

Industria y Comercio

SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134455- -00000-0000

Fecha: 2014-06-20 15:19:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3/4

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: ANILLO VAGINAL QUE COMPRENDE MELOXICAM Y UN AGENTE MODULADOR DE LA LIBERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO, ÚTIL COMO ANTICONCEPTIVO DE USO CONTINUO EN MUJERES

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61F 6/06

71. SOLICITANTE: LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A.

DOMICILIO: Santiago, Chile

74. APODERADA SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/IB2011/056022	Fecha 29 de Diciembre de 2011
	Publicación Internacional No.	WO 2013/098591 A1	Fecha 04 de Julio de 2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
	<u>ANILLO VAGINAL QUE COMPRENDE MELOXICAM Y UN AGENTE MODULADOR DE LA LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO, ÚTIL COMO ANTICONCEPTIVO DE USO CONTINUO EN MUJERES</u>		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61F 6/06		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A.		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN: 5273, Av. Quilín, Peñalolén,		No. TELÉFONO:
	CIUDAD: Santiago 7931398,		CORREO ELECTRONICO:
	PAÍS DE RESIDENCIA: Chile		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Chile
7	INVENTOR (ES)		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1.CHEN,	Shu-Chen	Chilena
	2.BELTRÁN APABLAZA,	Marianela del Carmen	Chilena
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	DIRECCIÓN	CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
	1. 5273, Av. Quilín Peñalolén,	Santiago 7931398,	Chile
	2. 5273, Av. Quilín Peñalolén,	Santiago, 7931398,	Chile
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)		
	☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	LÓPEZ DÍAZ	SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
	DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO 6181088
	CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co.
	PAÍS	Colombia	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
			(32) FECHA AAA/MM/DD

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 14-058443	Fecha 04/06/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☒ Dibujos y/o figuras 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. Nº de folios 35 Nº Reivindicaciones: 8 Nº folios: 14 Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. Regla 4.17 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.			

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

2

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058443

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 07:44:01

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597595	03/06/2014	99.651.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				<u>\$515.000.00</u>
			=====	

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 14-134455- -00000-0000**

Fecha: 2014-06-20 15:19:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 24

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 4 de 2014 - 07:44:16

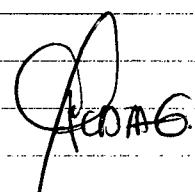
	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 6 20		Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-134455-	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

El cd Anexo contiene un total de Archivos:
 1 Archivo en formato PDF, lo cual fue procesado
 en el folio 3 Correctamente.




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADM

4
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134455- -00000-0000

Fecha: 2014-06-20 15:19:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDA ☐

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Descripción de la invención
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una PCT
Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica de un esquema de trazado
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ANILLO VAGINAL QUE COMPRENDE MELOXICAM Y UN AGENTE MODULADOR DE LA LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO, ÚTIL COMO ANTICONCEPTIVO DE USO CONTINUO EN MUJERES

La presente invención se refiere a un anillo vaginal que contiene meloxicam, un inhibidor de la ciclooxygenasa-2 (COX-2) y excipientes farmacéuticamente aceptables que modifican la liberación del principio activo, útil como anticonceptivo de uso continuo en mujeres, para ser administrado una vez al mes, cada dos meses o cada tres meses.

ESTADO DE LA TECNICA

Los métodos de control de la fertilidad más comunes, utilizados al día de hoy incluyen, métodos de barrera que impiden la entrada de espermatozoides al útero, métodos de esterilización quirúrgica, métodos espermicidas y alteración del ciclo menstrual con hormonas esteroidales. Como método farmacológico, los anticonceptivos hormonales constituyen el método anticonceptivo por excelencia que se ha utilizado por más de 50 años en mujeres del todo el mundo. Se desarrollaron partiendo de la premisa de imitar los cambios hormonales que se producen durante el embarazo, que es el período fisiológico en la mujer en que no se produce fecundación. Durante todo este tiempo, diversos productos que contienen hormonas y que inducen una esterilidad de forma temporal, han estado a disposición de las usuarias principalmente en forma de anticonceptivo oral.

Cinco decenios después de la introducción de la píldora anticonceptiva hormonal o anticonceptivos orales (ACO), continúa siendo uno de los métodos anticonceptivo más utilizado en la planificación familiar en todo el mundo. Actualmente, más de 100 millones de mujeres han adoptado la píldora. Esta ocupa el primer lugar entre los métodos de planificación familiar de las mujeres casadas en la mitad de los países encuestados, sobre todo en Europa Occidental (Population Reports, Serie A, No. 9, año 2000).

En los últimos 35 años, ha habido significativos avances en el desarrollo de nuevas tecnologías anticonceptivas, basadas principalmente en la transición de altas dosis a bajas dosis de anticonceptivos orales combinados y a la síntesis de nuevas moléculas de estrógenos y principalmente progestágenos. Los avances que han provocado un gran impacto son los relativos a nuevos sistemas de liberación de las hormonas sexuales. Actualmente se cuenta con diferentes vías de administración para la liberación de las hormonas al organismo, que son: oral, inyectable, implantable, transdérmica, intravaginal e intrauterina. También constituye un avance muy relevante el desarrollo de polímeros de liberación controlada conteniendo hormonas que permiten la mantención de niveles constantes de hormonas por periodos de tiempo muy largos.

Pero la administración de anticonceptivos hormonales combinados en la mujer, independiente de la vía de administración, presenta varias desventajas que no han sido superadas y que consisten principalmente en riesgos asociados de trombosis venosas, ataques cardíacos, derrames cerebrales, efecto aterogénico, aumento de la resistencia a la insulina, enfermedades de la vesícula biliar y tumores hepáticos. En las fumadoras las complicaciones cardiovasculares son más manifiestas y como consecuencia los anticonceptivos hormonales combinados están contraindicados en mujeres mayores de 35 años que fuman. Otro problema es la aparición de hipertensión arterial, reversible al dejar el tratamiento hormonal. La hipertensión influiría en el riesgo de infarto, y en pacientes con reserva cardíaca marginal no debe usarse este método porque pueden precipitarse los accidentes por la retención de líquidos. También están contraindicados en mujeres que tienen un historial de ataque al corazón o embolismo, coágulos de sangre, derrames cerebrales, cáncer conocido o sospechado, enfermedad del hígado; y en mujeres que se encuentran con tratamiento hormonal de reemplazo (perimenopausia).

En la actualidad los anticonceptivos hormonales orales de dosis baja y el desarrollo de nuevos progestágenos, pretenden entregar una terapia más segura que las píldoras anteriores y tan eficaces como éstas, por lo que se ha apostado que con estas estrategias se reducen considerablemente los principales riesgos para la vida asociados al consumo de los ACOs y que incluyen: ataque cardíaco, infarto

cerebral y coágulos sanguíneos generados por trombosis de las venas profundas de las extremidades inferiores. Aún así, las autoridades sanitarias de diferentes países continúan evaluando los beneficios y los riesgos que presenta por ejemplo el uso de estos nuevos anticonceptivos, como lo es el caso del progestágeno drospirenona. Recientes estudios muestran el elevado riesgo en mujeres que consumen la combinación drospirenona con estradiol, de sufrir una trombosis de vena profunda y embolismo pulmonar, una condición potencialmente fatal.

Por otro lado, la eficacia anticonceptiva depende también de la administración sistemática del ACO, de tal manera que un olvido puede ocasionar un embarazo no esperado. Los estudios clínicos indican que con el uso correcto, la tasa de embarazo es de 0,1% en los primeros 12 meses de uso. Sin embargo, los resultados de estadísticas realizadas en 21 países muestran que la tasa varía entre 1,7% (Bangladesh) a 10,5% (Bolivia), lo que indica que no se está utilizando el ACO de la manera correcta para lograr la eficacia anticonceptiva proyectada. Por su parte, los anillos vaginales anticonceptivos que contienen hormonas, tal como el NuvaRing®, comercialmente disponible, también tiene una variable de cumplimiento en su administración por parte de la usuaria. Está diseñado para ser utilizado durante un ciclo; un ciclo comprende 3 semanas de uso del anillo seguidas de un período de 1 semana sin anillo. Una vez insertado, el anillo debe quedar en su lugar durante 3 semanas, y luego extraerlo el “mismo día” de la semana en que fue insertado; esto conlleva a la necesidad de recordar por la usuaria el día de retiro del anillo y la “incertidumbre” que genera cuando éste es retirado tardíamente por olvido. Alternativamente, la usuaria puede optar por un ciclo sin menstruación, para lo cual el anillo debe ser sustituido por otro inmediatamente después de su retiro a las tres semanas.

Existe la necesidad de alternativas farmacológicas a las actualmente existentes en anticoncepción. Se necesitan métodos anticonceptivos que brinden protección altamente eficaz y que, al mismo tiempo, produzcan menos efectos secundarios, que puedan ser utilizados por mujeres en condiciones de riesgo de tromboembolismo, o por mujeres que se encuentren con terapias de reemplazo hormonal (perimenopausia). Además, se necesita que sean fáciles de usar de

manera de disminuir al máximo el factor de ineffectividad y/o incertidumbre por olvido o por retraso en su administración y/o en el retiro, en el caso de dispositivos o anillos vaginales.

El sistema reproductivo femenino comprende ovarios, trompas de falopio, útero, cuello uterino y vagina. En el ovario se reclutan un grupo de folículos denominados folículos primarios, en una fase temprana del ciclo menstrual de la mujer y bajo el estímulo de gonadotropinas. Posteriormente, en el día 6 del ciclo, uno de estos folículos llega a la fase madura o dominante. Los folículos que no están destinados a ovular, degeneran, mientras que el ovocito en el folículo primario es arrestado en la profase de la meiosis (Carr and Wilson, 1991).

El término ovulación, se refiere a la liberación de uno o más óvulos u ovocitos maduros desde los folículos. Se caracteriza por cambios hormonales específicos. Sucede justo previo al aumento de los niveles de hormona luteinizante (LH) y de hormona estimulante del folículo (FSH), y una disminución de los niveles de estrógeno.

Inmediatamente antes que se inicie la ovulación, un aumento preovulatorio de LH gatilla el paso final de la ovulación, la reanudación de la meiosis del ovocito (Tsafriri and Adashi, 1996) seguido por la ruptura de la pared folicular que permite que el folículo maduro sea liberado. Una expresión morfológica de la maduración del ovocito es la expansión de las células de la granulosa que rodean el folículo (expansión del cúmulo) y la disolución de las vesículas germinales. Si esta maduración final de ovocito se evita o se daña, el ovocito no puede ser fertilizado por un espermatozoide. Por tanto, la expansión del cúmulo es un paso obligado para una ovulación y fertilización exitosas, lo cual es regulado por prostaglandinas, específicamente PGE_2 . La selectividad de esta etapa regulatoria se ha demostrado por la observación que la expresión de la enzima requerida para la síntesis de las prostaglandinas, ciclooxigenasa-2 (COX-2), se gatilla aproximadamente 10 horas antes de la ovulación en varias especies de mamíferos (Sirois and Dore, 1997).

Las células del cúmulo del complejo ovulatorio cúmulo-ovocito producen prostaglandinas inducidas por COX-2, y también otras prostaglandinas (Jick S et al.,

2006). Durante el periodo periovulatorio, la expresión de un conjunto de genes en las células del cúmulo resultan críticas para una ovulación normal y para la tasa normal de fertilidad. Se ha observado también que entre los primeros genes inducidos para la producción de prostaglandinas, se encuentra COX-2, que tiene una tasa limitada por la misma enzima (Sirois J et al., 1993; Wong WY et al., 1992). Se ha propuesto que COX-2 es parte de un reloj molecular que establece el tiempo especie-específico en que ocurre la ovulación (Sirois J et al., 2004). Esta sugerencia está sustentada por resultados obtenidos de estudios realizados en monos macacos. En esta especie, el momento de la secreción de prostaglandinas es dependiente de la inducción de COX-2, de la prostaglandina-E sintetasa microsomal y más particularmente, de la expresión y activación post-transcripcional de la fosfolipasa A2 en células de la granulosa (Duffy DM et al., 2005). Estos mecanismos posicionan a controles más estrictos en los procesos requeridos para la síntesis de prostaglandinas y el momento de la ovulación.

En general, se cree que la presencia de COX-2 es inducida, entre otras cosas, por procesos inflamatorios, de proliferación y de diferenciación celulares. En ratones, la mutación completa del gen de COX-2 resulta en una expansión defectuosa del cúmulo y en una tasa reducida de la ovulación e infertilidad (Dinchuk JE et al., 1995; Lim H et al., 1997; Davis BJ et al., 1999; Ochsner SA et al., 2003b). Del mismo modo, en ratas y ratones, tratamientos tanto con indometacina, un inhibidor de COX no selectivo, como con NS-398, un inhibidor selectivo de COX-2, también bloquean la ovulación y la expresión del gen TSG-6 (Mikuni M et al., 1998; Yoshioka S et al., 2000; Espey LL et al., 2002). En monos rhesus se observó que la inyección intrafolicular de indometacina, justo antes que ocurra la ovulación (día 1 luego del pico de LH), puede prevenir la liberación del ovocito quedando atrapado al interior del folículo (Duffy y Stouffer, 2002) y se ha reportado que la expresión de COX-2 y las concentraciones de PGE₂ están aumentadas en el fluido folicular previo al momento esperado de la ovulación en monos rhesus (Duffy y Stouffer, 2001).

Se ha observado inhibición de la ovulación en conejas que recibieron por vía intraperitoneal una dosis única de meloxicam, un inhibidor selectivo de COX-2, en forma dependiente de la dosis y del momento post-apareamiento en que se

administró, lo que se reflejó por una disminución en la tasa de preñez (Salhab AS y cols., 2001). Se observó 100% de efecto anticonceptivo en aquellos animales que recibieron el meloxicam antes de la ovulación en dosis de 20 mg/Kg; en cambio, se produjo preñez en aquellas conejas que recibieron el meloxicam después de la ovulación, aun en dosis altas. Estos resultados muestran que el meloxicam en dosis única actúa en las conejas en la ovulación y permiten descartar efectos en las etapas reproductivas incluyendo fertilización, deciduización e implantación. Se observó que la inhibición de la ovulación también se produce cuando el meloxicam se administra por vía oral, intravaginal y rectal (Salhab AS y cols., 2003). Además la administración intravaginal de meloxicam impidió la preñez en conejas cuando se les administró post-apareamiento en la forma de supositorios en dosis de 40 mg por una sola vez. Algunas conejas expulsaron el supositorio y en éstas se observó preñez. El efecto anticonceptivo también se observó en un 100% en las conejas que recibieron meloxicam por vía oral.

En el año 1996 dos reportes mostraron el efecto de anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs) en mujeres que están consumiendo naproxeno, piroxicam, diclofenaco o indometacina por vía oral en forma continua, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas (Smith y cols, 1996; Akil y cols, 1996). Se observó deficiencia ovulatoria e infertilidad en estas pacientes, condiciones que fueron revertidas al suspender la administración del AINE; y como consecuencia, todas las pacientes pudieron embarazarse. Ya en el año 1987, Killick y Elstein mostraron que la indometacina inducía ruptura folicular anormal y retardada, condición conocida como LUF (Luteinized unraptured follicle); lo que fue confirmado como la causa de la infertilidad en las pacientes que consumían AINEs (Smith y cols, 1996; Akil y cols, 1996). El tratamiento con indometacina también retrasó la ovulación en 2-12 días en mujeres (Athanasίου S. y cols., 1996) y el inhibidor selectivo de la COX-2, rofecoxib, presentó un efecto similar.

