

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 510**

51 Int. Cl.:

A61F 6/14 (2006.01)

A61F 6/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2014 PCT/IB2014/064427**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2015 WO15036952**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2014 E 14790724 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3043756**

54 Título: **Un sistema de administración de fármacos para uno o más principios activos**

30 Prioridad:

12.09.2013 SE 1351051

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

27.01.2021

73 Titular/es:

**QPHARMA AB (100.0%)
Agneslundsvägen 27
21215 Malmö, SE**

72 Inventor/es:

**KENDRUP, JOHN INGVAR FELDTBLAD;
STAVNSHØJ, STEEN ALEX y
ORPANA, IAN PETER FLAWN**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 803 510 T3

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

DESCRIPCIÓN

Un sistema de administración de fármacos para uno o más principios activos

- 5 La presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos según se establece en la reivindicación 1 y a un método de fabricación de dicho sistema tal como se establece en la reivindicación 23.

10 La conveniencia de formulaciones de fármacos de liberación sostenida ha sido durante mucho tiempo un objetivo en la industria farmacéutica. Los dispositivos de liberación sostenida solucionan muchos de los problemas asociados con los dispositivos de administración de fármacos convencionales. Por ejemplo, en dispositivos de administración de fármacos convencionales, la administración del fármaco se proporciona frecuentemente y da como resultado una alta variabilidad en los niveles circulantes del fármaco durante el transcurso del tratamiento. La concentración del fármaco aumenta hasta concentraciones terapéuticas después de la administración, pero en algunos casos la concentración se eleva por encima del nivel terapéutico mínimo alcanzando el umbral tóxico. Después de un período relativamente corto, la concentración del fármaco disminuye por medio de metabolización o excreción hasta niveles que ya no son terapéuticos.

20 Para lograr niveles constantes de fármacos y evitar las ineficiencias de los picos y valles de concentración de fármaco, los fármacos deben liberarse de un dispositivo de administración a una velocidad que no cambia con el tiempo, la denominada liberación de orden cero.

Se han desarrollado diversos tipos de dispositivos de administración para la liberación controlada y sostenida de principios activos tales como fármacos, preferiblemente por difusión a través de la superficie del dispositivo.

- 25 Uno de tales dispositivos es el dispositivo intrauterino (DIU); Mirena®, que se considera uno de los anticonceptivos más seguros y eficaces usados en todo el mundo. Además de impedir embarazos no deseados, el dispositivo proporciona varias ventajas: su uso está controlado por la mujer; permite una dosis mejor regulada del fármaco sin atención por parte del usuario; y evita la destrucción (por el intestino y por el primer paso a través del hígado) de una parte apreciable de la dosificación diaria de los fármacos en comparación con sus homólogos administrados por vía oral.

30 Otros dispositivos disponibles comercialmente hoy en día son los anillos intravaginales (IVR), por ejemplo Estring®, Femring® y Nuvaring®, o implantes anticonceptivos subdérmicos, por ejemplo Implanon®, todos los cuales proporcionan una liberación controlada y sostenida de moléculas de esteroides a lo largo de un período prolongado, por ejemplo varias semanas/meses.

40 Un ejemplo de un anillo vaginal se da a conocer en el documento WO9804220, en el que uno o más núcleos que contienen fármaco se sitúan en un canal interno hueco del dispositivo. Sin embargo, dado que dichos núcleos tienen que situarse en el dispositivo inmediatamente antes de su uso, esto añade complejidad y es difícil llevarlo a cabo de manera segura.

45 Estos IVR y DIU disponibles comercialmente son altamente complejos y los procedimientos de fabricación conocidos requieren mucho trabajo y, por tanto, son caros. Por tanto, existe la necesidad continua de proporcionar un nuevo método de fabricación para dispositivos de administración para la administración sostenida y controlada de uno o más principios activos.

50 Ciertas terapias o regímenes requieren, o se beneficiarían de, la administración de más de un fármaco al mismo tiempo. Esto es cierto para la administración de una variedad de fármacos que se extienden desde la medicina veterinaria hasta la administración de fármacos a seres humanos. Un ejemplo es el campo de la anticoncepción y la terapia de reemplazo hormonal.

55 En algunos casos, los dos o más fármacos son más eficaces cuando se administran a velocidades específicas entre sí. Si la razón de estas velocidades especificadas es de 1,0 (en una base en moles o peso) o algo diferente de 1,0, las desviaciones de la razón especificada pueden dar como resultado una pérdida de eficacia, la inducción de efectos secundarios no deseados o, en algunos casos, toxicidad.

60 La colocación de una combinación de fármacos en un único dispositivo de administración en una proporción igual a la razón de velocidad de administración deseada casi nunca logrará el resultado deseado. En muchos casos, los fármacos no se difundirán juntos a través de la superficie o la membrana en la misma razón, tal como existen en la combinación. En su lugar, la razón dependería de la razón inherente de las velocidades de permeación normalizadas para los fármacos a través de, por ejemplo, la membrana que controla la velocidad. Por tanto, la flexibilidad se limitaría a la selección de candidatos de polímero adecuados para la membrana. En consecuencia, el intervalo de, y el grado de control sobre, la razón de velocidad de administración es extremadamente limitado.

65 Por supuesto, la necesidad de mantener una razón de velocidad de administración especificada puede satisfacerse mediante el uso de un dispositivo de administración diferenciado para cada fármaco. Sin embargo, esto es

claramente indeseable, ya que la presencia de dos o más dispositivos de administración agravará la alteración que incluso un único dispositivo de administración podría crear en la actividad fisiológica normal de un animal o ser humano. Además, si un dispositivo de administración funciona mal, se perderá la razón de administración deseada. Además, la terapia completa en un único dispositivo de administración implantable o insertable es más aceptable para los pacientes y más eficaz de insertar y retirar.

Un problema adicional con los dispositivos conocidos dispuestos para liberar más de un fármaco es que tales dispositivos muestran habitualmente patrones de liberación subóptimos para los diferentes fármacos, mientras que generalmente se prefiere que todos los fármacos se liberen a una velocidad controlada durante una duración de tiempo especificada. Además, dado que cada combinación de fármaco y dispositivo de administración se comporta de manera única, no es posible simplemente intercambiar un fármaco por un fármaco diferente en el mismo dispositivo, ya que esto podría tener un impacto significativo sobre las características de liberación del/de los fármaco(s).

El documento US 4.012.496 se refiere a un anillo intravaginal que intenta superar estos problemas. En dicho anillo, la parte que contiene fármaco del anillo está formado por una o varias tiras finas de matriz con fármaco incrustadas en y que se extienden desde una ranura colocada a lo largo de la periferia del anillo. Dependiendo del fármaco particular y sus características de liberación, la tira de fármaco en algunos casos puede ser muy fina, lo que da lugar a problemas técnicos de producción. Las tiras finas no solo limitarán la cantidad de principio activo que puede añadirse a las tiras, sino que el área de superficie también será pequeña, reduciendo de ese modo la liberación de fármaco de los principios activos hasta niveles no deseados. Además, dado que una membrana de control de la velocidad no cubre las tiras de fármaco, existen posibilidades muy limitadas de controlar la velocidad de liberación y los fármacos se influirán entre sí, alterando sus perfiles de liberación de manera no deseada. Otro problema con el anillo intravaginal en el documento US 4.012.496 es que las tiras de fármaco sobresalen del anillo de soporte. Tales tiras sobresalientes no solo provocarán incomodidad al paciente, sino que también tendrán una tendencia a separarse del anillo de soporte y serán un sitio para el crecimiento bacteriano no deseado.

El documento US 4.596.576 también da a conocer la administración simultánea de varios fármacos en un anillo intravaginal. Dicho anillo consiste en dos o más compartimentos, cada uno de los cuales está encerrado o rodeado por separado por una membrana, que es permeable al fármaco. Los compartimentos encerrados se ensamblan juntos entonces de modo que se obtiene un dispositivo de liberación (un anillo vaginal). Sin embargo, para lograr un anillo adecuado con una razón de liberación constante, es necesario unir los extremos de los compartimentos usando tapones inertes, que evitan el mezclado de los principios activos. Una de las desventajas de este dispositivo es el método costoso y complejo de unir los extremos de los compartimentos a los tapones, y que dificulta la obtención de un producto seguro y fiable.

El documento EP 2 140 860 que se considera el documento más cercano de la técnica anterior se refiere a un método anticonceptivo mejorado, para impedir o suprimir el sangrado endometrial anómalo y/o irregular y lograr una inducción rápida de amenorrea mediante el uso de un sistema de administración intrauterina que comprende progestágeno o un fármaco que tiene una actividad progestágena para la liberación controlada a lo largo de un período prolongado de tiempo y a un nivel terapéutico requerido para la anticoncepción, y una cantidad suficiente de una o más sustancias terapéuticamente activas capaces de suprimir el sangrado endometrial anómalo y/o irregular.

Por tanto, existe una demanda de un nuevo sistema de administración de fármacos, que garantice que el sistema libere el fármaco o los fármacos de manera controlada y en la razón correcta, y un método para fabricar el sistema que sea simple, económico y que elimine preferiblemente la necesidad de fabricar una construcción específica para cada aplicación individual.

Por tanto, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un sistema de administración universal, que puede cargarse con uno o más principios activos y donde cada principio activo se libera a una velocidad controlada.

En un segundo objeto según la presente invención, se proporciona un sistema de administración dispuesto para administrar dos o más fármacos a velocidades y/o razones especificadas entre sí.

En un tercer objeto según la presente invención, se proporciona un sistema de administración que elimina la necesidad de fabricar un sistema específico para cada aplicación individual.

En un cuarto objeto según la presente invención, se proporciona un sistema de administración que es económico de fabricar y simple y fiable de usar.

En un quinto objeto según la presente invención, se proporciona un dispositivo de administración que comprende el sistema de administración según la invención, para implantación, por ejemplo, subcutánea o para colocación vaginal o uterina en un animal o ser humano.

En un sexto objeto de la presente invención, se proporciona un sistema de administración, que puede insertarse de manera segura y eficaz en, y retirarse de, un paciente sin provocar molestias.

Las características novedosas y únicas mediante las cuales estos y otros objetos se logran según la presente invención es el hecho de que el sistema de administración de fármacos comprende lo expuesto en la reivindicación 1.

5 El soporte inerte está hecho de un material, que impide la migración y/o difusión del principio activo desde un depósito al soporte y adicionalmente a al menos un depósito vecino.

10 Puesto que el sistema de administración de fármacos está dividido en compartimentos, uno para cada depósito que contiene un principio activo, las velocidades de liberación de cada principio activo pueden controlarse y/o ajustarse independientemente. Esto se debe al hecho de que no hay interacción entre los principios activos, y por consiguiente dichos principios activos no se influirán entre sí física o químicamente. Además, cuando se diseña un sistema de administración para un tratamiento específico, no es necesario evaluar las interacciones entre los principios activos en los respectivos depósitos, puesto que cada depósito funcionará como un único sistema de administración diferenciado, y los costes de desarrollo se reducen por consiguiente.

15 En una realización preferida, el material del soporte inerte tiene una permeabilidad inferior al principio activo que el material de los depósitos. De ese modo se impide eficazmente que el/los principio(s) activo(s), en cualquier grado sustancial, difundan o migren de cualquier otro modo desde el respectivo depósito al material de soporte.

20 El término "inerte" en el contexto de la presente invención significa que el material es inerte en el sentido de que no es reactivo, es decir, el material del soporte no se degradará ni reaccionará con o bien el/los principio(s) activo(s) o bien los materiales de los depósitos u otros elementos del sistema de administración de fármacos o dispositivo.

25 Con el fin de garantizar la separación entre los depósitos individuales, se prefiere que los compartimentos del soporte estén dispuestos para alojar los al menos dos depósitos sin proporcionar una superficie de contacto entre dichos depósitos, separando de ese modo los depósitos química y físicamente, tanto durante la fabricación como el uso.

30 Al usar un soporte con varios compartimentos, se garantiza que el sistema de administración según la invención pueda comprender varios depósitos (uno en cada compartimento) teniendo cada uno al menos un principio activo, permitiendo de ese modo un tratamiento de combinación. En una realización, puede cargarse el mismo principio activo en cada depósito. Alternativamente, puede colocarse el mismo principio activo en al menos un primer depósito, mientras que al menos un segundo depósito contiene uno(s) principio(s) activo(s) diferente(s) o ningún principio activo en absoluto.

35 La presente invención proporciona de ese modo un medio único de administración de uno, y preferiblemente más de un, principio activo simultáneamente a un entorno a una razón especificada de velocidades de administración. La razón de velocidades de administración del sistema se dispone preferiblemente de manera que permanezca constante durante la duración de uso.

40 Por tanto, un sistema de administración que tiene, por ejemplo, cuatro compartimentos puede comprender cuatro principios activos diferentes, un principio activo en cada depósito. En una realización diferente, dos de dichos compartimentos pueden contener el mismo principio activo y los dos compartimentos restantes dos principios activos diferentes. Alternativa y opcionalmente, uno o más de los compartimentos podría cargarse con un agente inerte, con el fin de alterar el perfil de liberación de este modo.

45 En una realización adicional, uno o más compartimentos pueden comprender más de un principio activo. Esto se prefiere, por ejemplo, cuando los principios activos no se influyen entre sí negativamente, o si la interacción entre dichos principios activos se conoce, puede predecirse y/o si las interacciones no son relevantes para el perfil de liberación.

50 En las realizaciones preferidas, el soporte inerte funcionará como esqueleto, que tiene varios compartimentos para alojar depósitos individuales e independientes. Esta solución es ventajosa desde un punto de vista de producción, puesto que el uso de un esqueleto universal eliminará la necesidad de fabricar un soporte específico para cada uso individual, es decir, pueden usarse soportes similares para diferentes fines, reduciendo de ese modo los costes de fabricación significativamente. Además, puesto que los depósitos pueden colocarse independientemente de los demás depósitos en cada compartimento, es posible ajustar el perfil de liberación de los respectivos principios activos simplemente ajustando el perfil de liberación de los depósitos relevantes, usando el mismo soporte inerte/esqueleto.

55 La colocación independiente de los respectivos depósitos también es beneficiosa, si los depósitos se influyen entre sí negativamente durante la fabricación. Esta podría ser la situación si un depósito contiene un principio, que alteraría el efecto o comportamiento de un principio en un depósito diferente, por ejemplo porque un principio envenenaría al otro, antes de que los respectivos depósitos se curen/enfríen/endurezcan, por ejemplo. Por tanto, al usar el sistema de la presente invención, es posible usar materiales en los depósitos que de lo contrario se

considerarían incompatibles desde una perspectiva de producción, y que hasta ahora habría sido muy difícil, si no imposible, incluir en un único sistema de administración, sin costes de fabricación extensos y sin comprometer la seguridad del sistema.

