

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 998**

51 Int. Cl.:

A61K 31/216 (2006.01) **A61P 13/10** (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2016 PCT/EP2016/051835**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016 WO16120402**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2016 E 16701812 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2024 EP 3250183**

54 Título: **Dispositivo de administración vaginal de fármacos**

30 Prioridad:

30.01.2015 EP 15153322

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

08.11.2024

73 Titular/es:

**LIGALLI B.V. (100.0%)
Koninginnegracht 33
2514 AC Den Haag, NL**

72 Inventor/es:

**DE LAAT, WILHELMUS NICOLAAS GERARDUS
MARIA y
VAN DER VAART, CARL HUIBERT**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones:

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

ES 2 985 998 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 vaginal de fármacos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un dispositivo de administración vaginal de fármacos para su uso en el tratamiento de afecciones médicas en mujeres. El dispositivo permite la “medicina personalizada” o “individualizada”.

10 **Antecedentes de la invención**

Los sistemas de anillos vaginales se utilizan generalmente para la anticoncepción y la terapia de reemplazo hormonal. En la técnica anterior se conocen diferentes sistemas de anillos para estas aplicaciones.

15 **Resumen de la invención**

Según la invención, ahora se ha descubierto que otros fármacos además de los hormonales también pueden administrarse y absorberse a través de la vagina. La administración por vía vaginal es particularmente útil para compuestos que tienen una biodisponibilidad oral relativamente baja o insignificante, por ejemplo, debido a una absorción insuficiente, a la degradación en el tracto gastrointestinal (GI) (por ejemplo, péptidos y proteínas) u otros factores, para compuestos con efectos secundarios GI no deseados, para compuestos con un intervalo terapéutico estrecho, para compuestos con una semivida corta ($t_{1/2}$) que requieren una dosificación frecuente o alta, para compuestos que requieren un calendario temporal y/o de dosificación complejo para una eficacia adecuada, etc. Dichos compuestos pueden ser compuestos de dispensación sin receta (OTC) y medicamentos recetados.

25 La administración vaginal de oxibutinina se describe en el documento WO01/70154, que se refiere a un elastómero de trifluoropropilmetil/dimetilsiloxano, que libera oxibutinina en la región cervical de una mujer para tratar la incontinencia urinaria. Este anillo conduce a la liberación continua de oxibutinina durante un período de tiempo. Dado que la oxibutinina se difunde fuera de la matriz elastomérica, la liberación no puede interrumpirse ni adaptarse. La dosificación continua de oxibutinina conducirá a una regulación positiva del receptor acoplado a G, disminuyendo así la eficacia.

35 Por lo tanto, la invención se refiere a un dispositivo de administración vaginal de fármacos configurado para su colocación dentro de la vagina, que comprende un alojamiento, al menos un depósito que comprende un medicamento anticolinérgico, en particular oxibutinina, medios de dispensación y medios para la liberación controlada del compuesto anticolinérgico del depósito a la vagina, en donde el dispositivo es un anillo que comprende un primer elemento rígido, un segundo elemento rígido, un primer elemento flexible y una parte flexible, en donde el primer elemento flexible está hecho de un material elástico y comprende una cavidad para permitir que los elementos rígidos primero y segundo se muevan uno hacia el otro cuando el dispositivo se comprime haciéndolo pasar del estado extendido al estado plegado, y en donde la liberación controlada es programable según un patrón de liberación definido.

40 En otra realización, el dispositivo de la invención comprende además medios para recopilar datos de diagnóstico de una persona que lleva el dispositivo en su vagina.

45 En esta realización, los medios para la liberación del fármaco y el diagnóstico se combinan en el anillo. La liberación del compuesto del anillo se controla preferiblemente en respuesta a los datos de diagnóstico del usuario del anillo recopilados por medios de medición que están preferiblemente ubicados en el anillo, o conectados a este. Para ello, el dispositivo comprende además medios para recopilar datos de una persona que lleva el dispositivo en su vagina. Los medios para la liberación controlada del compuesto desde el depósito se configuran entonces, ya sea mediante un dispositivo portátil o un dispositivo móvil o de forma independiente/interactiva mediante el propio anillo, para que actúen en respuesta a los datos fisiológicos de una persona que lleva el dispositivo en la vagina.

55 Los medios para la liberación controlada del compuesto desde el depósito en el dispositivo vaginal de la invención también pueden programarse previamente con un patrón de liberación definido. El patrón de liberación definido comprende, por ejemplo, la liberación pulsátil, la liberación con picos, la liberación sincronizada, la liberación intermitente o combinaciones de las mismas o cualquier otro patrón de liberación deseado. En otra realización, la liberación del medicamento puede ser “según lo requerido”. Esto significa, por ejemplo, que la paciente puede añadir cantidades de medicamento en función de sus dolencias médicas o en respuesta a los resultados de su sensor de diagnóstico. Esta posibilidad “según lo requerido” se puede combinar con cualquiera de los patrones de liberación antes mencionados.

