

polímero del núcleo a una fuente continua de principio activo hasta que el polímero del núcleo se satura tal como se mide a través de ensayos en serie.

Por un lado, esto puede realizarse mediante observación visual de diversas formulaciones de matriz de poliuretano/API que contienen concentraciones crecientes de los API tal como se muestra en los ejemplos. Si se observa que las formulaciones tras el mezclado en estado fundido son transparentes, esto indica que el API es soluble en el poliuretano hasta la concentración sometida a prueba, la concentración de saturación no se ha alcanzado y la concentración del API es inferior a C_{sat} . Por el contrario, si las formulaciones tras el mezclado en estado fundido y almacenamiento parecen opacas, mostrando la evidencia de cristales del API no disueltos en la matriz del polímero, esto indica que la concentración de saturación se ha alcanzado, y la concentración del API está por encima de C_{sat} .

Por otro lado, el primer método puede realizarse midiendo la liberación promedio ($\mu\text{g}/\text{día}$) del API para diversas formulaciones de matriz de poliuretano/API que contienen concentraciones crecientes de los API. Esto se basa en el hecho de que cuando está presente un fármaco en el núcleo de un sistema de núcleo-cubierta, en un estado disuelto, la concentración de API disminuirá de manera gradual en el tiempo y, como consecuencia, la velocidad de liberación también disminuirá. Si la velocidad de liberación para una concentración dada del API aumenta con respecto a una formulación que contiene una concentración del API inferior, esto indica que la concentración del API está por debajo de C_{sat} . Si la velocidad de liberación para una concentración del API dada no aumenta con respecto a una formulación que contiene una concentración del API inferior, esto significa que la concentración del API está por encima de C_{sat} . En estas condiciones el aumento de la concentración del API no tiene ningún efecto sobre la velocidad de liberación, ya que la cantidad de fármaco disuelto se fija mediante su solubilidad de saturación.

Un método adicional para determinar la concentración de saturación, si es adecuado tal como se determina mediante las propiedades fisicoquímicas del polímero, comprende saturar una película plana del poliuretano con disolución acuosa saturada de API y analizar la película tras una duración de remojo predeterminada. Se espera que el poliuretano absorba la disolución y se hinche, lo cual en cambio puede influir en la concentración de saturación determinada. Como ejemplo, este método comprende las siguientes etapas: a) preparar películas de Hydrothane placebo de 5 cm x 5 cm x 200 μm de grosor; b) sumergir en disolución acuosa saturada de API a 25°C, c) incubar durante 6 semanas para garantizar que se logra la saturación máxima, indicada por una diferencia no significativa entre las muestras anteriores y la muestra final y d) ensayo para determinar el contenido.

Alternativamente, el último método, si es adecuado tal como se determina mediante las propiedades fisicoquímicas del polímero, puede realizarse usando disolventes no acuosos. En tal caso, el método comprende saturar una película plana del poliuretano con disolución acuosa no saturada de API y analizar la película tras una duración de remojo predeterminada. Se espera que el disolvente no acuoso limite el hinchamiento del poliuretano y por tanto debe producir una mejor representación de la concentración de saturación determinada. Los disolventes adecuados para este método son acetonitrilo o acetona.

Finalmente, un método adicional para determinar la concentración de saturación, si es adecuado tal como se determina mediante las propiedades fisicoquímicas del polímero, comprende el intercalado de una membrana de separación entre una película de poliuretano deficiente en API y una cargada con API. La película cargada con API contendrá API en exceso, tanto en estado dispersado como disuelto. Los repartos de API de la película rica en API con respecto a la película deficiente en API hasta que la película deficiente alcanza un estado de equilibrio, donde no puede migrar más API disuelto en su matriz. Esto se determina como su punto de saturación es decir C_{sat} . Como ejemplo, este método comprende las siguientes etapas: a) preparar películas de Hydrothane cargadas con API (el 20% cargado en peso) de 5 cm x 5 cm x 200 μm de grosor, b) preparar películas de Hydrothane placebo de 5 cm x 5 cm x 200 μm de grosor, c) preparar una película más fina de membrana de separación (EVA-9) de 5 cm x 5 cm x 100 μm , d) intercalar una membrana de separación entre películas de Hydrothane placebo y cargadas con API, e) incubar, f) retirar a puntos de tiempo predeterminados (2 - 12 semanas) y g) ensayo de película 'placebo' para determinar el contenido.

El dispositivo de la presente invención es adecuado para la administración de fármacos. Por tanto, en una realización, la invención se refiere a un sistema de administración de fármacos o a un dispositivo de elución de fármacos que permite la introducción de una sustancia terapéutica en el cuerpo a nivel local o sistémico y mejora su eficacia y seguridad controlando la velocidad, tiempo y lugar de liberación del fármaco en el cuerpo.

El núcleo del dispositivo comprende al menos el 50% de poliuretano. El poliuretano (PU) es un polímero compuesto por una cadena de unidades orgánicas unidas mediante enlaces de carbamato (uretano). Los ejemplos de poliuretanos adecuados, que pueden usarse como polímeros del núcleo incluyen, sin limitación, poliuretanos termoplásticos basados en poliéter alifáticos, poliuretanos termoplásticos basados en poliéter hidrófilos alifáticos, poliuretanos termoplásticos basados en poliéter aromáticos, poliuretanos termoplásticos basados en policarbonato alifáticos, poliuretanos termoplásticos basados en policarbonato aromáticos, elastómeros de poliuretano basados en poliéter aromáticos, poliéter-poli(uretanos) aromáticos, silicona-poliéter-poliuretanos termoplásticos, silicona-policarbonato-poliuretanos termoplásticos y elastómeros de poliuretano termoplásticos hidrófilos. Los poliuretanos

comercialmente disponibles incluyen, sin limitación, Tecophilic®, Tecoflex®, Tecothane®, Carbothane®, Chronothane®, Elasthane®, Pursil® e Hydrothane®.

5 En una realización preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el poliuretano es un poliuretano alifático hidrófilo o un poliuretano aromático. Más preferiblemente, un poliuretano alifático hidrófilo que oscila en absorción de agua desde el 5 hasta el 40% en peso, más preferiblemente desde el 10 hasta el 25% en peso.

10 En una realización preferida, el poliuretano es un poliuretano alifático hidrófilo que tiene una dureza Shore de 50 a 95 A tal como se mide mediante la prueba del durómetro. Más preferiblemente, el poliuretano tiene una dureza Shore de 75 A. El valor de dureza medido mediante la prueba del durómetro se determina por la penetración de la base del penetrador del durómetro en la muestra. La escala A de Shore se usa para cauchos 'más blandos' mientras que la escala D de Shore se usa para los 'más duros'.

15 En una realización preferida, el poliuretano es un poliuretano alifático hidrófilo que tiene un punto de fusión que oscila desde 70-220°C. Más preferiblemente, el poliuretano tiene un punto de fusión que oscila desde 100-140°C. El punto de fusión se mide mediante calorimetría diferencial de barrido, o DSC, que es una técnica de análisis térmico que mide cómo la capacidad calorífica del material (Cp) cambia con la temperatura. Una muestra de masa conocida se calienta o enfría y los cambios en su capacidad calorífica se monitorizan como cambios en el flujo calorífico.

20 El polímero del núcleo comprende al menos el 50% de poliuretano. En una realización, el núcleo comprende al menos el 60% de poliuretano. En una realización, el núcleo comprende al menos el 70% de poliuretano. En una realización, el núcleo comprende al menos el 80% de poliuretano. En una realización, el núcleo comprende al menos el 90% de poliuretano. En una realización, el núcleo comprende al menos 95% de poliuretano. En una realización, el núcleo consiste esencialmente en poliuretano, es decir, el núcleo comprende desde el 50 hasta el 100%, más particularmente del 75 al 100% de poliuretano.

Los porcentajes anteriores se refieren a porcentajes en peso (peso de poliuretano con respecto al peso del núcleo).

30 El núcleo puede comprender además uno o más de los siguientes aditivos: sustancias que modifican la liberación incluyendo, sin limitación, polietilenglicol, glucosa, glicina, ácido ascórbico, hidroxietilcelulosa, croscarmelosa, lactosa; cargas incluyendo, sin limitación, sílices precipitadas y ahumadas de elevada área de superficie, arcillas tales como caolín, cuarzo triturado, tierras de diatomeas, carbonato de calcio, sulfato de bario, óxido de hierro, dióxido de titanio y negro de carbono; antioxidantes incluyendo, sin limitación, 3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-propionato de octadecilo (Irganox®), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido cítrico (CA), hidroxianisól butilado (BHA), butilhidroquinona terciaria (TBHQ), y galato de propilo 30 (PG) y alfatocoferol; lubricantes incluyendo, sin limitación, Irgawax, talco, Aerosil y estearatos tales como estearato de magnesio; y excipientes incluyendo, sin limitación, polisacáridos que pueden hincharse en agua o solubles en agua, tales como croscarmelosa (carboximetilcelulosa reticulada) o hidroxietilcelulosa, glucosa, lactosa u otros mono o disacáridos, o sus sales solubles en agua, proteínas tales como gelatina, agentes tensioactivos no iónicos, sales biliares, disolventes orgánicos, tales como etoxidiglicol, polietilenglicol y ésteres de ácidos grasos.

45 El núcleo puede comprender además uno o más principios activos farmacéuticos disueltos o dispersados en el mismo. En una realización, el uno o más principios activos farmacéuticos están presentes a menos que su concentración de saturación en el poliuretano.