- 5 En una realización preferida, los segmentos de pared son sustancialmente estructuras similares a placas que se extienden cada una de manera circunferencial desde un eje común del soporte, y preferiblemente en la longitud completa del eje de soporte. Puesto que los segmentos de pared están espaciados, los compartimentos están desplazados axialmente y sustancialmente dispuestos longitudinalmente a lo largo del eje, es decir, alrededor de la circunferencia del eje, y extendiéndose en la longitud del soporte. En una realización, los segmentos de pared se distribuyen uniformemente a lo largo del eje longitudinal del soporte, en una realización diferente los segmentos se distribuyen de manera no uniforme.

- 15 De este modo, puede obtenerse un soporte muy simple y económico, donde se garantiza que los diferentes depósitos están físicamente separados entre sí, de manera que el principio activo colocado en los depósitos no puede interactuar entre sí durante la fabricación y/o el uso. Por consiguiente, el perfil de liberación del respectivo principio activo no se verá influido por la presencia de otros principios activos, y cada depósito funcionará en la práctica como un único sistema de administración diferenciado. Esto también reducirá los problemas asociados con interacciones de los principios activos durante, por ejemplo, el almacenamiento. Por consiguiente, el sistema según la invención tiene un diseño intrínsecamente seguro, puesto que ni los principios activos ni otros materiales en los depósitos pueden influir negativamente entre sí, por ejemplo alterando los perfiles de liberación deseados.

- 25 En una realización preferida, el soporte inerte tiene una sección transversal en forma de una I, T, Y, H o X, proporcionando diferentes esqueletos para el soporte. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que el soporte, en principio, puede tener cualquier diseño de sección transversal, y puede tener cualquier número deseado de compartimentos, siendo el único requisito que el soporte inerte esté dispuesto para impedir cualquier interacción física o química entre los depósitos.

- 30 La elección del número de compartimentos y la sección transversal deseada del soporte inerte dependerá en cualquier caso del número de principios activos contemplados para un tratamiento específico, junto con la razón deseada de velocidades de administración del principio activo en los depósitos, y se entenderá que el esqueleto, en principio, puede tener cualquier clase de perfil y/o sección transversal siempre que los principios activos en los depósitos no puedan interactuar. De este modo, la presente invención reside en un medio único de administración de uno, y preferiblemente dos o más, principio(s) activo(s) simultáneamente a un entorno a una razón especificada de velocidades de administración.

- 35 Preferiblemente, el número de compartimentos corresponderá al número de segmentos de pared. Se prefiere que el soporte comprenda dos, tres, cuatro o cinco segmentos de pared, definiendo de ese modo de dos a cinco compartimentos ya que se ha demostrado que esto proporciona un número altamente ventajoso de compartimentos, satisfaciendo las demandas de administración combinada de más de un principio activo. Sin embargo, también se contemplan más o menos compartimentos dentro del alcance de la presente invención, si esto se considera beneficioso para otras aplicaciones.

- 45 En una realización preferida, uno o más de los depósitos se llenan con el mismo material que el soporte inerte, es decir, el/los depósito(s) sin un principio farmacéuticamente activo se convierte(n) en una parte integral del soporte inerte, de manera que uno o más de los compartimentos para alojar un depósito en realidad no se proporcionan durante el procedimiento de fabricación. Puesto que el material para el soporte inerte en una realización preferida está hecho de un material que es menos caro que los materiales de los depósitos, una solución de este tipo proporcionará un modo muy simple y económico de proporcionar un sistema que tiene uno o más depósitos sin ningún principio activo.

- 50 Los materiales adecuados para el soporte inerte, que garantizan que el/los principio(s) activo(s) no puedan, en ningún grado sustancial, difundir o migrar de cualquier otro modo desde el respectivo depósito al material de soporte, y adicionalmente a los depósitos vecinos, son preferiblemente un primer material polimérico, por ejemplo un material termoplástico o termoestable inerte.

- 55 Sin embargo, se prefiere que el primer material de polímero para el soporte inerte se seleccione del grupo que comprende acetato de etilvinilo (EVA), poliuretanos termoplásticos (TPU), polietileno (PE), polipropileno (PP), poliamida-imida (PAI), poliamida (PA), polietileno reticulado (PEX), elastómeros termoplásticos (TPE), vulcanizados termoplásticos (TPV), poli(tereftalato de butileno) (PBT), poliéster, poli(tereftalato de etileno) (PET) y copolímeros fabricados con uno o más de los materiales anteriores. Además, otros materiales inertes capaces de impedir la migración y/o difusión del principio activo a través del soporte también se contemplan para el soporte inerte según la invención. El soporte inerte no está hecho preferiblemente de silicona (polidimetilsiloxano), ya que dicho material no es capaz de impedir eficazmente la migración y/o difusión.

- 65 Se entenderá que la permeabilidad de los materiales de soporte puede ajustarse por medios conocidos, por ejemplo variando el grado de reticulación, y/o usando copolímeros de bloque y/o variando las cantidades relativas de los

diferentes bloques, y/o mediante adición de otros materiales/compuestos, de manera que el material de soporte puede disponerse para impedir la migración y/o difusión del principio activo a través del soporte.

El sistema de administración según la invención tiene preferiblemente una sección transversal sustancialmente anular, transversal al eje longitudinal, por ejemplo una sección transversal circular, ovalada o elíptica, aunque también se contemplan otras secciones transversales. Mientras que el diámetro, u otra dimensión apropiada para secciones transversales distintas de la anular, puede variar a lo largo de la longitud del sistema, generalmente lo más conveniente es usar un diámetro externo uniforme, o al menos un diámetro externo sustancialmente uniforme, para toda la longitud del sistema.

Además es ventajoso que el sistema de administración tenga una superficie externa relativamente lisa, sin ninguna extensión, proyección, transición o borde, que pudiera provocar molestias cuando un dispositivo de administración que comprende el sistema según la invención se inserta en, o se retira de, un paciente. De este modo se prefiere que los respectivos depósitos no se extiendan más allá de los segmentos de pared del soporte inerte, es decir, que los depósitos se contengan dentro de los límites del soporte inerte, de manera que la superficie externa de los depósitos no se extienda más allá de las superficies de extremo de los segmentos de pared. Preferiblemente, al menos un depósito está a ras con las superficies de extremo de los segmentos de pared. Por consiguiente, es posible proporcionar un sistema de administración de fármacos sin ningún borde o transición perceptible similar entre el soporte inerte y los depósitos, de manera que puede obtenerse una superficie lisa tanto con como sin una membrana. Esto no solo proporcionará un sistema de administración de fármacos más cómodo, sino que también impedirá que los depósitos puedan quedar atrapados o enganchados con algo, un riesgo que es probable si los depósitos se extienden fuera de y más allá del soporte. Además, las propiedades de liberación de fármacos se controlan mejor cuando los depósitos se contienen dentro de los límites del soporte inerte. Esta construcción también impedirá cualquier crecimiento bacteriano no deseado en las proyecciones y/o transiciones y garantizará que los depósitos se retienen de manera más segura en el soporte inerte.

Cada depósito situado en un compartimento correspondiente definirá un "área de superficie", es decir, una superficie externa a través de la cual los principios activos pueden difundir/migrar a los alrededores. Por consiguiente, el tamaño de dicha área de superficie influirá en el perfil de liberación de un respectivo principio activo. El área de superficie puede variarse, por ejemplo, variando la longitud del compartimento a lo largo del eje longitudinal del soporte inerte, y/o ajustando el tamaño del depósito en el plano de sección transversal.

Se prefiere que el área de superficie corresponda al tamaño de los respectivos depósitos colocados en un compartimento en el soporte, por tanto cuando el sistema tiene una sección transversal en forma de un círculo, el área de superficie de los depósitos, no en contacto con los segmentos de pared, tendrá también una sección transversal correspondiente a parte de un círculo.

Los diferentes depósitos, en una realización, pueden tener áreas de superficies sustancialmente idénticas para la difusión del/de los principio(s) activo(s). Sin embargo, en otra realización el área de superficie de un depósito puede ser más pequeña o más grande que uno o más de los otros depósitos. De este modo, será posible ajustar el perfil de liberación incluso adicionalmente, de manera que es posible liberar, por ejemplo, un principio activo a los alrededores en una concentración incluso más pequeña que los otros principios activos. Lo opuesto es también por supuesto posible. El modo más fácil de obtener áreas de superficie más grandes o más pequeñas es simplemente ajustar el tamaño del compartimento para alojar el depósito, por ejemplo añadiendo un segmento de pared o colocando dos segmentos de pared más próximos entre sí, o ajustando el tamaño del propio depósito.

Los depósitos usados en la presente invención pueden ser cualquier clase de sistema capaz de liberar un principio activo, sin embargo se prefiere que los depósitos se formen a partir de un polímero biocompatible, y que los principios activos se liberen mediante difusión a través del polímero.

En una realización preferida según la invención, el principio activo, por ejemplo, se dispersa o disuelve uniformemente por toda una matriz de polímero (sistema monolítico). En una realización diferente, el principio activo puede estar confinado en un núcleo interno (sistema de núcleo). Ambos sistemas se conocen bien en la técnica y no se comentarán en detalles adicionales en esta solicitud, sin embargo se prefiere que los depósitos de la presente invención estén dispuestos para proporcionar administración sostenida de un principio activo en un perfil de liberación de orden sustancialmente cero.

Por orden sustancialmente cero quiere decirse que se libera una cantidad sustancialmente constante de principio activo a lo largo de un periodo de tiempo dado. Preferiblemente, la dosis inicial de un fármaco es la dosis terapéutica, que se mantiene mediante el sistema de administración, proporcionando de ese modo una velocidad de liberación más fiable y un estallido inicial inferior, que lo conocido hasta la fecha.

En algunas realizaciones, el sistema de administración presenta un perfil de liberación de orden sustancialmente cero del principio activo a lo largo de al menos una semana, a lo largo de al menos un mes, a lo largo de más de un mes o a lo largo de más de un año.

Independientemente de la clase de depósito usado para el sistema de administración, el perfil de liberación del/de los principio(s) activo(s) puede ajustarse adicionalmente si el sistema de administración de fármacos comprende al menos una membrana de control de la velocidad. Dicha membrana puede cubrir todo o parte del sistema. En una realización preferida cada depósito comprende una membrana individual, específicamente construida para satisfacer las demandas de un perfil de liberación deseado.

De este modo la liberación del/de los principio(s) activo(s) a los alrededores es dependiente de permeación (es decir, disolución molecular y difusión posterior) del/de los principio(s) activo(s) no solo a través del área de superficie de los depósitos sino también a través de la membrana de control de la velocidad, proporcionando preferiblemente un perfil de liberación más fiable, con estallido inicial inferior o ausente.

Se prefiere que la permeabilidad de la membrana pueda ajustarse, por ejemplo, usando diferentes materiales para la membrana, variando el grado de reticulación o usando copolímeros de bloque y/o variando las cantidades relativas de los diferentes bloques.

El término "permeabilidad" se refiere a la velocidad a la que los componentes que permean (por ejemplo, principio activo) pasan a través del material de un elemento, por ejemplo membrana, depósito o soporte inerte, independientemente del grosor o área de superficie. La permeabilidad en este sentido se mide por tanto por volumen unitario del material a partir del cual se construye el elemento.

Con el fin de impedir que el/los principio(s) activo(s) difundan y/o migren a través de la membrana al interior de uno o más de los demás depósitos, puede colocarse una extensión que tiene el mismo grosor que la membrana en la superficie de extremo de los segmentos de pared del soporte inerte, con el fin de separar físicamente las membranas entre sí. Esto puede ser, por ejemplo, relevante si una membrana específica tiene una alta permeabilidad, y por tanto permite la difusión/migración del principio activo a través de las membranas y al interior de los depósitos vecinos.

Se sabe que la velocidad de liberación del principio activo disminuye a medida que el/los principio(s) activo(s) que está(n) más profundo(s) dentro del depósito debe(n) difundir a la superficie, ya que tiene(n) que desplazarse más lejos, y la relación cuadrática entre la distancia y el tiempo se vuelve por tanto importante. Usando una membrana de control de la velocidad con una permeabilidad inferior, el impacto de la distancia de desplazamiento más larga disminuye. De ese modo, se obtiene un sistema de administración de fármacos en donde la velocidad de liberación en estado estacionario disminuye mucho más lentamente que con dispositivos convencionales en la técnica. Esto puede obtenerse en un grado incluso superior si se usan membranas individuales para los respectivos depósitos.

Se dan a conocer ejemplos preferidos de ajuste de la permeabilidad de la membrana en la solicitud de patente de los propios solicitantes n.º SE 1350155-6 (publicada como WO2014122563).

El grosor de la membrana de control de la velocidad también puede variarse para controlar adicionalmente la velocidad de liberación del/de los principio(s) activo(s), por ejemplo disminuyendo la velocidad de liberación del principio activo. El término "grosor de la membrana" se refiere al grosor de la membrana de control de la velocidad promediado a lo largo de toda la membrana asociada con cualquier depósito individual. Si el grosor de la membrana es uniforme para un depósito individual, el término indica el grosor en cualquier punto. Si el grosor varía, por ejemplo aumentando desde un extremo del depósito hasta el otro, el término indica el grosor promediado a lo largo de toda la superficie permeable de la membrana de control de la velocidad del depósito.

El sistema de administración según la invención es capaz de liberar uno o más principios activos de una manera controlada y en la razón mutua correcta. Esto se logra porque cada depósito se asemeja a un sistema de administración independiente. El perfil de liberación de cada depósito puede ajustarse o controlarse independientemente variando uno o más de los siguientes parámetros:

- cantidad/concentración de principio activo en un depósito,
- número de depósitos que contienen el mismo principio activo o diferente,
- uso de depósito(s) sin principio activo,
- el área de superficie y volumen de cada depósito,
- permeabilidad del depósito,
- uso de membranas de control de la velocidad,
- tamaño, grosor y conformación del soporte inerte, por ejemplo los segmentos de pared,
- permeabilidad de la membrana, y

- grosor de la membrana individual.

5 Los parámetros pueden variarse individualmente o en combinación, y también pueden incorporarse variaciones adicionales, tales como la longitud de los respectivos depósitos y el tamaño del sistema de administración usado en el dispositivo de administración final.