60 Los medios para recopilar datos fisiológicos de una persona que porta el dispositivo en su vagina pueden comprender, entre otros, medios para medir la temperatura, los niveles de glucosa en el trasudado de la mucosa vaginal, las propiedades fisicoquímicas del moco cervical (como viscosidad, cantidad de claridad y humedad), medios para monitorizar los niveles hormonales, -ya sea en el moco cervical o en el trasudado de la mucosa vaginal-, en particular de las hormonas FSH, LH, 17- β -estradiol y progesterona o combinaciones de las mismas, medios para analizar

proteínas o ácidos nucleicos, tales como ADN, medios para detectar moléculas, en particular moléculas de señalización, tales como citoquinas, medios para monitorizar el(un) ciclo ovulatorio, medios para medir el ácido hialurónico, o combinaciones de los mismos.

- 5 En una realización, la invención se refiere al dispositivo vaginal, que está cargado con el medicamento anticolinérgico, en particular oxibutinina. El medicamento se considera entonces una parte integral del dispositivo.

10 La administración mediante un dispositivo vaginal según la invención es adecuada en particular para compuestos que tienen una biodisponibilidad oral relativamente baja o insignificante, efectos secundarios no deseados en el tracto gastrointestinal, un intervalo terapéutico estrecho y/o una eficacia que depende de un calendario de administración temporal complejo o de una semivida corta. Dichos compuestos son anticolinérgicos (por ejemplo, oxibutinina, solifenacina). Los compuestos que se liberan por vía vaginal y están cerca del órgano objetivo (como la vagina, la vejiga, el útero y los ovarios) ejercerán un efecto “local” por simple difusión y, por lo tanto, se pueden obtener concentraciones más altas, incluso con una dosis más baja. El enfoque de administración de la presente invención es, por lo tanto, particularmente adecuado para dichos compuestos.

15 La presente invención es particularmente útil para la oxibutinina. Además de la oxibutinina, pueden administrarse mediante un anillo vaginal sus análogos, homólogos o agonistas de la misma o compuestos anticolinérgicos relacionados que tienen el mismo efecto farmacéutico.

20 Descripción detallada

25 Por lo tanto, la invención se refiere a un nuevo medio de administración de determinados medicamentos anticolinérgicos, en particular oxibutinina, mediante un dispositivo que se coloca en la vagina y desde el que se libera el compuesto de manera controlada. El dispositivo comprende un alojamiento en el que se encuentran los diversos componentes necesarios para la función deseada. El alojamiento puede ser al mismo tiempo el vehículo que se coloca en la vagina. El dispositivo puede tener diversas funciones, pero en cualquier caso comprenderá un depósito para el medicamento anticolinérgico, en particular oxibutinina, y medios para dispensar el medicamento en la vagina y medios para hacerlo de manera controlada. Las funciones adicionales comprenden, por ejemplo, medios que miden determinados parámetros en la vagina, tales como la temperatura, la glucosa, los niveles de medicación, los niveles hormonales, los parámetros fisicoquímicos del moco cervical, etc.

35 El dispositivo puede ser un anillo o cualquier otra forma que pueda insertarse cómodamente y transportarse en la vagina. Por lo tanto, el dispositivo puede tener diferentes formas y funciones, además de servir como un vehículo que asegura una presencia continua dentro de la vagina. El dispositivo puede ser, por ejemplo, un anillo que tiene una parte flexible y una parte rígida, preferiblemente en la parte superior del anillo. El dispositivo está configurado de tal manera que la parte rígida más gruesa se puede comprimir y se insertará primero. El anillo se desplegará después de la inserción, con la parte rígida asentándose suavemente en la parte más profunda de la vagina (fórnix posterior) y las partes externas del anillo en contacto flexible con la pared vaginal para evitar la expulsión y mejorar la absorción.

40 En una realización, el anillo comprende un elemento de posicionamiento configurado para su colocación dentro de la vagina y un dispositivo que comprende uno o más componentes seleccionados entre depósitos de fármaco, medios de diagnóstico y también medios para dispensar el fármaco desde un depósito a la vagina, en donde, según la invención, el depósito de fármaco está cargado con un medicamento anticolinérgico, en particular oxibutinina. El medicamento se formula preferiblemente de manera que sea suficientemente estable durante el almacenamiento y el período en que el anillo esté en su lugar y se puede formular con un potenciador de la absorción, cuando sea necesario.

45 Una característica importante de la invención es que la liberación del medicamento anticolinérgico, en particular la oxibutinina, desde el dispositivo puede controlarse, incluso durante la presencia del dispositivo en la vagina, es decir, de forma remota. Para lograr esto, el anillo vaginal de la invención tiene un equipo electrónico para programar cualquier programa de liberación del medicamento. Esto permite la “medicina personalizada” o “individualizada”. Las pautas como cíclicas, diarias, nocturnas, horarias, o pulsada/con picos, según lo requerido, etc. se pueden programar de forma que se adapten a las necesidades del usuario.

