

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 909**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/565** (2006.01)

**A61K 31/567** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2016 PCT/EP2016/060298**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2016 WO16180764**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2016 E 16720866 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024 EP 3294300**

54 Título: **Dispositivo de administración de fármacos de acción prolongada en forma de implante o DIU que comprende levonorgestrel y etinilestradiol**

30 Prioridad:

**13.05.2015 EP 15167521**

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

**31.03.2025**

73 Titular/es:

**BAYER OY (100.00%)  
Pansiontie 47  
20210 Turku, FI**

72 Inventor/es:

**HOLMBERG, SVANTE y  
TALLING, CHRISTINE**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 3 009 909 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo de administración de fármacos de acción prolongada en forma de implante o DIU que comprende levonorgestrel y etinilestradiol

La presente invención se relaciona con el objeto caracterizado en las reivindicaciones de la patente, es decir, a un dispositivo de administración de fármacos de acción prolongada que contiene dos fármacos activos diferentes (A) y (B) con una "explosión" reducida en la fase inicial del periodo de uso, en el que el fármaco (A) es levonorgestrel y el fármaco (B) es etinilestradiol.

La invención se relaciona además con un proceso para fabricar tal dispositivo de liberación de fármacos de acción prolongada con un "estallido" inicial reducido, un procedimiento para alterar las características de liberación de un dispositivo de liberación de fármacos de acción prolongada que contiene dos fármacos farmacéuticamente activos (A) y (B) y el uso de dicho dispositivo de liberación de fármacos en anticoncepción y terapias ginecológicas.

**Introducción**

Los anticonceptivos hormonales gozan de gran aceptación entre los usuarios debido a su fácil aplicación y su elevada fiabilidad anticonceptiva. Entre ellos, la anticoncepción oral (píldora) es el procedimiento anticonceptivo más utilizado en muchos países. Sin embargo, existe una demanda para el desarrollo de nuevos anticonceptivos reversibles de acción prolongada (ARAP) que requieran una orientación médica y un cumplimiento por parte de la paciente mínimos en comparación con los anticonceptivos orales. Los nuevos ARAP, como los dispositivos intrauterinos (DIU) (por ejemplo, Mirena<sup>®</sup>, EP 0652738 B1 y EP 0652737 B1) o los implantes a base de polímeros de colocación subcutánea (por ejemplo, Norplant<sup>®</sup>, Jadelle<sup>®</sup>) requieren un menor cumplimiento por parte de la paciente en comparación con los anticonceptivos orales.

Los anillos intravaginales (AIVs), tales como Nuvaring<sup>®</sup>, son aún procedimientos contraconceptivos de acción prolongada más comúnmente aceptados, siendo posible para el usuario insertar los anillos vaginales ella misma y de ese modo es menos invasivo que los implantes.

Los términos anillo intravaginal, anillo vaginal y AIV se utilizan como sinónimos en el contexto de esta solicitud. Un anillo intravaginal es una forma de dosificación polimérica con forma sustancialmente anular, que proporciona una liberación controlada de principio(s) activo(s) en la vagina durante largos periodos de tiempo en los que la absorción de los fármacos tiene lugar eludiendo el tracto gastrointestinal.

La aplicación en un AIV proporciona una formulación conveniente con baja variabilidad en la tasa de liberación del fármaco, evitando el metabolismo hepático de primer paso de la sustancia farmacológica y mejorando el cumplimiento del tratamiento, ya que no se requiere un recordatorio diario (regular) de la ingesta del fármaco.

Los anillos proporcionan una liberación continua del principio o principios activos durante un periodo de varias semanas a un año.

Los anillos intravaginales han sido objeto de investigación clínica durante los últimos 45 años. Tales anillos intravaginales son dispositivos fabricados con polímeros flexibles y permeables a los fármacos (en el contexto de la presente invención también denominados matriz o material del núcleo) tales como el etilvinilacetato (EVA) o elastómeros de silicona que contienen los fármacos activos liberan el fármaco o fármacos activos desde el material de la matriz polimérica a la mucosa vaginal durante un cierto periodo de tiempo a una velocidad definida [para más detalles, véase, por ejemplo, Brache et al. Anticoncepción 2013; 87: 264-273, Harwood et al. Semin Reprod Med 2001; 19: 381-390].

Los primeros estudios sobre un AIV que libera acetato de medroxiprogesterona (AMP) fueron publicados por Mishell y Lumkin ya en 1970 [Mishell y Lumkin. Fertil Steril 1970; 21: 99-103]. Desde entonces, se han publicado varios ensayos clínicos con AIV que liberan diferentes progestágenos, tales como progesterona, nestorona, levonorgestrel y otras progestágenos.

Los anillos intravaginales también se describen en varias patentes como EP 0 050 867, US 3,920,805A y US 4,292,965. Algunos AIV descritos en la literatura comprenden una matriz polimérica pero no una membrana o pared que recubra dicha matriz (forma farmacéutica monolítica).

Aunque en la bibliografía se describen anillos intravaginales sin membrana, la mayoría de los anillos vaginales (incluido Nuvaring<sup>®</sup>), pero también los implantes (tales como Norplant<sup>®1</sup>), están encerrados en una membrana (también llamada capa externa), ya que la membrana garantiza una liberación más constante del fármaco desde los segmentos del núcleo polimérico durante el tiempo de uso.

<sup>1</sup> Dado que Norplant contiene como principio activo únicamente Levonorgestrel, que es poco soluble en el material de la membrana, el estallido inicial no es una cuestión relevante en este caso.

Un AIV que libera una combinación de etinilestradiol y etonogestrel (NuvaRing®, EP00876815) fue desarrollado por Organon e introducido en el mercado a principios de la década de 1990. La matriz de Nuvaring® consiste en Etilvinilacetato (EVA), que está cubierto con una membrana muy fina (aquí también se utiliza el término "piel" en la literatura) que está compuesta esencialmente también de EVA. En Nuvaring® ambos principios activos se mezclan y se distribuyen por igual por todo el anillo (matriz). Por lo tanto, en Nuvaring® no existen segmentos centrales diferentes que contengan los fármacos individuales.

Los dispositivos intrauterinos (también denominados sistemas intrauterinos; SIU) que contienen al menos dos fármacos diferentes se describen en la solicitud de patente europea Núm. EP 13397533.4, EP2313084 y EP1427390 (WO03/017971 A1). Sin embargo, en estas aplicaciones los fármacos activos están contenidos en diferentes segmentos (reservorios) que están separados por un espacio abierto (por ejemplo, montando los reservorios en diferentes lugares del marco en T del DIU) o por una membrana de separación. Por lo tanto, aquí no es posible la difusión del fármaco A desde el segmento (reservorio) A' hacia el segmento B' (y viceversa).