50 En una realización preferida, los principios activos farmacéuticos están presentes en el núcleo, de modo que la cubierta no contiene inicialmente ningún principio activo. Por tanto, en una realización particular, la invención se refiere a un dispositivo que comprende: (a) un núcleo que comprende al menos el 50% de poliuretano; (b) una cubierta que comprende copolímero de etileno-acetato de vinilo, que rodea sustancial o completamente el núcleo y (c) uno o más principios activos farmacéuticos disueltos o dispersados en el núcleo. En una realización más preferida, los principios activos farmacéuticos se disuelven en el núcleo.

55 Tal como se usa en el presente documento, la expresión una cubierta "que rodea sustancialmente el núcleo" significa que al menos el 90% del área de superficie del núcleo, más particularmente el 95%, más particularmente el 100%, está rodeada por la cubierta. En una realización preferida, la cubierta de copolímero de etileno-acetato de vinilo rodea completamente el núcleo.

60 Los ejemplos de principios activos farmacéuticos que pueden administrarse a través de los dispositivos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes antibacterianos, agentes antiviricos, agentes antifúngicos, quimioterápicos, hormonas, prohormonas (por ejemplo deshidroepiandrosterona (DHEA)), anestésicos, analgésicos, anticuerpos, antígenos, estimulantes musculares, compuestos psicoactivos, agentes anticolinérgicos (por ejemplo oxibutinina) y otros fármacos para anticoncepción, para mejorar la fertilidad, el embarazo, la endometriosis, la atrofia vaginal, la disfunción sexual en mujeres posmenopáusicas, el síndrome de la vejiga hiperactiva y la incontinencia urinaria imperiosa y combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el dispositivo, preferiblemente el núcleo, comprende una progestina, más preferiblemente una progestina esteroidea.

5 Los ejemplos de progestinas, también denominadas progestágenos o compuestos progestagénicos, incluyen, sin limitación, desogestrel, etonogestrel (3-cetodesogestrel), levonorgestrel, norgestrel, gestodeno, drospirenona o cualquier otro compuesto con actividad progestagénica, es decir, un compuesto que se parece a un efecto producido por progesterona.

10 Más preferiblemente, la progestina se selecciona de etonogestrel y levonorgestrel.

Los inventores han encontrado que las progestinas son muy solubles en el polímero del núcleo, en particular a las concentraciones mencionadas a continuación. Por tanto, las progestinas están presentes en una concentración que es menor que su concentración de saturación, y por tanto la progestina no tiende a cristalizarse a lo largo del tiempo, a ninguna temperatura en la práctica. Como consecuencia, los dispositivos de la invención son estables cuando se almacenan a temperatura ambiente a lo largo de periodos de tiempo prolongados, en particular a lo largo de al menos 6 meses. Esto tiene la ventaja de que los dispositivos no requieren un transporte y almacenamiento costoso por debajo de la temperatura ambiente.

20 En una realización más preferida, la progestina está presente en el núcleo en una concentración que es menor que su concentración de saturación a 25°C.

En una realización incluso más preferida, la progestina es etonogestrel y está presente en una concentración que es menor que su concentración de saturación a 25°C comprendida desde el 0,20 hasta el 1,00% en peso basándose en el peso del núcleo total.

En otra realización más preferida, la progestina es levonorgestrel y está presente en una concentración que es menor que su concentración de saturación a 25°C comprendida desde el 0,20 hasta el 1,00% en peso basándose en el peso del núcleo total.

30 En otra realización preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el dispositivo, preferiblemente el núcleo, comprende un estrógeno, más preferiblemente un estrógeno esteroideo.

35 Los ejemplos de estrógenos, también denominados compuestos estrogénicos, incluyen, sin limitación, estradiol, estriol, mestranol, valerato de estradiol y etinilestradiol.

En una realización más preferida, el estrógeno es etinilestradiol. Más preferiblemente, está presente etinilestradiol, preferiblemente en el núcleo, en una concentración comprendida desde el 0,10 hasta el 0,30% en peso basándose en el peso del núcleo total.

En una realización preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el dispositivo, preferiblemente el núcleo, comprende una progestina, tal como etonogestrel o levonorgestrel, y un estrógeno, tal como etinilestradiol. En una realización más preferida, el dispositivo, preferiblemente el núcleo, comprende etonogestrel y etinilestradiol.

En una realización más preferida, la razón en peso de progestina y estrógeno está comprendida desde 10,0 hasta 1,0, más particularmente desde 5,0 hasta 2,0.

50 Tal como se mencionó anteriormente, la cubierta del dispositivo comprende copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA). EVA es un copolímero semicristalino de monómeros de etileno-acetato de vinilo (VA). El copolímero de etileno-acetato de vinilo específico de la cubierta que va a usarse dependerá del flujo de fármaco deseado y puede ser cualquier copolímero de etileno-acetato de vinilo comercialmente disponible. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la cubierta comprende un copolímero de EVA que tiene un contenido de acetato de vinilo (VA) comprendido desde el 1 hasta el 50% p/p, más particularmente desde el 10 hasta el 40% p/p, e incluso más particularmente del 15 al 30% p/p. En una realización preferida, la cubierta de copolímero de EVA tiene un contenido de acetato de vinilo de aproximadamente el 28% p/p. En otra realización preferida, la cubierta de copolímero de EVA tiene un contenido de acetato de vinilo de aproximadamente el 18% p/p.

60 Para los propósitos de la invención, el "contenido de acetato de vinilo" se refiere al contenido de acetato de vinilo en peso basándose en el peso total del copolímero de etileno-acetato de vinilo.

65 El contenido de acetato de vinilo en la cubierta de EVA controla la velocidad y el grado de hidratación del núcleo de poliuretano. Tal como se demuestra en los ejemplos, un contenido de acetato de vinilo VA menor permitirá menos hinchamiento.

Los copolímeros de etileno-acetato de vinilo comercialmente disponibles adecuados incluyen los productos disponibles bajo los nombres comerciales: Elvax®, VitalDose®, Evatane®, Lupolen V®, Movriton®, Ultrathene®, Ateva®, Vestypar®, Dupont 760, Equistar UE637-000, Huntsman PE1903 y F100309 (Exxon Mobil).

En una realización, la cubierta comprende al menos el 50% de etileno-acetato de vinilo. En una realización, la cubierta comprende al menos el 60% de etileno-acetato de vinilo. En una realización, la cubierta comprende al menos el 70% de etileno-acetato de vinilo. En una realización, la cubierta comprende al menos el 80% de etileno-acetato de vinilo. En una realización, la cubierta comprende al menos el 90% de etileno-acetato de vinilo. En una realización, la cubierta comprende al menos el 95% de etileno-acetato de vinilo. En una realización, la cubierta consiste esencialmente en etileno-acetato de vinilo, es decir, la cubierta comprende desde el 50 hasta el 100%, más particularmente desde el 75 hasta el 100% de etileno-acetato de vinilo.

Los porcentajes anteriores se refieren a porcentajes en peso (peso de etileno-acetato de vinilo con respecto a peso de la cubierta).

La cubierta comprende además uno o más de los siguientes aditivos: sustancias que modifican la liberación incluyendo, sin limitación, polietilenglicol, glucosa, glicina, ácido ascórbico, hidroxietilcelulosa, croscarmelosa, lactosa; cargas incluyendo, sin limitación, sílices precipitadas y ahumadas de elevada área de superficie, arcillas tales como caolín, cuarzo triturado, tierras de diatomeas, carbonato de calcio, sulfato de bario, óxido de hierro, dióxido de titanio y negro de carbono; antioxidantes incluyendo, sin limitación, 3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-propionato de octadecilo (Irganox®), ácido etilenodiamintetraacético (EDTA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido cítrico (CA), hidroxianisol butilado (BHA), butilhidroquinona terciaria (TBHQ), galato de propilo 30 (PG) y alfatocoferol; lubricantes incluyendo, sin limitación, Irgawax, talco, Aerosil y estearatos tales como estearato de magnesio; y excipientes incluyendo, sin limitación, polisacáridos que pueden hincharse en agua o solubles en agua, tales como croscarmelosa (carboximetilcelulosa reticulada) o hidroxietilcelulosa, glucosa, lactosa u otros mono o disacáridos, o sus sales solubles en agua, proteínas tales como gelatina, agentes tensioactivos no iónicos, sales biliares, disolventes orgánicos, tales como etoxidiglicol, polietilenglicol y ésteres de ácidos grasos.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el peso del núcleo representa desde el 70 hasta el 95% en peso del peso del dispositivo total, y el peso de la cubierta representa desde el 5 hasta el 30% en peso del peso del dispositivo total, siendo el peso del dispositivo total del 100%.

En una realización preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la cubierta del dispositivo tiene un grosor comprendido desde 5 hasta 500 μm , más particularmente desde 25 hasta 250 μm , más particularmente desde 50 hasta 200 μm .

Una ventaja de los dispositivos de la invención es el control sobre el grosor de la cubierta de EVA. Cuando el dispositivo de la invención se fabrica, el poliuretano está "no hidratado" y tiene un determinado volumen. La cubierta rodea sustancial o completamente este volumen de modo que un peso dado de EVA tendrá un grosor dado. De hecho, durante la fabricación el grosor de la cubierta se controla estrictamente. Para un EVA dado, es el grosor de la cubierta el que controla la velocidad de liberación del fármaco. Como el poliuretano se hincha *in vivo*, se expande. Dado que la cubierta es un elastómero, esta expansión del núcleo estira la cubierta la cual disminuye su grosor. Generalmente, una cubierta más fina liberará más fármaco, siendo ésta una manera de reducir la liberación inmediata del fármaco. Se hace referencia a la figura 5.