50 El cronograma puede programarse previamente y/o ajustarse de forma remota, según los deseos del usuario o del paciente, un médico o un enfermero en función de los resultados de las pruebas de diagnóstico transmitidas al mundo exterior por el dispositivo, o mediante una adaptación directa del patrón de liberación por parte del propio dispositivo en función de las mediciones de diagnóstico realizadas por el dispositivo. El dispositivo se programa entonces adecuadamente de manera que un resultado particular de una medición conduzca automáticamente a una adaptación correspondiente del patrón de liberación del compuesto. Para lograr esto, el dispositivo comprende medios de medición, tales como sensores, sondas, etc. Los sensores adecuados son sensores de temperatura, sensores de pH, sensores de glucosa o sensores que pueden medir las propiedades físico-químicas del moco cervical (viscosidad, cantidad, humedad, claridad) o biosensores para medir compuestos biológicos tales como la medicación. Además, la información se almacena en el dispositivo o se puede enviar al dispositivo para que le indique cómo adaptar la liberación en respuesta a un parámetro medido.

55

La invención se usa preferiblemente con la realización descrita en el documento EP3153137A1. En otra realización, el anillo puede tener forma de anillo, en donde la sección transversal del anillo es variable a lo largo de la circunferencia del anillo. En una realización, el anillo se puede usar en combinación con la tecnología Intellicap™, tal como se describe en el documento WO2011/039680. El Intellicap™ se puede usar adecuadamente para albergar las funciones de liberación, control y diagnóstico del dispositivo vaginal.

El dispositivo vaginal de la invención contiene un depósito o un cartucho que puede llenarse con medicamentos anticolinérgicos que se absorben por vía vaginal a niveles biológicamente activos, ya sea en presencia o ausencia de un potenciador de la absorción, o administrarse para la administración vaginal de fármacos tópicos mediante liberación programable (ya sea programada previamente o por control remoto).

La administración sistémica de fármacos a través de la vagina tiene muchas ventajas generales en comparación con la administración oral, tales como la ausencia de náuseas, la ausencia de irritación del tracto gastrointestinal, la eliminación del metabolismo hepático de primer paso de los fármacos y la prevención de la degradación enzimática de los fármacos en el tracto gastrointestinal. En comparación con la administración parenteral, el anillo es menos invasivo. Es un sistema excelente para la medicación a largo plazo y tiene las ventajas de una alta biodisponibilidad, lo que permite reducir las dosis de los fármacos que actualmente se administran por vía oral, una alta biodisponibilidad, lo que evita la administración parenteral como inyección, infusión o administración subcutánea, y tiene la ventaja añadida de la autonomía al permitir la autoadministración y el autocontrol de la inserción y la extracción, lo que resulta en una gran comodidad y un alto cumplimiento. Evidentemente, el usuario sigue siendo de carácter ambulatorio y externo.

La presente invención ofrece ventajas únicas en el tratamiento de problemas de la vejiga y/o situaciones que requieren programas de administración de fármacos más frecuentes y/o inoportunos y/o complejos en comparación con dosis orales individuales separadas o inyecciones individuales separadas.

La presente invención ofrece, en particular, una excelente regulación de la medicación para enfermedades que requieren niveles séricos estables del fármaco para un control adecuado de la enfermedad, ya que la liberación del dispositivo puede adaptarse a las necesidades del usuario en un momento determinado.

La presente invención también permite la administración pulsátil de compuestos.

La presente invención también muestra ventajas específicas para el tratamiento de enfermedades que requieren una alta tasa de cumplimiento en la ingesta de fármacos. Una vez insertado y activado, el anillo tendrá una tasa de cumplimiento del 100 % durante el tiempo que permanezca en la vagina, que puede ser de 1-4 semanas.

La presente invención es perfectamente adecuada para la administración de fármacos a horas inoportunas (tal como durante la noche), para la administración pulsada de fármacos, tal como el tratamiento del SVH.

También se pueden combinar diversos regímenes de administración de fármacos. El dispositivo puede contener, por ejemplo, múltiples depósitos para diferentes medicamentos. Otro ejemplo de administración combinada es la administración pulsada de fármacos según lo requerido o previamente programada, además de un nivel de referencia constante o en constante disminución, por ejemplo, el SVH.

La presente invención también permite la administración de fármacos cerca de los órganos anatómicamente adyacentes, como el útero, la vagina y la vejiga. Un ejemplo es un dispositivo vaginal, tal como un anillo, con medicación para el SVH.

El dispositivo de la invención se usa en particular para tratar el síndrome de vejiga hiperactiva (SVH) o la incontinencia imperiosa con oxibutinina u otro compuesto anticolinérgico. Los anticolinérgicos orales tienen una t_{1/2} corta y un fuerte efecto de primer paso. Deben administrarse con frecuencia y/o en dosis altas y el metabolito principal de la oxibutinina, la N-desetiloxibutinina (DEO), provoca fuertes efectos secundarios, especialmente sequedad de boca, tras la administración oral. Cuando la oxibutinina (u otro compuesto similar) se administra mediante un dispositivo de administración vaginal de fármacos según la invención, la ventana terapéutica de la oxibutinina se amplía al mejorar la relación eficacia/efectos secundarios, al reducir los efectos secundarios al evitar el efecto de primer paso y, por lo tanto, al reducir el nivel de metabolitos, al mejorar la eficacia al permitir el uso de una dosis más alta, al beneficiarse del efecto de difusión "local" cerca de la vejiga y al beneficiarse de la posibilidad de programar el dispositivo para la administración pulsátil del anticolinérgico, en particular oxibutinina. La dosificación continua de antagonistas conducirá a una regulación positiva del receptor acoplado a G, disminuyendo así la eficacia. La regulación positiva se evitará mediante la administración pulsátil.