10 El control de las velocidades de administración se transfiere por tanto a varios parámetros fácilmente ajustables, que proporcionan una gama completa de flexibilidad y variación, en vez de basarse en las cantidades, concentraciones y razones de los principios activos solos. De ese modo, se obtiene un sistema de administración de fármacos muy eficaz y económico, en el que los principios activos se liberan de una manera más controlada que lo conocido hasta la fecha.

15 De este modo, la presente invención tiene un diseño intrínsecamente seguro, puesto que es posible administrar dos o más principios activos, por ejemplo fármacos, a velocidades especificadas en relación entre sí, impidiendo de ese modo la pérdida de eficacia y la inducción de efectos secundarios no deseados, lo que se conoce con los dispositivos comercialmente conocidos.

20 Tal como se especificó anteriormente, es posible incorporar también un depósito sin principio activo en uno o más de los compartimentos del dispositivo de administración. Por consiguiente, la liberación de material activo de tales depósitos puede no tener lugar, y el perfil de liberación del sistema puede ajustarse adicionalmente.

25 Con el fin de garantizar que los depósitos se retienen de manera segura en su sitio en los compartimentos, se prefiere que los depósitos no sean tiras circulares/anulares finas, es decir, tiras que están incrustadas menos de aproximadamente el 50% en el soporte. Las formas/conformaciones preferidas del depósito son depósitos que aumentan su anchura cuanto más próximo esté el depósito al eje longitudinal del soporte inerte. Esto aumenta adicionalmente la capacidad para adherirse al esqueleto y controlar adicionalmente la liberación del principio activo. Depósitos preferidos son también depósitos que tienen conformaciones con bordes y/o lados rectos, puesto que
30 tales conformaciones tendrán también una mejor capacidad para adherirse a los lados del soporte inerte. Se entenderá que los respectivos compartimentos del soporte inerte tienen una conformación complementaria al depósito y viceversa.

35 En una realización ventajosa, al menos uno de los segmentos de pared comprende al menos un primer medio de retención para sujetar al menos un depósito en el correspondiente compartimento. La adición de un medio de retención de este tipo es preferible cuando el depósito y el soporte inerte no son inmediatamente compatibles o cuando es problemático mantener el depósito en la posición correcta en el compartimento, por ejemplo porque el depósito no se adherirá de manera segura al soporte.

40 El primer medio de retención se coloca preferiblemente en las superficies laterales de los segmentos de pared orientados hacia el depósito. Cualquier clase de medio de retención capaz de sujetar el depósito al soporte inerte se contempla dentro del alcance de la presente invención, pero en una realización preferida el primer medio de retención está en forma de ganchos alargados y/o lengüetas y/o en forma de superficies irregulares.

45 En una realización diferente, el soporte inerte comprende al menos un segundo medio de retención, para sujetar el depósito y/o una membrana de control de la velocidad al soporte inerte. El segundo medio de retención es preferiblemente un saliente colocado en la superficie de extremo de al menos uno de los segmentos de pared. Con el fin de tener una sección transversal sustancialmente anular del sistema de administración, dichos salientes tienen preferiblemente una forma de sección transversal de una fracción de un círculo, correspondiente a las dimensiones del soporte inerte, los depósitos y opcionalmente la membranas. De este modo el saliente cubrirá parcialmente los
50 depósitos y opcionalmente una o más membranas, de un modo tal que todos los elementos se mantienen de manera segura en su sitio. Se prefiere que el saliente pueda cubrir los depósitos/membranas en grados variables, proporcionando de esa manera un modo adicional de ajustar las velocidades de liberación de los diferentes principios activos en los respectivos depósitos.

55 El primer y segundo medio de retención es preferiblemente una parte integral de los segmentos de pared, hechos del mismo material que el soporte inerte y preferiblemente de manera simultánea con dicho soporte, proporcionando de ese modo un diseño muy simple y económico. Sin embargo, los medios de retención también pueden readaptarse, por ejemplo mediante pegado o fusión.

60 Alternativamente, las membranas de control de la velocidad pueden disponerse para incrustarse en las superficies de extremo de los segmentos de pared, mediante al menos un tercer medio de retención, sujetando de ese modo al menos un depósito y al menos una membrana al soporte inerte. Sin embargo, si una membrana cubre toda la superficie longitudinal del sistema de administración, entonces dicha membrana retendrá los depósitos en su sitio, y la necesidad de un medio de retención es de menor importancia, pero podría ser todavía relevante para sujetar los
65 depósitos y las membranas al soporte durante el proceso de fabricación.

En una realización alternativa, los depósitos se mantienen de manera segura en su sitio mediante la conformación del compartimento. Esto es, por ejemplo, posible usando una conformación de H global, proporcionando dos compartimentos entre las patas de la H. Si los compartimentos son más anchos en la base (es decir, la parte más próxima al eje longitudinal del soporte inerte) que en la abertura, (es decir, en el área de superficie no en contacto con el soporte inerte), los depósitos pueden retenerse fácilmente en el respectivo compartimento, sin ningún medio adicional.

Se prefiere que el sistema de administración según la presente invención se incorpore en un dispositivo de administración de fármacos. Un dispositivo de este tipo puede tener una amplia gama de conformaciones, tamaños y formas para administrar el/los principios activos/fármaco(s) a diferentes entornos de uso, sin embargo se prefiere que el sistema se incorpore en un dispositivo de administración de fármacos, en forma de un implante, un dispositivo intrauterino (DIU) o un anillo intravaginal (IVR). Tal sistema de administración podría consistir o bien completamente (por ejemplo, un IVR, o implante) o bien parcialmente (por ejemplo, un DIU, o implante) en el sistema de administración según la invención.

Los materiales poliméricos usados para los depósitos y las membranas cuando se usa el sistema de administración en un DIU, IVR o implante de la presente invención son preferiblemente adecuados para su colocación en el cuerpo, es decir, no son tóxicos ni absorbibles en el paciente. En este sentido, se contemplan una variedad de materiales termoplásticos o termoestables inertes.

Sin embargo, se prefiere que el material de polímero de los depósitos y la membranas sea un elastómero termoendurecible, especialmente un polímero de silicona, ya que los experimentos han mostrado que estos materiales proporcionan velocidades de liberación reducidas especialmente ventajosas, y sustancialmente ningún estallido inicial. Además, elastómeros de silicona, tales como poli(dimetilsiloxano) han demostrado ser altamente adecuados para proporcionar administración de un principio activo en un perfil de liberación de orden sustancialmente cero, y tales siliconas se usan ya convencionalmente para IVR. Sin embargo, también se contemplan polímeros de silicona con grupos funcionales de grupos fenilo, flúor, cloro, butilo y similares, dentro del alcance de la presente invención.

Sin embargo, en otras realizaciones, los polímeros de la membrana y los depósitos pueden ser un segundo polímero termoplástico adecuado para uso farmacéutico, tal como acetato-butirato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, acetato de celulosa, etilcelulosa, poli(acetato de vinilo) (PVA), poli(etileno-co-acrilato de metilo), acetato de etilen-vinilo (EVA), poli(metacrilato de metilo), vulcanizados termoplásticos (TPV) y poliuretanos termoplásticos (TPU), incluyendo copolímeros de los mismos.

En una realización preferida el soporte inerte está hecho de un primer material termoplástico, los depósitos están hechos de una silicona termoestable y la(s) membrana(s) está(n) hecha(s) de una silicona termoestable o un segundo material termoplástico. En una realización diferente el soporte inerte, el depósito y la una o más membranas están hechos todos de un material termoplástico, preferiblemente materiales diferentes.

Se entenderá que el soporte inerte, el depósito y las membranas pueden estar hechas del mismo material o uno diferente, siempre que el soporte inerte impida sustancialmente la migración y/o difusión del principio activo desde un depósito al soporte y adicionalmente a al menos un depósito vecino. En una realización preferida, esto se obtiene garantizando que la permeabilidad del soporte inerte es inferior a la de los depósitos, por ejemplo variando el grado de reticulación, usando copolímeros de bloque y/o variando las cantidades relativas de los diferentes materiales de bloques en el respectivo material.

El DIU, implante e IVR según la invención pueden tener cualquier conformación convencional, siendo el único requisito que el DIU e IVR deben ser lo suficientemente flexibles como para permitir la flexión e inserción dentro del útero o la cavidad vaginal, y lo suficientemente rígidos como para soportar las fuerzas de expulsión de la musculatura sin provocar abrasión en el epitelio.

Por tanto, existe un equilibrio de fuerzas entre el retroceso elástico de, por ejemplo, el IVR y la musculatura de la pared vaginal, determinando las dimensiones y el módulo elástico del material la conformación y retención finales del IVR. Esto también significa que un IVR hecho de materiales que tienen un bajo módulo elástico requieren un diámetro de sección transversal más ancho con el fin de obtener la tenacidad deseada del anillo.

En una realización preferida según la presente invención, el módulo elástico del sistema se define mediante el módulo elástico del soporte inerte. Es decir, el módulo elástico, es decir, la tenacidad del material elástico también conocido como módulo de Young, está definido sustancialmente por el soporte inerte. Por consiguiente, el módulo elástico de los depósitos y las membranas es menos significativo, mediante lo cual los materiales de los depósitos y la membrana pueden seleccionarse basándose en, por ejemplo, los patrones de liberación deseados solo. Además, puesto que la tenacidad del soporte inerte puede seleccionarse basándose en los parámetros deseados del sistema de administración, las dimensiones del dispositivo también pueden elegirse con el fin de obtener una aceptabilidad óptima del usuario. Por tanto, cuando la tenacidad/rigidez del sistema se atribuye sustancialmente al soporte inerte, el parámetro de módulo elástico de los depósitos y las membranas puede desglosarse del proceso de desarrollo,

reduciendo de ese modo la complejidad del desarrollo y los costes de fabricación.

5 Las dimensiones del IVR pueden variar dependiendo de la anatomía del sujeto, la cantidad de fármaco(s) que van a administrarse al paciente, el tiempo a lo largo del cual el/los fármaco(s) va(n) a administrarse, las características de difusión del fármaco y otras consideraciones de fabricación. En el contexto de la presente invención, el término anillo intravaginal también contempla estructuras o diseños de anillo que tienen otras conformaciones, por ejemplo conformaciones poligonales y/o conformaciones onduladas, o donde la estructura no es un círculo/conformación completo y/o cerrado.

10 El sistema de la presente invención está dispuesto preferiblemente para administrar uno o más principios activos. Dichos principios activos están preferiblemente en una forma cristalina, disuelta o amorfa en dicho depósito, y pueden ser en principio cualquier clase de medicamento/fármaco local o sistemáticamente activo.

15 Sin embargo, se prefiere que los principios activos sean al menos un esteroide, por ejemplo agentes anticonceptivos tales como un esteroide estrogénico y un esteroide progestágeno, donde el esteroide estrogénico se coloca en un depósito y el esteroide estrogénico en otro depósito. En una realización preferida, el principio activo es una combinación de estradiol con progestágeno seleccionado del grupo que consiste en etonogestrel, nestorona, levonorgestrel, d-1-norestrel y noretindrona, preferiblemente levonorgestrel. Sin embargo, los esteroides también pueden seleccionarse con el fin de tratar otros estados, por ejemplo atrofia vaginal y síntomas asociados con la menopausia, por ejemplo sofocos.

20 Como ejemplo puede mencionarse que si, por ejemplo, se combina estradiol con etonogestrel o nestorona, se prefiere que el estradiol se libere de su depósito en una concentración que es aproximadamente 10 veces inferior a la concentración liberada del depósito que contiene etonogestrel o nestorona, respectivamente.

25 En una realización diferente, el principio activo puede ser un espermicida, un agente antimicrobiano, un agente antiviral o un agente contra el VIH. Tales agentes se conocen bien en la técnica y no se comentarán en mayores detalles en esta solicitud.

30 Sin embargo, se prefiere proporcionar un producto de combinación según la "tecnología de prevención multipropósito" que comprende tanto agentes anticonceptivos como agentes activos que tienen un propósito diferente, por ejemplo agentes contra el VIH. Un producto de este tipo sería altamente relevante en países en desarrollo que tienen problemas con tanto embarazos no deseados como infecciones por VIH.

35 Independientemente del principio activo o el uso previsto del sistema, el sistema de administración según la invención está adaptado para administrar cantidades farmacéuticamente eficaces de principio(s) activo(s). Por "farmacéuticamente eficaz" quiere decirse una cantidad que es suficiente para efectuar el cambio fisiológico o farmacológico deseado en el sujeto. Esta cantidad variará dependiendo de factores tales como la potencia del principio particular, el efecto farmacológico o fisiológico deseado y el lapso de tiempo del tratamiento previsto. Los expertos en las técnicas serán capaces de determinar la cantidad farmacéuticamente eficaz para cualquier principio activo dado según procedimientos convencionales.

40 La presente invención también se refiere a un método de fabricación del sistema de administración según la presente invención.

45 Dicho método de fabricación comprende las siguientes etapas:

50 a) proporcionar un soporte inerte con dos o más segmentos de pared, que definen al menos dos compartimentos a lo largo de dicho soporte, y

b) colocar un depósito en cada compartimento, sin proporcionar una superficie de contacto entre dichos depósitos.

55 Preferiblemente, todos los depósitos se colocan sobre el soporte simultáneamente. Si el sistema de administración de fármacos también comprende una o más membranas de control de la velocidad, dichas membranas se colocan después de eso sobre la estructura de soporte/depósito, preferiblemente de manera simultánea.

Las respectivas etapas del método según la invención pueden obtenerse mediante cualquier medio conocido, por ejemplo moldeo por inyección o extrusión.

60 En una realización preferida el soporte inerte, los depósitos y la al menos una membrana se extruden usando "extrusión secuencial". Sin embargo, los depósitos y las membranas también pueden fabricarse en la misma etapa, es decir, pueden extrudirse conjuntamente. Esto se prefiere especialmente cuando los depósitos y las membranas están hechos de la misma clase de material.

65 Dependiendo de los materiales usados para el soporte inerte, los depósitos y las membranas, podrían proporcionarse etapas de curado o enfriamiento entre cada etapa. Como ejemplo, puede mencionarse que el

soporte inerte puede enfriarse antes de que los depósitos se coloquen en el soporte, por ejemplo con aire frío o en un baño de enfriamiento, con el fin de garantizar que el soporte tiene la rigidez deseada para soportar/sostener completamente los depósitos. Esto es relevante especialmente cuando los depósitos están hechos de un polímero de silicona, ya que dicho polímero se cura lentamente y carece de resistencia antes del curado/enfriamiento. Cuando los depósitos están hechos de silicona, dichos depósitos podrían calentarse suavemente para lograr un curado más rápido. Es la misma situación que cuando las membranas están hechas de silicona. Si la(s) membrana(s) en su lugar está(n) hecha(s) de material termoplástico, la membrana puede enfriarse preferiblemente con el fin de obtener la solidez deseada y por consiguiente resistencia.