En el año 2001, Pall y cols., realizaron un estudio doble ciego aleatorio con rofecoxib en mujeres entre 30 y 40 años de edad. Se administró 25 mg de rofecoxib oral (en 6 mujeres) o placebo (en 7 mujeres) cuando el folículo dominante alcanzó un diámetro de 14-16 mm, una vez al día por 9 días consecutivos. Se monitoreó el

tamaño folicular y también se realizaron análisis hormonales séricos. En 4 de las 6 mujeres que recibieron rofecoxib se observó retardo en la ruptura folicular tardía, comparada con el grupo placebo. No hubo diferencias en las concentraciones séricas periféricas de progesterona, estradiol, LH y FSH, entre ambos grupos de tratamiento. Estos resultados sugieren que el proceso de ovulación puede ocurrir a pesar de la concentración intrafolicular reducida de prostaglandinas pero que la eficiencia del proceso está dañada. En este estudio, el rofecoxib en las dosis probadas, no fue suficiente para inhibir la ovulación.

Se ha observado que en ciclos tratados con la combinación meloxicam y levonorgestrel la carencia de ruptura folicular es mayor que en ciclos tratados con levonorgestrel solo. Se observó que la terapia conjunta impide la ovulación en una proporción más alta de casos que con levonorgestrel solo (Massai y cols, 2007).

En el año 2006 se publicó un ensayo clínico de meloxicam dirigido a estudiar su efecto en la ovulación en la mujer, reversibilidad y tolerabilidad (Bata y cols, 2006). Se diseñó un estudio cruzado, doble ciego, controlado por placebo. El estudio duró cuatro ciclos menstruales. Se utilizó la dosis más alta de meloxicam (30 mg/día) que se emplea en el tratamiento de la artritis reumatoidea, por cinco días consecutivos. En el grupo tratado con meloxicam se observó un retardo de 5 días en la ruptura folicular, un aumento de un 55% en el diámetro máximo del folículo y una disminución de un 33,5% del nivel de progesterona plasmática. Los efectos observados fueron reversibles.

En el año 2010, Jesam y cols. publicaron un estudio donde evaluaron diariamente el crecimiento folicular en mujeres que recibieron meloxicam por 5 días, desde el día en que el folículo dominante alcanzó un diámetro de 18 mm. Los resultados mostraron que el meloxicam en dosis de 30 mg administrado por 5 días en la fase folicular tardía, fue más efectivo en retrasar la ovulación que en dosis de 15 mg. La ruptura folicular se retrasó por más de 48 horas en 11 de 22 ciclos (50%) en el grupo tratado con 15 mg/día y en 20 de 22 ciclos (91%) en el grupo tratado con 30 mg/día. En todos los ciclos con disfunción ovulatoria (retardo en la ovulación) se observó niveles de estradiol comparables con los ciclos ovulatorios. Todas las

mujeres tuvieron niveles normales de progesterona durante la fase lútea y no hubo diferencias en los valores máximos de progesterona en esta fase entre las dos dosis de meloxicam. Se observó disfunción de la ovulación en el 100% de los ciclos cuando se administró 30 mg de meloxicam antes del principio del pico de LH y sólo fue de 46% en dosis de 15 mg; en cambio, no hubo diferencias significativas entre las dosis cuando la administración se realizó después del pico de LH.

Por los antecedentes expuestos, se ha sugerido que el meloxicam podría ser útil como anticonceptivo de “emergencia” (Pazos A. y cols., Trabajo de Grado, Biblioteca del Claustro, Universidad del Rosario, Colombia, Junio 2010, <http://hdl.handle.net/10336/1959>), es decir, que su administración oral después de una relación sexual evitaría una ovulación funcional y por consiguiente la fecundación. No obstante, según los antecedentes existentes, este efecto dependerá de la etapa del ciclo menstrual en que se encuentre la mujer, puesto que si el meloxicam se administra cuando el folículo ya ha sido liberado, no habrá efecto anticonceptivo y se producirá la fecundación. Al administrarse el meloxicam en la etapa preovulatoria, se retrasa o se inhibe completamente la ovulación, y si luego de ese retardo se produjese la ovulación, ocurriría tardíamente, cuando el óvulo ya no es fecundable por la etapa del desarrollo celular en el que se encuentra. No se ha demostrado que el meloxicam interactúe en otras etapas de la fecundación.

Resultaría de gran utilidad contar con una administración de meloxicam que sea efectiva como anticonceptivo, independiente de la etapa del ciclo en que se haya producido el coito. Una alternativa es la administración oral continua de meloxicam por todo el ciclo de la mujer, sin embargo, es conocido el efecto secundario de los AINEs en la mucosa gástrica, sobre todo en terapias prolongadas que puede llevar a sangrado, ulceraciones y perforaciones del tracto gastrointestinal superior, reducción de la función renal y como consecuencia una retención de líquido y acentuación de hipertensión. También deben considerarse los riesgos cardiovasculares como los eventos trombóticos e infarto al miocardio. Estos riesgos pueden aumentar con un uso prolongado del AINE.

Ante esto surge la posibilidad de utilizar una vía de administración distinta a la oral de manera de minimizar los efectos secundarios ocasionados por la ingesta oral de un AINE, como el meloxicam, en un tratamiento continuo y/o de larga duración.

La presente invención se refiere a una vía alternativa a la oral, específicamente la vía intravaginal para la administración del meloxicam, junto con un aumentador de la liberación del agente activo. Con esta formulación se consigue obtener bajos niveles plasmáticos del fármaco luego de su administración en la vagina, aun cuando aumenta la liberación y la captación local del agente activo.

Se han descrito diferentes formas farmacéuticas para administrar drogas por la vía intravaginal, tales como: supositorios, soluciones, cremas, espumas, geles, comprimidos y anillos vaginales. En las patentes y solicitudes de patente: US6086908, US20050276836, US6086909, EP0889724, US7004171, WO2004095161 y US20050276836, se describen sistemas de liberación intravaginal y se mencionan entre las alternativas, los anillos vaginales. Sin embargo, en ninguno de estos documentos se detalla específicamente un anillo que comprenda meloxicam y un aumentador de su liberación.

En la industria farmacéutica se ha abordado el desarrollo de anillos vaginales para el suministro de diferentes tipos de principios activos, pero sólo algunos que comprenden hormonas han llegado a formar parte del arsenal terapéutico para ser usados en humanos. Esto porque sólo se ha demostrado eficacia y seguridad para unos pocos productos en la forma de anillos vaginales, que los ha hecho meritorios de la aprobación por parte de las autoridades sanitarias de diferentes países. Estos anillos se utilizan como anticonceptivo en monoterapia (Progering®, progesterona), terapia combinada (NuvaRing®, etonogestrel y etinilestradiol), terapia de reemplazo hormonal con estradiol en el tratamiento de síntomas de la menopausia (Estring®, Femring®) y como suplemento lúteo en mujeres que requieren aporte exógeno de progesterona en casos de infertilidad para receptoras de ovodonación, fecundación *in vitro*, transferencia embrionaria y otras técnicas de reproducción asistida (Fertiring®).

En la patente US6086909 se describen dispositivos intravaginales útiles para el tratamiento o la prevención de la dismenorrea que contienen un principio activo seleccionado de agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de prostaglandinas, inhibidores de COX-2, anestésicos locales, entre otros. Como uno de los inhibidores de COX-2 se menciona el meloxicam. Además se indica que éste puede ser utilizado en supositorios vaginales en dosis de 7,5 mg. En la memoria de la patente US6086909 se menciona que los anillos vaginales consisten de un anillo de elastómero inerte cubierto por otra capa de elastómero que contiene la droga para ser liberada y que opcionalmente contienen una tercera capa externa de elastómero que no contiene droga y que controla la velocidad de liberación. No se describen ejemplos específicos de un producto farmacéutico en la forma de anillos vaginales que comprenda meloxicam.

En la patente US6951654 se menciona que la liberación de la droga desde anillos formados por un diseño homogéneo o de matriz, en el cual el agente activo está homogéneamente distribuido en un sistema elastomérico, proporciona una liberación con un decaimiento exponencial, de primer orden, caracterizada por una liberación inicial alta de la droga, seguida por una liberación más lenta, y se indica que la droga no puede ser liberada con una tasa de liberación sustancialmente constante o controlada (orden cero). En la patente US6951654 se describen sistemas de liberación intravaginal de droga, sustancialmente de primer orden durante las primeras 24 horas, seguido por al menos tres días de liberación de orden cero. Se mencionan anillos que comprenden un agente antimicrobiano y agentes aumentadores de la liberación del agente activo, tales como polivinilpirrolidona, éteres de celulosa, ácido poliacrílico, carbomer, ácido algínico, azúcares como lactosa, ciclodextrinas, entre otros. Entre los resultados que muestran liberaciones acumulativas de la droga hasta el día 25, se observa que a igual dosis, 50 mg de metronidazol (MET), los anillos con 5% y 10% de polivinilpirrolidona (PVP) liberaron mayor cantidad de droga que los anillos sin PVP a lo largo de los 25 días. Al comparar con mayores dosis se observa un comportamiento distinto (Figura 3 de la patente US6951654). En los primeros tres días la liberación desde anillos vaginales que contienen PVP y 50 mg de metronidazol (MET) es levemente mayor que desde los anillos que contienen mayor dosis del agente activo (100 mg MET) sin PVP. A

partir del día 6 comienza a disminuir la liberación de los anillos con PVP llegando a ser menor que la de los sistemas que no contienen el agente (100 mg MET). Desde el día 13, la liberación acumulada de los anillos con PVP es significativamente menor que desde los anillos con el doble de la dosis pero sin PVP. En la patente US6951654 se observa que la adición de PVP o lactosa a los anillos induce una mayor liberación de los antisépticos, pero este aumento no llega a ser sostenido en el tiempo y además no supera la liberación de dosis más altas del ingrediente activo que no comprenden PVP a lo largo del tiempo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Existe la necesidad de un método anticonceptivo eficaz y seguro de manera que pueda ser administrado en una amplia gama de pacientes, sin excluir por edad y/o por patologías inherentes a la edad.

La presente invención se refiere a un producto anticonceptivo no hormonal de uso continuo que puede ser usado tanto por mujeres jóvenes como por mujeres que se encuentren en la perimenopausia. Además se refiere a un producto que se administra una vez al mes, autorregulable por el propio ciclo menstrual normal de cada mujer, minimizando el riesgo de ineffectividad por el factor cumplimiento de la terapia dependiente de la usuaria, pues no se debe recordar cuándo administrar o cuándo retirar el producto, puesto que el propio ciclo menstrual lo indicará.

Más específicamente, la invención se refiere a un anillo vaginal que comprende meloxicam para ser administrado en mujeres sin los riesgos farmacológicos que implica una terapia hormonal anticonceptiva de uso continuo. Además, con la administración transvaginal de este anillo se minimizan los efectos secundarios asociados con la administración a largo plazo de un inhibidor de COX-2 por vía oral.

Con el uso del anillo vaginal de meloxicam de la presente invención como método anticonceptivo continuo, se logra bloquear la función del ovocito sin interferir con el ambiente hormonal reproductivo ni con el ciclo menstrual normal. Por tanto, ya

que el ciclo menstrual y la ovulación no se alteran con la inhibición de la COX-2, el eje hipotalámico-pituitaria-ovario, tampoco estará siendo alterado por la administración de un anillo vaginal con meloxicam. Esto ofrece importantes ventajas por sobre la administración de anticonceptivos esteroidales convencionales ya que se disminuyen o se evitan completamente los efectos laterales asociados con la alteración de los parámetros fisiológicos hormonales.

La solución de la presente invención consiste en un anillo vaginal que comprende meloxicam junto con un modificador de la liberación, con el objetivo de aumentar la concentración tisular del principio activo sin aumentar significativamente los niveles plasmáticos de éste.

Se ha encontrado que sólo los anillos vaginales que contenían PVP K-30 presentaron un perfil de liberación que favoreció el aumento de la concentración tisular de la droga manteniendo bajos los niveles plasmáticos, a lo largo de todo el periodo del tratamiento. Este efecto no se observó utilizando otros aumentadores de la liberación conocidos en el estado del arte. El PVP K-30 corresponde al polímero de 1-vinil-2-pirrolidona, o polivinilpirrolidona, con viscosidad en solución al 1% (o valor K) entre 26 y 35 centistokes.

Más preferiblemente se presenta un anillo vaginal que comprende meloxicam y un aumentador de la liberación de la droga, específicamente PVP K-30. Sorprendentemente se ha encontrado que administrando los anillos vaginales con meloxicam y PVP-K30, aumenta la concentración endometrial de meloxicam, sin afectar la concentración plasmática de la droga, comparado con la administración de un anillo vaginal con la misma concentración de meloxicam pero sin PVP-K30. Esto permite asegurar una concentración terapéutica en el tejido blanco manteniendo bajas las concentraciones plasmáticas, garantizando el efecto terapéutico y disminuyendo la probabilidad de efectos secundarios sistémicos conocidos de los AINEs y específicamente los inhibidores de la COX-2.

DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Figura 1.- Perfil de liberación *in vitro* de meloxicam desde anillos vaginales que comprenden 2,25 g de meloxicam sin PVP K-30 o con 10% y 15% de PVP K-30.

Figura 2.- Perfil de liberación *in vitro* de meloxicam desde anillos vaginales que comprenden 1,75 g de meloxicam sin PVP K-30 o con 10% y 15% de PVP K-30.

Figura 3.- Perfil de liberación *in vitro* de meloxicam desde anillos vaginales que comprenden 1,25 g de meloxicam sin PVP K-30 o con 15% y 20% de PVP K-30.

Figura 4.- Liberación *in vitro* promedio de meloxicam entre los días 1 a 4 desde anillos vaginales que comprenden 3,0 g, 2,25 g, 1,75 g y 1,25 g de meloxicam sin PVP K-30 o con 5%, 10%, 15% y 20% de PVP K-30.

Figura 5.- Liberación *in vitro* promedio de meloxicam entre los días 5 a 30 desde anillos vaginales que comprenden 3,0 g, 2,25 g, 1,75 g y 1,25 g de meloxicam sin PVP K-30 o con 5%, 10%, 15% y 20% de PVP K-30.

Figura 6.- Liberación *in vitro* promedio de meloxicam entre los días 31 a 90 desde anillos vaginales que comprenden 3,0 g, 2,25 g, 1,75 g y 1,25 g de meloxicam sin PVP K-30 o con 5%, 10%, 15% y 20% de PVP K-30.

Figura 7.- Perfil de liberación *in vitro* de meloxicam desde anillos vaginales que comprenden 1,75 g y 3,0 g de meloxicam sin PVP K-30 y desde anillos que comprenden 1,75 g de meloxicam con 15% de PVP K-30.

Figura 8.- Perfil de liberación *in vitro* de meloxicam desde anillos vaginales que comprenden 2,25 g de meloxicam sin PVP K-30 y desde anillos que comprenden 1,25 g de meloxicam con 20% de PVP K-30.

Figura 9.- Perfil de liberación *in vitro* de meloxicam desde anillos vaginales que comprenden 2,25 g de meloxicam sin lactosa o con 10% y 15% de lactosa.

Figura 10.- Perfil de liberación *in vitro* de meloxicam desde anillos vaginales que comprenden 2,25 g de meloxicam sin lauril sulfato de sodio (LSS) o con 0,5% de LSS.

Figura 11.- Perfil de liberación *in vitro* de meloxicam desde anillos vaginales formados con los Polímeros A y B (FG-1, descrita en la Tabla 1) y con los Polímeros C y D (FG-10, descrita en la Tabla 2), que comprenden 2,25 g de meloxicam sin agente modulador de la liberación de la droga.

Figura 12.- Niveles de meloxicam en plasma y tejido endometrial de mujeres, luego de la administración de anillos vaginales que comprenden 1,75 g de meloxicam sin agente modulador de la liberación de la droga.

Figura 13.- Niveles de meloxicam en tejido endometrial de mujeres, luego de la administración de anillos vaginales que comprenden 1,75 g y 2,25 g de meloxicam sin PVP K-30 y 1,75 g de meloxicam con 15% de PVP K-30.