Según la invención, la oxibutinina se usa para el tratamiento de problemas urinarios y de vejiga, en particular la incontinencia imperiosa, en donde la oxibutinina se administra a una persona que necesita tratamiento a través de la vagina, en particular por medio de un dispositivo vaginal, más en particular el dispositivo vaginal tal como se describe en el presente documento. Cuando la oxibutinina se usa para la preparación de un medicamento para el tratamiento de problemas urinarios y de vejiga, en particular la incontinencia imperiosa, el medicamento se formula como un

5 dispositivo vaginal que comprende oxibutinina o un compuesto relacionado. Un método para el tratamiento de problemas urinarios y de vejiga, en particular la incontinencia imperiosa, comprende la administración de oxibutinina o un compuesto relacionado a una persona que necesita tratamiento a través de la vagina, en particular por medio de un dispositivo vaginal, más en particular el dispositivo vaginal tal como se describe en el presente documento. En particular, la oxibutinina o el compuesto relacionado se libera del dispositivo siguiendo un patrón de liberación pulsátil.

10 La oxibutinina, o cualquier otro anticolinérgico, como la solfenacina, está adecuadamente en forma de un líquido que es capaz de dispensar el fármaco desde el sistema de administración de fármacos vaginal a la cavidad vaginal. Para ello, el ingrediente activo (oxibutinina) debe estar localmente en solución o debe poder disolverse cuando se administra en forma de suspensión. Para facilitar la liberación del dispositivo al penetrar en la membrana, se pueden realizar ajustes en el pH o se puede añadir un agente solubilizante, tal como un derivado de ciclodextrina. En una realización, el líquido que contiene oxibutinina contiene base de oxibutinina, sal de ácido clorhídrico o cualquier otra sal, cristal, cocrystal o complejo biocompatible o mezclas de los mismos, tales como sulfato, fosfato o complejos con ciclodextrina, por ejemplo hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

15 El líquido que contiene oxibutinina puede ser una solución verdadera, una solución coloidal, una emulsión, una microemulsión, una nanoemulsión, una suspensión, una microsuspensión o una nanosuspensión. El líquido que contiene oxibutinina puede ser un líquido newtoniano o no newtoniano de viscosidad baja a media/alta. Las características del dispositivo determinan la viscosidad máxima que aún se puede bombear desde el sistema de administración de fármacos por vía vaginal.

20 El líquido que contiene oxibutinina comprende adecuadamente disolventes biocompatibles acuosos o no acuosos o mezclas de los mismos. Comprende adecuadamente una alta concentración de sustancia activa que permite una absorción óptima del fármaco desde la cavidad vaginal, por ejemplo, más de 80 mg/ml.

25 El líquido que contiene oxibutinina se formula de manera que no se produzca precipitación del fármaco en el entorno vaginal. Esto puede evitarse, por ejemplo, ajustando el pH y/o añadiendo una pequeña cantidad de polietilenglicol o propilenglicol.

30 El líquido que contiene oxibutinina es preferiblemente estable durante al menos 12 meses en condiciones de almacenamiento de productos farmacológicos y al menos estable durante 1 mes a temperatura corporal.

35 En el contexto de la oxibutinina, el dispositivo puede incluir la función de medir las señales de electromiografía (EMG) de la vejiga. Estas señales pueden predecir las contracciones tempranas de la vejiga y, posteriormente, el dispositivo puede liberar oxibutinina “según lo requerido”.

40 Además de lo anterior, el dispositivo se puede usar para la administración tópica de fármacos. La administración tópica de fármacos a través de un dispositivo vaginal tiene muchas ventajas generales, en particular la reducción de los efectos secundarios derivados de la reducción o eliminación de la exposición sistémica y la reducción de la dosis mediante la administración al sitio de acción.

El dispositivo que se usa según la invención también se puede usar con fines de diagnóstico. Los datos de diagnóstico pueden usarse para adaptar la liberación del compuesto o compuestos del dispositivo.

45 El anillo está en contacto con la mucosa vaginal y las mediciones con los sensores se realizan en el trasudado de la pared vaginal y/o en el moco cervical.

Determinados parámetros medidos en la vagina se pueden usar para calcular el nivel del parámetro en el suero. Para ello hay que hacer una conversión. El experto en la materia sabe cómo hacer esto.

50 Otra función que se puede incluir en el dispositivo son las mediciones de las propiedades fisicoquímicas del moco cervical (como la cantidad, la humedad, la claridad y la viscosidad).

55 Para determinar si una mujer cumple con los requisitos para usar el dispositivo, se puede incluir un sensor de temperatura. Si el dispositivo está ubicado en la vagina, la temperatura registrará alrededor de 38 °C y estos resultados se pueden registrar y transmitir, ya sea a una computadora externa o a un dispositivo portátil. Además, el dispositivo también puede mantener un registro de la cantidad de compuesto que se libera, si corresponde.