5
10 El soporte inerte/esqueleto proporciona preferiblemente un fundamento para la unión de los depósitos durante la fabricación, y por tanto se prefiere que dicho soporte inerte/esqueleto tenga un módulo elástico suficiente, es decir, tenacidad, con el fin de soportar los depósitos hasta que se hayan curado. Además, también es posible garantizar que la tenacidad final del sistema satisface las demandas del usuario, cambiando el módulo elástico del soporte inerte. La alteración del módulo elástico del soporte puede obtenerse, por ejemplo, ajustando las dimensiones del soporte, por ejemplo el grosor del eje de soporte y/o los segmentos de pared, usando polímeros que tienen un módulo elástico superior, o mediante cualquier otro medio conocido por el experto en la técnica.

15 Usar un soporte inerte, que no proporciona una superficie de contacto entre dichos depósitos, es beneficioso si los depósitos, por el contrario, se influyen entre sí negativamente durante el proceso de fabricación. Esta podría ser, por ejemplo, la situación si un depósito contiene silicona catalizada con platino y un segundo depósito contiene silicona catalizada con estaño. En esta situación, el estaño envenenaría el catalizador de platino, si los depósitos entran en contacto antes de que los depósitos se hayan curado. Por consiguiente, el proceso de fabricación de la presente invención garantiza que es posible incluir varios depósitos con materiales que de lo contrario se consideraría que son incompatibles y que hasta ahora han sido muy difíciles, si no imposibles, de fabricar en un único sistema de administración.

20 El moldeo por inyección y la tecnología de extrusión se conocen bien en la técnica y no se comentarán adicionalmente en esta solicitud. Es la misma situación que con las propiedades de curado para los materiales usados en la presente invención.

30 Cuando el dispositivo de administración es un IVR, el sistema de administración según la invención se fabrica en primer lugar preferiblemente para dar filamentos largos. Entonces es posible cortar una longitud deseada de dicho filamento, doblar el segmento obtenido de ese modo para dar un anillo y conectar los dos extremos entre sí por medios conocidos, por ejemplo pegando o fundiendo los extremos entre sí.

35 Cuando el dispositivo de administración es un DIU, el sistema de administración puede fabricarse formando inicialmente las porciones superior e inferior de un bastidor en T convencional, por ejemplo usando moldeo por inyección. El sistema de administración según la presente invención se sujeta entonces de manera segura a las porciones superior e inferior del bastidor en T, por ejemplo mediante pegado o fusión, de manera que el tallo central del bastidor en T está constituido por dicho sistema de administración. Si el sistema comprende una membrana, dicha membrana puede extrudirse en un proceso diferenciado, y curarse por medios conocidos, tras lo cual la membrana se corta en las longitudes deseadas y se coloca sobre el sistema de administración y opcionalmente parte de las porciones superior e inferior del bastidor en T. La membrana, en una realización preferida, puede colocarse sobre el sistema estirando la membrana al tiempo que se pone en su sitio. La membrana permanece entonces en su sitio puesto que comprime el sistema de administración.

40 La invención se explicará en mayor detalle a continuación, describiendo solo realizaciones a modo de ejemplo del sistema de administración según la invención, en las que

50 la figura 1 muestra una vista en perspectiva de un soporte inerte alargado, según la presente invención,

la figura 2 muestra una sección de un anillo intravaginal según una primera realización de un sistema de administración según la presente invención,

55 la figura 3 es una vista en sección transversal de la realización mostrada en la figura 2 tomada a lo largo de la línea III-III,

la figura 4 muestra una vista en sección transversal de una segunda realización de un sistema de administración según la presente invención,

60 la figura 5 muestra una vista en sección transversal de una tercera realización de un sistema de administración según la presente invención,

65 la figura 6 muestra una vista en sección transversal de una cuarta realización de un sistema de administración según la presente invención,

- la figura 7 muestra una vista en sección transversal de una quinta realización de un sistema de administración según la presente invención,
- 5 la figura 8 muestra una vista en sección transversal de una sexta realización de un sistema de administración según la presente invención,
- la figura 9 muestra una vista en sección transversal de una séptima realización de un sistema de administración según la presente invención,
- 10 la figura 10 muestra una vista en sección transversal de una octava realización de un sistema de administración según la presente invención,
- la figura 11 muestra una vista en sección transversal de una novena realización de un sistema de administración según la presente invención,
- 15 la figura 12 muestra una vista en sección transversal de una décima realización de un sistema de administración según la presente invención,
- 20 las figuras 13a, 13b, 13c, 13d muestran esquemáticamente diferentes secciones transversales del soporte inerte,
- la figura 14 muestra una primera realización de un dispositivo de administración según la presente invención en forma de una sección de un anillo intravaginal, y
- 25 la figura 15 muestra una segunda realización de un dispositivo de administración según la presente invención en forma de dispositivo intrauterino.
- Las figuras 16a - 16f muestran seis diseños de anillo diferentes según la invención, y que se han usado en experimentos para determinar las velocidades relacionadas de principios activos.
- 30 Las figuras 17a, 17b muestran dos diseños de anillo convencionales usados como en los experimentos para determinar las velocidades relacionadas de principios activos.
- La presente invención se refiere a un dispositivo de administración de fármacos, por ejemplo en forma de un anillo intravaginal o una espiral de hormonas, que comprende un sistema de administración 1, que tiene un soporte inerte alargado y varios depósitos que comprenden un principio farmacéuticamente activo.
- 35 La figura 1 muestra una vista en perspectiva de un soporte inerte alargado 2, para su uso en la presente invención. Dicho soporte tiene la forma de una "X" y por consiguiente comprende cuatro segmentos de pared 4, que definen cuatro compartimentos 5 a lo largo del soporte. Dichos compartimentos están dispuestos para alojar cuatro depósitos que tienen un principio activo, sin proporcionar una superficie de contacto entre dichos depósitos.
- 40 Los segmentos de pared 4 son sustancialmente estructuras similares a placas 6 extendiéndose cada una circunferencialmente desde un eje común 7 del soporte, y en la longitud completa del eje de soporte. Puesto que los segmentos de pared 4 están espaciados, los compartimentos 5 están desplazados axialmente y sustancialmente dispuestos longitudinalmente a lo largo del eje, es decir, alrededor de la circunferencia del eje 7, y extendiéndose en la longitud del soporte.
- 45 La figura 2 muestra una primera realización de un sistema de administración 1 según la presente invención, que comprende el soporte inerte de la figura 1 y cuatro depósitos 3; 3a, 3b, 3c, 3d. La figura 3 es una vista en sección transversal de la misma realización, tomada a lo largo de la línea III-III de la figura 2. En dicha realización, los cuatro depósitos 3a, 3b, 3c, 3d se han unido al soporte 2 mostrado en la figura 1, un depósito en cada compartimento 5. Los depósitos 3a y 3c comprenden principios activos idénticos, mientras que los depósitos 3b y 3d contienen un principio activo individual, es decir, los principios activos en los depósitos 3b y 3d no son idénticos entre sí o a los principios activos en los depósitos 3a y 3c.
- 50 Tal como resulta evidente a partir de las figuras 2 y 3, los depósitos 3a, 3b, 3c, 3d están físicamente separados entre sí, por medio del soporte inerte 2, es decir, los principios activos colocados en los depósitos no pueden interactuar entre sí, puesto que el soporte impide cualquier contacto entre los depósitos. Por consiguiente, el perfil de liberación del principio activo en el depósito 3a no se verá influido por la presencia de los principios activos en los depósitos 3b, 3c y 3d, y viceversa. Cada depósito 3a, 3b, 3c, 3d, por tanto, funcionará en la práctica como un único sistema de administración diferenciado. Por consiguiente, las velocidades de liberación de cada principio activo pueden controlarse y/o ajustarse independientemente.
- 60 Además, queda claro a partir de la figura 2 y 3 que los depósitos 3a, 3b, 3c, 3d no se extienden más allá de los segmentos de pared del soporte inerte, es decir, que los depósitos se mantienen dentro de los límites del soporte inerte 2, de manera que la superficie externa de los depósitos no se extiende más allá de las superficies de extremo
- 65

de los segmentos de pared. Por consiguiente, se proporciona un sistema de administración de fármacos sin ningún borde o transición perceptible similar entre el soporte inerte y los depósitos, de manera que puede obtenerse una superficie lisa.

- 5 A continuación se comentarán otras secciones transversales preferidas, que pueden usarse en un sistema de administración 1 según la invención. Se usarán los mismos números de referencia para partes idénticas.

La figura 4 muestra una vista en sección transversal de una segunda realización de un sistema de administración según la presente invención. Dicha realización también comprende cuatro depósitos 8; 8a, 8b, 8c, 8d pero cada
10 depósito contiene un principio activo individual. Una membrana de control de la velocidad 9 cubre además cada depósito. En la realización mostrada, la membrana de control de la velocidad es idéntica para todos los depósitos 8a, 8b, 8c, 8d, pero cada membrana 9 está separada de los depósitos y membranas vecinos, por una pequeña extensión 10 hecha en la superficie de extremo 4' de cada segmento de pared 4. Dichas extensiones 10 tienen un grosor correspondiente al grosor de las membranas 9, con el fin de proporcionar una superficie lisa del sistema. Las
15 extensiones 10 se fabrican preferiblemente de manera simultánea con el soporte inerte, y son por tanto una parte integral del soporte inerte 2.

Al usar una membrana de control de la velocidad 9, la liberación del/de los principio(s) activo(s) a los alrededores depende de la permeación (es decir, disolución molecular y difusión posterior) del/de los principio(s) activo(s) no solo
20 a través del depósito 8, sino también a través de las membranas de control de la velocidad 9. La separación de las membranas por la extensión 10 es beneficiosa además con el fin de impedir que el principio activo difunda y/o migre a través de la membrana a uno o más de los demás depósitos, por ejemplo si la membrana tiene una alta permeabilidad para uno o más de los principios activos.

La figura 5 muestra una vista en sección transversal de una tercera realización de un sistema de administración según la presente invención. En esta realización, los respectivos depósitos 3 corresponden a los depósitos mostrados en las figuras 2 y 3, es decir, los depósitos 3a y 3c comprenden principios activos idénticos, mientras que los depósitos 3b y 3d contienen un principio activo individual. Sin embargo, cuando los depósitos en las figuras 2 y 3
30 tienen áreas de superficie que permiten la difusión directa de los principios activos a los alrededores, las membranas de control de la velocidad 11b, 11d cubren los depósitos 3b y 3d, respectivamente. De ese modo, se proporciona un patrón de liberación completamente diferente para los mismos principios activos, como para la realización mostrada en las figuras 2 y 3. Por consiguiente, el perfil de liberación puede ajustarse o controlarse simplemente cambiando unos pocos parámetros, es decir, introduciendo membranas de control de la velocidad 11b, 11d para dos depósitos. Resulta evidente basándose en la presente solicitud que pueden hacerse combinaciones adicionales fácilmente, por
35 ejemplo usando más membranas, usando membranas para otros depósitos, etc.

Están hechas pequeñas extensiones 10 en la superficie de extremo 4' de cada segmento de pared 4, impidiendo de ese modo que los principios activos difundan y/o migren a través de las respectivas membranas a los demás depósitos.
40

La figura 6 muestra una vista en sección transversal de una cuarta realización de un sistema de administración según la presente invención. En esta realización, los dos depósitos 12a y 12d comprenden principios activos, idénticos, mientras que los depósitos 12b y 12c contienen un principio activo individual. Una membrana de control de la velocidad 13 cubre toda la superficie longitudinal del sistema de administración, pero el grosor de la membrana de control de la velocidad 13b para el depósito 12b es mayor que para los otros tres depósitos, con el fin de reducir la velocidad de liberación del principio activo en el depósito 12b.
45

Se muestra una situación similar para la quinta realización en la figura 7. En dicha realización, cada uno de los cuatro depósitos 14, es decir, 14a, 14b, 14c y 14d, comprende un principio activo individual, y cada depósito está cubierto además por una membrana de control de la velocidad individual 15a, 15b, 15c y 15d. Cada membrana de control de la velocidad tiene una permeabilidad individual, que puede obtenerse, por ejemplo, usando diferentes materiales para la membrana, variando el grado de reticulación, usando copolímeros de bloque y/o variando las cantidades relativas de los diferentes materiales de bloques.
50

Otra opción es ajustar el grosor de las respectivas membranas, o bien solo o bien en combinación con lo anterior. Tal como puede observarse en la figura 7, la membrana 15c es más gruesa que las membranas 15a y 15b, que tienen un grosor idéntico, pero todavía más fino que la membrana 15d, que es la membrana más gruesa en la presente realización. Un experto en la técnica entenderá que membranas con diferente grosor pueden controlar las velocidades de liberación, ya que el principio activo tendrá que desplazarse distancias más largas usando una membrana gruesa que usando una membrana más fina.
55
60

Cada depósito definirá un "área de superficie", es decir, una superficie externa 16 a través de la cual los principios activos pueden difundir/migrar al interior de la membrana y adicionalmente al entorno circundante. Por consiguiente, el tamaño de dicha área de superficie influirá en el perfil de liberación de un respectivo principio activo.
65

Tal como puede observarse en la figura 7, las áreas de superficie 16c y 16d de los depósitos 14c y 14d, es decir, los

depósitos con las membranas “gruesas”, son más pequeñas que las áreas de superficie 16a y 16b, de los depósitos 14a y 14b, que tienen membranas más finas. Puesto que se desea generalmente proporcionar una sección transversal circular que tiene una superficie relativamente lisa, cuanto más gruesa sea la membrana, más pequeña será el área de superficie en la práctica. Por consiguiente, será fácil ajustar el perfil de liberación, de manera que un principio activo, por ejemplo el principio activo en el depósito 14d, puede liberarse a los alrededores en una concentración cada vez más pequeña que los otros principios activos en los depósitos 14a, 14b y 14c. Por tanto, de nuevo ajustes pequeños o menores en el sistema global alterarán el perfil de liberación significativamente.

La figura 8 muestra una vista en sección transversal de una sexta realización de un sistema de administración según la presente invención, y la estructura corresponde en realidad a la realización mostrada en la figura 4, con la modificación de que los cuatro depósitos 17 son idénticos, y contienen el mismo/idéntico principio activo. Esta solución es ventajosa desde un punto de vista de producción, puesto que pueden usarse los mismos soportes para varias realizaciones. De este modo, el soporte funciona como un soporte universal, que puede cargarse con uno o más principios activos y en donde cada principio activo se libera a una velocidad controlada. Por consiguiente, se elimina la necesidad de proporcionar un soporte inerte individual diseñado para una aplicación específica.