Una ventaja adicional de los dispositivos de la invención es el control a lo largo del contenido de VA de cubierta de EVA. Para un grosor dado de la cubierta, es el contenido de VA de EVA el que controla la velocidad de liberación del fármaco. Generalmente, un menor contenido de VA liberará menos fármaco. Se hace referencia a la figura 5.

La cubierta puede comprender además uno o más principios activos farmacéuticos disueltos o dispersados en la misma.

Los ejemplos de principios activos farmacéuticos que pueden administrarse a través de los dispositivos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a agentes antibacterianos, agentes antivíricos, agentes antifúngicos, quimioterápicos, hormonas, prohormonas (por ejemplo deshidroepiandrosterona (DHEA)), anestésicos, analgésicos, anticuerpos, antígenos, estimulantes musculares, compuestos psicoactivos, agentes anticolinérgicos (por ejemplo oxibutina) y otros fármacos para anticoncepción, para mejorar la fertilidad, el embarazo, la endometriosis, la atrofia vaginal, la disfunción sexual en mujeres posmenopáusicas, el síndrome de la vejiga hiperactiva y la incontinencia urinaria imperiosa y combinaciones de los mismos.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el uno o más principios activos farmacéuticos se encapsulan antes de su incorporación en el dispositivo.

Para los propósitos de la invención, el término “encapsulado” significa que el principio activo farmacéutico se disuelve o dispersa en un material de encapsulación.

Los ejemplos de materiales de encapsulación incluyen, sin limitación, ceras naturales o sintéticas o materiales similares a las ceras tales como cera de abejas, cera de carnauba, aceites vegetales hidrogenados, alcohol estearílico y alcohol cetílico, materiales poliméricos tales como poliuretano, polietileno, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico) y polímeros de silicona, agentes gelificantes que se producen de manera natural tales como gelatina, goma gellan, carragenanos y alginatos, y combinaciones de los mismos. Generalmente, los principios activos farmacéuticos pueden encapsularse mediante varios procedimientos bien conocidos en la técnica, incluyendo, sin limitación, procedimientos de fusión-enfriamiento, procedimientos de emulsiónamiento de disolvente y secado por pulverización.

El dispositivo de la invención puede usarse en anticoncepción. En particular, el dispositivo de la invención puede liberar la progestina en velocidades y cantidades adecuadas para el uso mencionado anteriormente. En una realización más particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el núcleo comprende etonogestrel y etinilestradiol en concentraciones que permiten una velocidad de liberación promedio de 90-150 µg, preferiblemente 120 µg, de etonogestrel, y 5-30 µg, preferiblemente 15 µg de etinilestradiol por cada 24 horas *in situ*, a lo largo de al menos de 21 a 28 días, preferiblemente 21 días o 24 días o 28 días.

En una realización más particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el núcleo comprende levonorgestrel en concentraciones que permiten una velocidad de liberación promedio de 50 a 200 µg, preferiblemente de 100 a 150 µg, levonorgestrel por cada 24 horas *in situ*, a lo largo de un periodo de al menos de 24 a 28 días, preferiblemente 24 días.

En una realización preferida, el dispositivo de la invención comprende (a) un núcleo de poliuretano, (b) una cubierta de etileno-acetato de vinilo que tiene un contenido de acetato de vinilo comprendido desde el 10 hasta el 40%, preferiblemente desde el 15 hasta el 30%, la cual rodea completamente el núcleo y (c) etonogestrel y etinilestradiol disueltos en el núcleo; en el que etonogestrel está presente en una concentración que es menor que su concentración de saturación a 25°C y está comprendida desde el 0,20 hasta el 1,00% en peso basándose en el peso del núcleo total; etinilestradiol está presente en una concentración comprendida desde el 0,10 hasta el 0,30% en peso basándose en el peso del núcleo total; y la cubierta tienen un grosor comprendido desde 50 hasta 200 µm.

En una realización preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el dispositivo de la invención comprende (a) un núcleo de poliuretano, (b) una cubierta de etileno-acetato de vinilo que tiene un contenido de acetato de vinilo comprendido desde el 10 hasta el 40%, preferiblemente desde el 15 hasta el 30%, la cual rodea completamente el núcleo y (c) levonorgestrel disuelto en el núcleo; en el que levonorgestrel está presente en el núcleo en una concentración que es menor que su concentración de saturación a 25°C y está comprendida desde el 0,20 hasta el 1,00% en peso basándose en el peso del núcleo total; y la cubierta tiene un grosor comprendido desde 50 hasta 200 µm.

Los inventores han encontrado que, cuando los dispositivos de la invención, en particular los dispositivos mencionados anteriormente, se someten a un tejido o medio de liberación *in vitro*, el uno o más principios activos farmacéuticos se eluyen en o cerca del orden cero, minimizando por tanto las posibles fluctuaciones pico/valle y efectos secundarios, mientras que se maximiza la cantidad de tiempo que las concentraciones del fármaco permanecen dentro de la ventana terapéutica (eficacia). En cero o cerca del orden cero significan en el presente documento que una cantidad sustancialmente constante o una cantidad constante de fármaco por tiempo unitario se libera a lo largo de un periodo de tiempo dado. Para los propósitos de la invención, el término “cantidad sustancialmente constante” es tal como se define mediante la fórmula de Higuchi, véase el Journal Pharmaceutical Sciences 1963, vol. 52, 1145-1149.

De manera adicional, los dispositivos mencionados anteriormente también muestran una pequeña liberación inmediata inicial. El término “liberación inmediata” se refiere a una velocidad de liberación a lo largo del tiempo de un principio activo farmacéutico en la que la velocidad no es uniforme, pero es generalmente mayor durante un periodo de tiempo dado, normalmente de manera inmediata tras la colocación del dispositivo que porta el principio activo farmacéutico en el tejido.

El dispositivo de administración de fármacos de la presente invención puede tener varias formas, tal como una forma de espiral, una forma de T o una forma de anillo. En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el dispositivo de administración de fármacos de la invención es en forma de anillo. Más particularmente, el dispositivo en forma de anillo tiene un diámetro exterior comprendido desde 50 hasta 60 mm, más particularmente desde 52 hasta 56 mm, y uno interior desde 40 hasta 48 mm, más particularmente desde 44 hasta 48 mm y tiene un diámetro de sección transversal comprendido desde 2,5 hasta 8 mm, preferiblemente de 4 mm.

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el dispositivo de la invención es una fibra cilíndrica, que comprende un núcleo cilíndrico y una cubierta cilíndrica que rodea el núcleo. Más particularmente, la fibra cilíndrica tiene un diámetro de sección transversal comprendido desde 2,5 hasta 8 mm, preferiblemente de 4 mm.

El dispositivo de administración de fármacos de la invención puede usarse para la administración intravaginal de uno o más principios activos. Por tanto, en una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el dispositivo es un anillo vaginal. En una realización más particular, el dispositivo (anillo vaginal) comprende progestina y/o un estrógeno cargado en el núcleo del dispositivo.

Como entenderá el experto en la técnica tras la lectura de esta divulgación, sin embargo, las formas alternativas para el dispositivo incluyen, pero no se limitan a, varillas, esferas y otras formas dictadas por la aplicación específica están abarcadas por la presente invención. Una oblea, por ejemplo, puede proporcionar una forma adecuada para un implante ocular.

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el dispositivo de la invención comprende sólo un compartimento, que comprende el núcleo de poliuretano, la cubierta de EVA, y uno o más principios activos farmacéuticos tal como se definieron anteriormente. En otra realización, el dispositivo de la invención comprende además otro compartimento adicional, que es un compartimento de placebo (no medicinal) o un compartimento cargado con uno o más de otros principios activos.

El dispositivo en forma de anillo de la invención puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado. En una realización, el procedimiento para la preparación del dispositivo en forma de anillo comprende a) coextruir el núcleo cargado de fármaco y la cubierta exterior no medicinal, b) cortar las fibras resultantes en trozos de la longitud requerida y c) ensamblar cada pieza en un dispositivo en forma de anillo.

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación del dispositivo tal como se definió anteriormente, el cual comprende las siguientes etapas:

(i) proporcionar un granulado del núcleo de poliuretano homogéneo cargado de fármaco, que comprende uno o más principios activos farmacéuticos disueltos o dispersados en el mismo, más particularmente, disueltos en el mismo,

(ii) coextruir el granulado del núcleo con un granulado de la cubierta de copolímero de etileno-acetato de vinilo, dando como resultado una fibra de copolímero que comprende un núcleo cubierto por una cubierta;

(iii) cortar las fibras resultantes en trozos de la longitud requerida y

(iv) ensamblar la fibra en un anillo.

Más particularmente, la etapa (i) del procedimiento anterior comprende proporcionar un granulado del núcleo de poliuretano homogéneo cargado de fármaco, que comprende una progestina, tal como levonorgestrel, disuelto en el mismo. Alternativamente, la etapa (i) del procedimiento anterior comprende proporcionar un granulado del núcleo de poliuretano homogéneo medicinal, que comprende una progestina, tal como etonogestrel, y un estrógeno, tal como etinilestradiol, en el que ambos principios activos se disuelven en el poliuretano.

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la etapa (i) del procedimiento anterior comprende (i1) mezclar los principios activos farmacéuticos, en caso de que esté presente más de un principio activo, (i2) mezclar la combinación obtenida en la etapa (i1) con poliuretano, (i3) extruir la combinación obtenida en la etapa (i2) y (i4) granular el producto extruido obtenido en la etapa (i3).