60 Según la presente invención, el dispositivo es un anillo, en particular un anillo que contiene una parte flexible y una parte rígida. En esta realización, la parte flexible del anillo tiene varias formas propuestas y también puede contener una antena para la comunicación con el anillo, por ejemplo, relacionada con la programación, o para la transmisión de datos generados por los sistemas de diagnóstico del anillo hacia el exterior y/o para recibir órdenes desde el exterior del cuerpo. La electrónica se basa preferiblemente en la tecnología Intellicap™ como se describe en el documento WO2011/039680. Además, el anillo contiene una bomba y un contenedor/cartucho y medios de comunicación y transferencia de datos especiales.

65

El anillo de la invención está diseñado de tal manera que es seguro, no causa ninguna lesión en el epitelio vaginal y el cuello uterino al insertar, extraer o usar el dispositivo, se produce a partir de materiales de calidad médica aprobada, no es irritante, no es alergénico, no tiene riesgo de rotura ni riesgo de desintegración de los componentes electrónicos en la vagina y comprende una prevención integrada de la administración errónea de dosis.

La superficie exterior del anillo es adecuadamente lisa para evitar la irritación de la pared vaginal. La superficie interna del anillo es preferiblemente lisa para permitir una cómoda relación sexual. La propiedad elástica del anillo ofrece una posición estable del anillo en la vagina. De manera adecuada, las partes electrónicas con actuador se conectan al depósito de medicación y se alojan juntas dentro del anillo sin comprometer la estructura redonda u ovalada del anillo. La configuración del anillo es tal que la inserción correcta es inequívoca.

El anillo que se usa en la invención puede programarse previamente para una medicación personalizada o programarse y ajustarse a un programa desde un dispositivo transmisor externo personal utilizando la tecnología de comunicación de campo cercano (NFC), Bluetooth u otros sistemas. Además, el anillo se puede configurar de manera que los datos recopilados por los medios de diagnóstico del anillo se traduzcan directamente en una adaptación de los parámetros de liberación.

El anillo puede recopilar datos sobre la medicación administrada para su evaluación por parte del médico. Además, los datos de diagnóstico se pueden transmitir y almacenar cuando se utilizan sensores en el anillo. La electrónica y la mecánica forman adecuadamente una porción rígida y gruesa del anillo que se asentará suavemente en la parte más profunda de la vagina (fórnix posterior) después de la inserción.

Los resultados del diagnóstico pueden comunicarse con un dispositivo transmisor externo, como una computadora, un teléfono inteligente o una red, o usarse en modo de retroalimentación autónoma para activar la liberación del depósito de medicamento.

La posibilidad de un “laboratorio en un chip”, que incluya ensayos farmacológicos para establecer los niveles séricos óptimos de los medicamentos mencionados en el presente documento, permitirá el ajuste controlado a distancia del medicamento o la interacción de las partes del anillo para el diagnóstico y la administración del fármaco.

En una realización preferida, todas las funcionalidades de la parte de administración del fármaco y la parte de diagnóstico se combinan, por lo tanto, para proporcionar un sistema independiente e interactivo que puede ajustar la dosis de administración del fármaco en función de los resultados del diagnóstico.

Para la administración de fármacos, el anillo comprende uno o más componentes seleccionados de un espacio de almacenamiento de fármacos (depósito), medios para la liberación regulada del fármaco, un sistema de transporte al sitio de liberación del fármaco, una membrana o superficie de microporos en el sitio de administración del fármaco, medios para la administración de fármacos variable, continua, interrumpida o única, medios para la administración de fármacos en solución fluida, en una composición de gel (adhesiva), en una composición de espuma, en una composición fluida para restaurar o proteger la ecología vaginal (por ejemplo, el pH), etc.

Los componentes funcionales se pueden integrar adecuadamente en una cápsula electrónica. Dicha cápsula electrónica puede comprender, por ejemplo, uno o más de los siguientes elementos: un sistema electrónico de conexión interna a los sensores de diagnóstico, una conexión interna a las partes de liberación del fármaco (almacenamiento, transporte, superficie de contacto), medios para el análisis de los parámetros de diagnóstico, medios para el almacenamiento de datos de diagnóstico, medios para la transmisión de datos a un equipo de datos externo, un receptor para el control externo de la función, preferiblemente integrado en un alojamiento protegido, señalización de alerta en caso de mal funcionamiento, apagado automático en caso de mal funcionamiento, etc.

Para optimizar las condiciones de uso, el anillo está configurado de manera que permanezca colocado por vía intravaginal durante 1-4 semanas, que sea posible mantener relaciones sexuales durante el uso, que no se produzcan lesiones en la pareja durante las relaciones sexuales, que no haya ningún efecto adverso del fármaco administrado por el dispositivo en la pareja, que no haya expulsión del dispositivo ni descarga inducida o involuntaria del compuesto activo, que la posición del dispositivo en la vagina permita una monitorización correcta, etc.