En la figura 9 se muestra una vista en sección transversal de una séptima realización según la presente invención. Dicha realización difiere de las realizaciones anteriores en que una única membrana uniforme 18 cubre el soporte inerte 2 y en que uno de los depósitos 19c no contiene ningún principio activo. En la presente realización, el depósito 19c sin principio activo se ha añadido al soporte inerte cuando el soporte inerte se fabricó, es decir, uno de los compartimentos se llenó con el mismo material que el restante del soporte inerte durante la extrusión, de manera que dicho depósito en realidad se convirtió en parte del soporte inerte, es decir, solo se proporcionaron tres compartimentos para recibir depósitos. Sin embargo, esto puede lograrse también, por supuesto, colocando un depósito sin principios activos en dicho compartimento posteriormente. Además, más de un compartimento puede llenarse con el mismo material que el soporte inerte.

El fin de incorporar uno o más depósitos sin principio activo en el sistema de administración según la invención es proporcionar una alternativa adicional para alterar y/o ajustar el perfil de liberación del sistema incluso adicionalmente. Sin embargo, esto también puede ser relevante si pueden lograrse razones específicas de los principios activos más económicamente de este modo, o si se requiere un grado superior de tenacidad/rigidez del soporte inerte.

Una única membrana 18 que tiene un grosor uniforme cubre toda la circunferencia del soporte inerte 2 y los depósitos 19a, 19b, 19c. Por consiguiente, la membrana 18 mantendrá todos los depósitos de manera segura en su sitio. Una realización de este tipo es muy sencilla y económica, y también puede ser relevante cuando el principio activo en, por ejemplo, los depósitos 19a y 19d no puede difundir en un grado sustancial por medio de la membrana al interior del depósito 19b, que contiene un principio activo diferente.

En alguna situación, puede ser problemático mantener los depósitos en la posición correcta en el compartimento 5, simplemente porque los materiales no se adhieren de manera segura entre sí durante la fabricación o el uso. Un modo de proporcionar una adherencia segura y eficaz de los depósitos al soporte se muestra en la figura 10, en la que las superficies laterales 20 de los segmentos de pared 4 orientados hacia el depósito 21a, 21b, 21c y 21d comprenden varios de un primer medio de retención 22, en forma de lengüetas 22' y salientes circulares 22''. Dichos primeros medios de retención están fabricados como una parte integral del soporte inerte, sin embargo pueden colocarse también en las superficies laterales relevantes tras haberse proporcionado el soporte, por ejemplo mediante pegado o fusión de dicho primer medio de retención al soporte.

Debe indicarse que si una única membrana cubre el sistema completamente como en las realizaciones mostradas, por ejemplo, en la figura 6 y 9, entonces dicha membrana retendrá los depósitos en su sitio, y la necesidad de un medio de retención puede ser menos significativa.

En la figura 11 se muestra una vista en sección transversal de una octava realización según la presente invención. Dicha realización está también dispuesta para sujetar los cuatro depósitos 23a, 23b, 23c, 23d y las cuatro membranas idénticas 24 en su sitio. En esta realización el soporte 2 comprende al menos un segundo medio de retención 25, para sujetar los depósitos 23 y las membranas de control de la velocidad 24 al soporte inerte 2. El segundo medio de retención es un saliente 25 en forma de una fracción de un círculo, colocado sobre la superficie de extremo 26 de al menos uno de los segmentos de pared 4.

Tal como puede observarse en la figura 11, los salientes 25 cubren parcialmente los depósitos 23a, 23b, 23c, 23d y las membranas 24, de tal modo que todos los elementos se mantienen de manera segura en su sitio. La proyección cubre las membranas 24 en grados variables, proporcionando de ese modo un modo adicional de ajuste de las velocidades de liberación de los diferentes principios activos en los respectivos depósitos. En la realización mostrada, el área de superficie 25c de la membrana a través de la cual se permite que el principio activo difunda/migre es más grande para el depósito 23c que tiene un principio activo que para los depósitos idénticos 23a, 23b, 23d que alojan un principio activo diferente. De ese modo, se proporciona un medio adicional para ajustar la velocidad de liberación de los principios activos en el sistema según la invención.

Además, la sección 27 del segmento de pared 4 que abarca la membrana funcionará como la extensión 10, descrita en la figura 4, la figura 5 y la figura 8, es decir, dicha sección separará eficazmente las membranas, impidiendo que cualquier principio activo entre en los otros depósitos a través de las membranas.

5 Otro modo de garantizar que las membranas de control de la velocidad 9a, 9b, 9c, 9d se mantengan de manera eficaz y segura en su sitio es añadir un tercer medio de retención 28 a las membranas, de manera que estén dispuestas para incrustarse en las superficies de extremo de los segmentos de pared, tal como se muestra en la figura 12.

10 Las realizaciones anteriores del sistema de administración según la invención se han descrito todas con un soporte en forma de una X, que tiene cuatro compartimentos y por consiguiente cuatro depósitos, tal como se muestra esquemáticamente en la figura 13a. Sin embargo, tal como resulta evidente a partir de la figura 13b, 13c y 13d, el soporte puede tener también secciones transversales en forma de una I, Y o T, respectivamente. El experto en la técnica entenderá que el soporte en principio puede tener cualquier diseño de sección transversal, y que dicho soporte inerte puede tener cualquier número preferido de compartimentos, siempre que el soporte esté dispuesto para impedir cualquier interferencia entre los depósitos.

20 La elección de la sección transversal deseada del soporte inerte será en cualquier caso dependiente de la razón deseada de velocidades de administración del principio activo en los depósitos 29. De este modo, la presente invención reside en un medio único de administración de uno, y preferiblemente dos o más, principio(s) activo(s) simultáneamente a un entorno a una razón especificada de velocidades de administración.

25 También queda claro a partir de las figuras que los depósitos de las realizaciones mostradas se mantienen dentro de los límites del soporte inerte 2, de manera que la superficie externa de los depósitos no se extiende más allá de las superficies de extremo de los segmentos de pared.

30 En las realizaciones mostradas en las figuras 13a, 13b, 13c y 13d, los depósitos 29 están hechos todos del mismo material que tiene los mismos principios activos, sin embargo esto puede ajustarse fácilmente basándose en la presente solicitud, y no debe interpretarse como limitativo. De manera similar, la membrana 30, que se muestra como una única membrana, puede dividirse en una o más membranas individuales, dependiendo de uno de los perfiles de liberación deseados.

35 Un experto en la técnica entenderá, basándose en la invención anterior, que los parámetros de los depósitos y/o las membranas de control de la velocidad pueden variarse individualmente o en combinación, y también pueden incorporarse variaciones adicionales, tales como la longitud del respectivo depósito y el tamaño del dispositivo de administración.

40 El control de las velocidades de administración del principio activo en el sistema de administración según la invención se transfiere por tanto a varios parámetros fácilmente ajustables, que proporcionan una gama completa de flexibilidad y variación, en vez de basarse en las cantidades, concentraciones y razones de los principios activos o polímeros solos. De ese modo, se obtiene un sistema de administración de fármacos muy eficaz y económico, en el que los principios activos se liberan de una manera más controlada que lo conocido hasta la fecha.

45 Las realizaciones anteriores para sistemas de administración pueden usarse como un dispositivo de administración de fármacos, o bien solo o bien en combinación con otras partes de un dispositivo de administración.

50 En una realización preferida, el dispositivo de administración de fármacos es un anillo intravaginal, un segmento 31 del cual se muestra en la figura 14. El diseño de sección transversal de dicho segmento corresponde a la realización mostrada en la figura 4. Dicho segmento se ha proporcionado usando extrusión secuencial, es decir, el soporte, los depósitos y las membranas se extruden en etapas de extrusión separadas, con etapas de curado/enfriamiento apropiadas entre medias. De ese modo se proporcionan filamentos largos que pueden cortarse a longitudes apropiadas para dar los segmentos 31 para formar el anillo vaginal. Los dos extremos de los segmentos 32' y 32'' se ensamblan después de eso; conectándolos entre sí, por ejemplo mediante pegado o fusión; proporcionando de ese modo una estructura de anillo vaginal deseada. En la figura 14, el segmento se ha doblado ligeramente y está en el proceso de ensamblarse. Un experto en la técnica entenderá que, durante el ensamblaje del anillo, se hacen coincidir depósitos correspondientes con el fin de impedir la migración/difusión de principios activos desde un depósito hasta otros depósitos.

60 Alternativamente, los filamentos pueden cortarse en una longitud apropiada para su combinación con una parte de un bastidor en T, con el fin de proporcionar un DIU 33, tal como se muestra en la figura 15. En el presente documento, un segmento, por ejemplo el segmento 31 mostrado en la figura 14, se coloca entre una porción superior 34' y una porción inferior 34'' de un bastidor en T convencional, proporcionando el DIU final.

65 **Ejemplos**

Con el fin de comparar los perfiles de liberación de un sistema de administración de fármacos según la invención con un sistema de administración de fármacos convencional, se construyeron seis sistemas de administración de fármacos según la invención con seis diseños de sección transversal diferentes, y se compararon con dos sistemas de administración de fármacos convencionales de dos diseños. Se fabricaron dos unidades de cada sistema, todas en forma de anillos vaginales.

Construcción de anillos vaginales

Soporte inerte

El soporte inerte/esqueleto de los anillos según la invención se fabricaron de un material termoplástico, seleccionado de polietileno de baja densidad (LDPE) que puede obtenerse de Celanese Corporation, acetato de etilvinilo-acetato de vinilo al 9% (EVA 9% VA), que puede obtenerse de Celanese Corporation y acetato de etilvinilo-acetato de vinilo al 18% (EVA 18% VA) que puede obtenerse de Arkema.

El esqueleto de LDPE se extruyó a 130°C, el esqueleto de EVA 9% VA se extruyó a 110°C y se moldeó el esqueleto de EVA 18% VA.

Depósito

Los depósitos de los anillos según la invención se fabricaron de los polidimetilsiloxanos, MED4-4420 o MED5-6382 que pueden obtenerse de NuSil Technology LLC. Cada depósito contenía un único principio activo farmacéutico (API) seleccionado de etinilestradiol (que puede obtenerse de Bayer Pharma AG), levonorgestrel (que puede obtenerse de Chemo Grupo, España) y drospirenona (disponible de Sterling S.p.A.).

MED4-4420 es un sistema de silicona de curado por adición, catalizado con platino, y MED5-6382 es un sistema de curado por condensación, catalizado con estaño.

Los respectivos principios activos se suspenden de manera uniforme como partículas por todo el polímero y los depósitos son sistemas de matriz (sistema monolítico).

Membrana

La membranas usadas en los anillos según la invención se fabricaron de los polidimetilsiloxanos, MED4-4420 o MED5-6382 que pueden obtenerse de NuSil Technology LLC. Las membranas no contenían ningún principio activo.

Construcción de los anillos

Los anillos según la invención, anillos 1 - 6, se fabricaron mediante extrusión secuencial de los depósitos sobre el esqueleto, y cuando era relevante también la membrana, seguido por corte de la tira extrudida en secciones de 160 mm. La forma de anillo se obtuvo fundiendo los extremos entre sí (usando EVA 18% VA). La junta de los anillos 2 - 6 se cubrió con el mismo polidimetilsiloxano que se usó como capa externa y/o membrana.

Los anillos 7 - 8 que eran de la clase convencional tenían un núcleo que contenía fármaco cubierto por una membrana, y se fabricaron usando técnicas convencionales, es decir, moldeando en primer lugar el anillo interno y luego la membrana se sobremoldeó en dos etapas. Los núcleos y las membranas se fabricaron de un material idéntico a los depósitos y las membranas usados para los anillos según la invención. Las temperaturas usadas son las mismas que para los anillos según la invención.

Todos los anillos se curaron a 60°C durante aproximadamente 1 hora.

Diseño

Las vistas en sección transversal de los anillos 1 - 6 se muestran en las figuras 16a - 16f respectivamente, y las vistas en sección transversal de diseños de anillo convencionales para los anillos 7 y 8 se muestran en la figura 17a y b.

El anillo 1 se muestra en la figura 16a. El soporte inerte 2 tiene una conformación en H global que proporciona dos compartimentos 35 que están diseñados de manera que ambos compartimentos son más anchos en la base (es decir, la parte más próxima al eje longitudinal del soporte inerte) que en la abertura (es decir, en el área de superficie no en contacto con el soporte inerte). De este modo, los depósitos 36a, 37a pueden retenerse fácilmente en el compartimento, sin ningún medio adicional.

Cada compartimento tiene una anchura b' de 1,5 mm en la base y una anchura b'' de 1,0 mm en la abertura. La profundidad h del compartimento es de 2,0 mm. El diámetro x de la tira y el esqueleto es de 5 mm, y por consiguiente el dispositivo tiene el mismo diámetro de sección transversal.

El primer depósito 36a contiene el 5% en p/p de etinilestradiol en MED5-6385 y el segundo depósito 37a contiene el 20% en p/p de drospirenona en MED4-4420.

5 El anillo 2 se muestra en la figura 16b, y tiene el mismo perfil de esqueleto que el anillo 1. Como para el anillo 1, el primer depósito 36b contiene el 5% en p/p de etinilestradiol en MED5-6382 mientras que el segundo depósito 38b contiene el 5% en p/p de levonorgestrel en MED5-6382. Una capa de 0,5 mm 39' de MED5-6382 con el 20% de drospirenona cubre todo el anillo. Dicha capa 39' funcionará tanto como capa de membrana para los principios activos colocados en los depósitos 36b y 38b como capa que contiene fármaco.

10 El anillo 3 se muestra en la figura 16c, y tiene el mismo perfil de esqueleto que los anillos 1 y 2. Como para el anillo 2, el primer depósito 36c contiene el 5% en p/p de etinilestradiol en MED5-6382 y el segundo depósito 38c contiene el 5% en p/p de levonorgestrel en MED5-6382. Una membrana de 0,5 mm 40 de MED5-6382 cubre todo el anillo. Entre la construcción de esqueleto/depósitos y la membrana 40, se coloca una capa que contiene fármaco de 0,5 mm 39'' del 20% en p/p de drospirenona en MED5-6382. Dicha capa 39'' funcionará tanto como capa de membrana para los principios activos colocados en los depósitos 36c y 38c como capa que contiene fármaco.