En el contexto de esta invención, cabe señalar que la letra A(B) se utiliza para el fármaco, mientras que la letra A' (B') se utiliza para el segmento central, que contiene el fármaco A o B.

Aunque todos los procedimientos anticonceptivos de acción prolongada, incluidos los AIV, están plenamente desarrollados y son bien aceptados en el mercado, tienen que hacer frente a un problema común, que es la liberación constante del fármaco durante todo el periodo de uso, en particular en la fase inicial del periodo de uso, en la que se observa un aumento de la liberación del fármaco (el denominado "efecto ráfaga"). Esto conlleva una carga excesiva con el agente activo para el paciente. Si bien el problema es insignificante con respecto a los fármacos poco solubles en el material de la membrana polimérica, es un problema relevante para los fármacos con una mayor solubilidad en el material de la membrana.

Así, el material de la membrana no sólo regula la liberación del fármaco durante el periodo de uso, sino que también actúa como una especie de depósito. Aquí el fármaco se difunde desde el material del núcleo a la membrana y se concentra en ella durante el periodo de almacenamiento y transporte.

El "fármaco acumulado" se emite desde la membrana, en particular durante los primeros 1 a 3 días tras la inserción, lo que conduce a una mayor liberación del fármaco (el llamado efecto de "estallido inicial"). En algunos casos, este estallido inicial puede durar hasta 7 días.

Para contrarrestar la acumulación del fármaco en la membrana se requiere, por tanto, que Nuvaring® se almacene a temperaturas de 2-8 °C antes de dispensarlo al usuario (véase el prospecto de Nuvaring® en "Almacenamiento"). Pero también para el usuario final es aconsejable el almacenamiento en zonas de clima cálido en un frigorífico y el tiempo máximo de almacenamiento a 25°C no debe superar los 4 meses.

Dado que el almacenamiento y transporte a temperaturas más bajas supone un esfuerzo adicional para el fabricante y las farmacias, es necesario encontrar una alternativa a los sistemas de administración de fármacos de acción prolongada y anillos intravaginales, que permita un almacenamiento a temperatura ambiente sin que se produzca un aumento de la "tasa de estallido" en la fase inicial del periodo de uso.

Cuando se utiliza el término "estallido inicial" en el contexto de esta solicitud se entiende la liberación del fármaco hasta 7 días después de la inserción. El "estallido inicial" es especialmente pronunciado el primer día tras la inserción del dispositivo y disminuye a lo largo de un periodo de tiempo de hasta 7 días hasta que se alcanza una liberación esencialmente constante (estado estacionario). La duración de esta fase de estallido inicial depende de los polímeros utilizados para los segmentos centrales y la membrana, el diseño (por ejemplo, el espesor de la membrana) del dispositivo de administración del fármaco y las propiedades físico-químicas del fármaco. Por lo tanto, en el contexto de esta invención, el término "liberación inicial" significa un aumento de la liberación antes de que se alcance un estado estacionario (una liberación esencialmente constante).

### **Objeto de la invención**

Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar un dispositivo de liberación de fármacos de acción prolongada que contenga dos fármacos activos (A) y (B) con un perfil de liberación mejorado, concretamente con un "estallido inicial" reducido y una liberación de fármaco esencialmente constante durante todo el periodo de uso independientemente de las condiciones de almacenamiento, donde el fármaco (A) es levonorgestrel y el fármaco (B) es etinilestradiol.

Otro objeto de la invención es proporcionar un proceso de fabricación para un dispositivo de administración de fármacos de acción prolongada con un perfil de liberación mejorado que contenga dos fármacos activos (A) y (B).

Otro objeto de la invención es un procedimiento para alterar las características de liberación de un dispositivo de administración de fármacos de acción prolongada que contiene dos fármacos activos (A) y (B).

El término "característica de liberación" en el contexto de la presente invención, se refiere al perfil de liberación del fármaco(s) en la fase inicial tras la inserción del dispositivo.

- 5 Se desvela el uso de tales dispositivos de administración de fármacos con un perfil de liberación mejorado en la anticoncepción y las terapias ginecológicas, en particular en el tratamiento de la endometriosis.

### **Información general**

- 10 En los dispositivos de administración de fármacos de acción prolongada con más de un fármaco activo, en principio son posibles diferentes diseños/estructuras de dispositivos. Así pues, una opción es que los diferentes fármacos estén contenidos en la matriz del núcleo polimérico como una mezcla de fármacos, como ocurre en Nuvaring®, en el que los fármacos (etonogestrel y etinilestradiol) están distribuidos por igual (homogéneamente) por toda la matriz polimérica (zona del núcleo) del anillo vaginal. Sin embargo, (aunque funciona para la combinación específica de fármaco/polímero en Nuvaring) esto da como resultado típico una liberación de fármaco demasiado alta, ya que la liberación de fármaco es lineal al área superficial<sup>2</sup>. Por lo tanto, en los anillos intravaginales se suelen añadir segmentos inactivos, producidos a partir del mismo material de matriz polimérica pero que no contienen fármaco(s).

- 20 <sup>2</sup> Con respecto a la liberación del fármaco se aplica la siguiente fórmula:  $Q = k [C_p] \times D \times A / W$  Q = liberación del fármaco;  $C_p$  = concentración; D = velocidad de difusión; A = superficie; W = espesor de la pared.

- A diferencia de Nuvaring® (en el que ambos fármacos se distribuyen por igual sobre la matriz polimérica), en la mayoría de los anillos vaginales descritos en la bibliografía, los diferentes fármacos (A) y (B) se localizan en diferentes segmentos (matriz), que se conectan para formar el dispositivo de administración del fármaco.

- 25 Si dos fármacos diferentes están contenidos en segmentos matriciales diferentes, los segmentos matriciales pueden ensamblarse en secuencias diferentes, por ejemplo, en un orden AB simple.

- 30 Además de un diseño simple A/B, también son posibles diseños más complejos, como una secuencia A/B/A o B/A/B. En este diseño el fármaco B respectivamente A está rodeado por dos segmentos que contienen A (B).

- 35 Si el dispositivo de administración de fármacos de acción prolongada es un anillo intravaginal, normalmente se añaden segmentos inactivos al dispositivo. Los segmentos inactivos (posteriormente denominados también "segmento inerte" o "segmento espaciador") suelen estar hechos del mismo material de matriz polimérica, pero no contienen fármaco. Uno de los propósitos del segmento inactivo es conseguir un tamaño de anillo suficiente, necesario para anclar el anillo AIV de forma fiable en la vagina de la usuaria.

- 40 Como se describe más adelante con más detalle, podría ser otro propósito del segmento inerte, proporcionar una separación espacial entre los segmentos que contienen el fármaco, para crear una barrera entre los segmentos que contienen el fármaco. El segmento inactivo se fabrica preferentemente con el mismo material que los segmentos contiguos que contienen el fármaco.