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, en la etapa (iii) las fibras se cortan en trozos con una longitud comprendida desde 13,5 hasta 18,5 cm, más particularmente, desde 15,5 hasta 15,9 cm, preferiblemente de 15,7 cm.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la etapa (iv) comprende unir las fibras coaxiales cortadas de la etapa (iii) en anillos uniéndolas con un adhesivo, tal como cianoacrilato o un adhesivo con base epoxídica (encolado). Alternativamente, la etapa (iv) comprende unir las fibras coaxiales cortadas de la etapa (iii) en anillos uniéndolas térmicamente los extremos (soldadura) y/o uniéndolas térmicamente los extremos con un polímero inerte.

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, uno o más aditivos como los ya descritos anteriormente

pueden añadirse al núcleo homogéneo cargado de fármaco de poliuretano y/o a la cubierta exterior no medicinal proporcionando una mezcla de los aditivos con los principios activos y/o con el polímero del núcleo y/o el polímero de la cubierta mediante cualquier método adecuado bien conocido en la técnica.

- 5 En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, puede llevarse a cabo una fase de curado para permitir que las partículas de los principios activos migren a la superficie exterior, lo cual puede producirse sólo en las hebras de polímero coaxiales o después de que las hebras de polímero coaxiales se unan para obtener el anillo. Este procedimiento puede producirse durante el almacenamiento del producto, pero puede optimizarse para reducir el tiempo curando los anillos en determinadas condiciones, controlando la temperatura y humedad relativa. Particularmente estas condiciones pueden oscilar desde 1 día hasta 4 semanas, preferiblemente 2 semanas, a temperaturas de desde 5°C hasta 60°C, preferiblemente a 40°C y humedad relativa de desde el 10% hasta el 80%, preferiblemente el 30%.

- 15 A lo largo de la descripción y reivindicaciones la palabra “comprende” y variaciones de la palabra, no se pretende que excluyan otras características, aditivos, componentes o etapas técnicas. Además, la palabra “comprende” abarca el caso de “consiste en”. Los objetos, ventajas y características adicionales de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de la descripción o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones preferidas y particulares descritas en el presente documento.

Ejemplos

25 Ejemplo 1- Anillo intravaginal (IVR) de núcleo-cubierta de poliuretano/EVA que contiene API duales (etonogestrel y etinilestradiol)

Debido a la fotosensibilidad del etinilestradiol (EE), se realizaron todas las combinaciones y extrusiones de fusión en caliente bajo luz amarilla, y se almacenaron los materiales en bolsas de cierre hermético de color ámbar.

- 30 Se requirió el secado del elastómero de poliuretano termoplástico, Hydrothane AL 25-80A, antes de cada etapa de procesamiento térmico. Se secó el Hydrothane durante 12 horas en una secadora de nitrógeno Dri-Air NAFM según las directrices del fabricante; con la temperatura del gas de entrada fijada a 140°F (60°C), y presión de gas a -80 psi (551,58 KPa).

- 35 Se usó una mezcladora Turbula T2F de GlenMills para combinar de manera homogénea los API micronizados, etonogestrel (ETO) y EE colocando ETO al 0,68% (en peso de tamaño de lote de núcleo final) y EE al 0,25% (en peso de tamaño de lote de núcleo final) en un frasco de PTFE de 1000 ml, montando el frasco en la mezcladora Turbula, y se combinó durante 30 minutos a 46 rpm. Esta combinación de principios activos farmacéuticos (API) luego se mezcló con la mezcladora Turbula con resina de Hydrothane a una razón en masa 1:1 durante 30 minutos a 46 rpm. La combinación Hydrothane/API luego se diluyó de manera geométrica en una bolsa de plástico transparente con gránulos de Hydrothane nuevos a razones en masa 1:1 agitando la bolsa manualmente a mano durante aproximadamente un minuto tras cada adición de Hydrothane nuevo, hasta que se logró el tamaño de lote del material del núcleo objetivo de 7 kg.

- 45 Se usó una prensa extrusora de doble husillo ZSE18 de Leistritz para mezclar los API en Hydrothane. Se alimentaron por gravedad ETO, EE y Hydrothane combinados secos en la prensa extrusora alimentando a mano la combinación a través de una tolva y se extruyó a través de una boquilla de dos hilos de 2 mm de diámetro de orificio con las zonas de proceso de prensa extrusora fijadas a 200°C y la velocidad del husillo fijada a 100 rpm. Se transportaron los hilos de la prensa extrusora usando una cinta transportadora QC Industries equipada con cuchillas de aire para promover el enfriamiento hasta temperatura ambiental. Se recogieron los hilos extruidos y se almacenaron en envases de plástico con tapas. Se granularon los hilos alimentando en un granulador Scheer Bay BT-25 equipado con una cortadora de 6 dientes. Se mezcló el compuesto granulado en una mezcladora Patterson-Kelley Blend Master Lab equipada con un tambor en V 16qt durante 60 min para homogeneizar y luego se secó como una sola masa según la sección de secado detallada anteriormente. Se volvieron a alimentar inmediatamente los gránulos mezclados en la Leistritz, se volvieron a extruir y se granularon tal como se describió anteriormente para producir gránulos cargados de manera homogénea.

- 60 Se extruyó adicionalmente el Hydrothane cargado con API granulado como material del núcleo a través de un equipo de extrusión coaxial que consiste en una boquilla transversal de varilla bicomponente de centro fijo conectada a las zonas de salida de dos prensas extrusoras de un solo husillo montadas en ángulo recto entre sí. Se usó una microprensa extrusora Randcastle de 1 pulgada (2,54 cm) L/D de 36:1, modelo n.º RCP-1000, para alimentar el material del núcleo. Se usó una microprensa extrusora Randcastle de ½ pulgada (1,27 cm) L/D de 24:1, modelo n.º RCP-0500, para alimentar el copolímero de etileno-acetato de vinilo (contenido de VA del 28% p/p) como material de la cubierta. Se secó el material del núcleo, tal como se describió previamente en la sección de secado y se alimentó por inundación en la prensa extrusora del núcleo con zonas de calentamiento de proceso fijadas a 185°C y velocidad del husillo fijada a 22 rpm, extruyendo a una velocidad de salida de 1360 g/h. Se alimentó por

inundación el material de la cubierta en la prensa extrusora de la cubierta con zonas de calentamiento de proceso fijadas a 185°C y velocidad del husillo fijada a 31 rpm, extruyendo a una velocidad de salida de aproximadamente 147 g/h. Se extruyeron ambos polímeros en la boquilla formando la fibra de núcleo-cubierta que se enfrió con agua haciéndola pasar a través de una bandeja con agua de 36 pulgadas de longitud (91,44 cm) que contenía agua a temperatura ambiental y se enrolló usando una bobinadora de traslación Randcastle, dibujo n.º 001-284, cuya velocidad de captación/tensión de 6 pies/min (1,83 m/min) se usó para controlar el diámetro de fibra, manteniéndola a 4 mm. Alternativamente, puede usarse aire forzado para el enfriamiento. Se monitorizó el diámetro de la fibra coaxial haciendo pasar el material a través de un micrómetro láser o con controles de rutina usando un calibre de grosores, calibradores o un micrómetro.

Se cortó la fibra coaxial producida en segmentos de aproximadamente 15,7 cm de longitud y se unieron térmicamente los extremos usando un dispositivo PlasticWeld Systems HPS-20 Induction Ring Bonder produciendo un anillo intravaginal de núcleo-cubierta con un diámetro exterior de aproximadamente 54 mm, un diámetro interior de aproximadamente 46 mm, un diámetro de sección transversal de aproximadamente 4 mm, y compuesto por un núcleo de Hydrothane, cargado con ETO y EE, y una cubierta de EVA de 100 micrómetros de grosor (tabla 1). Alternativamente, las fibras coaxiales, cortadas a la longitud deseada, se unieron en anillos uniéndolos con cianoacrilato o un adhesivo con base epoxídica.

Componentes	Masa (g)	% de peso de componente/peso de anillo
Hydrothane	1,9700	89,61
EVA	0,2100	9,55
ETO	0,0135	0,61
EE	0,0050	0,23
Total	2,1985	100

Tabla 1

La figura 1 muestra elución *in vitro* diaria (IVE) del anillo intravaginal de ETO/EE anterior. Se determinó la velocidad de liberación *in vitro* de etonogestrel y EE para el ejemplo 1 sumergiendo las muestras en 100 ml de disolución acuosa de solutol HS-15 al 0,05% en acetato de sodio 25 mM (pH 4,2) a 37°C con agitación continua a 60 rpm. Para mantener las condiciones de exceso de medio de disolución se renueva diariamente el agua en los envases. Se determinó la concentración de ETO y EE diariamente mediante HPLC usando una columna Waters XBridge C18, 5 µm, 4,6 x 75 mm a temperatura de columna de 30°C, una fase móvil de acetonitrilo:agua, una velocidad de flujo de 1,2 ml/min y un volumen de inyección de 50 µl. Se llevó a cabo la detección mediante detección UV a 210 nm.

Ejemplo 2- Anillo intravaginal (IVR) de núcleo-cubierta de poliuretano/EVA que contiene un único API (levonorgestrel)

Debido a la fotosensibilidad de levonorgestrel (LNG), se realizaron todas las combinaciones y extrusiones de fusión en caliente bajo luz amarilla, y se almacenaron los materiales en bolsas de cierre hermético de color ámbar.

Se requirió el secado del elastómero de poliuretano termoplástico, Hydrothane AL 25-80A, antes de cada etapa de procesamiento térmico. Se secó el Hydrothane durante 12 horas en una secadora de nitrógeno Dri-Air NAFM según las directrices del fabricante; con la temperatura del gas de entrada fijada a 140°F (60°C), y la presión de gas a -80 psi (551,58 KPa).