15 El anillo 4 se muestra en la figura 16d. En este anillo, el soporte inerte 2 tiene la conformación de una forma de U 41' con dos patas 41'', que proporcionan un primer y segundo compartimento 42a y 42b, respectivamente. El primer compartimento 42a tiene una anchura b' de 1 mm, el segundo compartimento 42b tiene una anchura b'' de 2,8 mm. La anchura total x del esqueleto es de 3,8 mm, y la altura total del esqueleto h es de 2,5 mm. Cada pata 41'' tiene una anchura z de 0,5 mm y una altura h' de 1 mm. En el presente caso, el primer compartimento 42a se llena hasta un grosor de 0,2 mm con un primer depósito 36d que contiene el 5% en p/p de etinilestradiol en MED5-6382, y el segundo compartimento 42b se llena hasta un grosor de 0,6 mm con un segundo depósito 37b que contiene el 20% en p/p de drospirenona en MED5-6382. Por tanto, ninguno de los compartimentos se llena completamente, tal como resulta también evidente a partir de la figura. Con el fin de proporcionar una superficie lisa del diseño de anillo, se proporciona una membrana externa 43. Dicha membrana está dispuesta de manera que llena los huecos y ranuras en el esqueleto con los depósitos. Por consiguiente, la membrana será más gruesa en algunos sitios que en otros, controlando de ese modo la velocidad de liberación.

20 El anillo 5 se muestra en la figura 16e. En este anillo, el soporte inerte 2 tiene la conformación de una X rellena, proporcionando cuatro compartimentos idénticos 44. La anchura y altura totales x del esqueleto es de 5 mm y cada compartimento 44 tiene una profundidad máxima d de 0,70 mm. La distancia y entre los compartimentos es de 2,8 mm. En el presente caso, un compartimento 44a se llena con un primer depósito 36e que contiene el 5% en p/p de etinilestradiol en MED5-6382, y tres compartimentos 44b, 44c, 44d se llenan con depósitos idénticos 37e que contienen el 20% en p/p de drospirenona en MED5-6382. Se proporciona una membrana externa 45, dicha membrana está dispuesta de manera que se obtiene una superficie lisa del diseño de anillo.

25 El anillo 6 se muestra en la figura 16f, y tiene un soporte inerte idéntico al soporte del anillo 4 mostrado en la figura 16d, con la modificación de que no está presente ningún depósito en el primer compartimento 42a, y que se usa la silicona de curado por adición, MED4-4420, en tanto el depósito como la membrana.

30 El anillo 7 se muestra en la figura 17a, dicho anillo comprende un núcleo 46' del 5% en p/p de etinilestradiol en MED5-6382 que tiene un diámetro de 3 mm, cubierto por una membrana 47' de MED5-6382, proporcionando un diámetro total de la tira de 6 mm.

35 El anillo 8 se muestra en la figura 17b, dicho anillo comprende un núcleo 46'' del 5% en p/p de levonorgestrel en MED5-6382 que tiene un diámetro de 3 mm, cubierto por una membrana 47'' de MED5-6382, proporcionando un diámetro total de la tira de 6 mm.

40 *Composición de los anillos*

Los respectivos anillos fabricados según la invención tienen la composición mostrada en la tabla 1, y los anillos convencionales tenían la composición mostrada en la tabla 2.

55 Tabla 1

Anillo	Material del esqueleto	Diseño del esqueleto	Número de depósitos	API y material del depósito	Material de la membrana	Diámetro de la tira (mm)
1	EVA 9% VA	Forma de H	2	el 20% en p/p de drospirenona en MED4-4420 el 5% en p/p de etinilestradiol en MED5-6382	n/a	5

2*	EVA 9% VA	Forma de H	2	el 5% en p/p de levonorgestrel en MED5-6382 el 5% en p/p de etinilestradiol en MED5-6382	MED5-6382	6
3**	EVA 9% VA	Forma de H	2	el 5% en p/p de levonorgestrel en MED5-6382 el 5% en p/p de etinilestradiol en MED5-6382	MED5-6382	7
4	LPDE	Forma de U con patas	2	el 20% en p/p de drospirenona en MED5-6382 el 5% en p/p de etinilestradiol en MED5-6382	MED5-6382	5
5	EVA 18% VA	Forma de X	4	el 20% en p/p de drospirenona en MED5-6382 el 5% en p/p de etinilestradiol en MED5-6382	MED5-6382	6
6	LPDE	Forma de U con patas	1	el 20% en p/p de drospirenona en MED4-4420	MED4-4420	5

**El anillo 2 contiene una capa que contiene fármaco del 20% en p/p de drospirenona en MED5-6382, que cubre el esqueleto/depósitos.

**El anillo 3 contiene una capa que contiene fármaco del 20% en p/p de drospirenona en MED5-6382, colocada entre el esqueleto/depósitos, y la membrana.

Tabla 2

Anillo	API y material de núcleo	Diámetro de núcleo (mm)	Material de membrana	Diámetro de tira (mm)
7	el 5% en p/p de etinilestradiol en MED5-6382	3	MED5-6382	6
8	el 5% en p/p de levonorgestrel en MED5-6382	3	MED5-6382	6

Liberación de fármacos

5 Se realizaron experimentos de liberación *in vitro* de los principios activos en los anillos con una prueba de disolución típica para anillos vaginales. Se sumergieron las muestras en un matraz de vidrio que contenía 400 ml de medio acuoso sometido a agitación de 130 rpm a 37°C, durante 14 días. Se intercambié el medio acuoso cada día excepto el día 4, 5, 11 y 12 (es decir, sin cambio de medio los sábados y domingos). Se retiraron muestras después de periodos de tiempo apropiados y se determinó la concentración de los principios activos con un método de HPLC.

10 Las velocidades de liberación de los principios activos de los anillos 1-8 se muestran en la tabla 3 (valor medio de dos anillos idénticos) durante los días 1, 2, 7 y 14.

15 Tabla 3

Fármaco	Drospirenona (µg/día)				Etinilestradiol (µg/día)				Levonorgestrel (µg/día)			
	1	2	7	14	1	2	7	14	1	2	7	14
Anillo 1	951	441	265	185	473	260	142	97	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Anillo 2	6677	6304	5561	4556	65	36	37	37	13	8,2	11	9,6
Anillo 3	826	751	839	846	61	33	31	32	15	8,4	9,3	8,8
Anillo 4	94	43	48	49	69	36	29	26	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Anillo 5	370	316	331	315	101	89	89	85	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Anillo 6	136	61	65	64	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Anillo 7	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	334	236	227	206	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Anillo 8	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	58	51	55	54

Las velocidades de liberación deseadas de los principios activos usados dependerán siempre del uso previsto. Como ejemplo, la velocidad de liberación podría ser: 15 µg/día para etinilestradiol, 20 µg/día para levonorgestrel y entre 500-2000 µg/día para drospirenona. Estas velocidades de liberación no deben interpretarse como limitativas, y la velocidad de liberación deseada dependerá entre otras cosas del uso deseado del sistema de administración. Los presentes ejemplos muestran que las velocidades de liberación de fármaco usando un sistema de administración según la invención pueden elegirse dentro de un amplio intervalo. Sin embargo, se entenderá que la velocidad de liberación de los principios activos puede ajustarse fácilmente según la invención, por ejemplo usando diferentes grosores de membrana, y/o diferentes conformaciones y tamaños de los respectivos depósitos. Los presentes ejemplos no pretenden parecerse a anillos intravaginales utilizables, sino solo demostrar que la invención proporciona la posibilidad de controlar y ajustar fácilmente la velocidad de liberación de varios principios activos en un único sistema.

El anillo 1 no tiene una membrana o capa externa, y por consiguiente la velocidad de liberación de fármaco de los depósitos desciende a lo largo del tiempo tal como se esperaba con un diseño de matriz. Sin embargo, debe subrayarse que el descenso en la liberación de fármaco es menos pronunciado en comparación con un diseño de matriz monolítica convencional debido a la geometría, es decir, cuando el fármaco se agota, la trayectoria de difusión aumenta como con el diseño monolítico pero el área no disminuye tanto como lo haría con un diseño de matriz monolítica convencional.

Resulta evidente además a partir de los resultados para el anillo 2 que la adición de una capa externa proporciona un perfil de liberación de fármaco cercano a constante para los dos depósitos. Se espera el efecto de estallido típico el día 1 y el hecho de que las velocidades de liberación de fármaco desciendan lentamente cuando el fármaco se agota. Sin embargo, la liberación de etinilestradiol para el anillo 2 tiene una velocidad de liberación mucho más baja en comparación con el diseño convencional ejemplificado por el anillo 7. El levonorgestrel para el anillo 2 tiene también una velocidad de liberación de fármaco mucho más baja en comparación con el diseño convencional ejemplificado por el anillo 8.

Esta velocidad de liberación de fármaco inferior usando los diseños de anillo según la invención es altamente deseable y muy difícil de obtener usando el diseño convencional, tal como resulta evidente cuando se comparan las velocidades de liberación de los dos anillos convencionales con el anillo 2.

La adición de una capa adicional entre el esqueleto/depósitos y la membrana no solo proporciona un fármaco adicional sino también una membrana más gruesa, puesto que la membrana de los dos depósitos consiste en la combinación de la capa de drospirenona y la membrana. En comparación con el anillo 2, el etinilestradiol y levonorgestrel se liberan a través de una capa/membrana más gruesa en el anillo 3 y en consecuencia tiene una velocidad de liberación de fármaco ligeramente inferior. La drospirenona de la capa intermedia también se libera con una velocidad de liberación de fármaco cercana a constante tal como se esperaba a partir del diseño de depósito.

El anillo 4 es un ejemplo de un anillo con dos depósitos con diferente área de superficie. El compartimento tiene paredes rectas y la membrana garantiza que los depósitos se mantienen en su sitio. Tal como se esperaba, la drospirenona se libera mucho más lentamente en el anillo 4 en comparación con el anillo 3 debido al área de superficie más pequeña y también debido a la membrana más gruesa.

El anillo 5 es un ejemplo de un anillo con cuatro compartimentos. Uno se llena con una matriz de etinilestradiol y tres con matrices de drospirenona. El etinilestradiol se libera más rápido en comparación con los anillos 2, 3 y 4 tal como se esperaba debido al área de superficie más grande de la matriz de etinilestradiol. La velocidad de liberación de drospirenona se coloca entre los anillos 3 y 4 tal como se esperaba debido al tamaño del área de superficie de la matriz de drospirenona.

El anillo 6 es un ejemplo de un anillo con silicona de curado por adición en comparación con el anillo 4 que contiene silicona de curado por condensación. La velocidad de liberación de fármaco es, tal como se esperaba, de la misma magnitud para los anillos 4 y 6.

Los anillos 7 y 8 son un ejemplo de diseño de depósito tradicional de anillos vaginales. Están hechos de un tamaño para parecerse y compararse bastante con los anillos 1 a 6. Es fácil observar que esos anillos tienen una liberación de fármaco mucho más rápida y no son adecuados para lograr la liberación de fármaco más lenta que puede obtenerse con la presente invención.

Los resultados analíticos de liberación de fármaco muestran que pueden obtenerse liberaciones de fármaco ampliamente diferentes usando el sistema de administración de fármacos según la invención. Los principales beneficios son:

- 5 - Liberación de fármaco controlada, especialmente para lograr liberación de fármaco lenta con una larga duración.
- Adecuado para combinar varios fármacos y controlar la liberación de fármaco independientemente para los diferentes fármacos al tener compartimentos diferenciados.
- 10 - El complejo perfil del esqueleto es fácil de lograr extrudiendo el esqueleto. (El diseño de retención en el anillo 1 es caro de moldear pero fácil de extrudir).

En lo anterior, la invención se ha descrito con la suposición de que el dispositivo de administración de fármacos es o bien un anillo vaginal o bien una espiral de hormonas. Sin embargo, esta suposición no debe interpretarse como limitativa, y el dispositivo de administración puede tener fácilmente una estructura/diseño diferente, o ser una clase diferente de dispositivo, por ejemplo un implante subdérmico de una sola varilla. Usando la construcción específica del sistema de administración según la invención, es posible proporcionar dispositivos de administración de fármacos, por ejemplo IVR y DIU, capaces de proporcionar administración sostenida de uno o más principios activos en un perfil de liberación de orden sustancialmente cero. Tales dispositivos de administración de fármacos tienen un diseño económico, y por tanto pueden usarse igualmente bien tanto en privado como en instalaciones médicas u hospitalarias.

Se prevén modificaciones y combinaciones de los principios y diseños anteriores dentro del alcance de la presente invención.

25

REIVINDICACIONES

1. Sistema de administración de fármacos (1) que comprende un soporte inerte alargado (2) y al menos dos depósitos (3, 8, 12, 14, 17, 19, 21, 23, 29) que comprenden un principio farmacéuticamente activo, en el que dicho soporte inerte alargado (2) tiene un eje longitudinal (7) y comprende varios segmentos de pared (4) que definen al menos dos compartimentos (5) dispuestos longitudinalmente a lo largo del eje de dicho soporte, dichos compartimentos están dispuestos para alojar los al menos dos depósitos (3, 8, 12, 14, 17, 19, 21, 23, 29) y en el que el soporte inerte (2) está hecho de un material que impide sustancialmente la migración y/o difusión de principio activo desde un depósito al soporte (2) y adicionalmente a al menos un depósito vecino, y en el que cada depósito define un área de superficie a través de la cual el principio farmacéuticamente activo puede difundir/migrar a los alrededores y en el que el área de superficie de cada depósito no se extiende más allá de los segmentos de pared (4) del soporte inerte (2).
2. Sistema de administración de fármacos (1) según la reivindicación 1, en el que el soporte inerte (2) está hecho de un material que tiene una permeabilidad inferior al principio activo que el material de los al menos dos depósitos (3, 8, 12, 14, 17, 19, 21, 23, 29).
3. Sistema de administración de fármacos (1) según la reivindicación 1 o 2, en el que los compartimentos (5) del soporte inerte (2) están dispuestos para alojar los al menos dos depósitos (3, 8, 12, 14, 17, 19, 21, 23, 29) sin proporcionar una superficie de contacto entre dichos depósitos.
4. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los segmentos de pared (4) son sustancialmente estructuras similares a placas (6) dispuestas longitudinalmente a lo largo del eje (7) y extendiéndose cada una circunferencialmente desde dicho eje (7), preferiblemente en la longitud completa del eje.
5. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte inerte (2) tiene una sección transversal en forma de una I, T, Y, H o X.
6. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho soporte (2) comprende dos, tres, cuatro o cinco segmentos de pared (4), definiendo de ese modo dos, tres, cuatro o cinco compartimentos (5).
7. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sistema de administración de fármacos (1) comprende además al menos una membrana de control de la velocidad (9, 11, 13, 15, 18, 24, 30) que cubre al menos un depósito.
8. Sistema de administración de fármacos (1) según la reivindicación 7, en el que dicho sistema (1) comprende al menos un primer depósito (12, 14) cubierto por una primera membrana de control de la velocidad (13, 15) y al menos un segundo depósito (12, 14) cubierto por una segunda membrana de control de la velocidad (13, 15), y en el que la permeabilidad y/o el grosor de las al menos una membrana primera y segunda de control de la velocidad es diferente.
9. Sistema de administración de fármacos (1) según la reivindicación 7 u 8, en el que cada depósito (14) en el sistema de administración está cubierto por una membrana de control de la velocidad individual (15).
10. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sistema de administración (1) comprende al menos un depósito (19c) sin un principio farmacéuticamente activo.
11. Sistema de administración de fármacos (1) según la reivindicación 10, en el que dicho al menos un depósito (19c) sin un principio farmacéuticamente activo es una parte integral del soporte inerte (2).
12. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el principio farmacéuticamente activo es el mismo en más de un depósito (3, 8, 17, 19, 23, 29) del dispositivo de administración.
13. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sistema de administración (1) tiene una sección transversal anular, preferiblemente una sección transversal circular, ovalada o elíptica.
14. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sistema de administración (1) tiene una superficie externa lisa, sin ninguna extensión, proyección y/o borde.
15. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sección transversal de los depósitos no es anular/circular.