El anillo es especialmente aceptado por las mujeres debido a su capacidad de uso, a las instrucciones claras, a la autoinserción y autoextracción, a la comodidad de su uso (sin dolor ni irritación) durante 1-4 semanas, a la aceptación por parte de la pareja y a la no interferencia durante el coito, y al uso claro (previamente programado) o al fácil ajuste mediante telecomando.

Según la invención, un anillo vaginal comprende un elemento de posicionamiento configurado para su colocación dentro de la vagina y un dispositivo electrónico que comprende uno o más componentes seleccionados entre depósitos de fármaco, sistemas de diagnóstico y sistemas para dispensar el fármaco desde un depósito a la vagina, en donde el depósito de fármaco se carga con un medicamento y el medicamento se formula preferiblemente de manera que sea lo suficientemente estable durante el almacenamiento y el período en que el anillo esté en su lugar y, opcionalmente, se formule con un potenciador de la absorción. El compuesto tiene una biodisponibilidad oral

relativamente baja o insignificante, por ejemplo, debido a una absorción insuficiente, a la degradación en el tracto gastrointestinal (GI) (por ejemplo, péptidos y proteínas) u otros factores, o a efectos secundarios GI no deseados, un intervalo terapéutico estrecho, requiere para su eficacia un programa de administración temporal complejo.

5 La administración de compuestos biológicamente activos mediante un dispositivo vaginal según la invención permite cualquier programa de administración. A diferencia de los anillos vaginales conocidos utilizados para la administración de hormonas, en los que el compuesto está contenido en una matriz polimérica y se libera de la misma de una manera determinada por la ubicación y la concentración del compuesto y el polímero, la presencia de un depósito en el dispositivo anular permite la administración de cualquier dosis. Además, incluso durante la presencia del dispositivo
10 en la vagina, el patrón de dosificación y liberación se puede adaptar, por ejemplo, en respuesta a las mediciones realizadas en la vagina mediante medios de diagnóstico en el dispositivo.

En la presente solicitud, las palabras “dispositivo” y “anillo” se usan indistintamente.

15 La presente invención se ilustrará ahora adicionalmente en los Ejemplos que siguen. Los ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no pretenden limitar de modo alguno la invención.

La Figura 1 ilustra la forma del dispositivo usado según la presente invención en un estado extendido (izquierda) y plegado (derecha). Esta forma comprende un primer elemento rígido 101, un segundo elemento rígido 102, un primer elemento flexible 111 y una parte flexible 110. En este caso, el primer elemento flexible 111 está hecho de un material elástico y comprende una cavidad 105 para permitir que el primer y el segundo elemento rígido 101, 102 se muevan uno hacia el otro cuando el dispositivo 100 se comprime hasta quedar plegado.
20

Las partes funcionales del mecanismo de administración y/o diagnóstico del fármaco se incorporan en los elementos rígidos 101, 102, mientras que la interconexión (eléctrica) se puede alojar en el elemento flexible 111 o en la parte flexible 110.
25

La Figura 2 ilustra el dispositivo de la Figura 1 que muestra una disposición ejemplar de algunos de los componentes del dispositivo. Aquí, se puede observar que las partes funcionales del mecanismo de administración del fármaco, es decir, la batería 7, el controlador 6, la bomba 3, el depósito 2 y el sensor 5 están incorporadas en el primer elemento rígido 101 y el segundo elemento rígido 102. Además, se puede identificar una abertura 120 a través de la cual la bomba 3 bombea el medicamento contenido en el depósito 2. Esta abertura se ubicará en un lugar del perímetro exterior del anillo para garantizar un contacto óptimo con la mucosa vaginal. Además, se puede ver una interconexión eléctrica 121 que conecta los diversos componentes entre sí y con la batería 7.
30
35

En la Figura 2, se puede incorporar un transceptor en el controlador 6 o, alternativamente, se puede disponer como un componente separado en el primer elemento rígido 101. Este transceptor permite la comunicación de datos entre el controlador 6 y los sistemas o dispositivos externos para el control remoto o para el intercambio de datos, tales como los datos de medición.
40

El primer elemento rígido 101 está provisto de una abertura o membrana para permitir que el sensor 5 realice una medición predefinida. Se pueden proporcionar aberturas o membranas similares si se usan sensores adicionales que pueden o no estar dispuestos en el primer elemento rígido 101. Estas aberturas se ubicarán en dichos lugares del perímetro exterior o interior del anillo para garantizar un contacto óptimo con la mucosa vaginal o el moco cervical.
45