Figura 14.- Niveles de meloxicam en plasma de mujeres, luego de la administración de anillos vaginales que comprenden 1,75 g y 2,25 g de meloxicam sin PVP K-30 y 1,75 g de meloxicam con 15% de PVP K-30.

EJEMPLOS DE APLICACIÓN DE LA INVENCIÓN

1.- Anillos vaginales que comprenden meloxicam

Se fabricaron anillos vaginales comprendiendo diferentes cantidades de meloxicam con un agente modulador de la liberación del principio activo seleccionado entre:

- PVP K-30: Polivinilpirrolidona K-30 o polímero de 1-vinil-2-pirrolidona con viscosidad en solución al 1% entre 26 y 35 centistokes (valor K entre 26 y 35)
- Laurilsulfato de sodio
- Cremophor RH40: Aceite de ricino hidrogenado etoxilado (CAS 61788-85-0)

- Policarbofil AA-1: Polycarbophil AA-1; polímero del ácido acrílico entrecruzado con divinil glicol (CAS 9003-97-8)
- Lactosa
- Celulosa microcristalina.

1.1.- Formulaciones ensayadas

En las Tablas 1 y 2 se detallan Formulaciones Generales (FG) ensayadas. Se incluyen los polímeros utilizados junto con los diferentes agentes modificadores de liberación.

Tabla 1.- Formulaciones de los anillos vaginales que contienen meloxicam y PVP K-30

INGREDIENTE	% P/P			
	FG - 1	FG - 2	FG - 3	FG - 4
Polímero A: Polímero de vinil polidimetilsiloxano + sílica amorfa (25%) +catalizador de platino	57,0 - 80,0	62,0 - 75,0	53,0 - 65,0	47,0 - 65,0
Polímero B: Copolímero dimetil metilhidrogeno siloxano (20%) + polidimetilsiloxano	8,0 - 10,0	8,0 - 10,0	7,0 - 10,0	8,0 - 10,0
Meloxicam	10,0 - 35,0	5,0 - 25,0	5,0 - 30,0	10,0 - 35,0
PVP K-30	0	5,0 - 10,0	10,0 - 20,0	10,0 - 15,0

Tabla 2.- Formulaciones de anillos vaginales que contienen meloxicam y modificadores de la liberación del ingrediente activo distintos a PVP K-30

INGREDIENTE	% P/P					
	FG - 5	FG - 6	FG - 7	FG - 8	FG - 9	FG - 10
Polímero A: Polímero de vinil polidimetilsiloxano + sílica amorfa (25%) + catalizador de platino	62,9 - 74,0	61,0 - 75,0	55,0 - 72,0	53,0 - 65,0	58,0 - 65,0	0
Polímero B: Copolímero dimetil metilhidrogeno siloxano (20%) + polidimetilsiloxano	7,0 - 10,0	8,0 - 10,0	8,0 - 10,0	7,0 - 10,0	7,0 - 10,0	0
Polímero C: Polidimetilsiloxano con grupo hidroxilo terminal	0	0	0	0	0	68,8 - 81,0
Polímero D: Tetra - n - propil-silicato ; Si(OC ₃ H ₇) ₄	0	0	0	0	0	1,0 - 3,0
Octoato de estaño; Sn(C ₈ H ₁₅ O ₂) ₂	0	0	0	0	0	0,2 - 1,0
Meloxicam	15,0 - 30,0	10,0 - 30,0	10,0 - 30,0	10,0 - 30,0	10,0 - 30,0	15,0 - 30,0
Lauril sulfato de sodio	0,1-1,0	0	0	0	0	0
Cremophor RH40	0	1,0 - 5,0	0	0	0	0
Policarbofil AA-1	0	0	7,0 - 8,0	0	0	0
Lactosa	0	0	0	10,0 - 15,0	0	0
Celulosa microcristalina	0	0	0	0	5,0 - 15,0	0

Se realizaron diversos ensayos de formulaciones para obtener anillos que polimerizaran o curaran adecuadamente con las cantidades necesarias del principio activo y en la presencia de un agente modulador de la liberación. Los anillos que contenían Cremophor RH40 (Fórmula General 6, FG-6) o policarbofil (Fórmula General 7, FG-7) no curaron, por lo que estos agentes fueron descartados. Los demás anillos mencionados en las Tablas 1 y 2 polimerizaron en las condiciones probadas.

Los anillos elaborados tenían un peso entre 6,0 y 10,5 gramos, que varía según el grosor del anillo. Se fabricaron anillos con diámetro externo entre 54 a 58 mm y sección transversal entre 3 a 6 mm.

1.2.- Procedimiento de fabricación de los anillos vaginales

Se preparó una mezcla homogénea con todos los ingredientes para inyectar a los moldes de los anillos. Primero se pesaron las cantidades necesarias de cada ingrediente: el polímero A, el agente modificador de la liberación, si corresponde, y meloxicam. Estos ingredientes se mezclaron hasta homogenización y se agregó el polímero B mezclando constantemente. La mezcla se inyectó a los moldes de los anillos a temperatura ambiente y luego se mantuvieron en estufa a 105 °C por 1 hora. Posteriormente los moldes se enfriaron y los anillos formados se desensamblaron de sus respectivos moldes obteniendo el producto final.

También se fabricaron anillos con otros polímeros, que se prepararon pesando cada ingrediente, como se señaló anteriormente, pero reemplazando el polímero A por el polímero C y el polímero B se reemplazó por el polímero D, según lo indicado en la Tabla 2 (FG-10). Además se adicionó octoato de estaño como catalizador de la reacción de polimerización entre los polímeros C y D. Los ingredientes se mezclaron hasta homogeneidad y se inyectaron a los moldes de los anillos. Estos permanecieron a temperatura ambiente (23-25°C) por 1 hora. Luego los anillos formados se desensamblaron de sus respectivos moldes obteniendo el producto final.

1.3.- Formulaciones preferidas de la presente invención

De acuerdo a las Formulaciones Generales de las Tablas 1 y 2, se prepararon formulaciones de anillos vaginales que comprenden diferentes cantidades de meloxicam y de aumentadores de la liberación de la droga. En las Tablas 3, 4, 5 y 6 se incluyen formulaciones preferidas de la presente invención. Todas las cantidades de los ingredientes están expresadas en gramos.

Tabla 3.- Formulaciones farmacéuticas de anillos vaginales con meloxicam que contienen PVP K-30

Fórmulas Específicas	Polímero A	Polímero B	Meloxicam	PVP K-30
FE – 1	8,0	1,0	1,0	0
FE – 2	7,5	1,0		0,5
FE – 3	7,0	1,0		1,0
FE – 4	6,5	1,0		1,5
FE – 5	6,3	0,7		2,0
FE – 6	7,75	1,0	1,25	0
FE – 7	7,25	1,0		0,5
FE – 8	6,75	1,0		1,0
FE – 9	6,25	1,0		1,5
FE – 10	5,85	0,9		2,0
FE – 11	7,25	1,0	1,75	0
FE – 12	6,75	1,0		0,5
FE – 13	6,25	1,0		1,0
FE – 14	5,75	1,0		1,5
FE – 15	52,5	1,0		2,0
FE – 16	6,75	1,0	2,25	0
FE – 17	6,25	1,0		0,5
FE – 18	5,95	0,8		1,0
FE – 19	5,25	1,0		1,5
FE – 20	6,0	1,0	3,0	0
FE – 21	5,5	1,0		0,5
FE – 22	5,1	0,9		1,0

Tabla 4.- Formulaciones farmacéuticas de anillos vaginales con meloxicam que contienen lauril sulfato de sodio (LSS)

Fórmulas Específicas	Polímero A	Polímero B	Meloxicam	LSS
FE - 23	6,74	1,0	2,25	0,01
FE - 24	6,7	1,0		0,05

Tabla 5.- Formulaciones farmacéuticas de anillos vaginales con meloxicam que contienen lactosa

Fórmulas Específicas	Polímero A	Polímero B	Meloxicam	Lactosa
FE - 25	6,35	0,9	1,75	1,0
FE - 26	5,85	0,9		1,5
FE - 27	5,85	0,9	2,25	1,0
FE - 28	5,35	0,9		1,5

Tabla 6.- Formulaciones farmacéuticas de anillos vaginales con meloxicam que contienen celulosa microcristalina

Fórmulas Específicas	Polímero A	Polímero B	Meloxicam	Celulosa microcristalina
FE – 29	6,95	0,8	1,75	0,5
FE – 30	5,95	0,8		1,5
FE – 31	6,45	0,8	2,25	0,5
FE – 32	5,45	0,8		1,5

2.- Estudios de liberación *in vitro*

Se realizaron estudios de liberación *in vitro* con los anillos vaginales descritos en las Tablas 1 a 6, de acuerdo al siguiente procedimiento analítico. En la descripción de resultados se utilizará la nomenclatura de las Tablas 3 a 6 para las formulaciones ensayadas, como “FE-n”, donde n corresponde al número de la formulación indicado en estas tablas.

a) Preparación del medio de difusión: Medir exactamente 189 mL de Zephiran® (Cloruro de benzalconio al 17 %), transferir a un bidón de polietileno con llave que contiene 24 litros de agua destilada. Agitar para homogenizar. Rotular el bidón, asignándole el número de lote de preparación y colocar la fecha de elaboración.

Una vez preparado el medio de difusión, se debe realizar control a la solución mediante la medición de absorbancia a 262,4 nm, y la lectura resultante debe fluctuar entre 1,3-1,6; de lo contrario se debe descartar la solución.

b) Preparación de muestras: Pesar 4 anillos de cada formulación seleccionada en forma individual tomados al azar, anotar el peso respectivo. Atar cada uno de los anillos con hilo de polietileno de longitud adecuada que permita sumergir completamente los anillos. Suspender los anillos en frasco de polietileno de 500 mL de boca ancha con tapa rosca (para evitar la pérdida de medio de difusión), fijar los anillos con cinta adhesiva en la superficie externa de los frascos, de manera tal que quede a $2,0 \pm 0,2$ cm de la base de cada frasco. Rotular los frascos con su anillo correspondiente.

Colocar los frascos con las muestras en el baño de agua termoregulado (Yamato, Modelo BT-47. Japón), colocar la temperatura a 37°C, hacer funcionar el sistema de agitación a 100 rpm. Verificar la temperatura del baño y la velocidad de agitación todos los días. La temperatura debe estar entre $37 \pm 0,5$ °C y la velocidad de agitación dentro de 100 ± 5 rpm.

Cambiar las soluciones del medio diariamente (después de 24 horas), excepto el fin de semana. Se descartan las muestras de los días lunes. Cabe señalar que se debe cambiar el medio de difusión a la misma hora todos los días.

c) Procedimiento analítico: Las muestras tomadas y preparadas se determinan mediante Espectrofotometría U.V. a 355 nm.

Se debe realizar una curva de calibración con diferentes concentraciones de meloxicam micronizado en el medio de difusión, con el fin de determinar el rango de concentraciones en que cumple la Ley de Lamber Beer. Establecer la concentración de los estándares a preparar y si es necesario efectuar diluciones a las muestras tomadas.

d) Preparación de soluciones estándares de meloxicam: Pesar con exactitud alrededor de 15 mg de estándar de meloxicam en un matraz aforado de 100 mL, adicionar 30 mL de dimetilformamida, sonicar por 5 minutos, luego agregar 2,0 mL de agua y 25 mL de tampón fosfato pH=7,2. Agitar y aforar con tampón fosfato. Tomar una alícuota de 5,0 mL, transferir a matraz volumétrico de 50 mL y llevar a volumen con medio de difusión. Filtrar a través del filtro de membrana de 0,45 µm. (C=0,015mg/mL).

Se procede a la medición de absorbancia a 355 nm de las muestras tomadas y los estándares preparados.

Las cantidades liberadas de meloxicam al día, se calcularon según las siguientes fórmulas:

Factor absorbancia =	$\frac{\text{Concentración Estándar} \times \text{Volumen (400 mL)}}{\text{Absorbancia promedio Estándares}}$
----------------------	---

$\text{mg de Meloxicam} = (\text{Factor Absorbancia}) \times (\text{Absorbancia de la Muestra})$
--

A continuación se describen resultados de ensayos de liberación *in vitro* de anillos vaginales comprendiendo meloxicam y un agente modificador de la liberación de la droga.

2.1. Igual dosis de meloxicam (2,25 g) en distintas concentraciones de PVP K-30

En la Figura 1 se observa que los anillos que contenían 2,25 g de meloxicam en ausencia de PVP K-30 (FE-16) presentaron una liberación inicial promedio (día 1) de 5,46 mg de meloxicam (ver además Tabla 7). La liberación inicial desde los anillos que contenían 10% (FE-18) y 15% (FE-19) de PVP K-30 fue mayor que en ausencia de este agente, alcanzando valores de 7,31 y 10,19 mg, respectivamente. De igual manera, los anillos que contenían 5% (FE-17) de PVP K-30, también presentaron mayor liberación que los anillos sin este agente, alcanzando valores de 6,11 mg (Tabla 7) en el día 1 a igual dosis de meloxicam (2,25 g). En el transcurso de los primeros 4 días, la liberación más acentuada se mantiene para los anillos con PVP K-30 aunque se produce una disminución inicial bastante pronunciada en todos los casos (ver Figura 1).

En la Tabla 7 se indican las cantidades promedio de meloxicam liberadas durante los primeros 4 días desde anillos que contenían PVP K-30 en las concentraciones indicadas. Para cada condición se tomaron muestras en cuadruplicado de los medios de liberación de cuatro anillos.

Tabla 7.- Liberación promedio de meloxicam desde anillos que comprenden 2,25 g de meloxicam de acuerdo a las Fórmulas Específicas (FE) indicadas en la Tabla 3

Días	Liberación Promedio de meloxicam (mg)			
	FE – 16	FE – 17	FE – 18	FE – 19
	0% PVP K-30	5% PVP K-30	10% PVP K-30	15% PVP K-30
1	5,46	6,11	10,19	7,31
2	3,37	4,71	3,6	5,36
3	2,54	4,15	3,47	4,09
4	2,17		3,19	3,59
Liberación Promedio días 1-4	3,39	4,99	5,11	5,09

A partir del octavo día, la pendiente de la curva de liberación es mucho menor y los anillos continúan liberando meloxicam de manera constante y permanente en el tiempo, lo que se mantiene hasta el día 90 (inserto Figura 1). También se observa que la liberación de meloxicam en tiempos largos fue siempre mayor en los anillos que contenían PVP K-30, como se distingue claramente en la Figura 1 y en el inserto, al comparar los anillos con igual dosis de meloxicam (2,25 g) sin PVP y con 10% y 15% de PVP K-30, siendo aun mayor en aquellos anillos con mayor cantidad de este agente. En 15% PVP K-30, la liberación promedio de meloxicam entre los días 5 a 30 fue de 2,6 mg; en cambio en 10% el promedio fue de 2,17 mg, en 5% fue de 1,8 mg y en ausencia de PVP K-30 fue de 1,29 mg (Figura 5, barras blancas). Es notable observar que la liberación de meloxicam permaneció aun hasta los 90 días manteniendo la tendencia observada en los tiempos menores; es así como se distingue que la liberación promedio de meloxicam entre los días 31 a 90 en presencia de 15% PVP K-30 fue de 1,74 mg; en cambio en 10% el promedio fue de 1,21 mg, en 5% fue de 1,04 mg y en ausencia de PVP K-30 fue de 0,68 mg (Figura 6, barras blancas).

2.2.- Dosis bajas de meloxicam en ausencia y presencia de diferentes concentraciones de PVP K-30

A dosis menores de meloxicam (1,75 g y 1,25 g) se observó el mismo efecto de PVP K-30, es decir la liberación del principio activo fue mayor en aquellos anillos que contenían PVP K-30, lo que aumentó a medida que incrementó la concentración de este agente (Figuras 2 y 3). Adicionalmente en los anillos con la dosis más baja (1,25 mg de meloxicam) se observó saturación del efecto del PVP K-30, como se evidencia en la Figura 3 donde no se distingue una diferencia en la liberación de meloxicam entre 15% (FE-9) (círculos) y 20% (FE-10) (rombos) de PVP K-30.