- 45 En los sistemas AIV sin membrana, otra finalidad de los segmentos inactivos podría ser ajustar la dosis liberada, ya que ésta depende de la superficie del segmento respectivo. Por el contrario, en los sistemas que contienen membranas, además de la superficie (de la membrana), la liberación también puede verse influida por las propiedades físico-químicas de la membrana.

- 50 Huelga decir que la adición de un segmento inactivo, amplía el número de variaciones con respecto al orden de los segmentos, por ejemplo, en un AIV el orden de los segmentos podría ser (1) segmento inactivo, (2) seguido del segmento A', (3) seguido del segmento B', (4) seguido del segmento A' conectado al segmento inactivo (1).

- 55 Otra secuencia podría ser (1) inactivo / (2) fármaco A / (3) inactivo / (4) fármaco B / conectado al segmento inactivo (1). En principio, son posibles muchas otras disposiciones, por lo que las secuencias a.m. sólo sirven para ilustrar posibles estructuras.

### **Descripción de la invención**

- 60 Se ha comprobado que la secuencia de los segmentos influye sorprendentemente en la liberación del fármaco, sobre todo en la fase inicial tras la inserción del dispositivo de liberación del fármaco de acción prolongada.

- 65 Así, el problema de la invención (reducción de la ráfaga inicial) se resuelve disponiendo los distintos segmentos en una secuencia/orden específicos.

- Se ha descubierto que la liberación del fármaco de un dispositivo de administración de fármacos de acción prolongada en la fase inicial tras la inserción se mejora en términos de una menor liberación inicial, cuando el

compuesto (B) con la mejor solubilidad en el polímero de matriz respectivo se coloca entre dos segmentos que contienen fármaco (A) que es menos soluble en el polímero de matriz en comparación con el compuesto (B).

5 Se obtienen resultados aún mejores en términos de "explosión inicial", si el segmento que contiene el fármaco (B) con una mejor solubilidad en el material de la matriz polimérica (encapsulado entre los dos segmentos que contienen el fármaco menos soluble (A), contiene el fármaco menos soluble (A) además del fármaco (B), por lo que la proporción entre el fármaco de solubilidad inferior (A) y el fármaco de mejor solubilidad (B) en el segmento (AB') que contiene ambos fármacos está en el rango de 5/95 a 30/70.

10 Con respecto a los anillos intravaginales, es necesario añadir un segmento inactivo, que no contiene fármaco y que suele estar fabricado con el mismo material polimérico que los segmentos circundantes que contienen fármaco (A), (B) o (AB). Este segmento inactivo está situado entre los dos segmentos A' y conecta los dos segmentos A' para formar un anillo. El segmento inactivo provoca una separación espacial de los dos segmentos centrales que contienen fármaco (A). Sin este segmento central inactivo, debido a la forma de anillo, una secuencia A/B/A resultaría prácticamente en una secuencia A/B.

15 La secuencia anterior relativa a los anillos intravaginales, se aplica básicamente también a los insertos que se implantan por vía subcutánea, respectivamente a los dispositivos intrauterinos, si estos dispositivos contienen dos medicamentos diferentes. Aunque en teoría es posible, los segmentos inertes no son necesarios en el caso de un dispositivo intrauterino (DIU) o implante, ya que el segmento inerte no añadiría un beneficio adicional al dispositivo.

20 La fabricación y el montaje de los segmentos anulares pueden realizarse de acuerdo con técnicas estándar descritas en la técnica, por ejemplo en los documentos EP 652738, US 3,920,805, US 4,888,074, US 4,215,691 o WO2010/058070. Sin embargo, para obtener un AIV con un estallido inicial reducido, huelga decir que hay que tener en cuenta el correcto ensamblaje de los diferentes segmentos, de acuerdo con la enseñanza de la presente invención, al utilizar los procedimientos de fabricación descritos en la bibliografía.

25 Los dispositivos de suministro de acción prolongada con estallido inicial reducido de acuerdo con la invención se fabrican por medio de un proceso de dos etapas. En la primera etapa (i) se preparan segmentos de núcleo individuales en la longitud requerida de un material de matriz polimérica, que contiene el fármaco activo (A), o el fármaco activo (B) respectivamente una mezcla de fármaco (A) y (B). En la etapa (ii) los segmentos cebados A', B' o AB' se ensamblan en el orden A/B/A o A/AB/A, en el que el fármaco (B) es mejor soluble en la matriz polimérica seleccionada que el fármaco (A).

30 Si el sistema de administración de fármacos de acción prolongada es un AIV, se añade un segmento inactivo que no contiene fármaco a la etapa de ensamblaje (ii) y el "extremo abierto" del segmento inactivo se combina con el "extremo abierto" del segmento que contiene fármaco (A) para formar un anillo con la secuencia A/B/A/inactivo o A/AB/A/inactivo. En los ejemplos se describe el diseño y la fabricación de un AIV ejemplar.

35 La invención se refiere además a un procedimiento para alterar la característica de liberación de un sistema de administración de fármacos de acción prolongada que contiene dos fármacos activos.

40 El procedimiento comprende preparar el dispositivo de administración de fármacos por medio de un proceso que comprende las etapas de:

45 (i) fabricación de segmentos centrales individuales de un material de matriz polimérica, en los que los segmentos centrales individuales contienen el fármaco activo (A), el fármaco activo (B) o una mezcla de fármacos (A) y (B) para preparar un dispositivo de administración de fármacos con liberación inicial reducida y

50 (ii) ensamblar los segmentos básicos individuales en el orden A/B/A o A/AB/A,

en el que el fármaco B es más soluble en la matriz polimérica seleccionada que el fármaco A.

55 Si el dispositivo de administración del fármaco es un anillo intravaginal, se añade a este procedimiento un segmento inactivo que no contiene fármaco y que conecta los dos segmentos A' para formar un AIV con la secuencia A/B/A/inactivo o A/AB/A/inactivo.

60 En el contexto de la presente invención puede utilizarse una gran variedad de fármacos. Por lo tanto, los productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades femeninas y los agentes activos anticonceptivos son elegibles, por lo que las progestinas y los estrógenos se prefieren en la anticoncepción y los inhibidores de la aromatasa y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se prefieren en la terapia.

65 Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de un dispositivo de administración de fármacos de acción prolongada que contiene dos fármacos diferentes con una tasa de liberación inicial mejorada en anticoncepción y terapia.

Como progestágenos, acetato de clormadinona (ACM), norgestimato (NGM), norelgestromina (NGMN), noretisterona (NET) / acetato de noretisterona (ANET), etonogestrel (3-ceto-desogestrel), acetato de nomegestrol (NOMAc), demegestona, promegestona, drospirona (DRSP), acetato de medroxiprogesterona (AMP), acetato de ciproterona (ACP), trimegestona (TMG), levonorgestrel (LNG), norgestrel (NG), desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) o dienogest (DNG), de los cuales se prefieren el levonorgestrel (LNG), el desogestrel (DSG), el gestodeno (GSD) y el dienogest (DNG). Se prefiere especialmente el levonorgestrel.