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración vaginal de fármacos configurado para su colocación dentro de la vagina, que comprende un alojamiento, al menos un depósito que comprende un medicamento anticolinérgico, en particular oxibutinina, medios de dispensación y medios para la liberación controlada del compuesto anticolinérgico desde el depósito a la vagina,
- 5
- en donde el dispositivo es un anillo que comprende un primer elemento rígido (101), un segundo elemento rígido (102), un primer elemento flexible (111) y una parte flexible (110), en donde el primer elemento flexible está hecho de un material elástico y comprende una cavidad (105) para permitir que los elementos rígidos primero y segundo (101, 102) se muevan uno hacia el otro cuando el dispositivo (100) se comprime haciéndolo pasar del estado extendido al plegado, y en donde la liberación controlada es programable según un patrón de liberación definido.
- 10
- 15 2. Dispositivo vaginal según la reivindicación 1, en donde el patrón de liberación definido está previamente programado.
3. Dispositivo vaginal según la reivindicación 1 o 2, en donde el patrón de liberación definido se selecciona de liberación pulsátil, liberación con picos, liberación sincronizada, liberación intermitente o combinaciones de estas.
- 20
4. Dispositivo vaginal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la liberación se realiza según una pauta de liberación previamente programada que se selecciona de cíclica, diaria, nocturna u horaria.
- 25 5. Dispositivo vaginal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el patrón de liberación definido está por encima de un nivel de referencia constante o en constante disminución.
6. Dispositivo vaginal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la liberación es ajustable a las necesidades del usuario.
- 30
7. Dispositivo vaginal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde los medios para la liberación controlada del compuesto desde el depósito se accionan de forma remota.
- 35 8. Dispositivo vaginal según la reivindicación 7, en donde los medios para la liberación controlada del compuesto desde el depósito se accionan de forma remota en función de los deseos del usuario.
9. Dispositivo vaginal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la liberación se realiza según lo requerido.
- 40 10. Un dispositivo de administración vaginal de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además medios para recopilar datos fisiológicos de una persona que lleva el dispositivo en la vagina.
- 45 11. Dispositivo vaginal según la reivindicación 10, en donde el medicamento anticolinérgico es la oxibutinina y los medios para recopilar datos de diagnóstico de una persona que lleva el dispositivo en la vagina comprenden medios para medir las señales de electromiografía (EMG) de la vejiga.
- 50 12. Dispositivo vaginal según la reivindicación 11, en donde los medios para la liberación controlada del compuesto desde el depósito se accionan de forma remota en función de los resultados de las pruebas de diagnóstico transmitidas al mundo exterior por el dispositivo.
13. Dispositivo vaginal según la reivindicación 12, en donde los medios para la liberación controlada del compuesto desde el depósito son accionados por la persona que lleva el dispositivo en la vagina, un enfermero o un médico.
- 55 14. Dispositivo vaginal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el compuesto anticolinérgico, en particular la oxibutinina, es para su uso en el tratamiento de la incontinencia imperiosa o el síndrome de vejiga hiperactiva (SVH).
- 60 15. Dispositivo vaginal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el ajuste de la liberación se realiza desde un dispositivo transmisor externo personal, en particular mediante la tecnología de comunicación de campo cercano o Bluetooth.