2.3.- Dosis alta de meloxicam en ausencia y presencia de diferentes concentraciones de PVP K-30

Por otra parte, se ensayaron anillos que contenían altas dosis de meloxicam (3,0 g) en ausencia (FE-20) y en presencia de PVP K-30 (FE-21 y FE-22). En estos casos, los anillos que no contenían PVP K-30 liberaron una mayor cantidad de meloxicam (5,94 mg) entre los días 1 a 4, respecto a lo observado con 5% (FE-21) y 10% (FE-22) de PVP K-30, que correspondió a 4,55 mg y 4,96 mg, respectivamente (Figura 4, barras grises). Este efecto puede estar dado por la gran cantidad del principio activo sin un agente contenido en la estructura entrecruzada de los polímeros del anillo para modular la liberación de la droga, quedando una gran masa de principio activo disponible para ser liberado de manera inmediata. En los días posteriores (5 a 30 días), la liberación de meloxicam desde estos anillos aumentó conforme se aumentaba la concentración de PVP K-30, siendo de 2,01 mg, 2,31 mg y 2,8 mg, para 0%, 5% y 10% de PVP K-30, respectivamente (Figura 5, barras grises). De igual manera, en los tiempos más largos (31 a 90 días), aún se observó una liberación importante de meloxicam desde estos anillos, llegando a 1,07, 1,55 y 2,04 mg para las concentraciones de 0%, 5% y 10% de PVP K-30 (Figura 6, barras grises).

La dosis de 3,0 g de meloxicam fue la mayor dosis ensayada y concordantemente fue con la que se obtuvo una mayor liberación de meloxicam, con o sin PVP K-30. La liberación observada con meloxicam 3,0 g sin PVP K-30 pudo ser

alcanzada por una dosis baja de meloxicam (1,75 g) en presencia de 15% PVP K-30 (FE-14, Tabla 3). Este efecto se observa en la Figura 7 donde se comparó la liberación desde los anillos con 1,75 g de meloxicam en ausencia (FE-11) (triángulos) o en presencia de 15% (FE-14) PVP K-30 (cuadrados) con anillos que contenían 3,0 g de meloxicam sin PVP K-30 (círculos).

En forma similar, el nivel de liberación de los anillos que contenían 2,25 g de meloxicam sin PVP K-30 fue menor que la liberación desde anillos que contenían dosis más baja de meloxicam (1,25 g) con 20% PVP K-30 (FE-10), como se observa en la Figura 8 y como se compara en las Figuras 4, 5 y 6 barras blancas (0% PVP K-30) versus barras achuradas (15% y 20% PVP K-30).

2.4.- Otros agentes modificadores de la liberación del principio activo

Los anillos que contenían meloxicam en dosis de 1,75, y 2,25 g junto con lactosa 10% (FE-25 y FE-27), lactosa 15% (FE-26 y FE-28), celulosa microcristalina 5% (FE-29 y FE-31), o con celulosa microcristalina 15% (FE-30 y FE-32), liberaron una mayor cantidad de meloxicam en tiempos cortos comparado con los anillos que contenían meloxicam sin lactosa o sin celulosa microcristalina, alcanzando los mismos niveles de liberación que estos últimos en tiempos más largos. En la Figura 9 se observa el efecto de lactosa 10% y 15% que produce una mayor liberación de meloxicam desde los anillos entre los días 1 a 19; pero entre los días 21 a 90 los niveles de liberación son indistinguibles entre los anillos con y sin lactosa.

Los anillos que contenían meloxicam 2,25 g y 0,1% (FE-23) o 0,5% (FE-24) de lauril sulfato de sodio también liberaron una mayor cantidad de la droga que los anillos que no contenían lauril sulfato de sodio, pero sólo en tiempos cortos (días 1 a 8). Entre los días 9 a 60, no se observaron diferencias entre los anillos con y sin el agente, tal como se observa en la Figura 10 para los anillos que contenían 0,5% lauril sulfato de sodio y los que no lo contenían.

También se probaron concentraciones mayores de LSS (1%) pero los anillos no curaron adecuadamente por lo que fueron descartados.

De estos resultados se concluye que sólo con PVP K-30 es posible conseguir una mayor liberación del principio activo comparado con anillos que no tenían el agente, tanto a tiempos cortos como a tiempos largos (hasta al menos 90 días). De los agentes probados con ninguno se obtuvo un efecto similar, ya sea los anillos no curaron durante la fabricación en la etapa de polimerización o no presentaron diferencias de liberación a tiempos largos.

La mayor liberación de meloxicam desde anillos que contenían PVP K-30 como agente modulador de la liberación fue sostenida en el tiempo, aun hasta los 90 días, siendo la liberación siempre mayor que la de los anillos que no contenían este agente.

Estos resultados son absolutamente sorprendentes, pues nada permitía predecir que los anillos que comprendían PVP K-30 presentarían un perfil de liberación como el observado, a diferencia de todos los otros agentes probados.

2.5.- Otros polímeros

Se ensayaron anillos formados por Polímeros C y D (ver Tabla 2, FG-10) que comprendían diferentes dosis de meloxicam sin PVP K-30. Estos anillos fueron descartados como recomendables para un producto de uso humano, por las propiedades físicas que presentaron (ver más abajo y Tabla 8). De todas maneras se evaluó el perfil de liberación de los anillos que contenían 2,25 g de meloxicam y se observó que liberaron una mayor cantidad del principio activo en todo el tiempo registrado, comparado con los anillos fabricados con los Polímeros A y B (Figura 11), de acuerdo a la FG-1 descrita en la Tabla 1.

Estos resultados demuestran que para un producto farmacéutico en la forma de anillo vaginal no es suficiente que los anillos muestren un perfil de liberación *in vitro* con una elevada y constante tasa de liberación del agente activo, sino que también deben poseer características físicas apropiadas, entre otros factores, para cumplir con los requisitos de aceptabilidad de un producto terminado.

3.- Propiedades físicas de los anillos

Los anillos vaginales que comprenden meloxicam, además de las características de liberación del principio activo necesarias para alcanzar niveles tisulares que permitan conseguir el efecto terapéutico, deben poseer otras propiedades que lo hagan apropiado para la administración intravaginal, además de ciertos requisitos de aceptabilidad para las usuarias. Entre éstas, el anillo debe ser flexible para que la usuaria pueda presionarlo de manera de darle la forma necesaria para insertarlo en la vagina. Además el anillo debe tener una superficie lisa, uniforme, suave al tacto, sin pegajosidad y de consistencia regular, es decir, con cierta blandura para facilitar su aplicación.

Se ensayaron anillos con diferentes dosis de meloxicam que contenían diferentes agentes moduladores de la liberación de principio activo en distintas concentraciones. En estos anillos se evaluaron propiedades de consistencia (dureza), flexibilidad, porosidad, pegajosidad y brillo.

Los anillos que comprendían meloxicam con PVP K-30 como agente modificador de la liberación presentaron diferentes propiedades físicas dependiendo de la concentración de este agente y de la cantidad de meloxicam en el anillo. La adición de PVP K-30 aumentó gradualmente la dureza, disminuyendo la flexibilidad y aumentando la porosidad de éstos. Además, en dosis altas de PVP K-30 y de meloxicam, aumentó notoriamente la pegajosidad de los anillos.

Estas observaciones se aprecian claramente en la Tabla 8 donde se listan las concentraciones de meloxicam utilizadas junto a las concentraciones del agente modulador de la liberación del principio activo.

Concordantemente con las propiedades que deben poseer los anillos de administración intravaginal, se descartaron aquellos que tenían una consistencia mayor, no tenían brillo, eran poco o nada flexibles y eran claramente porosos y pegajosos. De esta manera no son apropiados para administración intravaginal los anillos que comprenden altas concentraciones de meloxicam y PVP K-30, es decir

los anillos con 3 g de meloxicam y 5% o 10% de PVP K-30, los anillos con 2,25 g de meloxicam y 15% de PVP K-30.

Los otros modificadores de la liberación que fueron ensayados, también alteraron las propiedades físicas de los anillos que contenían meloxicam. Los anillos que contenían lactosa presentaron una alta consistencia, es decir mayor dureza, que los anillos con PVP K-30 a la misma dosis de meloxicam, como se observa al comparar los datos de la Tabla 8 con la Tabla 9. La flexibilidad de los anillos que contenían 2,25 g de meloxicam y lactosa fue mucho menor que la de los anillos que contenían 1,75 g de meloxicam con este agente (10% o 15%). Los anillos con lactosa presentaron alta porosidad y un bajo nivel de pegajosidad y brillo. Considerando sólo las propiedades físicas, no son recomendables como producto final los anillos que contienen altas dosis de meloxicam (2,5 g) y lactosa (10% o 15%) (Tabla 9).

TABLA 8

COMPOSICION ANILLO			PROPIEDADES FISICAS					CALIFICACION
Meloxicam (g)	Agente modulador	(%) Agente modulador	Consistencia	Brillo	Flexibilidad	Porosidad	Pegajosidad	Recomendación por aspecto físico
1,25	No	0	+	+++	+++	-	-	Sí
1,25	PVP K-30	15	++	++	++	+	+	Sí
1,25	PVP K-30	20	+++	+	++	+++	+	Sí
1,75	No	0	+	+++	+++	-	-	Sí
1,75	PVP K-30	10	++	++	++	-	-	Sí
1,75	PVP K-30	15	++	+	++	+++	+	Sí
2,25	No	0	++	+++	++	-	-	Sí
2,25	PVP K-30	5	++	++	++	+	+	Si
2,25	PVP K-30	10	++	+	++	+	+	Si
2,25	PVP K-30	15	+++	+	+	+++	++	No
3	No	0	++	+++	++	+	+	Si
3	PVP K-30	5	+++	++	+	+++	++	No
3	PVP K-30	10	+++	++	+	+++	++	No
2,25 (*)	No	0	++++	++	+	+++	++	No

(*) Estos anillos vaginales fueron preparados con polímero DDU 4340, según la Fórmula General 11 (FG-11) indicada en la Tabla 2.

TABLA 9

COMPOSICION ANILLO			PROPIEDADES FISICAS					CALIFICACION
Meloxicam (g)	Agente modulador	Agente modulador (%)	Consistencia	Brillo	Flexibilidad	Porosidad	Pegajosidad	Recomendación por aspecto físico
1,75	Lactosa	10	++	++	++	++	+	Sí
1,75	Lactosa	15	+++	+	++	+++	+	Sí
2,25	Lactosa	10	+++	+	+	++	+	No
2,25	Lactosa	15	+++	+	+	+++	+	No
1,75	Celulosa microcristalina	5	+	++	++	++	-	Sí
1,75	Celulosa microcristalina	15	+++	+	++	++	+	Sí
2,25	Celulosa microcristalina	5	++	++	++	+++	-	Sí
2,25	Celulosa microcristalina	15	+++	+	+	+++	+	No
2,25	LSS	0,1	++	++	++	+	-	Sí
2,25	LSS	0,5	++	+	++	+	-	Sí

Los anillos con meloxicam y celulosa microcristalina presentaron propiedades físicas de consistencia, flexibilidad, pegajosidad y brillo, apropiadas para ser administrados por vía transvaginal, aun cuando presentaron cierto grado de porosidad; a excepción de los anillos con altas dosis de meloxicam (2,5 g) y celulosa microcristalina (15%) que no resultaron recomendables como producto final por su alta consistencia (dureza) y alta porosidad (superficie rugosa) (Tabla 9).

También se ensayaron anillos que contenían 2,25 g de meloxicam y 0,1% o 0,5% de lauril sulfato de sodio (LSS). En ambas condiciones los anillos presentaron buenas propiedades físicas (Tabla 9), por lo que si se consideraran sólo estos parámetros, serían recomendables como producto final.

Por otra parte, los polímeros alternativos utilizados para la fabricación de los anillos (polímeros C y D, definidos en la Tabla 2), también influyeron en las propiedades físicas de éstos. En el proceso de fabricación al inyectar los moldes, ya se observaba que la mezcla que contenía estos polímeros era notablemente más consistente y viscosa que las mezclas con los otros polímeros (polímeros A y B), dificultando su inyección y el llenado de los moldes por la presión que se debía ejercer. Los anillos polimerizaron (curaron) pero resultaron muy rígidos, duros y poco flexibles, lo que hacía difícil mantenerlos doblados simulando su condición de la aplicación intravaginal. Por tanto, debido a la alta consistencia (dureza), poca flexibilidad, cierta porosidad y pegajosidad (Tabla 8), estos anillos no son recomendables como producto final.

4.- Estudios de liberación de meloxicam *in vivo*

Para evaluar la liberación y absorción de meloxicam *in vivo* por vía vaginal, se administraron 3 anillos vaginales con distintas formulaciones en seis mujeres voluntarias sanas, entre 28 y 42 años de edad y que presentaban ciclos menstruales regulares de 28 a 32 días de duración. Se midieron los niveles plasmáticos y endometriales del agente activo luego de la administración de anillos que contenían meloxicam con o sin agente modulador.

Los anillos utilizados en este estudio contenían: 1) 1,75 g de meloxicam sin agente modulador; 2) 2,25 g de meloxicam sin agente modulador; y 3) 1,75 g de meloxicam más 15% PVP K-30. Cada uno de estos anillos se administró en dos voluntarias. Estas dosis de agentes activo y modulador fueron elegidas para los estudios *in vivo* debido a que en los estudios de liberación *in vitro* presentaron entre ellos una marcada diferencia en la cantidad liberada de meloxicam, durante todo el tiempo registrado (1-90 días), y además por las excelentes propiedades físicas de los respectivos anillos. El conjunto de estas características los hacía recomendables como posibles productos finales.

Las mujeres se instalaron el anillo vaginal en el día 5 de su ciclo menstrual, siendo el día 1 el día en que comenzó el sangrado. Se tomaron muestras sanguíneas de cada voluntaria en los siguientes tiempos (en horas post-administración del anillo): 4, 6, 8, 10, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 204, 372, 540 y 708. También se tomaron biopsias endometriales a las 4 y 36 horas post-administración, y posteriormente en los días 9 (204 horas), 16 (372 horas), 23 (540 horas) y día 30 (708 horas). Todas las voluntarias se retiraron el anillo al comienzo (inicio de sangrado) de su siguiente ciclo menstrual (entre los días 23 y 27) y volvieron a insertarlo en el día 5 de este segundo ciclo.

El efecto sobre el ciclo menstrual de la mujer del anillo vaginal con meloxicam tiene una relevante diferencia respecto a los anillos anticonceptivos hormonales. El retiro del anillo hormonal disponible en el mercado, provoca una abrupta disminución en los niveles de estrógenos y progestágenos, generando una menstruación farmacológica por privación hormonal. En cambio, el anillo con meloxicam se retira cuando se inicia de forma espontánea y fisiológica el siguiente periodo menstrual que se produce sin alteraciones hormonales. A esto se agrega que el momento para retirar el anillo con meloxicam no debe ser recordado por la usuaria, puesto que el día de inicio de su ciclo menstrual (primer día de sangrado) le indica que es el momento de retirárselo, para volver a insertar el mismo anillo o uno nuevo al 5° día de ese ciclo.