- 5 16. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte inerte (2) comprende al menos un primer medio de retención (22) para sujetar al menos un depósito (21) en un compartimento (5), dicho primer medio de retención está colocado preferiblemente sobre las superficies laterales (20) de los segmentos de pared (4) orientadas hacia el depósito (21).
- 10 17. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte inerte (2) comprende al menos un segundo medio de retención (25), dicho segundo medio de retención está en forma de una proyección colocada en la superficie de extremo (26) de al menos uno de los segmentos de pared (4) y está dispuesto para cubrir al menos parte del depósito (23) y/o la membrana (24).
- 15 18. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos un compartimento del soporte inerte (2) está dispuesto de manera que el compartimento es más ancho en la base que en la abertura.
- 20 19. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte inerte (2) está hecho de un primer material termoplástico, en el que el primer material termoplástico se selecciona preferiblemente del grupo que comprende acetato de etilvinilo (EVA), poliuretanos termoplásticos (TPU), polietileno (PE), polipropileno (PP), poliamida-imida (PAI), poliamida (PA), polietileno reticulado (PEX), elastómeros termoplásticos (TPE), vulcanizados termoplásticos (TPV), poli(tereftalato de butileno) (PBT), poliéster, poli(tereftalato de etileno) (PET) y copolímeros hechos con uno o más de los materiales anteriores.
- 25 20. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un depósito (3, 8, 12, 14, 17, 19, 21, 23, 29) y/o la membrana de control de la velocidad está hecha de un segundo material termoplástico o un material polimérico termoendurecible, en el que el segundo material termoplástico preferiblemente se selecciona del grupo que comprende acetato-butilato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, acetato de celulosa, etilcelulosa, poli(acetato de vinilo) (PVA), poli(etileno-co-acrilato de metilo), acetato de etilen-vinilo (EVA), poli(metacrilato de metilo), vulcanizados termoplásticos (TPV), poliuretanos termoplásticos (TPU) incluyendo copolímeros de los mismos, y en el que el material polimérico termoendurecible es preferiblemente una silicona aceptable farmacéutica, preferiblemente polidimetilsiloxano o un polímero de silicona con grupos funcionales fenilo, flúor, cloro o butilo.
- 30 21. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el principio activo es un agente anticonceptivo, por ejemplo un esteroide estrogénico, y/o un esteroide progestágeno y/o al menos un espermicida, un agente antimicrobiano y/o un agente antiviral.
- 35 22. Sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el módulo elástico del sistema de administración de fármacos (1) está definido sustancialmente por el módulo elástico del soporte inerte (2).
- 40 23. Método de fabricación de un sistema de administración de fármacos (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 22, comprendiendo dicho método
- 45 a. proporcionar un soporte inerte (2) que tiene varios segmentos de pared (4), que definen al menos dos compartimentos (5) a lo largo de dicho soporte (2), y en el que el soporte inerte alargado (2) tiene un eje longitudinal (7), y los al menos dos compartimentos (5) están dispuestos longitudinalmente a lo largo del eje, y
- 50 b. colocar un depósito (3, 8, 12, 14, 17, 19, 21, 23, 29) en cada compartimento (5), sin proporcionar una superficie de contacto entre dichos depósitos, cada depósito define un área de superficie a través de la cual el principio farmacéuticamente activo puede difundir/migrar a los alrededores y en el que el área de superficie de cada depósito no se extiende más allá de los segmentos de pared (4) del soporte inerte (2).
- 55 24. Método según la reivindicación 23, en el que dicho método comprende además la etapa
- c. colocar al menos una membrana de control de la velocidad (9, 11, 13, 15, 18, 24, 30) sobre al menos un depósito (3, 8, 12, 14, 17, 19, 21, 23, 29).
- 60 25. Método según la reivindicación 24, en el que los depósitos (3, 8, 12, 14, 17, 19, 21, 23, 29) en la etapa b) y/o la al menos una membrana (9, 11, 13, 15, 18, 24, 30) en la etapa c) se forman simultáneamente.
- 65 26. Método según la reivindicación 23, 24 o 25, en el que la etapa a), b) y opcionalmente c) se obtienen mediante moldeo por inyección o extrusión.
27. Método según la reivindicación 26, en el que el soporte inerte (2), los depósitos (3, 8, 12, 14, 17, 19, 21, 23, 29) y la al menos una membrana (9, 11, 13, 15, 18, 24, 30) se extruden usando extrusión secuencial.
28. Método según cualquiera de las reivindicaciones 23 - 27, en el que las etapas de curado y/o enfriamiento se

proporcionan después de una o más de las etapas a), b) y c).

29. Dispositivo de administración (31, 33) que comprende un sistema de administración (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 22, dicho dispositivo de administración está en forma de un implante, un dispositivo intrauterino (33) o anillo vaginal.