Como estrógenos son posibles los estrógenos naturales y sintéticos, especialmente el estradiol o sus ésteres, por ejemplo el valerato de estradiol o también los estrógenos conjugados (EECs = estrógenos equinos conjugados). Se prefieren especialmente el etinilestradiol y el estrógeno o sus ésteres, tales como el valerato o el benzoato de estradiol.

Como inhibidor de la aromatasa inhibidores selectivos de la aromatasa tal como anastrozol (Arimidex®), exemestano (Aromasin®), fadrozol (Afema®), formestano (Lentaron®), letrozol (Femara®), pentrozol, vorozol (Rivizor®) y sales farmacéuticamente aceptables de inhibidores de la aromatasa, siendo preferente el anastrozol (IA).

Como AINE los inhibidores no selectivos de Cox, así como los inhibidores selectivos de Cox 2 son igualmente adecuados en el contexto de esta invención. Se prefieren el meloxicam, el piroxicam, el naproxeno, el celecoxib, el diclofenaco, el tenoxicam, la nimesulida, el lornoxicam y la indometacina, de la que se prefiere especialmente la indometacina.

Dependiendo del fármaco seleccionado, la concentración del fármaco en la matriz polimérica es del 5 al 40%, siendo preferente un intervalo del 10 al 30%.

Para establecer la secuencia correcta de los segmentos que contienen fármacos, en primer lugar es necesario determinar la solubilidad de los fármacos seleccionados (A) y (B) en el polímero matriz respectivo.

En este contexto, hay que señalar que la solubilidad del fármaco no sólo depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco seleccionado, sino también del polímero matriz seleccionado. Por regla general, los fármacos hidrófobos son más solubles en las matrices de silicona-elastómero que en las hidrófilas.

En principio también es posible en el contexto de esta invención utilizar diferente material de matriz polimérica (en dependencia del fármaco) para los diferentes segmentos. Sin embargo, es ventajoso que el material de la matriz del núcleo sea el mismo para todos los segmentos (incluido el segmento inactivo).

Sin embargo, en el contexto de la presente invención, la solubilidad específica del fármaco seleccionado en el polímero respectivo carece de importancia. Es bastante importante que haya una diferencia en la solubilidad entre el fármaco (A) y (B) y que el segmento con la sustancia de mejor solubilidad B esté siempre situado entre dos segmentos de la sustancia de solubilidad inferior A. Se prefiere en particular, si el segmento con el fármaco de mejor solubilidad B contiene además también el fármaco A en un rango de 5 a 30 % en peso (relativo al segmento que contiene la mezcla de fármacos A y B).

La solubilidad de los fármacos (IFA = ingrediente farmacéutico activo) en diferentes polímeros puede determinarse del siguiente modo:

#### **(a) Solubilidad del IFA en polisiloxanos**

El polisiloxano (copolímero de bloque de óxido de polietileno-polidimetilsiloxano, poli(3,3,3-trifluoropropilmetilsiloxano, o poli(dimetilsiloxano) utilizado para medir la solubilidad del IFA debe tener una viscosidad baja, ca. 1000 cSt (mm<sup>2</sup>/s).

Pesar 15-20 mg de IFA y añadir a un tubo de centrífuga que contenga 10 ml de polisiloxano, agitar en agitador magnético durante 3 días. Añadir IFA si es necesario. Separar el IFA no disuelto por medio de centrifugado. Tomar una alícuota de la solución clara o filtrar la alícuota con una jeringa. Se añaden 0,2 g de la solución a un matraz aforado de 5,0 ml, se llena con THF (tetrahidrofurano) y se mezcla bien. Dependiendo de la solubilidad del IFA, analice la solución de muestra por HPLC tal cual o diluida.

#### **(b) Solubilidad del IFA en el polímero termoplástico**

La solubilidad de los IFA en polímeros termoplásticos se mide de acuerdo con los procedimientos estándar descritos por A. Mahieu en Mol Pharm 2013, 10, 560-566, R. A. Bellantone et al en J Pharm Sci 2012, 101, 4549-4558, Y. Sun et al. en J Pharm Sci 2012, 99, 4023-4031 o P. Marsac et al. en Pharm Res 2006, 23, 2417-2426.

Los dispositivos de administración de fármacos de la presente invención suelen estar revestidos de una membrana a base de polímeros. La membrana se lleva hasta el segmento central de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo, hinchando la membrana en ciclohexano y eliminando el disolvente tras la inserción de los segmentos centrales. También se puede aplicar aire a presión o vacío para expandir la membrana antes de insertar los segmentos del núcleo. Los procedimientos correspondientes se describen, por ejemplo, en EP 065273881 B1.

El material de la membrana puede ser el mismo o diferente del material del segmento central, por lo que se prefiere en el contexto de esta invención, si los materiales son diferentes y la solubilidad del fármaco en la matriz (segmento central) es mayor que en la membrana. Diferente no significa necesariamente que el polímero de la membrana se seleccione de una clase de compuesto diferente, es más bien suficiente si el polímero seleccionado se modifica añadiendo, por ejemplo, grupos funcionales como 3,3,3-trifluoropropilmetilgrupos, a un elastómero de silicio cambiar la hidrofobicidad del material. La solubilidad de los fármacos en diversos polímeros puede determinarse como se ha descrito anteriormente.

Como matriz / material del segmento central son adecuados los polímeros termoplásticos tales como el EVA (etilvinilacetato) o las siliconas elastoméricas, tales como los polisiloxanos.

Tales materiales también pueden utilizarse como material de membrana en el contexto de la presente invención. Los polisiloxanos regulan la velocidad de permeación de los fármacos. Son fisiológicamente inertes, y un amplio grupo de sustancias terapéuticamente activas son capaces de penetrar las membranas de polisiloxano. Además, los siloxanos también tienen las propiedades de resistencia requeridas.

Los siloxanos poli(disustituídos) en los que los sustituyentes son grupos alquilo inferior, preferentemente grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o grupos fenilo, en los que dichos alquilo o fenilo pueden estar sustituidos o sin sustituir, se prefieren como segmentos del núcleo y material de membrana. Un polímero de este tipo muy utilizado y preferente es el poli(dimetilsiloxano) (PDMS). Otros polímeros preferentes son los polímeros a base de siloxano que comprenden grupos 3,3,3 trifluoropropilo unidos a los átomos de silicio de las unidades de siloxano (polisiloxanos modificados con flúor) o grupos poli(óxido de alquileño), en los que dichos grupos poli(óxido de alquileño) están presentes como injertos o bloques terminados en alcoxi unidos a las unidades de polisiloxano por enlaces silicio-carbono o una mezcla de estas formas. Los polisiloxanos y los polímeros de polisiloxano modificados se describen, por ejemplo, en los documentos EP 0652738 B1, WO 00/29464 y WO 00/00550. Entre los polímeros a base de siloxano que comprenden grupos poli(óxido de alquileño), se prefiere el copolímero de óxido de polietileno en bloque-polidimetilsiloxano (PEO-b-PDMS).