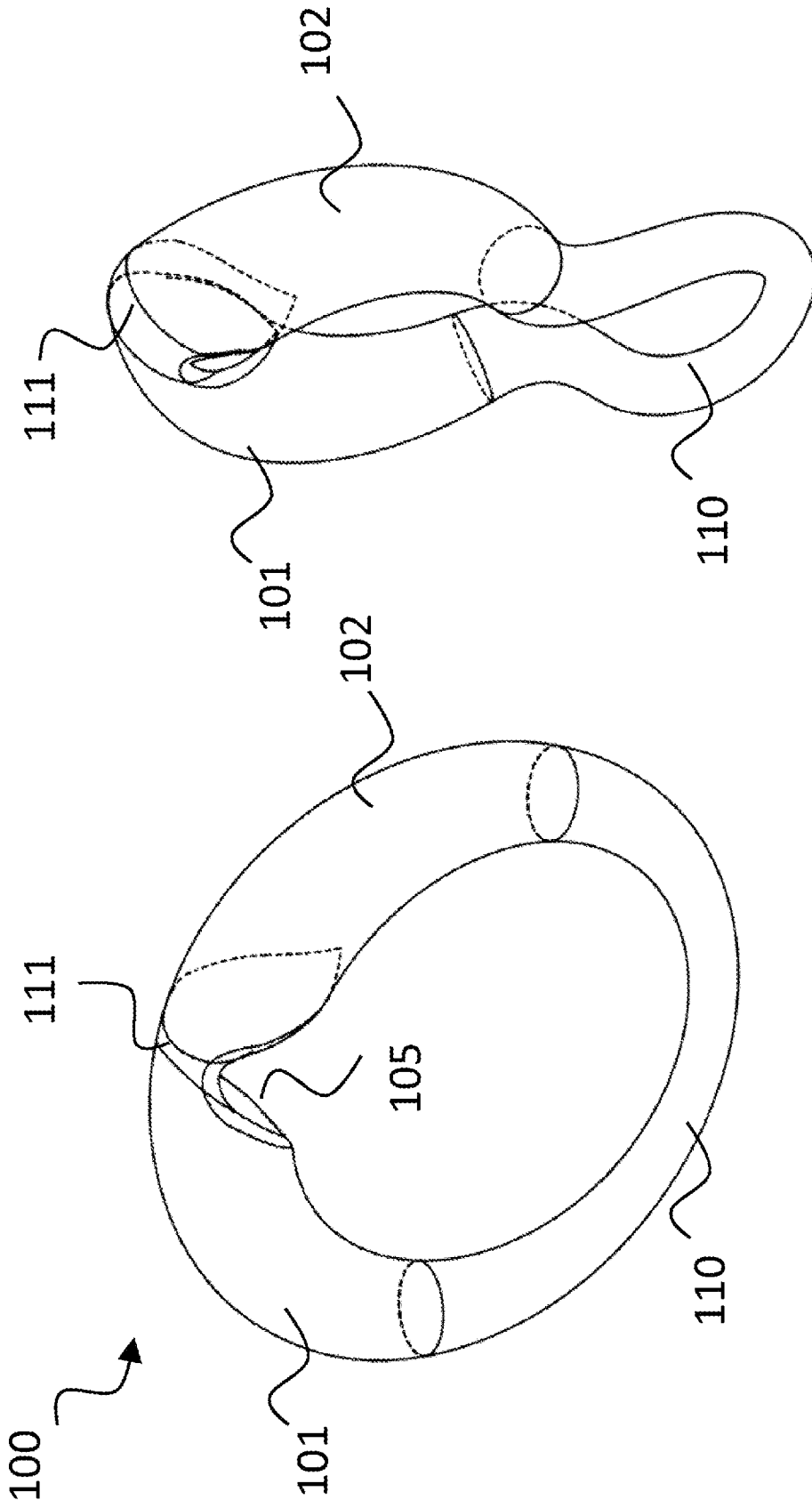


Figura 1

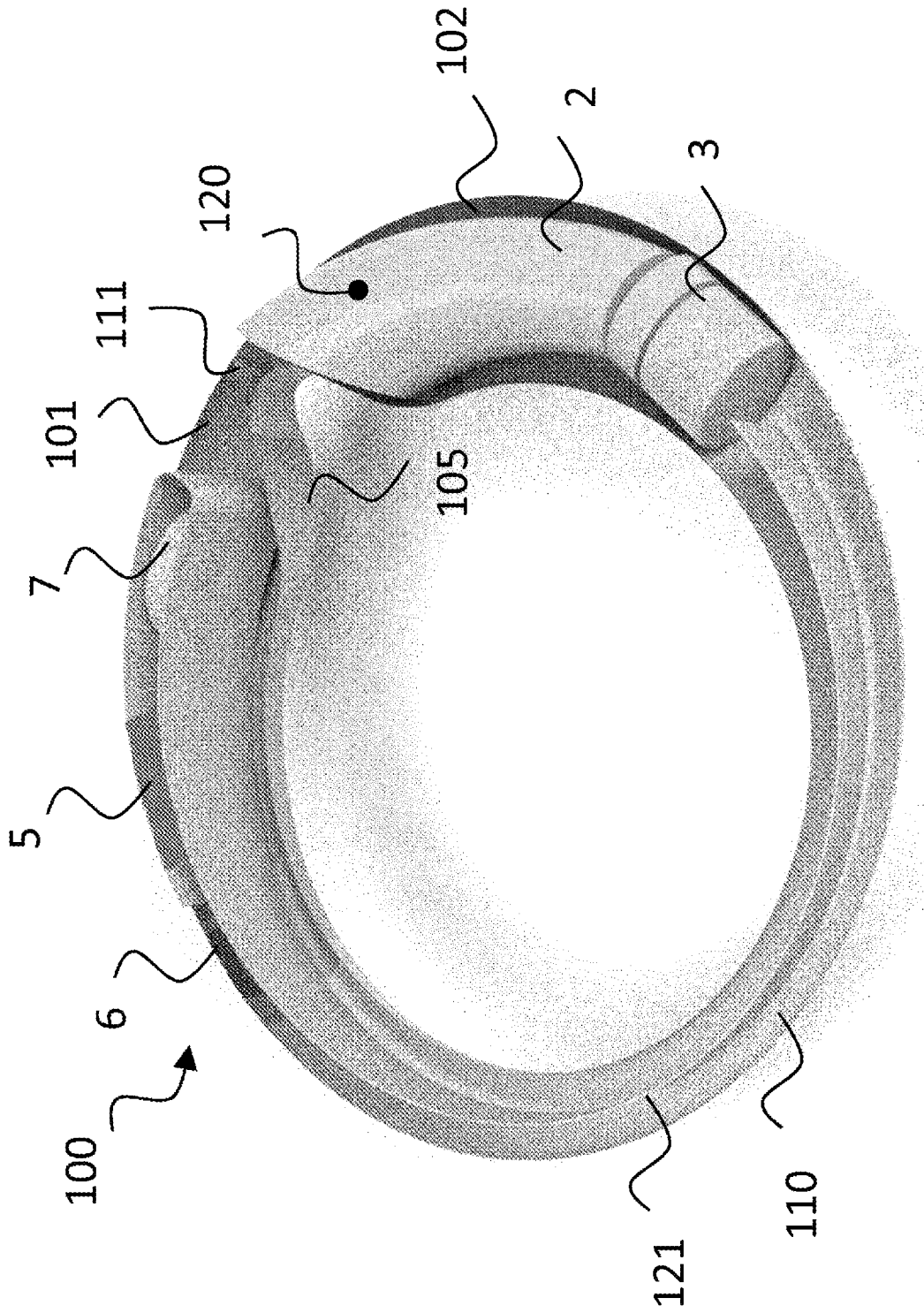


Figura 2