En la Figura 12 se muestran los niveles plasmáticos y endometriales de meloxicam obtenidos luego de la administración de anillos con 1,75 g de meloxicam sin agente modulador. La cantidad de meloxicam en el plasma fue muy baja (círculos) y sólo se obtuvo un máximo cercano a 0,08 µg/mL. Esto se observa claramente en el inserto de la Figura 12 que corresponde a una ampliación del eje OY. En contraste, los niveles de meloxicam en el tejido (cuadrados) fueron significativamente más elevados alcanzando valores cercanos a 5 µg/g de tejido. Tanto en el plasma como en el endometrio se observó un nivel constante en la liberación de meloxicam después de las 36 horas post-administración del anillo, alcanzando valores de 0,06 µg/mL (plasma) y de 3,5 µg/g de tejido (endometrio). Este comportamiento permaneció hasta el último día de toma de muestra (días 30 (708 horas) y 23 (540 horas), para plasma y tejido, respectivamente). No fue posible tomar una biopsia endometrial en el día 30, pues la mayoría de las mujeres estaba con sangrado por encontrarse en los primeros días de su segundo ciclo. El anillo había sido retirado por las voluntarias cuando comenzó el sangrado de este segundo ciclo, tal como se les había indicado. Las voluntarias permanecieron con el anillo intravaginal por un periodo entre 1 a 3 meses y reportaron una fácil inserción y facilidad en su retiro. Incluso las mujeres que lo utilizaron por 3 meses, notificaron que les fue posible retirarlo al comienzo del próximo periodo luego de su inserción inicial y reinsertarlo al final de la menstruación (pre-establecido como el día 5) para continuar con la terapia.

Los niveles endometriales de meloxicam obtenidos luego de la administración de anillos que contenían 1,75 g de meloxicam y 15% de PVP K-30, fueron mayores que con los anillos sin PVP K-30. En la Figura 13 se distingue claramente este efecto. Cuando se administraron anillos que contenían el agente modulador, la cantidad de meloxicam encontrada en las muestras fue, en promedio, 2,4 veces mayor (triángulos) que con los anillos sin agente modulador (cuadrados). Por otra parte, los anillos que contenían 1,75 g de meloxicam con 15% PVP K-30 (triángulos), indujeron un aumento promedio de 2,1 veces mayor que los anillos que contenían 2,25 g de meloxicam sin agente modulador (cruces). En estos resultados fue posible distinguir un pico en los niveles de meloxicam en el endometrio, a las 4 horas post-administración del anillo vaginal. Es probable que el pico no ocurra exactamente en

este tiempo, lo que pudo haber quedado encubierto debido al bajo número de biopsias del endometrio posibles de obtener en las mujeres. Aun así los resultados son concluyentes y permiten indicar que la cantidad de meloxicam que se alcanza en el tejido endometrial con los anillos vaginales que contenían PVP K-30 fue significativamente mayor que con los anillos que no contenían este agente, tanto para los anillos con 1,75 como 2,25 g de meloxicam. Estos resultados no podían ser predecibles a partir de los ensayos de liberación *in vitro* (ver Figura 5), puesto que si bien el aumento de la liberación *in vitro* de meloxicam entre los días 5 a 30 para los anillos que contenían 1,75 g de meloxicam con 15% PVP K-30 respecto a los anillos sin este agente, fue en promedio de 2,2 veces (versus 2,4 veces en el endometrio), sólo fue de 1,61 veces respecto a los anillos que contenían 2,25 g de meloxicam sin PVP K-30 (versus 2,1 veces en el endometrio, Figura 13). Es decir, que en el endometrio para los anillos con 1,75 g de meloxicam con PVP K-30 se obtuvieron niveles de meloxicam mucho mayores que lo que se podía predecir, en comparación con los anillos sin PVP y con dosis mayores de meloxicam.

Al medir los niveles de meloxicam en el plasma se observó un comportamiento diferente a lo observado en el tejido endometrial. Como muestra la Figura 14, si bien los valores plasmáticos encontrados fueron mayores para los anillos que contenían el agente modificador PVP K-30 en dosis de 1,75 g de meloxicam (cruces versus círculos); sólo hubo un aumento de 1,1 veces en la cantidad de meloxicam plasmático respecto a los anillos sin PVP K-30 e igual dosis de meloxicam (1,75 g). Los resultados de la liberación *in vitro* (ver Figura 5, barras punteadas) arrojaron diferencias de 1,61 veces entre estos dos tipos de anillos. En cambio, para los anillos con 1,75 g de meloxicam y 15% PVP K-30 podían predecirse niveles plasmáticos 2,2 veces mayores, en comparación con los anillos que contenían mayor dosis de meloxicam (2,25 g) sin el agente modificador, dado su comportamiento en la liberación *in vitro*, (Figura 5, barra punteada 15% PVP K-30 versus barra blanca 0% PVP K-30); pero el efecto en los niveles plasmáticos se invirtió, puesto que fueron mayores (1,83 veces) para los anillos que contenían 2,25 g de meloxicam que para los anillos con 1,75 g de meloxicam y 15% PVP K-30 (Figura 14, triángulos versus cruces).

Estos resultados son absolutamente inesperados e impredecibles, puesto que en la liberación *in vitro* se observó un aumento de la liberación de meloxicam en presencia de PVP-K30, lo que fue dependiente de la concentración de este agente en los anillos. Esto no permitía proyectar que *in vivo* se obtendría una concentración mayor de meloxicam en el tejido sin aumentar la concentración plasmática de la droga. Incluso, no era posible predecir que concentraciones altas de meloxicam en los anillos sin el agente modificador podrían aumentar los niveles plasmáticos de la droga mucho más que lo obtenido con los anillos con PVP K-30; en cambio, presentar un comportamiento opuesto a nivel tisular, es decir, se consigue una mayor concentración de meloxicam con anillos que contienen PVP K-30 que sin este agente, aun cuando el anillo contenga mayor dosis de esta droga.

De los resultados de liberación *in vitro*, se esperaba que a una misma concentración de meloxicam, los anillos con PVP K-30 proporcionarían una concentración mayor de meloxicam que los anillos sin PVP K-30, tanto a nivel plasmático como endometrial, pero se han obtenido resultados sorprendentes que muestran que con los anillos que comprenden PVP se alcanzan niveles más altos de la droga en el tejido *in situ* sin afectar las concentraciones plasmáticas.

Al aumentar la cantidad de meloxicam en los anillos (sin adicionar PVP K-30) con el fin de obtener concentraciones más altas en el endometrio, también va aumentando la concentración plasmática de la droga (Figura 14). Por tanto, para obtener una concentración tisular mayor, sin aumentar la concentración plasmática, basta con coadministrar meloxicam y PVP en el anillo sin aumentar la dosis de meloxicam en el mismo (Figura 13).

Cuando se administran dosis de 7,5 mg de meloxicam por vía oral en la forma de comprimidos, se obtienen concentraciones plasmáticas máxima de 1,05 µg/mL a las 4,9 horas (Label MOBIC®, publicado online en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020938s021,021530s009lbl.pdf). Con la administración de cápsulas de 15 mg por vía oral en mujeres mayores se obtienen concentraciones de 3,2 µg/mL a las 6 horas. En la presente invención, con la administración de anillos intravaginales que contenían 1,75 g de

meloxicam y 15% PVP K-30 se obtuvieron concentraciones plasmáticas máxima de 0,085 µg/mL a las 8 horas. Con estos bajísimos niveles de meloxicam sistémicos (del orden de 12 a 37 veces menor que lo observado por vía oral), la administración de los anillos vaginales es muy segura pues la probabilidad de ocurrencia de efectos secundarios propios de un inhibidor de COX-2, como meloxicam, está significativamente disminuida. Cabe destacar que con la administración de los anillos vaginales no se producirán los efectos gastrointestinales conocidos del meloxicam, y se elimina la necesidad de administración diaria, pues basta con la inserción de un mismo anillo una vez al mes o cada dos o tres meses.

REIVINDICACIONES

1. Anillo vaginal de liberación sostenida CARACTERIZADO porque comprende meloxicam y un agente modulador de la liberación del principio activo.
2. Anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO porque el agente modulador de la liberación es polivinilpirrolidona K-30.
3. Anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 2 CARACTERIZADO porque libera el principio activo de manera sostenida por al menos 90 días.
4. Anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 2 CARACTERIZADO porque libera el principio activo de manera sostenida por al menos 60 días.
5. Anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 2 CARACTERIZADO porque libera el principio activo de manera sostenida por al menos 30 días.
6. Anillo vaginal de acuerdo a la reivindicación 1 CARACTERIZADO porque comprende 5% a 30% en peso de meloxicam, en relación al peso total de la formulación.
7. Anillo vaginal de acuerdo a la reivindicación 1 CARACTERIZADO porque comprende 5% a 20% en peso de polivinilpirrolidona K-30, en relación al peso total de la formulación.
8. Uso de un anillo vaginal de acuerdo a la reivindicación 1 CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento útil para el tratamiento anticonceptivo.

9. Uso de un anillo vaginal de acuerdo a la reivindicación 1
CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento útil para el
tratamiento anticonceptivo continuo.

10. Uso de un anillo vaginal de acuerdo a la reivindicación 1
CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento útil para el
tratamiento anticonceptivo a largo plazo.

PLIEGO DE REIVINDICACIONES

1. Anillo vaginal de liberación sostenida CARACTERIZADO porque comprende meloxicam y polivinilpirrolidona K-30, como un agente modulador de la liberación del principio activo.
2. Anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO porque libera el principio activo de manera sostenida por al menos 90 días.
3. Anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO porque libera el principio activo de manera sostenida por al menos 60 días.
4. Anillo vaginal de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO porque libera el principio activo de manera sostenida por al menos 30 días.
5. Anillo vaginal de acuerdo a la reivindicación 1 CARACTERIZADO porque comprende 5% a 30% en peso de meloxicam, en relación al peso total de la formulación.
6. Anillo vaginal de acuerdo a la reivindicación 1 CARACTERIZADO porque comprende 5% a 20% en peso de polivinilpirrolidona K-30, en relación al peso total de la formulación.
7. Uso de un anillo vaginal de acuerdo a la reivindicación 1 CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento útil para el tratamiento anticonceptivo continuo.
8. Uso de un anillo vaginal de acuerdo a la reivindicación 1 CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento útil para el tratamiento anticonceptivo a largo plazo.

RESUMEN

Anillo vaginal de liberación sostenida que comprende meloxicam y un agente modulador de la liberación del principio activo, tal como polivinilpirrolidona K-30, que libera el principio activo por al menos 90 días, útil como anticonceptivo de uso continuo en mujeres. El anillo vaginal comprende preferentemente 5% a 30% en peso de meloxicam, en relación al peso total de la formulación.