Los polisiloxanos sin sustituyentes son polímeros unipolares y, por tanto, los fármacos hidrófilos son poco solubles en dichos elastómeros de siloxano. Sin embargo, la solubilidad de los IFA hidrófilos puede mejorarse si el siloxano contiene grupos polares, como grupos de poli(óxido de alquileño). Así, los polímeros unipolares se utilizan para fármacos hidrófobos, mientras que los siloxanos polares se prefieren para fármacos hidrófilos.

Una realización preferente de la invención se relaciona con un anillo anticonceptivo a base de polisiloxano que contiene Levonorgestrel (LNG) y Etinilestradiol (EE), en el que en esta combinación de fármacos el EE es el fármaco con mayor solubilidad y, por tanto, el orden de los segmentos es (1) inactivo, (2) LNG, (3) EE, (4) LNG conectado al segmento de material inactivo (1) para formar un anillo.

Se prefiere especialmente que el segmento EE (3) contenga además Levonorgestrel. Aquí la relación entre LNG/EE/ en el segmento (3), que contiene la mezcla de fármacos, es de 5/95 a 30/70 p/p %.

Se desvela un AIV a base de elastómero de silicona que contiene Anastrozol y Levonorgestrel, en el que el segmento que contiene Levonorgestrel (B') está situado entre dos segmentos que contienen Anastrozol (A'), ya que en esta combinación el Anastrozol es el fármaco con menor solubilidad en un elastómero de silicona. Se prefiere especialmente que el segmento de Levonorgestrel contenga además Anastrozol, en cuyo caso la proporción entre Anastrozol y LNG en el segmento que contiene la mezcla de fármacos es de 5/95 a 40/60 p/p %.

El AIV puede utilizarse de forma continuada desde aproximadamente un mes hasta un año, preferiblemente de uno a seis meses. El uso continuo incluye que el AIV pueda extraerse de forma intermitente durante 1 a 4 horas para, por ejemplo, la limpieza o durante el coito. Alternativamente, de acuerdo con la invención, el AIV puede utilizarse de tal forma que imite el ciclo natural de la mujer (por ejemplo, durante 21, 22, 23 o 24 días o hasta un mes), retirarse posteriormente para iniciar el sangrado y volver a introducirse al cabo de 7, 6, 5, 4 o 3 días (los días de uso y los días de no uso deben sumar al menos 28 días). Alternativamente, se puede insertar un nuevo AIV no utilizado después de este tiempo.

La liberación de un fármaco desde el dispositivo de administración, en particular un AIV, se describe por medio de la velocidad de liberación. Por tasa de liberación se entiende la cantidad media de principio activo liberado del dispositivo en 24 horas que está disponible para su absorción por el tejido circundante.

La composición polimérica de los segmentos del núcleo y/o de la membrana, el espesor de la membrana y su superficie son los principales parámetros que influyen en la velocidad de liberación. La prueba de tasa de liberación *in vitro* se utiliza rutinariamente en la técnica para caracterizar los dispositivos de administración que contienen hormonas, tales como los AIV. En este ensayo, la velocidad de liberación se determina analizando la cantidad liberada de un fármaco *in vitro* a 37°C, por ejemplo, en una solución acuosa de ciclodextrina en un baño de agua con agitación durante el tiempo previsto de uso del dispositivo *in vivo*. La tasa de liberación *in vitro* en cada punto temporal de muestreo se calcula como cantidad liberada (µg) por día (24h) [µg/día o µg/d]. Los términos dosis y tasa de liberación se utilizan como sinónimos en esta solicitud de patente.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención.

El ejemplo 1 a) se relaciona con un anillo con una secuencia de segmentos LNG/EE/LNG/inactivo. El material inactivo o inerte en este ejemplo es el elastómero PDMS. A efectos comparativos, se ha preparado un anillo vaginal con la secuencia Inactivo/EE/inactivo/LNG (ejemplo 1 b). Las respectivas estructuras anulares se muestran en la Figura 1 (LNG/EE/LNG/PDMS izquierda; PDMS/EE/PDMS/LNG derecha).

En la tabla 1 del ejemplo 1 se indican las dimensiones de los distintos segmentos. La tabla 2 se relaciona con los índices de liberación de EE medidos para los diferentes conjuntos, GNL/EE/GNL/inactivo de acuerdo con la invención e inactivo/EE/inactivo/GNL de acuerdo con el estado de la técnica. Las tasas de liberación se han medido como se ha descrito anteriormente en un ensayo *in vitro* a 37°C en una solución acuosa de ciclodextrina.

Los índices de liberación de EE en función del tiempo (días) que figuran en la tabla 1 también se representan en un gráfico aritmético (véase la figura 2). El estallido inicial más elevado se observa en el conjunto de comparación elastómero(inactivo)/EE/elastómero(inactivo)/LNG después de un tiempo de almacenamiento de 2 meses a 25°C. Aquí, en la fase de explosión inicial, la liberación es superior a 55 µg el primer día (curva cruzada violeta). Las figuras también indican claramente la acumulación de EE en la membrana en función del tiempo de almacenamiento, ya que para un conjunto idéntico después de 0 meses de almacenamiento la liberación inicial es de 35 µg solamente (curva cuadrada roja).

Por el contrario, para un conjunto de acuerdo con la invención de elastómero LNG/EE/LNG (inactivo), la tasa de liberación en el primer día después de 0 meses de almacenamiento es de 27 µg solamente (curva del rombo azul) y sólo se observa un ligero aumento después de 2 meses de almacenamiento a 25°C. Se observó un valor de 35 µg en el primer día 1 (curva del triángulo verde).

El ejemplo 2 se relaciona con un conjunto LNG/EE más LNG/LNG/PDMS de acuerdo con la invención (segmento PDMS = segmento inactivo) que se compara con un conjunto LNG/EE/LNG/PDMS de acuerdo con una segunda realización de la invención. Esta comparación muestra que se puede conseguir una mejora adicional en términos de reducción del "busto inicial", si el segmento EE (B) contiene además GNL. La estructura del anillo se muestra en la figura 3. Las dimensiones de los segmentos figuran en la tabla 3. Las tasas de liberación se han medido como se ha descrito anteriormente y se indican en la Tabla 3. La liberación de EE a lo largo del tiempo se representa en la figura 4. Como puede observarse en los datos y en la Fig. 4, el "estallido inicial" se reduce aún más al añadir GNL al segmento que contiene EE. De este modo, la liberación de EE el primer día se reduce de ~ 45 µg (curva "diamante" azul) el día 1 a ~ 30µg el día 1 (curvas triángulo verde y cuadrado rojo respectivamente).