Se usó una mezcladora Turbula T2F de GlenMills para combinar de manera homogénea el LNG micronizado con resina de Hydrothane a una razón 1:1 colocando el 0,5% (en peso de tamaño de lote final) de LNG y gránulos de Hydrothane (razón en masa 1:1) en un frasco de PTFE de 1000 ml, montando el frasco en la mezcladora Turbula, y se combinó durante una hora a 46 rpm. Luego se diluyó de manera geométrica la combinación en una bolsa de plástico transparente con gránulos de Hydrothane nuevos a razones en masa 1:1 agitando la bolsa manualmente a mano durante aproximadamente un minuto tras cada adición de Hydrothane nuevo, hasta que se logró un tamaño de lote objetivo de 5 kg.

Se usó una prensa extrusora de doble husillo ZSE18 de Leistritz para mezclar el LNG en Hydrothane. Se alimentaron por gravedad el LNG y Hydrothane combinados secos en la prensa extrusora alimentando a mano la combinación a través de una tolva y se extruyó una boquilla de dos hilos de 2 mm de diámetro de orificio con las zonas de proceso de extrusora fijadas a 180°C y la velocidad del husillo fijada a 120 rpm. Se transportaron los hilos de la extrusora usando una cinta transportadora QC Industries equipada con cuchillas de aire para promover el enfriamiento hasta temperatura ambiental. Se recogieron los hilos de la extrusora y se almacenaron en envases de plástico con tapas. Se granularon los hilos alimentándolos en un granulador Scheer Bay BT-25 equipado con una cortadora de 6 dientes. Se mezcló el compuesto granulado en una mezcladora Patterson-Kelley Blend Master Lab equipada con un tambor en V 16 qt durante 60 min para homogeneizar y luego se secó como una única masa según

la sección de secado detallada anteriormente. Se volvieron a alimentar inmediatamente los gránulos mezclados en la Leistritz, se volvieron a extruir y se granularon tal como se describió anteriormente para producir gránulos cargados de manera homogénea.

5 Se extruyó adicionalmente el Hydrothane cargado con LNG granulado como material del núcleo a través de un equipo de extrusión coaxial que consistía en una boquilla transversal de varilla bicomponente de centro fijo conectada a las zonas de salida de dos prensas extrusoras de un solo husillo montadas en ángulo recto entre sí. Se usó una microprensa extrusora Randcastle de 1 pulgada (2,54 cm) L/D de 36:1, modelo n.º RCP-1000, para alimentar el material del núcleo. Se usó una microprensa extrusora Randcastle de ½ pulgada (1,27 cm) L/D de 24:1, modelo n.º RCP-0500, para alimentar el copolímero de etileno-acetato de vinilo (contenido de VA del 18% p/p) como material de la cubierta. Se secó el material del núcleo, tal como se describió previamente en la sección de secado y se alimentó por inundación en la prensa extrusora del núcleo con zonas de calentamiento de proceso fijadas a 188°C y velocidad del husillo fijada a 18 rpm, extruyendo a una velocidad de salida de 2008 g/h. Se alimentó por inundación el material de la cubierta en la prensa extrusora de la cubierta con zonas de calentamiento de proceso fijadas a 188°C y velocidad del husillo fijada a 31 rpm, extruyendo a una velocidad de salida de aproximadamente 240 g/h. Se extruyeron ambos polímeros en la boquilla formando la fibra de núcleo-cubierta que se enfrió con agua haciéndola pasar a través de una bandeja con agua de 36 pulgadas (91,44 cm) de longitud que contenía agua a temperatura ambiental y se enrolló usando una bobinadora de traslación Randcastle, dibujo n.º 001-284, cuya velocidad de captación/tensión de 9 pies/min (2,74 m/min) se usó para controlar el diámetro de fibra, manteniéndolo a 4 mm. Alternativamente, puede usarse aire forzado para el enfriamiento. Se monitorizó el diámetro de la fibra coaxial haciendo pasar el material a través de un micrómetro láser o con controles de rutina usando un calibre de grosores, calibradores o un micrómetro.

25 Se cortó la fibra coaxial producida en segmentos de aproximadamente 15,7 cm de longitud y se unieron térmicamente los extremos usando un dispositivo PlasticWeld Systems HPS-20 Induction Ring Bonder produciendo un anillo intravaginal de núcleo-cubierta con un diámetro exterior de aproximadamente 54 mm, un diámetro interior de aproximadamente 46 mm, un diámetro de sección transversal de aproximadamente 4 mm, y compuesto por un núcleo de Hydrothane cargado con LNG y una cubierta de EVA de 120 micrómetros de grosor (tabla 2). Alternativamente, las fibras coaxiales, se cortaron a la longitud deseada, se unieron en anillos uniéndolas con cianoacrilato o un adhesivo con base epoxídica.

Componentes	Masa (g)	% de peso de componente/peso de anillo
Hydrothane	1,934	87,92
EVA	0,256	11,64
LNG	0,0097	0,44
Total	2,1997	100

Tabla 2

35 La figura 2 muestra la elución *in vitro* diaria (IVE) del anillo intravaginal de LNG anterior. Se determinó la velocidad de liberación *in vitro* de levonorgestrel para el ejemplo 2 sumergiendo las muestras en 100 ml de disolución acuosa de laurilsulfato de sodio al 1,0% (SLS) en acetato de sodio 0,2 M (pH 4,2) a 37°C con agitación continua a 60 rpm. Para mantener las condiciones de exceso de medio de disolución se renovó diariamente el agua en los envases. Se determinó la concentración de levonorgestrel diariamente mediante HPLC usando una columna Waters XBridge C18, 5 µm, 4,6 x 75 mm a temperatura de columna de 30°C, una fase móvil de acetonitrilo:agua, una velocidad de flujo de 1,2 ml/min y un volumen de inyección de 25 µl y temperatura de muestra ambiental. Se llevó a cabo la detección mediante detección UV a 245 nm.

45 Determinación de la solubilidad de los principios activos farmacéuticos en poliuretano a través de inspección visual

Se determinó la solubilidad de levonorgestrel (LNG) y etonogestrel (ETO) en el poliuretano (PU) hidrófilo, Hydrothane AL 25-80A, mediante observación visual de formulaciones API/PU tras el mezclado en estado fundido. Se mezcló el API en la matriz de poliuretano a diversas concentraciones hasta que se observó evidencia de cristales del API no disueltos.

50 a) Preparación de los IVR de matriz

55 Se usó un mezclador discontinuo Rheocord 9000 con un accesorio para mezclar Banbury para mezclar el/los API en el polímero de matriz del anillo intravaginal (IVR). Se añadió el polímero de poliuretano, Hydrothane AL 25-80A, a la mezcladora Banbury y se permitió que se fundiera con mezclado a una temperatura de 175°C, durante diez minutos a 30 rpm antes de la adición del/de los polvo(s) de API (ETO y EE o LNG). Una vez que se añadió/añadieron el/los API, se mantuvo la velocidad de mezclado a 30 rpm y se continuó el mezclado durante cinco minutos. Tras el

mezclado, se desensambló el accesorio Banbury y se dejó enfriar el compuesto fundido hasta temperatura ambiental. Tras el enfriamiento, se retiraron los compuestos de la mezcladora y se almacenaron en una bolsa hermética protegida de la luz en condiciones ambientales.

- 5 Se usó un moldeador por inyección AB Machines AB200 equipado con un molde de anillo de aluminio (4 mm de diámetro de sección transversal, 54 mm de diámetro exterior) para moldear por inyección IVR. Se alimentó el compuesto en la cámara de inyección AB200 y se fundió en un intervalo de 185 - 190°C durante 5 minutos, y luego se inyectó a aproximadamente 80 psi (551,58 KPa) el molde de IVR de 4 mm / 54 mm. Se retiraron los anillos del molde, y si fue necesario, se retiró el polímero en exceso de la inyección (ultrarrápida) usando una cuchilla de afeitar. Luego se almacenaron los anillos en una bolsa hermética protegida de la luz en condiciones ambientales.

10 Siguiendo el procedimiento anterior, se obtuvieron las siguientes formulaciones:

Formulación n.º	Carga de API (% de peso de API/peso de anillo)		
	ETO	EE	LNG
1	0,22%	0,058%	---
2	5%	1,25%	---
3	---	---	0,25%
4	---	---	0,6%
5	---	---	5%
6	---	---	10%
7	---	---	20%

15 Tabla 3

b) Aspecto visual de API en Hydrothane AL 25-80A tras la fabricación

- 20 Se registraron las observaciones de aspecto inmediatamente tras la fabricación. En el caso de formulaciones con ETO (formulaciones 1-2), se observó que los IVR monolíticos de Hydrothane que contenían hasta el 5% de ETO eran transparentes indicando que el API es soluble en Hydrothane hasta este nivel probado. En el caso de formulaciones con LNG (formulaciones 3-7), se observó que los IVR monolíticos de Hydrothane que contenían hasta el 10% de LNG eran transparentes. Los IVR cargados con el 20% de LNG parecieron opacos, mostrando claramente evidencia de cristales del API no disueltos en la matriz del polímero. Esta observación sugiere una C_{sat} de LNG entre el 10 - 20% en Hydrothane AL 25-80A.

c) Aspecto visual de API en Hydrothane AL 25-80A tras el almacenamiento

- 30 Para investigar si se alcanzó el punto de sobresaturación, lo cual se indicaría por la cristalización del fármaco tras el envejecimiento, se almacenaron los anillos a temperatura ambiente, lejos de la luz, durante hasta 6 meses. En el caso de formulaciones con ETO (formulaciones 1-2), los anillos de Hydrothane/ETO/EE parecieron transparentes a ambas cargas de ETO/EE investigadas. En el caso de formulaciones con LNG (formulaciones 3-7), los anillos de Hydrothane/LNG parecen transparentes al 0,25% pero opacos al 5, 10 y 20%.