5

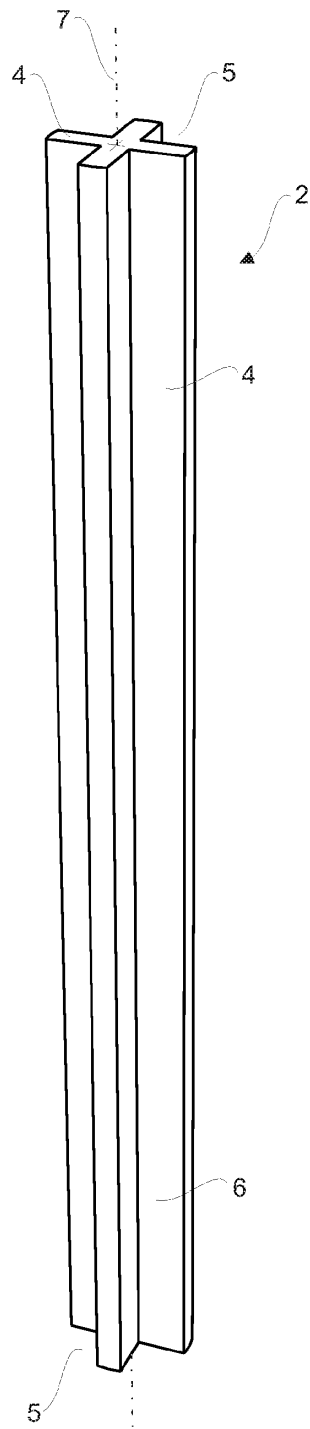


Fig 1

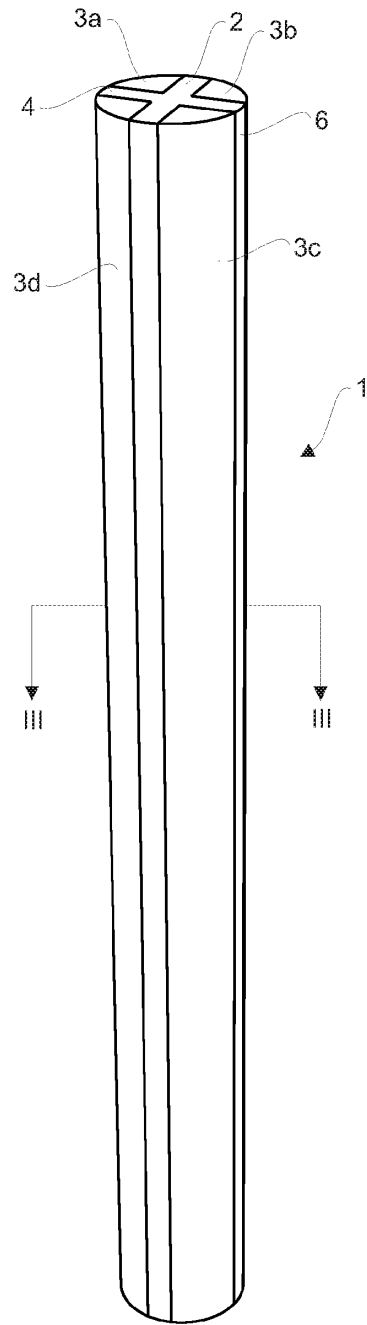


Fig 2

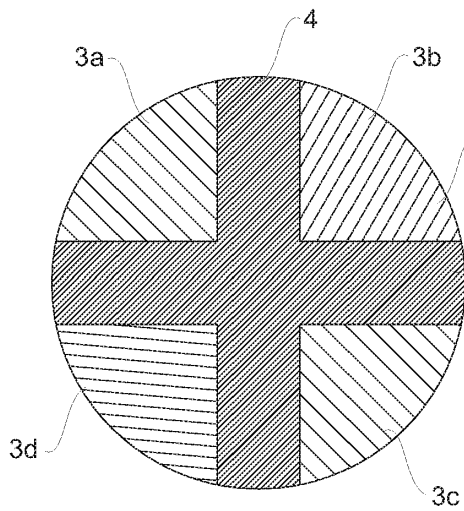


Fig 3

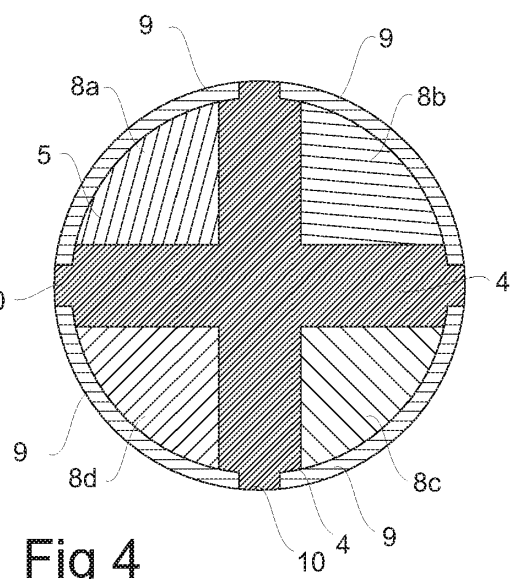


Fig 4

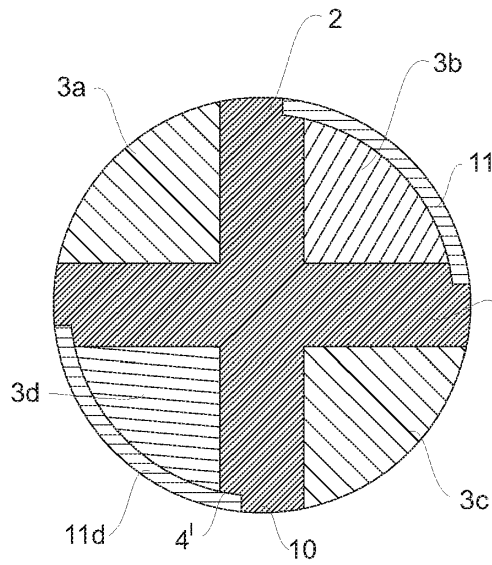


Fig 5

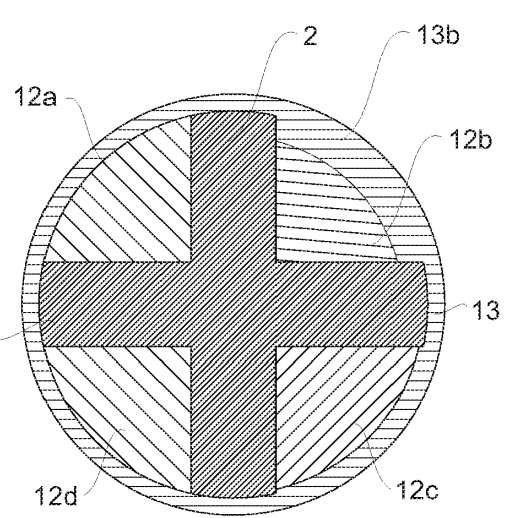


Fig 6

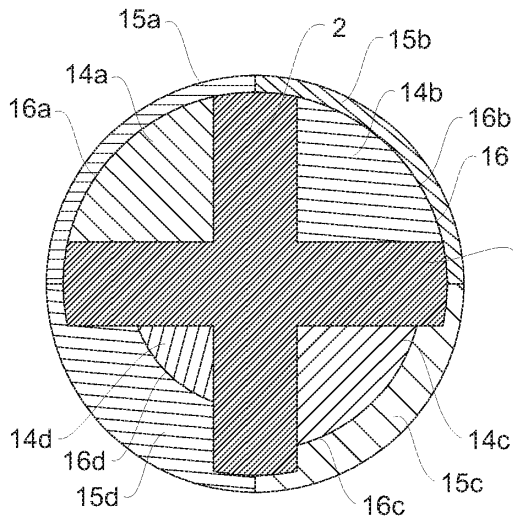


Fig 7

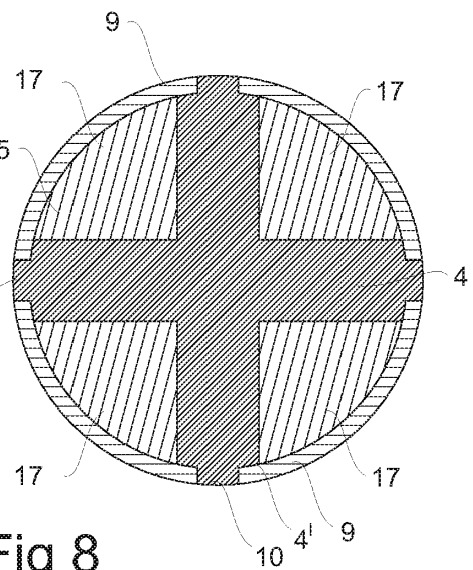


Fig 8

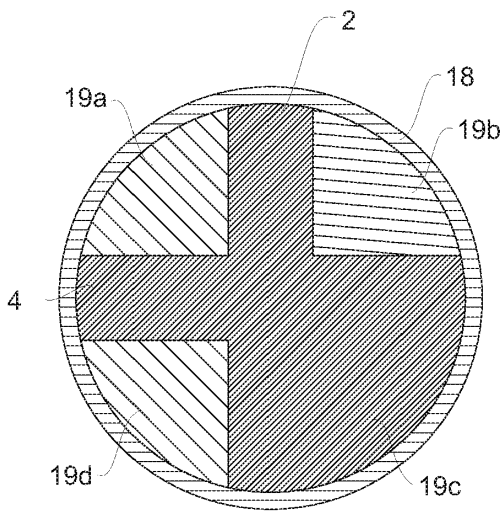


Fig 9

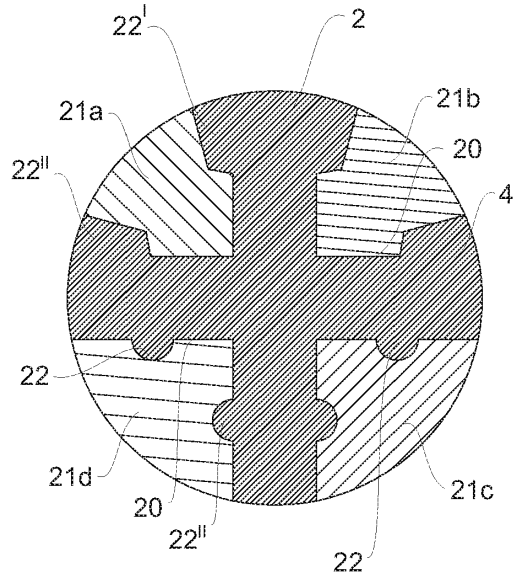


Fig 10

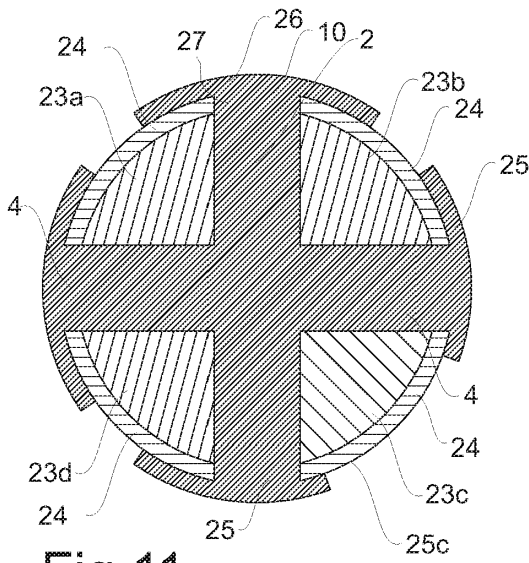


Fig 11

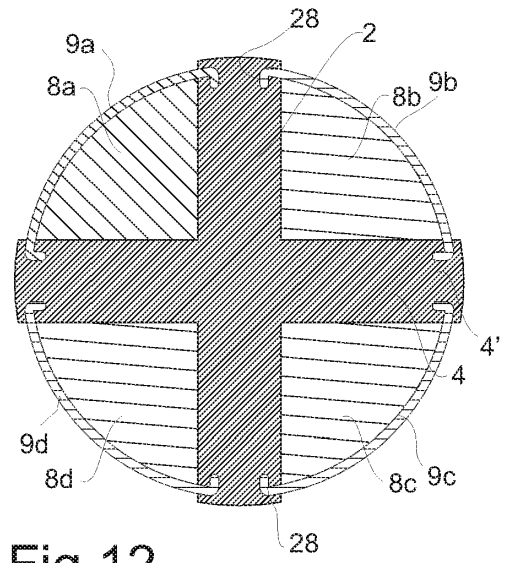


Fig 12

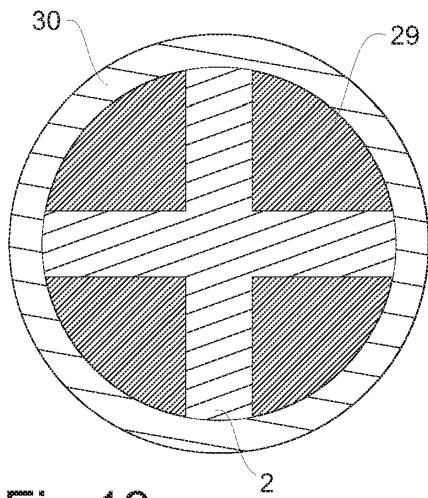


Fig 13a

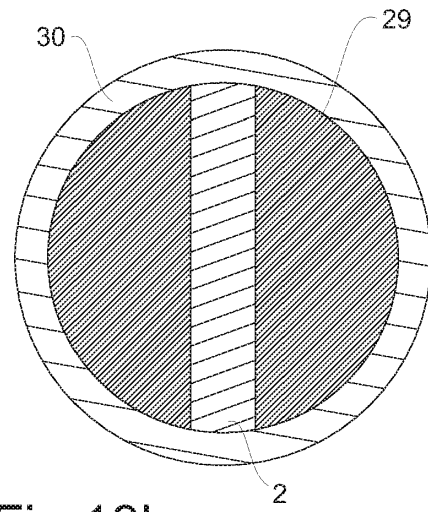


Fig 13b

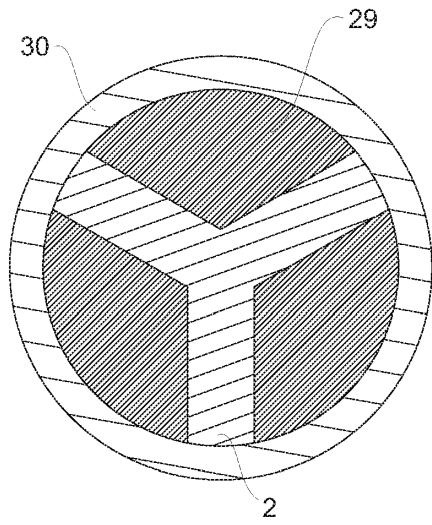


Fig 13c

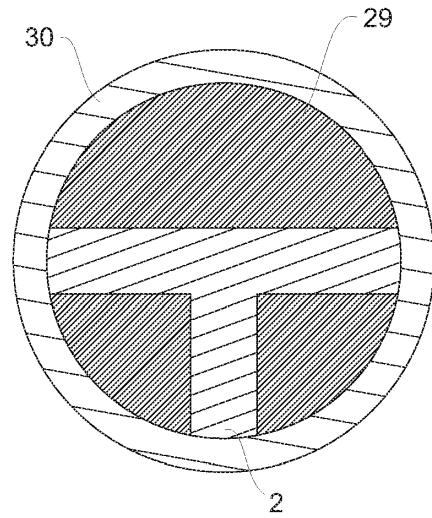


Fig 13d

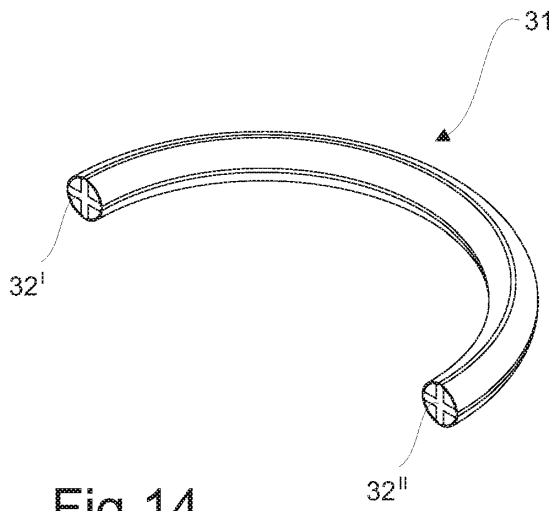


Fig 14

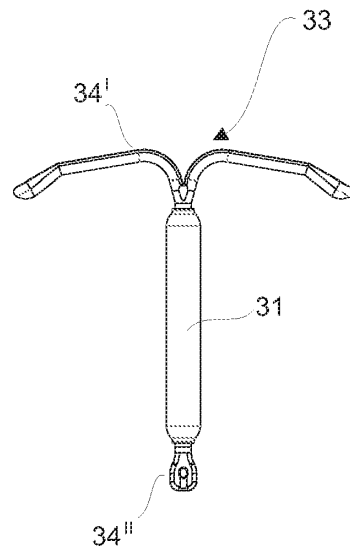
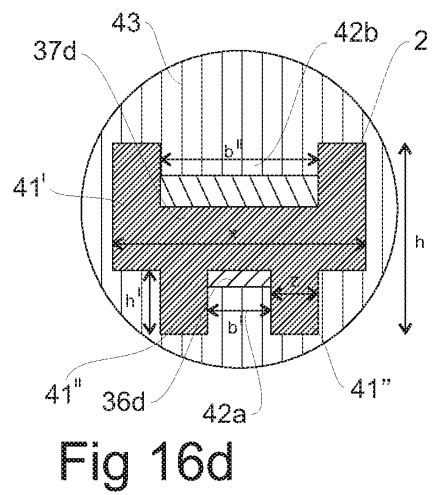
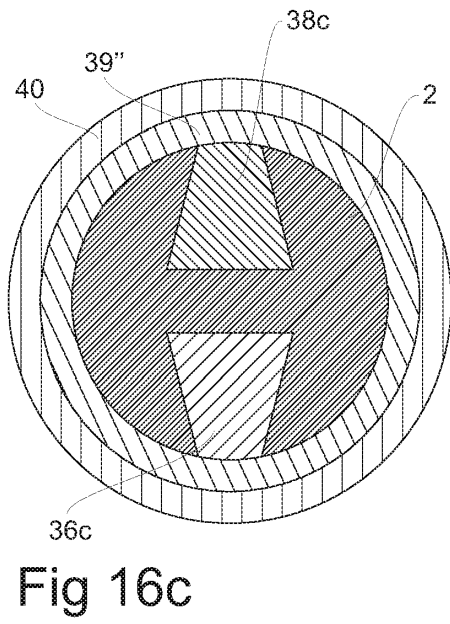
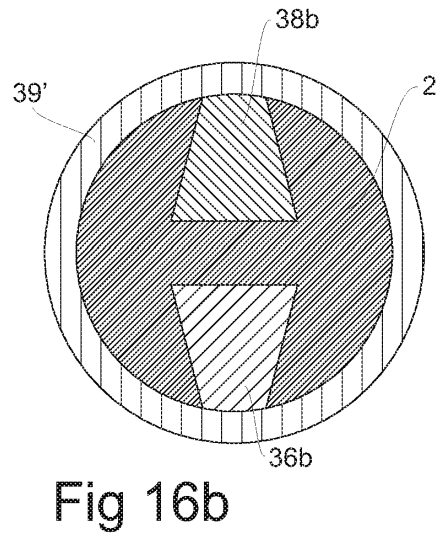
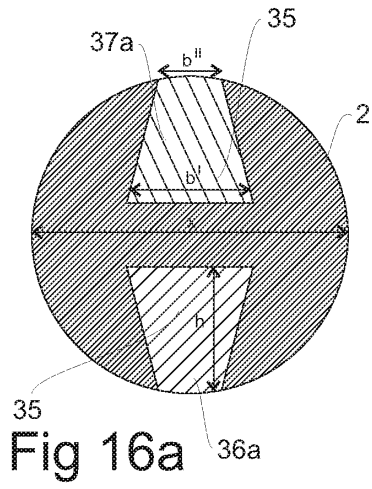


Fig 15



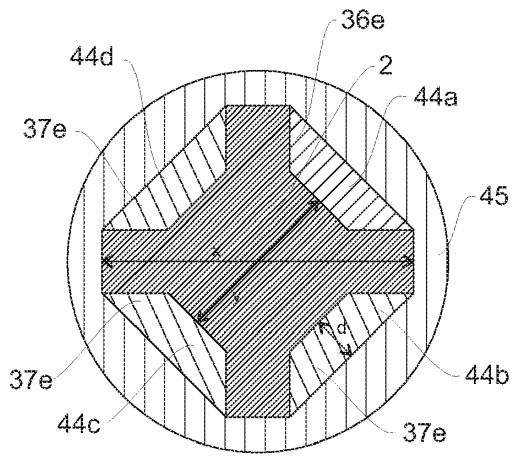


Fig 16e

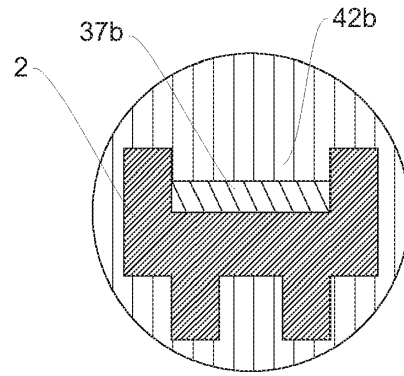


Fig 16f

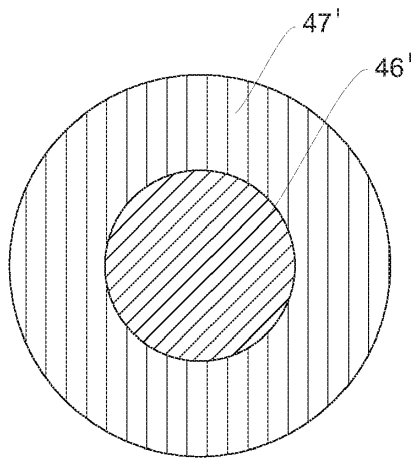


Fig 17a

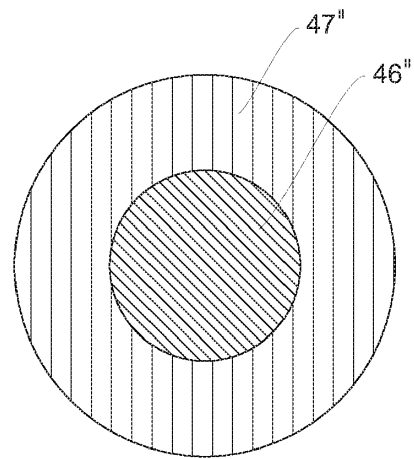


Fig 17b