#### **Ejemplo 1:**

#### **Fabricación de anillos liberadores de EE y GNL**

##### **Núcleo**

Se prepararon tres composiciones de núcleo: un núcleo inerte, un núcleo con EE y un núcleo con GNL. Las matrices de los núcleos que contienen EE y GNL eran de elastómero de silicona (polidimetilsiloxano), y el núcleo inerte también era de elastómero de silicona (polidimetilsiloxano). El núcleo con EE se fabricó mezclando EE micronizado y elastómero de silicona en un mezclador. El contenido de EE de la mezcla era del 10% en peso. La mezcla se moldeó y se curó para obtener pequeños discos de unos 4,5 mm de diámetro exterior. El núcleo que contiene GNL se produjo mezclando GNL micronizado y elastómero de silicona en un mezclador. El contenido de GNL de la mezcla era del 50% en peso. El núcleo de GNL se extruyó en un tubo con un diámetro interior de unos 2,0 mm y un diámetro exterior de unos 4,5 mm. El núcleo de elastómero de silicona inerte también se extruyó para obtener un tubo elástico con un diámetro interior de aproximadamente 1,4 mm y un diámetro exterior de aproximadamente 4,5 mm.

##### **Membrana**

El tubo de membrana que controla la liberación del fármaco se fabricó por extrusión. La membrana era de elastómero de silicona (polidimetilsiloxano). El diámetro interior del tubo de membrana era de unos 4,3 mm y el exterior de unos 5,0 mm.



**Montaje del anillo****a) GNL/EE/GNL/PDMS**

El núcleo de GNL se cortó en dos trozos de 37 mm (posteriormente también denominados segmentos de núcleo). Para rellenar todo el anillo se utilizó un tubo de núcleo de PDMS en el núcleo del anillo como segmento inerte. El núcleo de elastómero PDMS inerte se cortó en 80 mm de longitud, de forma que se alcanzó una longitud total del núcleo de 157 mm. El tubo de membrana se cortó a una longitud de 165 mm y se hinchó en ciclohexano. El anillo se ensambló introduciendo los segmentos de núcleo en el tubo de membrana hinchado en el siguiente orden: primer segmento de núcleo de GNL, segmento de núcleo de elastómero, segundo segmento de núcleo de GNL y segmento de núcleo de EE. Se dio forma de anillo a los tubos solapándolos y pegándolos. Para cerrar la junta anular, se utilizó una pequeña cantidad de pegamento PDMS. Tras la evaporación de los disolventes, el tubo se contrajo y comprimió las piezas con fuerza.

**b) PDMS/EE/PDMS/LNG (Ejemplo de comparación)**

El núcleo de GNL se cortó en trozos de 74 mm (segmento de núcleo). Para rellenar todo el anillo se utilizó un tubo de núcleo de PDMS en el núcleo del anillo como segmento inerte. El núcleo de elastómero PDMS inerte se cortó en dos piezas de 40 mm, lo que dio lugar a una longitud total del núcleo de 157 mm (segmento del núcleo). El tubo de membrana se cortó a una longitud de 165 mm y se hinchó en ciclohexano. El anillo se montó introduciendo los segmentos de núcleo en el tubo de membrana hinchado en el siguiente orden: primer segmento de núcleo de elastómero, segmento de núcleo de GNL, segundo segmento de núcleo de elastómero y segmento de núcleo de EE. Se dio forma de anillo a los tubos solapándolos y pegándolos. Para cerrar la junta anular, se utilizó una pequeña cantidad de pegamento PDMS. Tras la evaporación de los disolventes, el tubo se contrajo y comprimió las piezas con fuerza. Las estructuras anulares se muestran en la Fig. 1, las dimensiones de los diferentes segmentos se indican en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Propiedades y materiales del AIV liberador de Etinilestradiol y Levonorgestrel. DI (diámetro interior del tubo de membrana); DE (diámetro exterior del tubo de membrana).

Componente de anillo	Material	Longitud (mm)	OD (mm)	ID (mm)
Tubo de membrana	Polidimetilsiloxano	165	5,0	4,3
Núcleo de GNL (tubería)	Polidimetilsiloxano	37+37* 74**	4,5	2,0
EE núcleo	Polidimetilsiloxano	3	4,5	-
Núcleo de elastómero (tubo)	Polidimetilsiloxano	80* 40+40**	4,5	1,4
* Estructura anular a) Figura 1 izquierda				
** Estructura anular b) Figura 1 derecha				

**Tabla 2.** Velocidad de liberación in vitro de etinilestradiol (EE) a partir de AIV con diferente estructura y almacenamiento.

Tiempo (días)	GNL/EE/GNL/inact. 0mes, (µg/d)	Elast./EE/inact./LNG 0mth, (µg/d)	GNL/EE/GNL/inact. 2meses 25°C, (µg/d)	inact./EE/incat./LNG 2mths 25°C, (µg/d)
1	27,3	34,9	34,5	55,4
4	26,6	34,1	27,8	36,6
7	23,5	27,7	25,5	33,1
14	20,1	22,7	23,0	28,7
21	16,1	18,5	20,8	24,7
28	14,0	16,4	19,2	N/A
35	12,6	15,0	17,3	N/A
42	11,9	14,2	15,6	N/A

Tiempo (días)	GNL/EE/GNL/inact. 0mes, (µg/d)	Elast./EE/inact./LNG 0mth, (µg/d)	GNL/EE/GNL/inact. 2meses 25°C, (µg/d)	inact./EE/incat./LNG 2mths 25°C, (µg/d)
49	10,6	12,6	14,1	N/A
0mth = sin tiempo de almacenamiento, liberación medida inmediatamente después de la fabricación				

**Ejemplo 2:****5 Fabricación de anillos liberadores de EE y GNL****Núcleo**

Se prepararon cuatro composiciones de núcleo: un núcleo inerte, un núcleo con EE, un núcleo con EE+GNL y un núcleo con GNL. Las matrices de los núcleos EE-, EE+LNG y LNG- estaban hechas de elastómero de silicona (polidimetilsiloxano), y el núcleo inerte también estaba hecho de elastómero de silicona (polidimetilsiloxano). El núcleo con EE se fabricó mezclando EE micronizado y elastómero de silicona en un mezclador. El contenido de EE de la mezcla era del 20% en peso. El núcleo que contiene EE+LNG se produjo mezclando EE micronizado, LNG micronizado y el elastómero de silicona en un mezclador. El contenido de EE de la mezcla era del 20% en peso y el de GNL del 10% en peso. Las mezclas EE+elastómero y EE+GNL+elastómero se moldearon y curaron para obtener pequeños discos con un diámetro exterior de unos 4,5 mm. El núcleo que contiene GNL se produjo mezclando GNL micronizado y elastómero de silicona en un mezclador. El contenido de GNL de la mezcla era del 50% en peso. El núcleo de GNL se extruyó en un tubo con un diámetro interior de unos 2,0 mm y un diámetro exterior de unos 4,5 mm. El núcleo de elastómero de silicona inerte también se extruyó para obtener un tubo elástico con un diámetro interior de aproximadamente 1,4 mm y un diámetro exterior de aproximadamente 4,5 mm.