35 Determinación de solubilidad de ETO y EE en poliuretano midiendo la liberación promedio ($\mu\text{g}/\text{día}$) del API

- 40 Se determinó la solubilidad de etonogestrel (ETO) en el poliuretano hidrófilo, Hydrothane AL 25-80A, evaluando su elución *in vitro* (IVE) de los IVR de núcleo-cubierta que contienen ETO en el núcleo a diversas cargas. Se hace a referencia a J.A.H van Laarhoven *et al.*, International Journal of Pharmaceutics vol. 232 (2002), 163-173, que cuando está presente un fármaco en el núcleo de un sistema de núcleo-cubierta, en un estado disuelto, la concentración del API en el núcleo disminuirá de manera gradual en el tiempo y como consecuencia la velocidad de liberación también disminuirá.

- 45 La tabla 4 enumera las formulaciones de núcleo-cubierta evaluadas, con carga de API y grosores de la cubierta medidos. Se prepararon estas formulaciones de manera análoga a la descrita para el ejemplo 1. El polímero del núcleo era Hydrothane AL 25-80A y el contenido de VA del polímero de la cubierta EVA del 28% p/p. La tabla 5 detalla la elución diaria a 21 días promedio de los API de los IVR de núcleo-cubierta.

Formulación n.º	% de peso de ETO/peso del núcleo	% de peso de EE/peso del núcleo	Grosor de la cubierta medido (μm)
Ejemplo 3	0,50	0,125	80
Ejemplo 4	0,75	0,188	83
Ejemplo 5	1,00	0,250	83

50 Tabla 4

Formulación n.º	Liberación de ETO diaria promedio ($\mu\text{g}/\text{día}$)	Liberación de EE diaria promedio ($\mu\text{g}/\text{día}$)
Ejemplo 3	87,8	8,5
Ejemplo 4	148,2	12,9
Ejemplo 5	211,1	18,1

Tabla 5

Según estos resultados, puede observarse que la liberación diaria promedio para la concentración de ETO al 0,75% fue superior a la liberación diaria promedio para concentración de ETO al 0,50%; y la liberación diaria promedio para la concentración de ETO al 1,00% era superior a la liberación diaria promedio para la concentración de ETO al 0,75%. Por tanto, se concluyó que la concentración de ETO al 1,00% estaba por debajo de la C_{sat} . Con respecto a EE, se observó el mismo efecto, de modo que se concluyó que la concentración de EE al 0,25% era inferior a la C_{sat} .

Determinación de los efectos de la captación de agua en el grosor de la cubierta

Se determinaron los efectos de la captación de agua sobre el grosor de la cubierta. Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1 y usando Hydrothane AL 25-80A como polímero del núcleo y una cubierta de EVA que tenía un contenido de acetato de vinilo del 28%, se obtuvieron los siguientes anillos tal como se describen en la tabla 6 a continuación.

Formulación n.º	% de peso de ETO/peso del núcleo	% de peso de EE/peso del núcleo	Grosor de la cubierta medido (μm)
Ejemplo 6	0,75	0,188	83
Ejemplo 7	5,00	1,25	137

Tabla 6

Se midió el peso promedio de los anillos tras su preparación (peso previo promedio). Se expusieron los anillos a agua. Después se midió el peso promedio de los anillos (peso posterior promedio). A partir de estos valores se calcularon el % de hinchamiento en masa así como la razón de hinchamiento tal como se muestran en la tabla 7.

Formulación n.º	Peso previo promedio (g)	Peso posterior promedio (g)	% de hinchamiento en masa	Razón de hinchamiento pre:post
Ejemplo 6	2,26	2,59	15	1,15
Ejemplo 7	2,19	2,46	12	1,12

Tabla 7

Se determinó el grosor de la cubierta de los anillos hidratados basándose en los pesos medidos y aplicando las siguientes fórmulas:

Suposiciones

- Se supone que el hinchamiento es isotrópico de modo que tanto r como R aumentan en el mismo %, es decir la raíz cúbica del hinchamiento real por tanto h aumenta, cuando se hidrata, por la raíz cúbica del hinchamiento real
- La densidad de la cubierta pre y poshidratada es constante (volumen y masa de la cubierta no cambian)
- La densidad del núcleo es constante (el % del cambio en masa es proporcional al % del cambio en volumen)

$$\text{Vol}_{\text{cubierta del anillo seco}} = \text{Vol}_{\text{cubierta del anillo hidratado}}$$

$$\text{Dado que: } \text{Vol}_{\text{cubierta}} = \text{Vol}_{\text{total}} - \text{Vol}_{\text{núcleo}}$$

$$\text{Entonces: } (\text{Vol}_{\text{total}} - \text{Vol}_{\text{núcleo}})_{\text{cubierta del anillo seco}} = (\text{Vol}_{\text{total}} - \text{Vol}_{\text{núcleo}})_{\text{cubierta del anillo hidratado}}$$

Teniendo en cuenta que R_1 y R_2 son respectivamente el radio interior y exterior del anillo seco (no hidratado), y R_3 y R_4 son respectivamente el radio interior y exterior del anillo hidratado tal como se muestra en la figura 3:

$$\rightarrow \pi R_2^2 h_1 - \pi R_1^2 h_1 = \pi R_4^2 h_2 - \pi R_3^2 h_2$$

$$\rightarrow R_4 = \sqrt{\{(R_2^2 h_1 - R_1^2 h_1 + R_3^2 h_2) / h_2\}}$$

Y dado que; $\text{Vol}_{\text{núcleo hidratado}} = \text{razón de hinchamiento} * V_{\text{núcleo seco}}$

$$\rightarrow \pi R_3^2 h = \text{razón de hinchamiento} * \pi R_1^2 h$$

$$\rightarrow R_3 = \sqrt{\text{razón de hinchamiento} * R_1^2}$$

Por tanto:

$$\rightarrow R_4 = \sqrt{\{(R_2^2 h_1 - R_1^2 h_1 + [\text{razón de hinchamiento} * R_1^2 h_2]) / h_2\}}$$

Y dado que; $h_2 = (\sqrt[3]{\text{razón de hinchamiento}}) * h_1$

$$\rightarrow R_4 = \sqrt{\{(R_2^2 h_1 - R_1^2 h_1 + [\text{razón de hinchamiento} * R_1^2 * (\sqrt[3]{\text{razón de hinchamiento}}) * h_1]) / (\sqrt[3]{\text{razón de hinchamiento}}) * h_1\}}$$

$$R_4 = \sqrt{\{(R_2^2 - R_1^2) / \sqrt[3]{\text{razón de hinchamiento}}\} + [\text{razón de hinchamiento} * R_1^2]}$$

$$(\text{Grosor de la cubierta})_{\text{anillo seco}} = R_2 - R_1$$

$$(\text{Grosor de la cubierta})_{\text{anillo hidratado}} = R_4 - R_3$$

Formulación n.º	R ₁ (mm)	R ₂ (mm)	R ₃ (mm)	R ₄ (mm)	(Grosor de la cubierta) _{seco} (µm)	(Grosor de la cubierta) _{hidratado} (µm)
Ejemplo 6	1,917	2,000	2,056	2,130	83	74
Ejemplo 7	1,863	2,000	1,972	2,097	137	125

Tabla 8

Cuando se fabrica un anillo de núcleo de PU / cubierta de EVA, la cubierta de EVA tiene un determinado grosor. Tal como puede verse en la tabla 8, el grosor de la cubierta de los anillos hidratados es inferior al grosor de la cubierta de los anillos secos. Esto es debido a que como el núcleo se hincha, la cubierta de EVA se estira, haciéndola más fina.

Determinación de los efectos del contenido de VA en la captación de agua sobre el peso del anillo

Se determinaron los efectos del contenido de VA en la captación de agua sobre el peso del anillo a lo largo del tiempo. Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1 y usando Hydrothane AL 25-80A como polímero del núcleo y una cubierta de EVA que tiene un contenido de acetato de vinilo del 9% p/p o del 18% p/p tal como se indica en la tabla 9 a continuación, se obtuvieron los siguientes anillos.

Formulación n.º	Polímero de la cubierta	Grosor de la cubierta medido (µm)	% de hinchamiento
Ejemplo 8	EVA con el 9%p/p de VA	50	10,2
Ejemplo 9	EVA con el 9%p/p de VA	100	10,1
Ejemplo 10	EVA con el 18%p/p de VA	50	17,6
Ejemplo 11	EVA con el 18%p/p de VA	100	14,2
Ejemplo 12	EVA con el 18%p/p de VA	200	9,4

Tabla 9

Se midió el peso promedio de cada uno de los anillos tras su preparación (punto de tiempo T=0). Se expusieron los anillos a agua. Después de esto se midió el peso promedio de los anillos a diferentes puntos de tiempo (1-4 h, 1-4 días y 1-4 semanas). La figura 4 muestra el peso promedio (g) de los anillos de los ejemplos 8-12 a diferentes puntos de tiempo. Para cada punto de tiempo dado, la primera columna (A) del bloque corresponde al anillo del ejemplo 8; la segunda columna (B) corresponde al anillo del ejemplo 9; la tercera columna (C) corresponde al anillo del ejemplo 10; la cuarta columna (D) corresponde al anillo del ejemplo 11 y la quinta columna (E) corresponde al anillo del ejemplo 12.