FIGURA 1

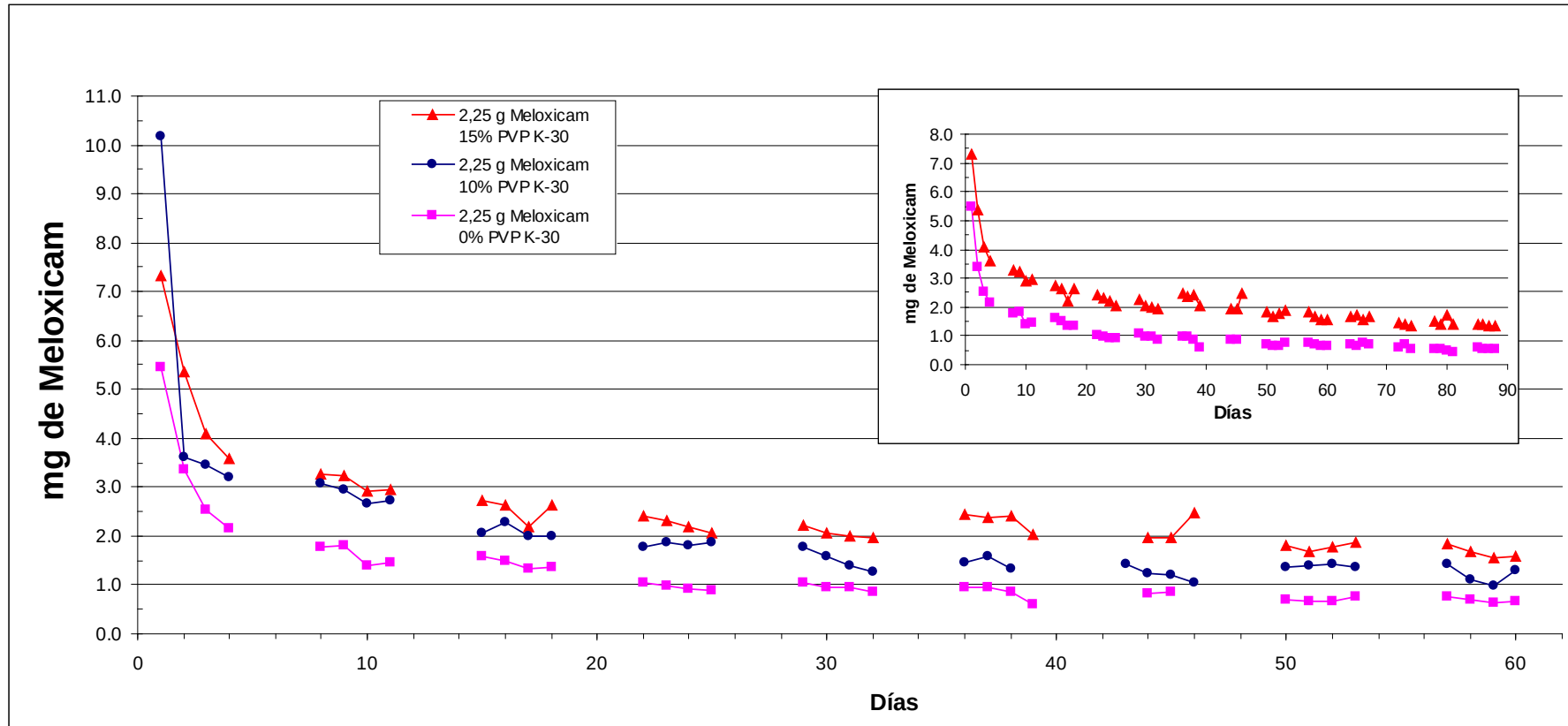


FIGURA 2

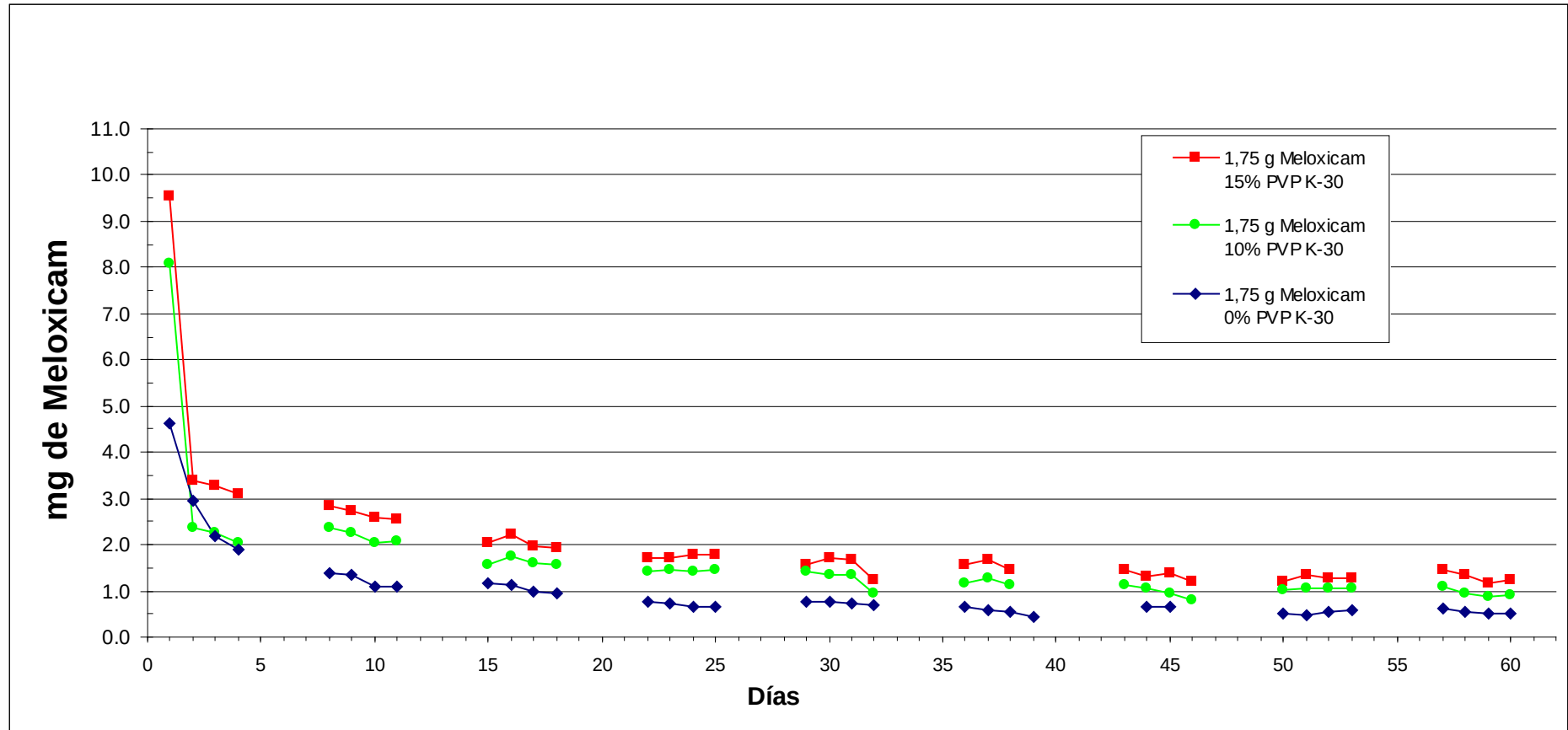


FIGURA 3

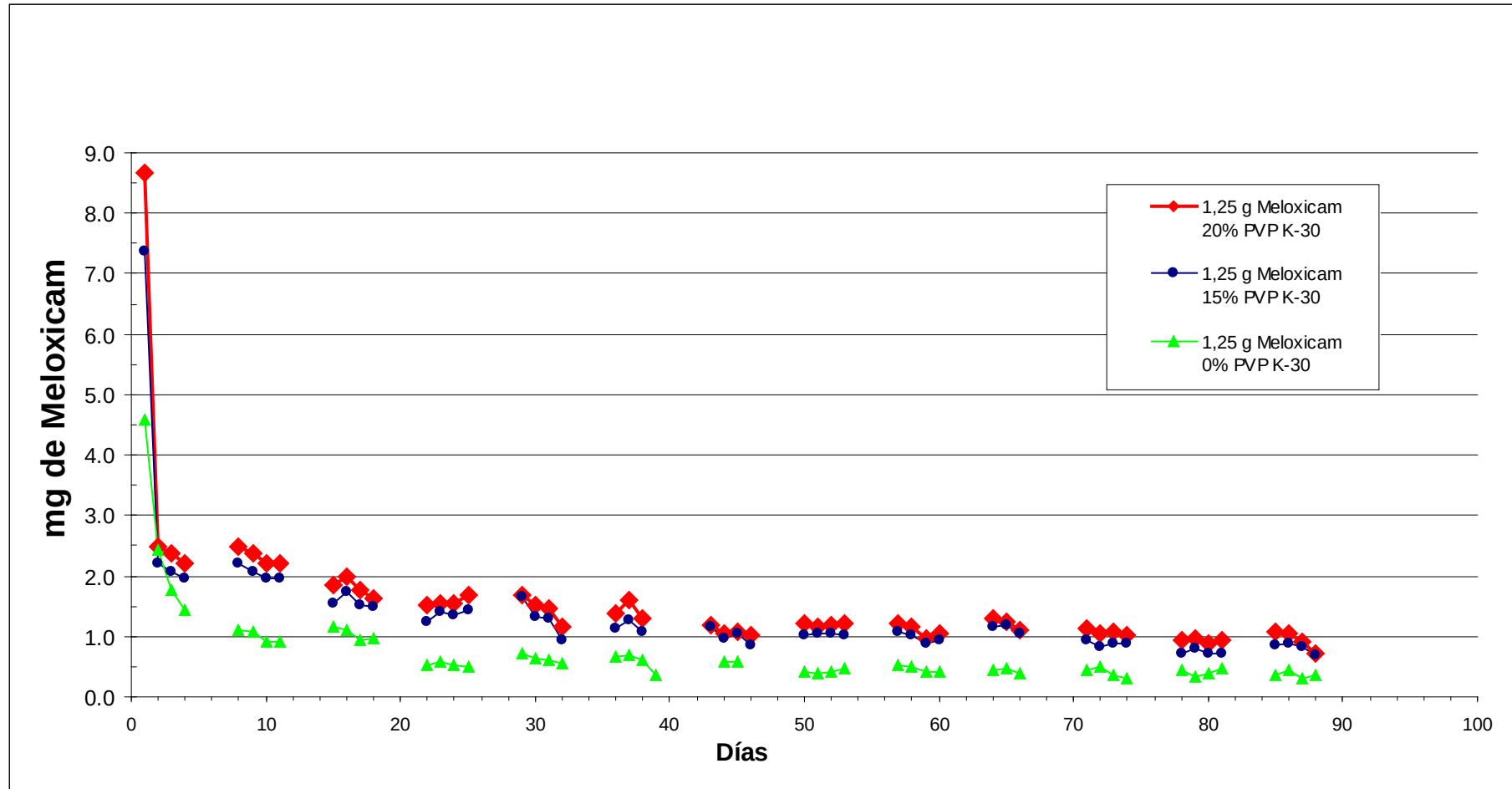


FIGURA 4

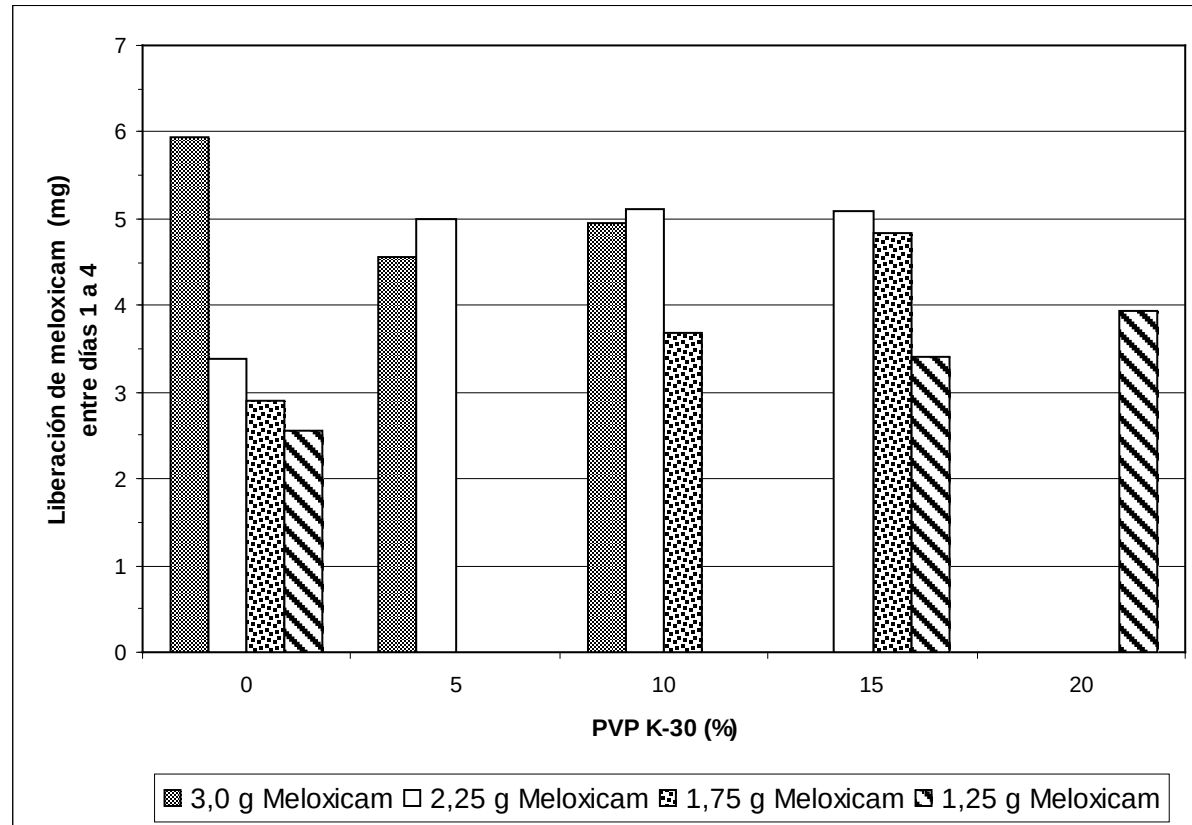


FIGURA 5

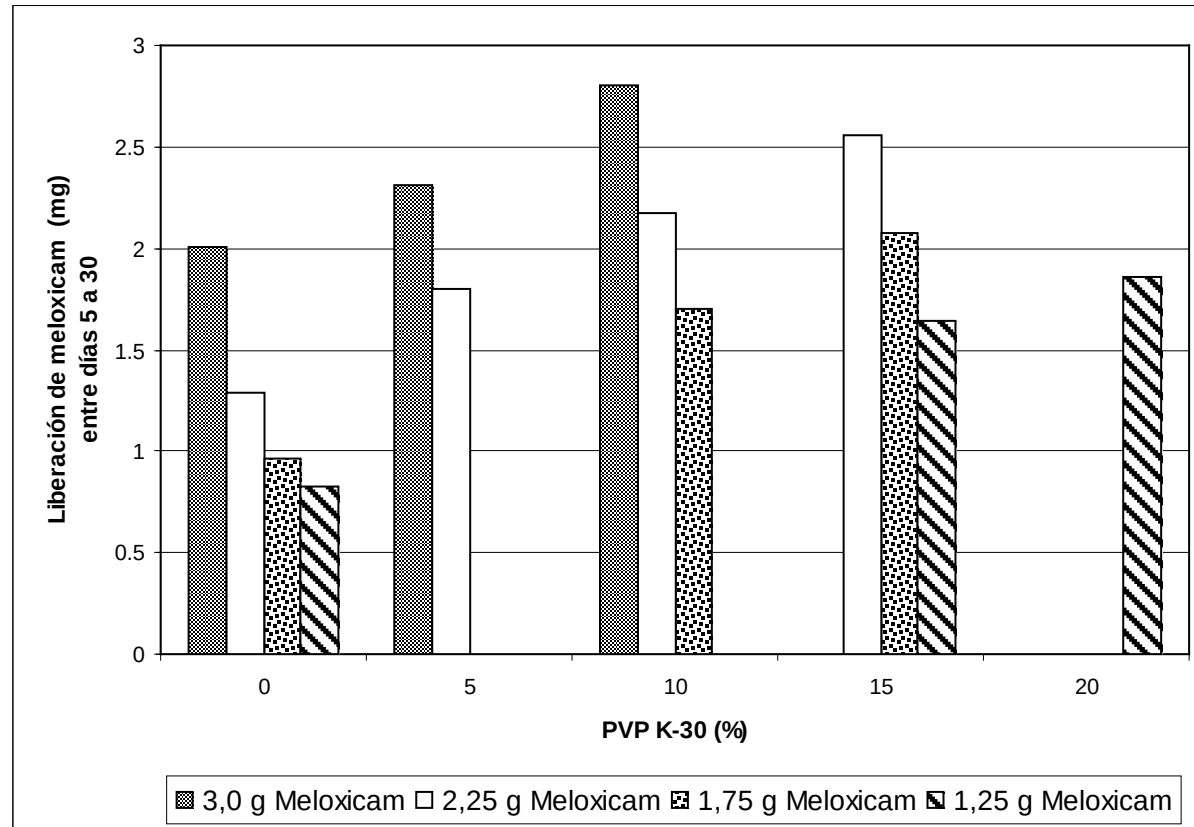


FIGURA 6

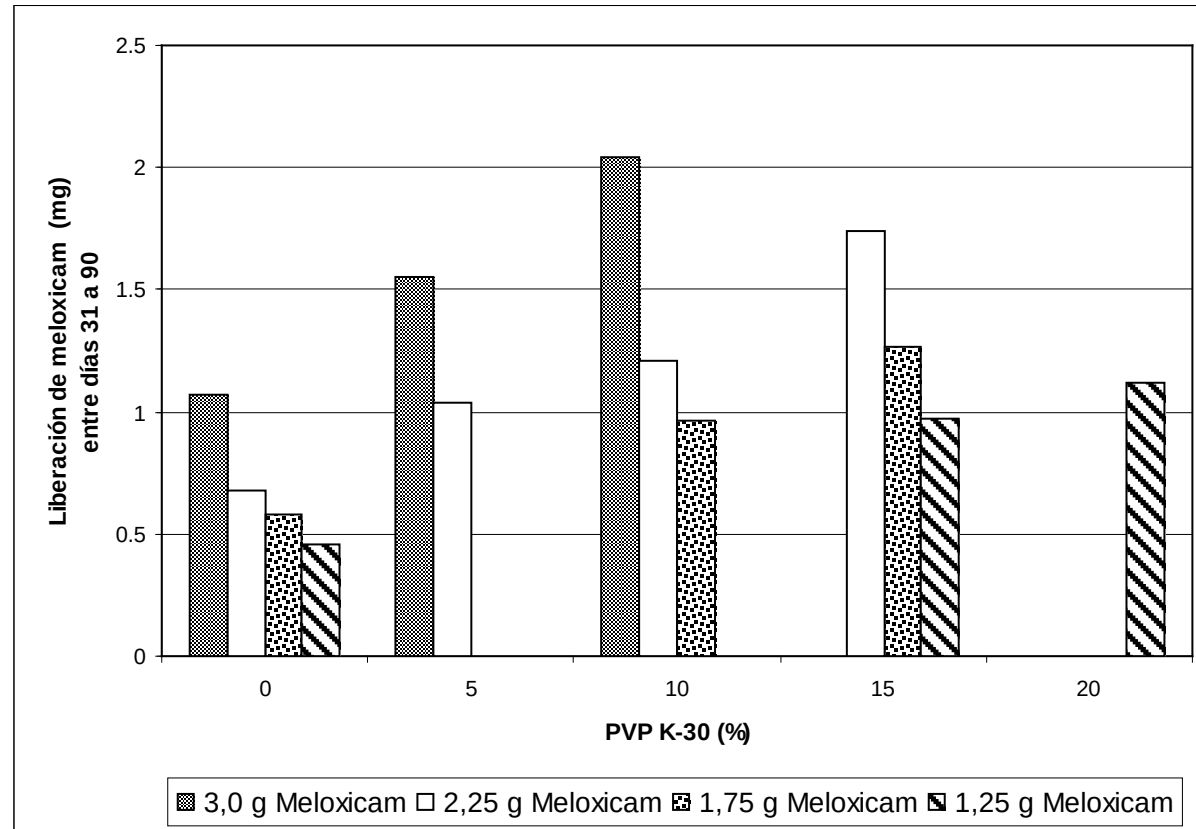


FIGURA 7

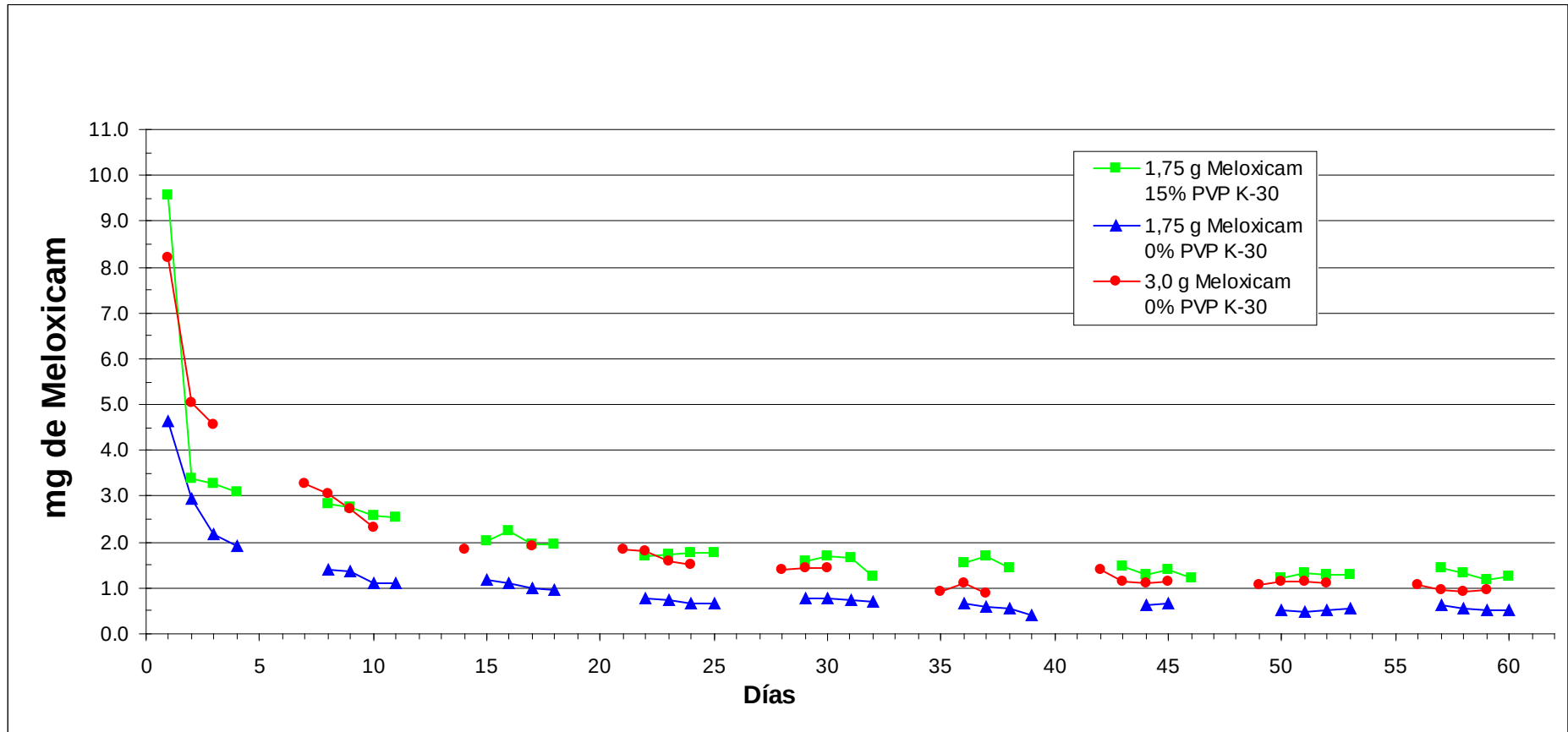


FIGURA 8

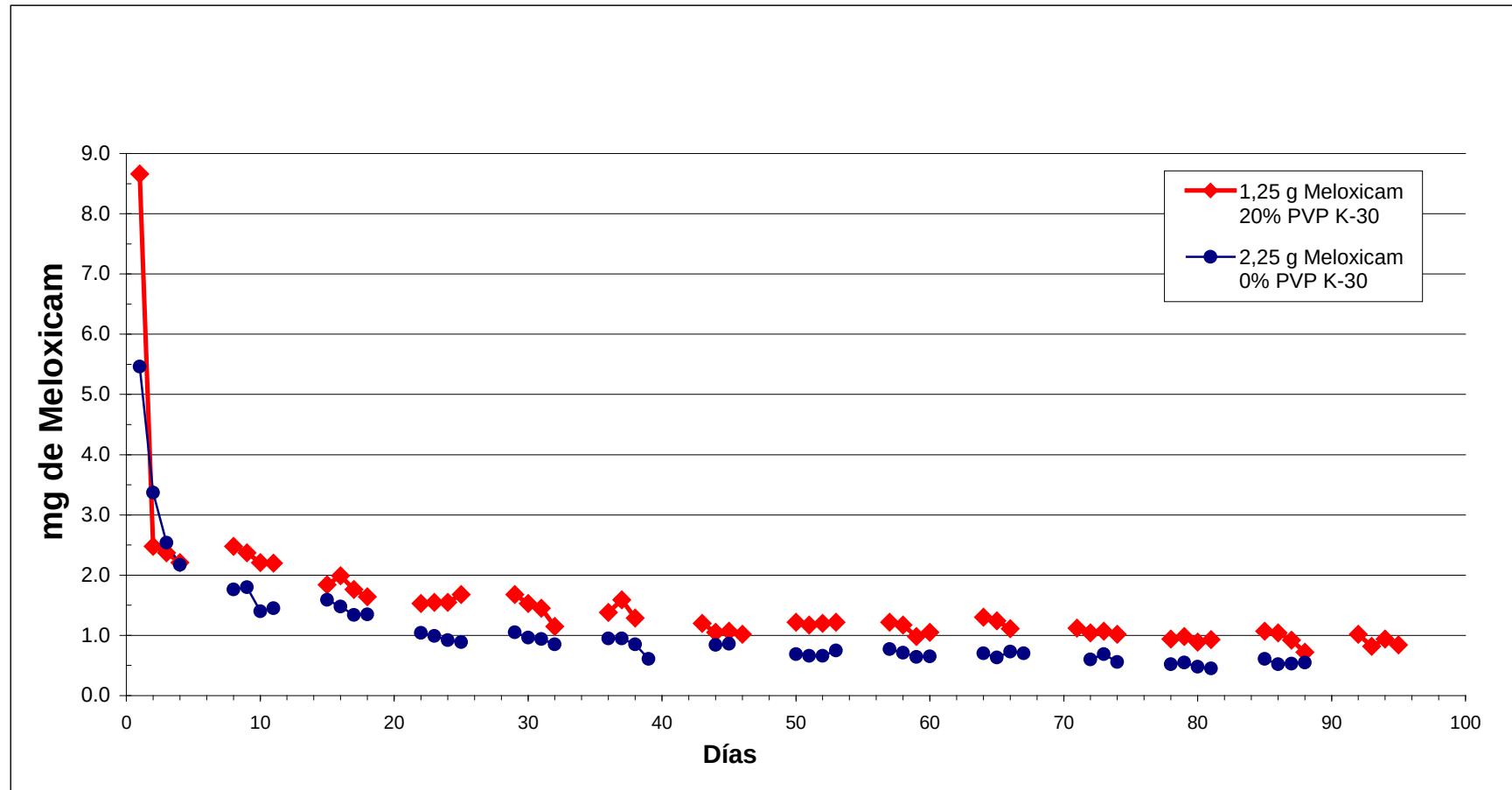


FIGURA 9

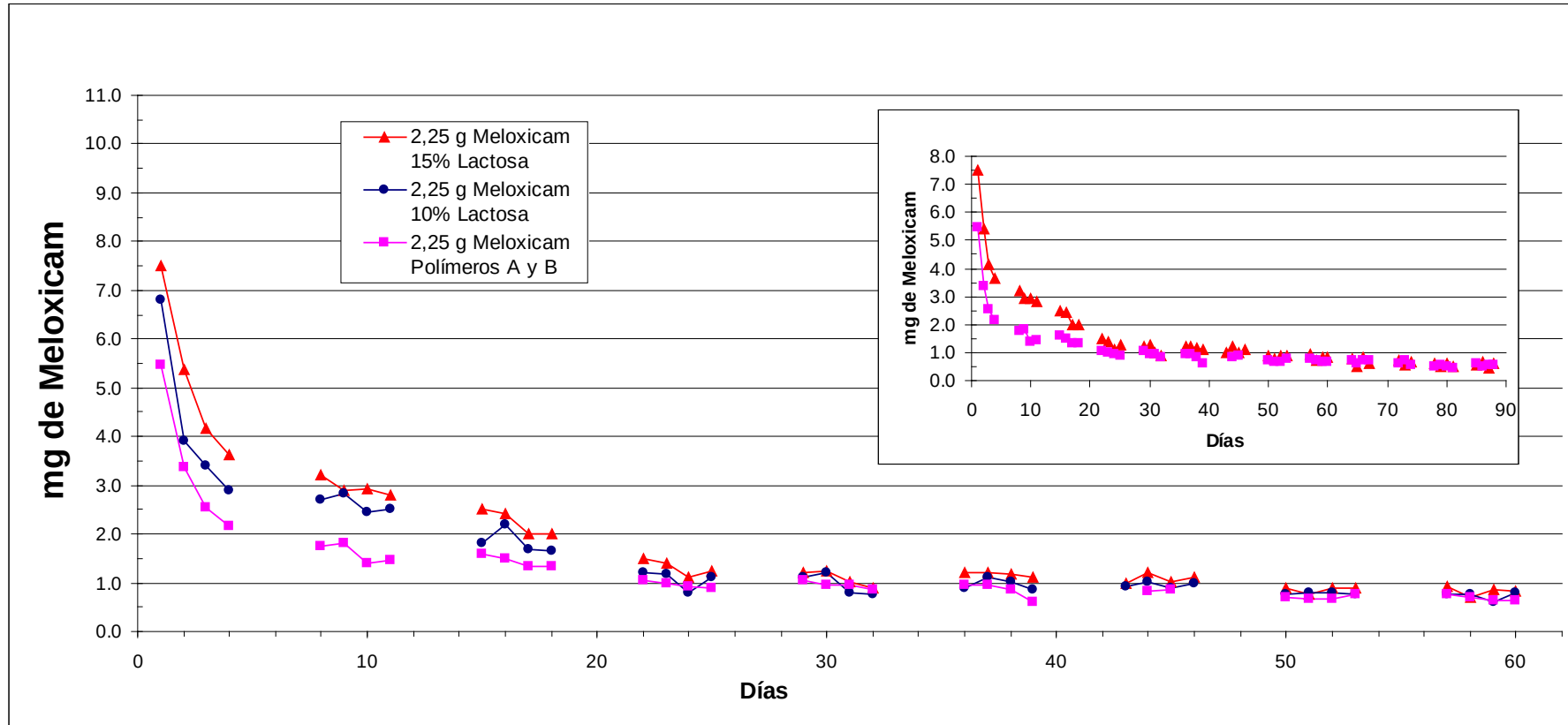


FIGURA 10

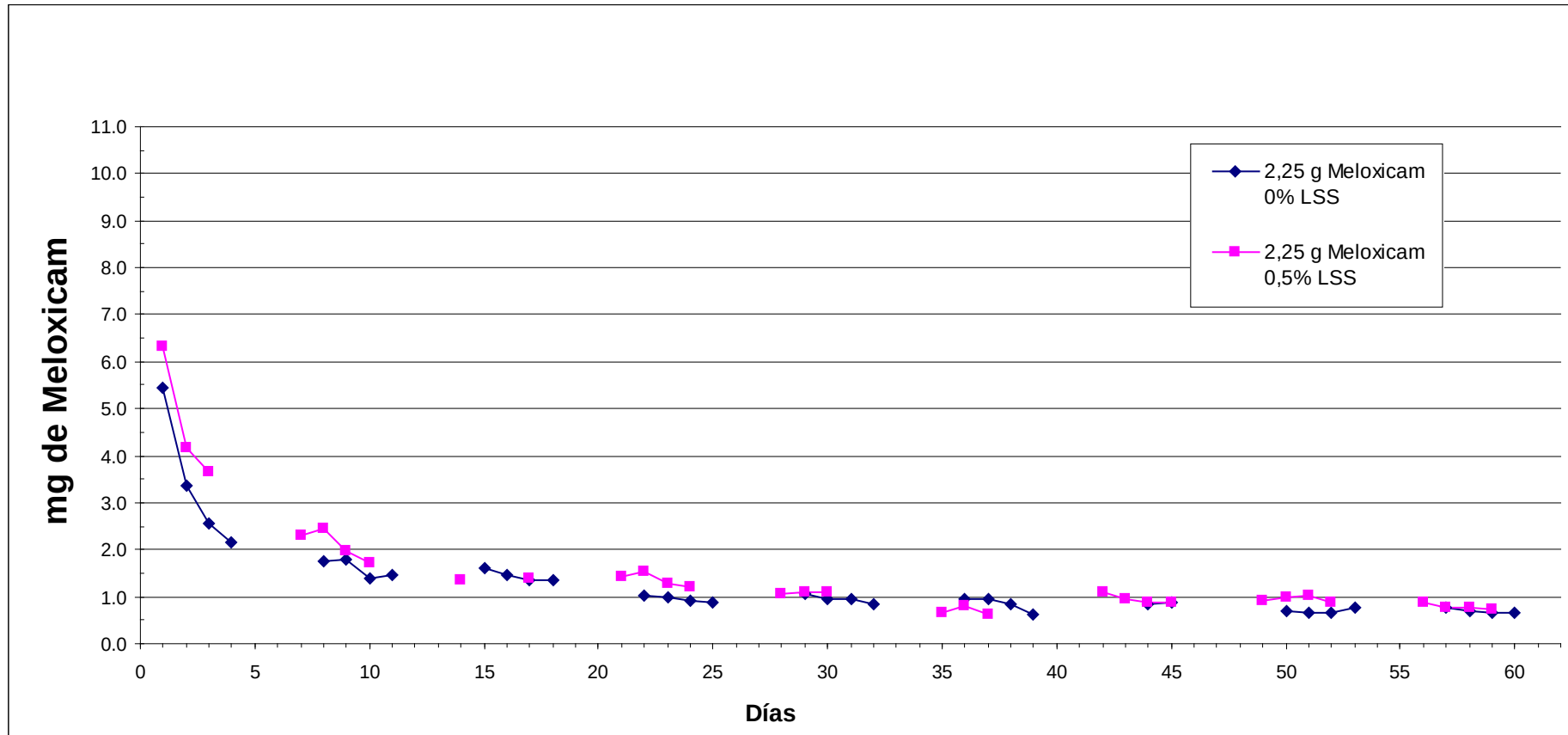


FIGURA 11

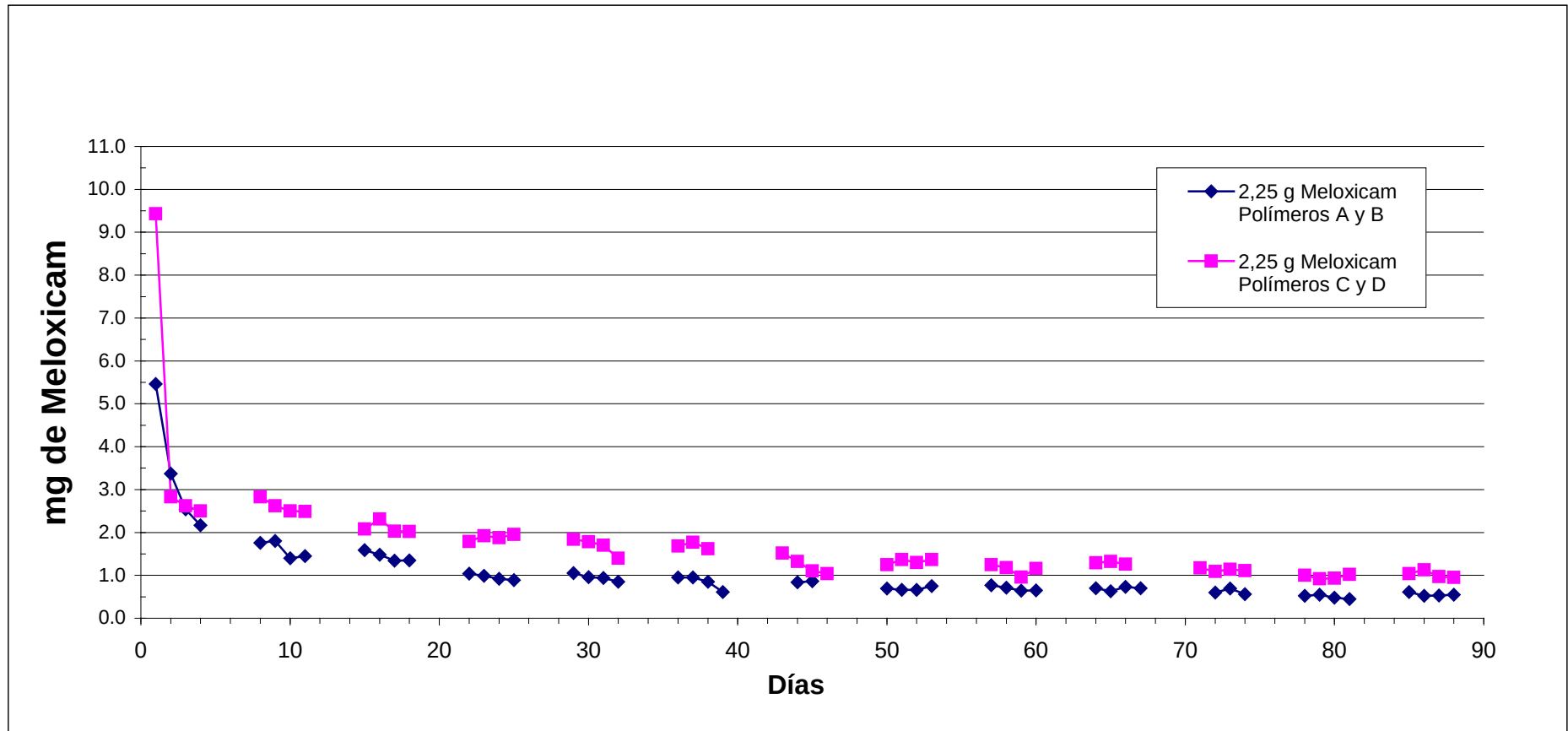


FIGURA 12

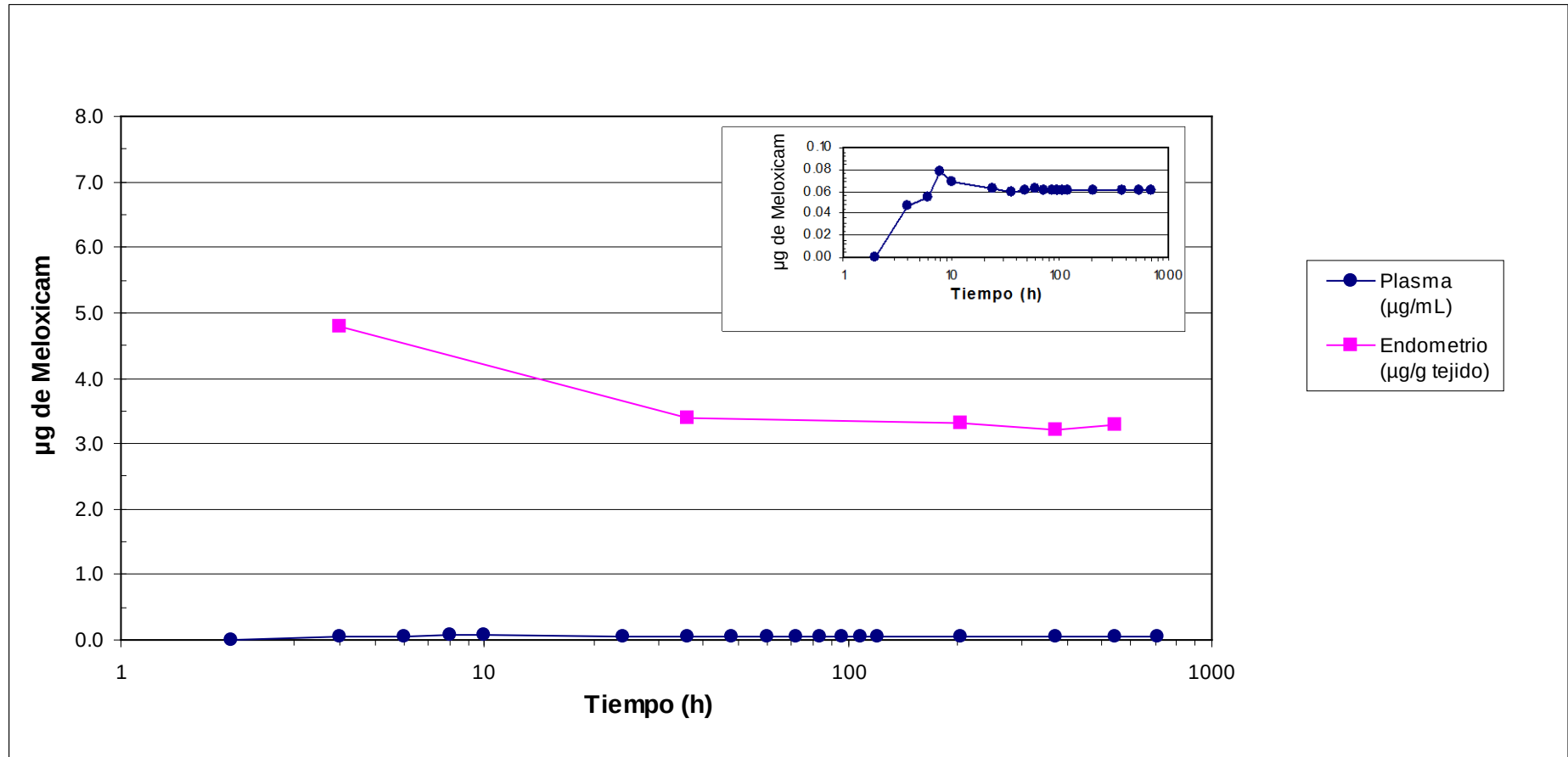


FIGURA 13

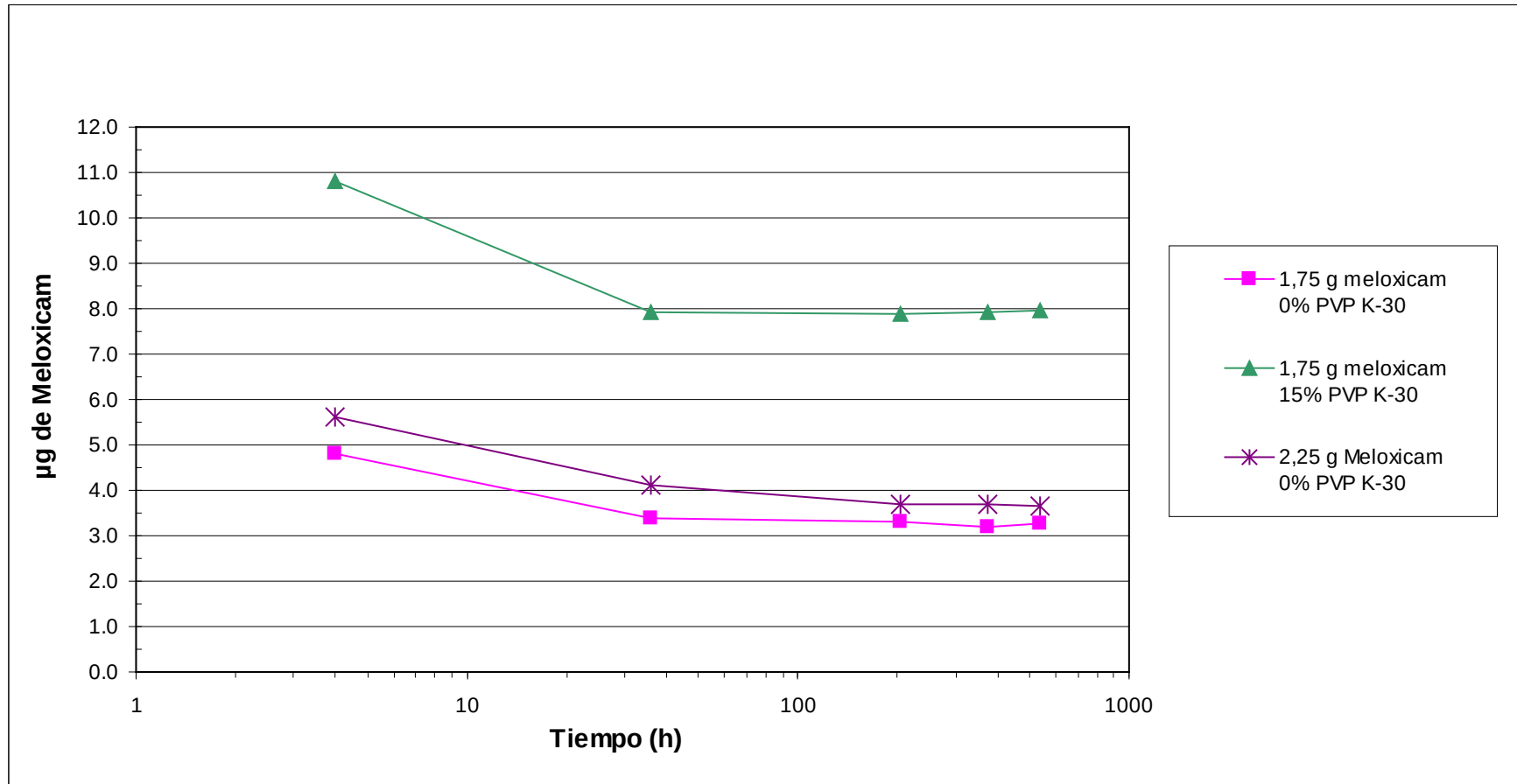
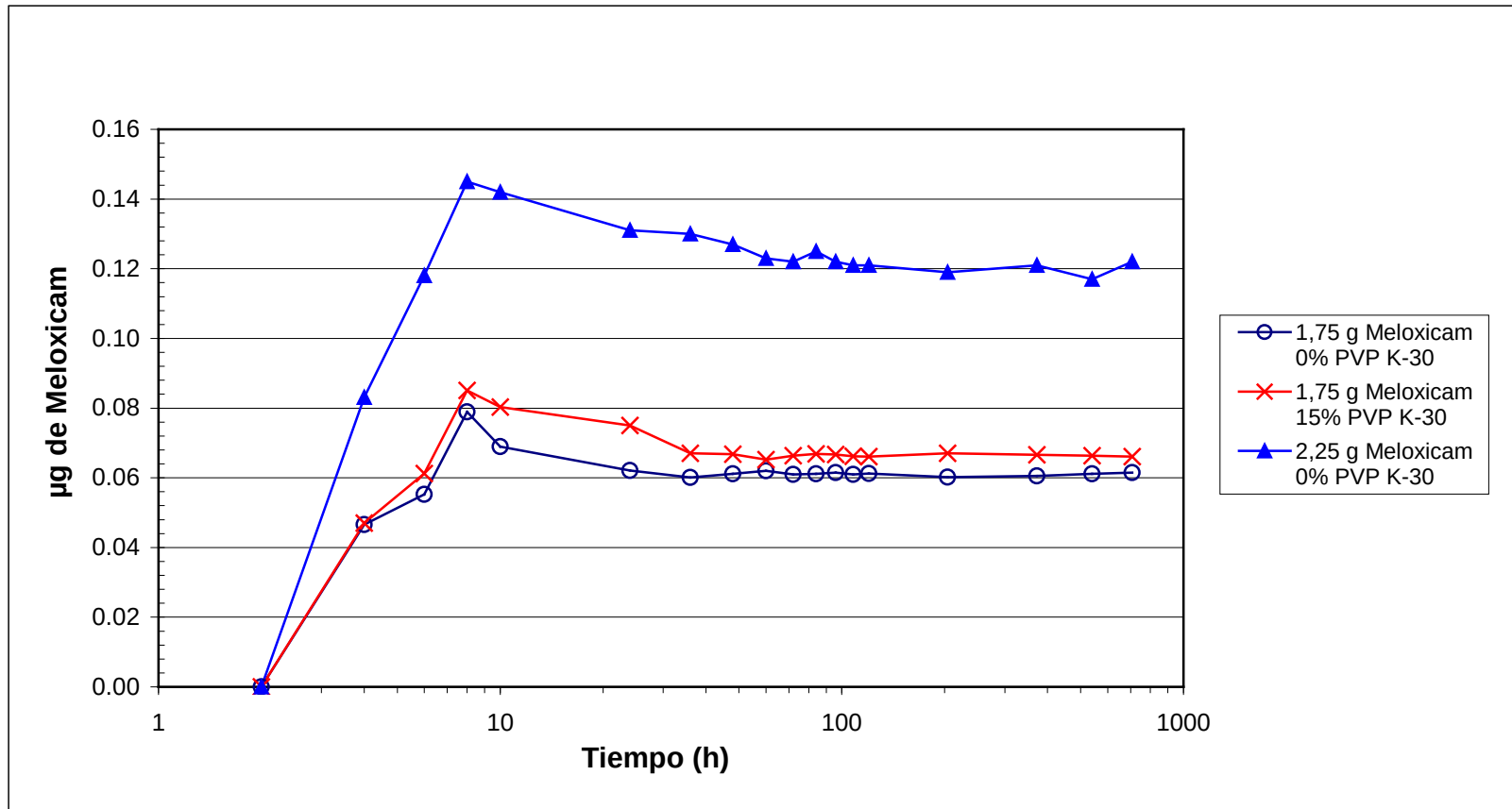


FIGURA 14



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2013/098591 A1

(43) Fecha de publicación internacional
4 de julio de 2013 (04.07.2013) **WIPO | PCT**

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61F 6/06 (2006.01) A61K 31/5685 (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/IB2011/056022 ✓

(22) Fecha de presentación internacional:
29 de diciembre de 2011 (29.12.2011)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A. [CL/CL]; 5273,