**Membrana**

El tubo de membrana que controla la liberación del fármaco se fabricó por extrusión. La membrana era de elastómero de silicona (polidimetilsiloxano). El diámetro interior del tubo de membrana era de unos 4,3 mm y el exterior de unos 5,0 mm.

**Montaje del anillo**

El núcleo de GNL se cortó en dos trozos de 43-46 mm (segmento de núcleo). Para rellenar todo el anillo se utilizó un tubo de núcleo de PDMS en el núcleo del anillo como segmento inerte. El núcleo de elastómero PDMS inerte se cortó en 65-71 mm de longitud (segmento del núcleo), de forma que se alcanzó una longitud total del núcleo de 160 mm. El tubo de membrana se cortó a una longitud de 160 mm y se hinchó en ciclohexano. El anillo se montó introduciendo los segmentos del núcleo en el tubo de membrana hinchado en el siguiente orden: primer núcleo de GNL, núcleo de EE o núcleo de EE+GNL, segundo núcleo de GNL y segmento de núcleo de elastómero. Se dio forma de anillo al tubo pegándolo. Para cerrar la junta anular, se utilizó una pequeña cantidad de pegamento PDMS. Tras la evaporación de los disolventes, el tubo se contrajo y comprimió las piezas con fuerza.

**Tabla 3.** Propiedades y materiales del AIV liberador de Etinilestradiol y Levonorgestrel. DI (diámetro interior del tubo de membrana); DE (diámetro exterior del tubo de membrana).

Componente de anillo	Material	Longitud (mm)	OD (mm)	ID (mm)
Tubo de membrana	Polidimetilsiloxano (PDMS)	160	5,0	4,3
Núcleo de GNL (tubería)	Polidimetilsiloxano (PDMS)	43-46 + 43-46	4,5	2,0
EE básica o EE más GNL	Polidimetilsiloxano (PDMS)	3	4,5	-
Núcleo de elastómero (tubo)	Polidimetilsiloxano (PDMS)	65-71	4,5	1,4

**Tabla 4.** Velocidad de liberación in vitro de etinilestradiol a partir de AIV con o sin LNG en el núcleo EE

Tiempo (días)	EE-núcleo (µg/d)	Núcleo EE+GNL, lote 1 (µg/d)	Núcleo EE+GNL, lote 2 (µg/d)
1	45,5	28,9	32,0
4	31,1	24,9	26,5
7	25,8	23,2	25,3
11	24,1	22,1	24,1

Tiempo (días)	EE-núcleo (µg/d)	Núcleo EE+GNL, lote 1 (µg/d)	Núcleo EE+GNL, lote 2 (µg/d)
14	22,4	21,2	23,1
21	21,8	20,9	22,1
28	21,1	19,8	21,2
35	21,0	19,2	20,3
42	20,5	18,5	19,8
49	20,5	18,5	19,2
56	20,2	17,7	18,7
63	19,7	17,5	18,2
70	20,1	17,1	17,9
78	20,3	16,9	17,5
84	19,8	16,8	17,0

# REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para alterar las características de liberación de un implante o un DIU que contiene dos fármacos activos, el procedimiento comprende preparar el dispositivo de liberación del fármaco por medio de un proceso que comprende las etapas de:  
5 (i) fabricación de segmentos centrales individuales de un material de matriz polimérica, en los que los segmentos centrales individuales contienen el fármaco activo (A), el fármaco activo (B) o una mezcla de fármacos (A) y (B) para preparar un dispositivo de administración de fármacos con liberación inicial reducida y  
10 (ii) ensamblar los segmentos individuales del núcleo en el orden A/B/A o A/AB/A, en el que el fármaco B es más soluble en la matriz polimérica seleccionada que el fármaco A y  
(iii) revestimiento de los segmentos centrales con una membrana a base de silicona,  
en la que el fármaco (A) es Levonorgestrel (LNG) y el fármaco (B) es Etinilestradiol (EE).
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado en que** el segmento central encerrado por  
15 dos segmentos centrales que contienen Levonorgestrel (LNG), contiene una mezcla de fármacos LNG/EE.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la proporción entre Levonorgestrel (LNG) y Etinilestradiol (EE) en el segmento LNG/EE está comprendida entre 5/95 p/p % y 30/70 p/p %.
- 20 4. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado en que** los segmentos del núcleo están hechos de un material elastómero de silicio.
5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado en que** la membrana a base de silicio consiste en PDMS, polisiloxanos modificados con flúor o polisiloxanos modificados con poli(óxido de alquileo), en los que dichos grupos de poli(óxido de alquileo) están presentes como injertos o  
25 bloques terminados en alcoxi unidos a las unidades de polisiloxano por enlaces silicio-carbono o una mezcla de estas formas.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado en que** la membrana a base de silicio es copolímero de óxido de polietileno en bloque-polidimetilsiloxano (PEO-b-PDMS).  
30