Tal como puede verse en la tabla 9, el contenido de VA en la cubierta de EVA controla la velocidad y el grado de hidratación del núcleo de modo que el contenido de VA menor permitirá un menor hinchamiento.

Determinación del efecto del grosor de la cubierta y del contenido de VA en la cubierta de EVA en la velocidad de liberación del fármaco.

Para la determinación del efecto del grosor de la cubierta y del contenido de VA en la cubierta de EVA sobre la velocidad de liberación del fármaco, se prepararon las formulaciones 13-16 siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 2 y usando Hydrothane AL 25-28A como polímero del núcleo y una cubierta de EVA que tiene un contenido de VA del 18% p/p y cuatro grosores de la cubierta diferentes. De manera adicional, se prepararon formulaciones 17 a 20 siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 2 y usando Hydrothane AL 25-28A como polímero del núcleo y una cubierta de EVA que tiene un contenido de VA del 9% p/p y cuatro grosores de la cubierta diferentes.

Los datos de liberación de levonorgestrel promedio para cada formulación 13-16 que tienen diferente grosor de la cubierta y el % de contenido de VA del 18% p/p se muestran en la tabla 10 a continuación:

Formulación n.º	Polímero de la cubierta	Grosor de la cubierta medido (µm)	Liberación diaria de levonorgestrel promedio (µg/día)
Ejemplo 13	EVA con el 18% p/p de VA	77	125
Ejemplo 14	EVA con el 18% p/p de VA	120	85
Ejemplo 15	EVA con el 18% p/p de VA	163	75
Ejemplo 16	EVA con el 18% p/p de VA	184	60

Tabla 10

Los datos de liberación de levonorgestrel promedio para cada formulación 17-20 que tienen diferente grosor de la cubierta y el contenido de VA del 9% p/p se muestran en la tabla 11 a continuación:

Formulación n.º	Polímero de la cubierta	Grosor de la cubierta medido (µm)	Liberación diaria de levonorgestrel promedio (µg/día)
Ejemplo 17	EVA con el 9% p/p de VA	12	140
Ejemplo 18	EVA con el 9% p/p de VA	40	55
Ejemplo 19	EVA con el 9% p/p de VA	193	14
Ejemplo 20	EVA con el 9% p/p de VA	353	9

Tabla 11

Se calculó el promedio de la liberación diaria de levonorgestrel teniendo en cuenta la elución diaria *in vitro* diariamente de cada formulación durante 24 días. Se determinó la elución *in vitro* diaria usando las condiciones ya divulgadas por el ejemplo 2.

Los resultados de la velocidad de liberación para las formulaciones 13-16 de la tabla 10 y formulaciones 17-20 de la tabla 11 se representan en la figura 5.

Como resultado, puede concluirse que una cubierta más fina liberará más fármaco mientras que un contenido de VA inferior liberará menos fármaco.

Bibliografía citada en la solicitud

Documento US 2010/0034863

Documento EP 1732520 B1

J.A.H van Laarhoven *et al.*, International Journal of Pharmaceutics vol. 232 (2002), 163-173.

Journal Pharmaceutical Sciences 1963, vol. 52, 1145-1149.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo que comprende:
 - 5 (a) un núcleo, comprendiendo dicho núcleo al menos el 50% de poliuretano;
 - (b) una cubierta, rodeando dicha cubierta sustancial o completamente dicho núcleo, comprendiendo dicha cubierta copolímero de etileno-acetato de vinilo y
 - 10 (c) uno o más principios activos farmacéuticos disueltos o dispersados en dicho núcleo y/o dicha cubierta.
2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que los principios activos farmacéuticos se seleccionan del grupo que consiste en agentes antibacterianos, agentes antivíricos, agentes antifúngicos, quimioterápicos, hormonas, prohormonas, anestésicos, analgésicos, anticuerpos, antígenos, estimulantes musculares, compuestos psicoactivos, agentes anticolinérgicos, y combinaciones de los mismos.
- 15 3. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que los principios activos farmacéuticos están presentes en el núcleo, preferiblemente en una concentración por debajo de su concentración de saturación.
- 20 4. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende un estrógeno.
5. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende una progestina.
- 25 6. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el copolímero de etileno-acetato de vinilo tiene un contenido de acetato de vinilo comprendido desde el 1 hasta el 50% p/p, preferiblemente desde el 10 hasta el 40% p/p.
- 30 7. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la cubierta tiene un grosor comprendido desde 5 hasta 500 μm , preferiblemente desde 50 hasta 200 μm .
8. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el poliuretano comprendido en el núcleo es un poliuretano aromático y/o un poliuretano alifático hidrófilo.
- 35 9. Dispositivo según la reivindicación 8, en el que el poliuretano alifático hidrófilo oscila en absorción de agua desde el 5 hasta el 40% en peso.
10. Dispositivo según la reivindicación 8, en el que el poliuretano alifático hidrófilo tiene una dureza Shore de 50 a 95 A tal como se mide mediante una prueba del durómetro.
- 40 11. Dispositivo según la reivindicación 8, en el que el poliuretano alifático hidrófilo tiene un punto de fusión que oscila desde 70 hasta 220°C.
- 45 12. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el dispositivo es un anillo vaginal.
13. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que los componentes farmacéuticos se encapsulan antes de la incorporación en el dispositivo.
- 50 14. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que existe uno o más principios activos farmacéuticos contenidos en la cubierta.
15. Uso del dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para anticoncepción.