Av. Quilín, Peñalolén, Santiago, 7931398 (CL).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): CHEN,
Shu-Chen [CL/CL]; 5273, Av. Quilín, Peñalolén,
Santiago, 7931398 (CL). BELTRÁN APABLAZA,
Marianela del Carmen [CL/CL]; 5273, Av. Quilín,
Peñalolén, Santiago, 7931398 (CL).

(74) Mandatario: CLARKE MODET & CO - CHILE; 835,
Piso 10, Of. 1001, Huérfanos, Santiago, 8320176 (CL).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,

GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,
KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL,
PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la Regla 4.17:

- sobre la identidad del inventor (Regla 4.17(i))
- sobre el derecho del solicitante para solicitar y que le sea
concedida una patente (Regla 4.17(ii))
- sobre la calidad de inventor (Regla 4.17(iv))

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- con reivindicaciones modificadas (Art. 19(1))

(54) Title: VAGINAL RING INCLUDING MELOXICAM AND AN AGENT FOR MODULATING THE RELEASE OF THE ACTIVE PRINCIPLE, WHICH CAN BE USED AS A CONTINUOUS-USE CONTRACEPTIVE IN WOMEN

(54) Título : ANILLO VAGINAL QUE COMPRENDE MELOXICAM Y UN AGENTE MODULADOR DE LA LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO, ÚTIL COMO ANTICONCEPTIVO DE USO CONTINUO EN MUJERES

(57) Abstract: The invention relates to a sustained-release vaginal ring which includes meloxicam and an agent for modulating the release of the active principle, such as polyvinylpyrrolidone K-30, which releases the active principle over at least 90 days and which can be used as a continuous-use contraceptive in women. The vaginal ring preferably includes 5 wt % to 30 wt % of meloxicam, in relation to the total weight of the formulation.

(57) Resumen: Anillo vaginal de liberación sostenida que comprende meloxicam y un agente modulador de la liberación del principio activo, tal como polivinilpirrolidona K-30, que libera el principio activo por al menos 90 días, útil como anticonceptivo de uso continuo en mujeres. El anillo vaginal comprende preferentemente 5% a 30% en peso de meloxicam, en relación al peso total de la formulación.

WO 2013/098591 A1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 14 - 0058443
		Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 07:44:01

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597595	03/06/2014	99.651.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00 515.000.00
			\$515.000.00
			=====

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____