Figura 1

Estructuras del anillo

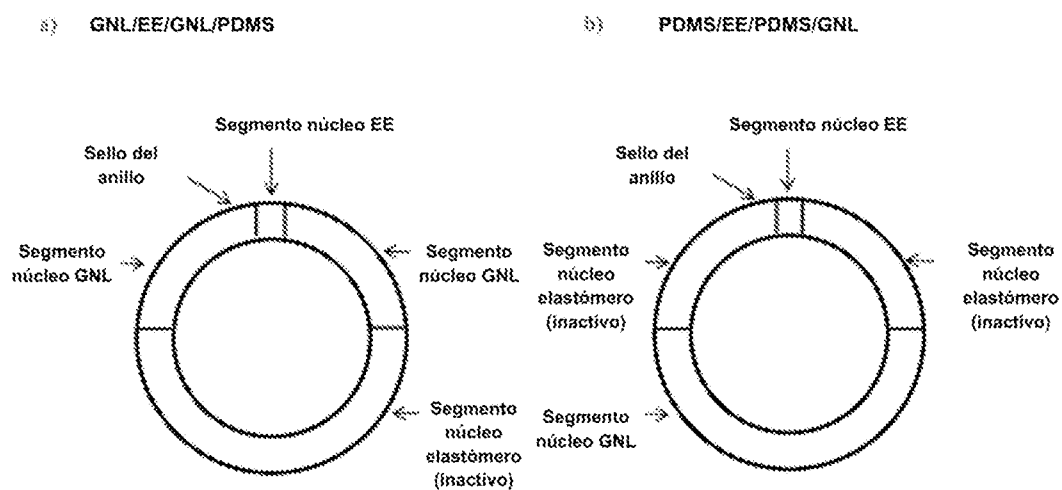
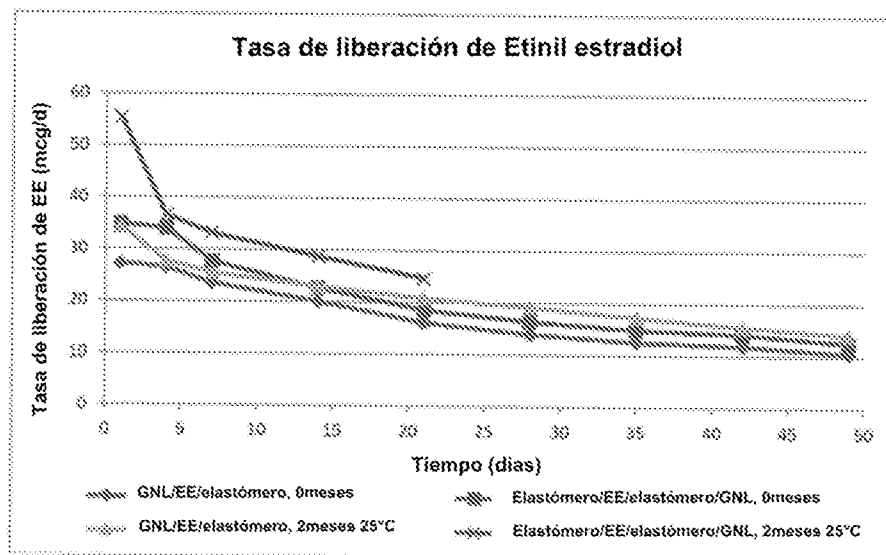


Figura 2



Tasa de liberación de Etinilestradiol [ $\mu\text{g}/\text{día}$ ] en dependencia del tiempo [días] y la temperatura y el tiempo de almacenamiento [0 meses frente a 2 meses]

Conjunto núcleo GNL/núcleo EE/núcleo GNL (curvas de diamante azul y triángulo verde) en comparación con conjunto núcleo Elastómero-(inactivo)/núcleo EE/núcleo Elastómero-(inactivo) (curvas de cuadrados rojos y cruz violeta)

Figura 3

Estructura del anillo

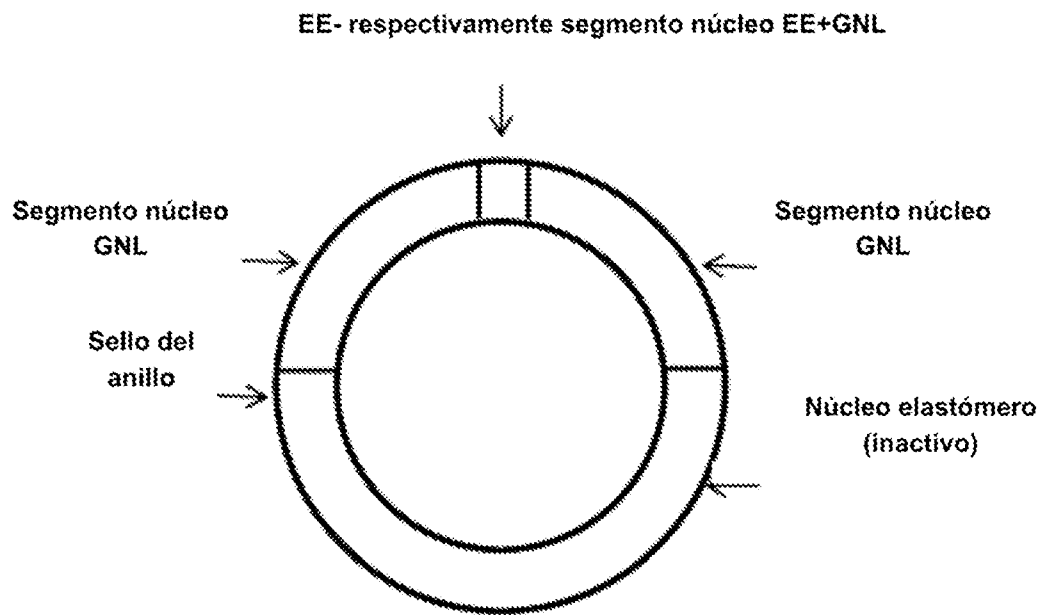
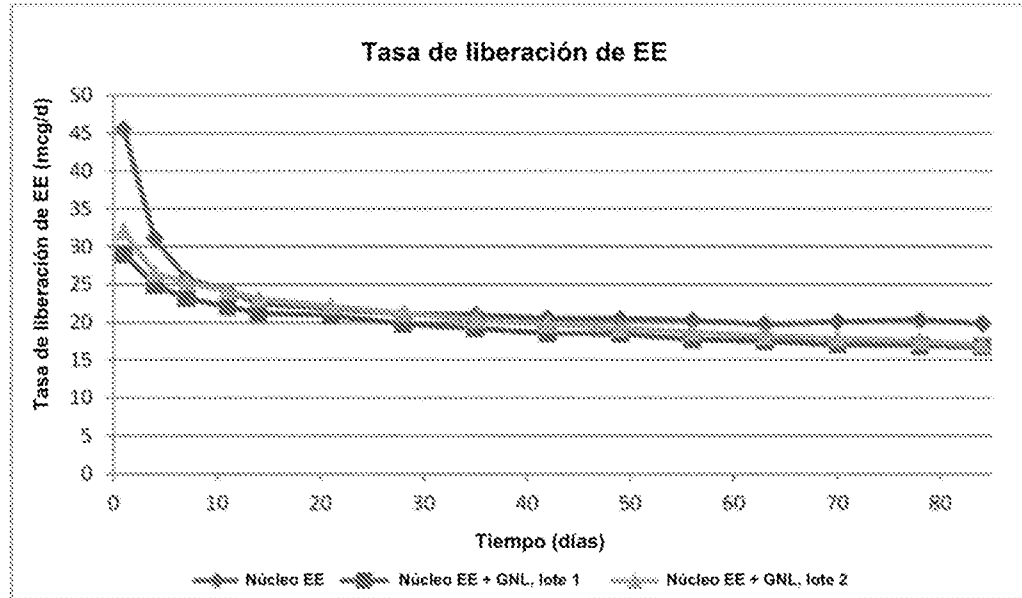


Figura 4



**Tasa de liberación de un anillo intravaginal con un segmento núcleo GNL/EE + conjunto  
segmento núcleo GNL/segmento núcleo GNL**