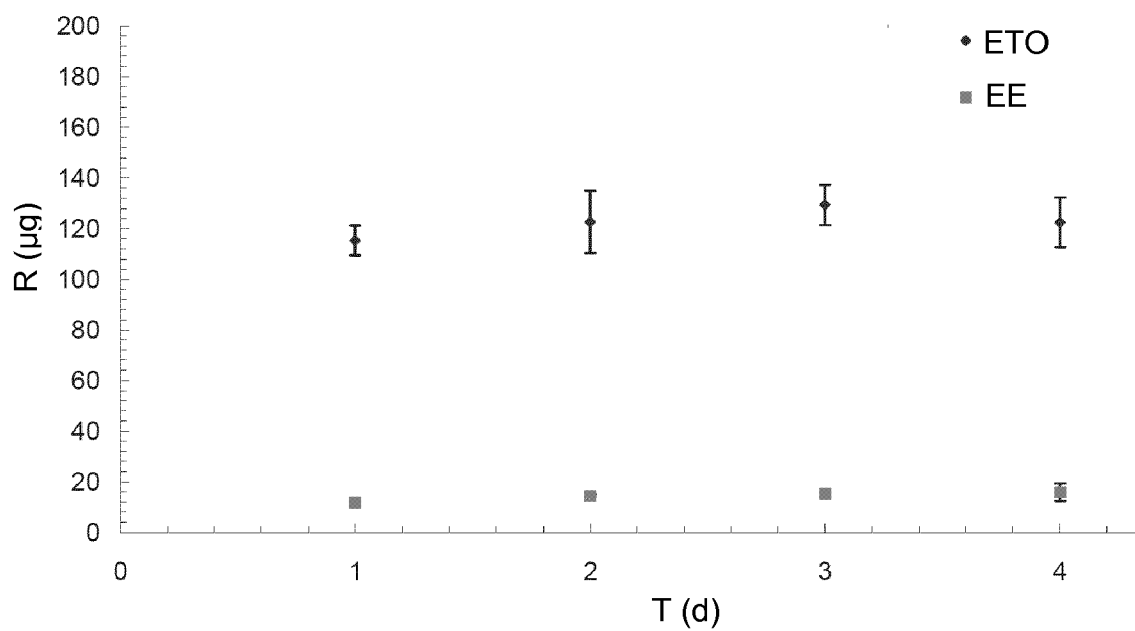


FIG. 1

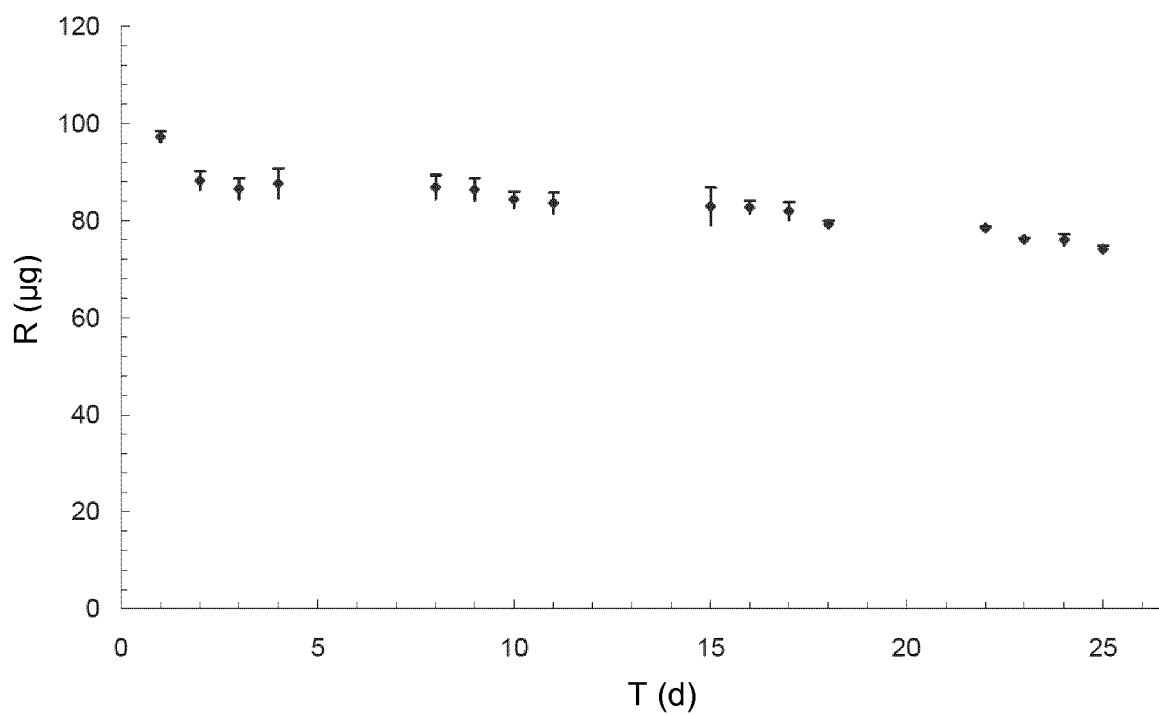


FIG. 2

Área de sección transversal de
IVR hidratado
Núcleo = x% hinchado en vol

Área de sección transversal de IVR seco

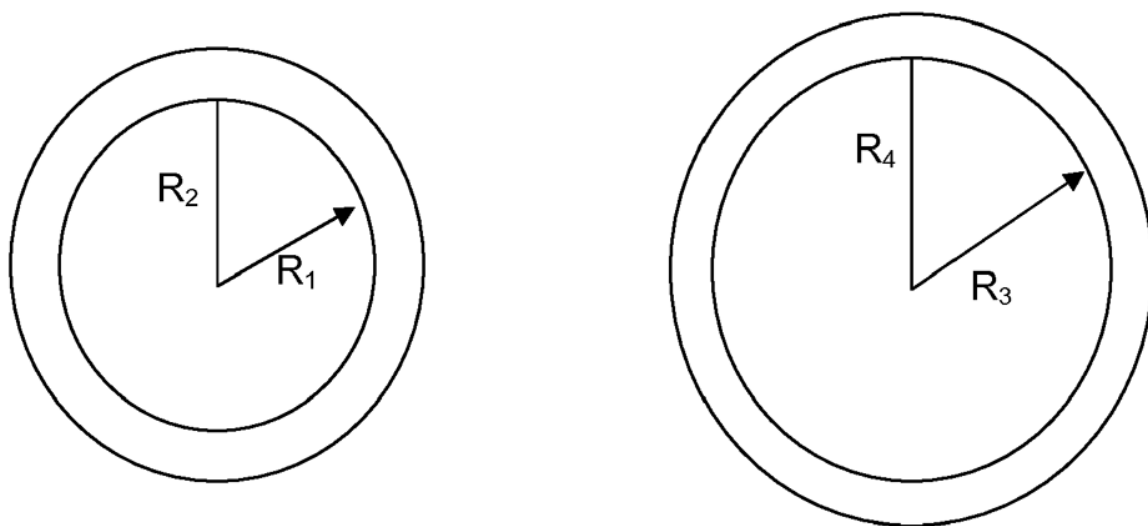


FIG. 3

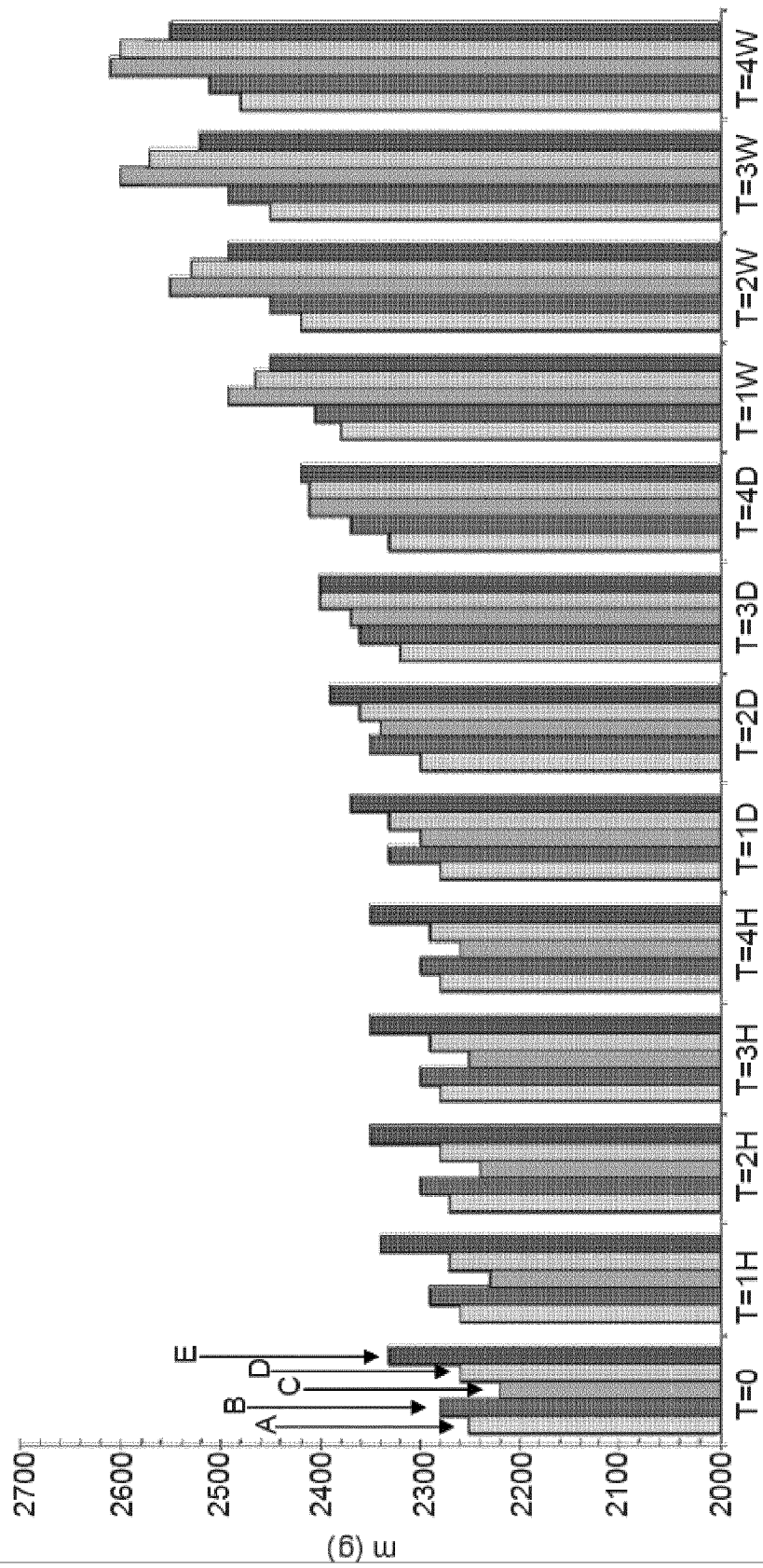


FIG. 4

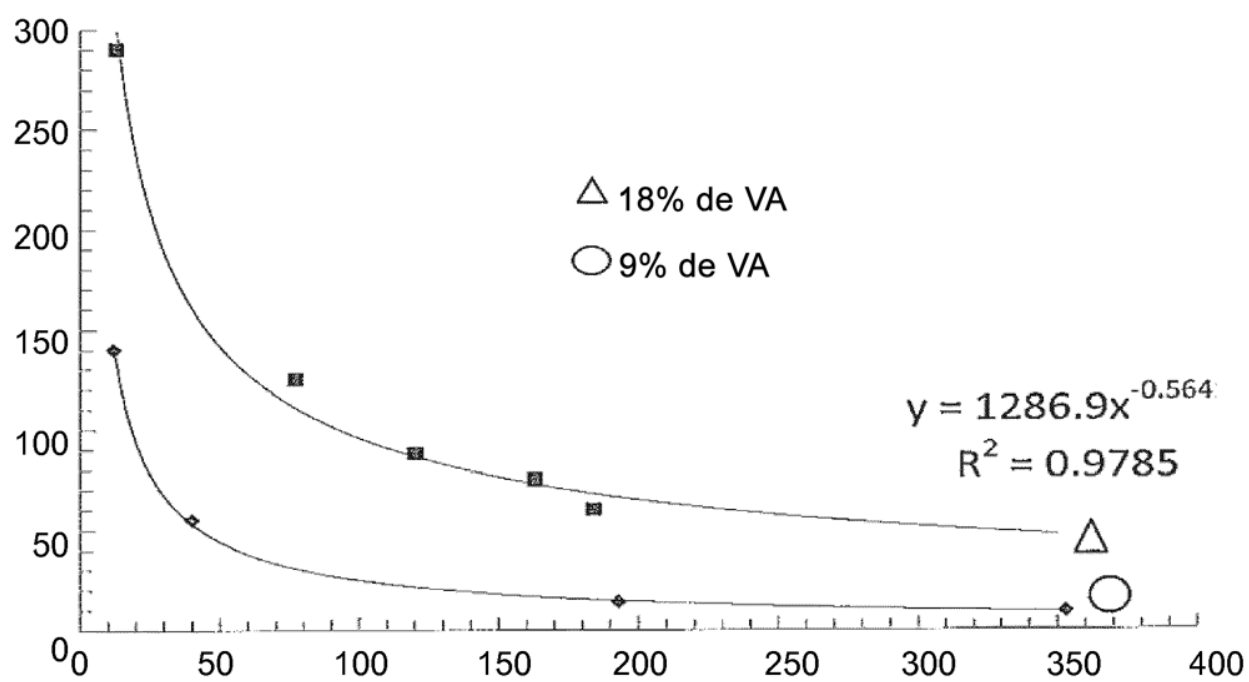


FIG. 5