DISPOSITIVO INTRAVAGINAL CON TUBO DE ACTIVO DE PROGESTERONA ACOPLABLE

CAMPO DE LA INNOVACIÓN

[0001] El Modelo de Utilidad trata de un dispositivo para aplicación Intravaginal de progesterona, que comprende un soporte preferentemente en Y inyectado en polímero inerte en cuyo cuerpo se inserta una sección de una manguera, obtenida por proceso de extrusión conteniendo el activo de progesterona. La innovación posee una particular aplicación en el segmento farmacéutico, en el área de productos veterinarios, producto hormonal de aplicación en hembras bovinas y protocolos de reproducción asistida.

ESTADO DE LA TÉCNICA

[0002] Se conocen dispositivos aplicadores de progesterona, según el actual estado de la técnica. La propia requiriente contempla un dispositivo intravaginal, formado por polímero y progesterona, en el cual el molde con polímero se inyecta de progesterona. De este modo, todo el dispositivo se impregna y, en la práctica, en el campo, por la alta concentración del activo, se reaprovecha hasta tres veces de un animal a otro, conllevando a la transmisión de enfermedades, además de la mala conservación del producto (que al ser retirado del animal, queda acondicionado indebidamente, hasta la próxima aplicación/utilización). El proceso de producción de ese dispositivo depende de una maquinaria específica.

[0003] Según los dispositivos y técnicas usuales, pueden citarse algunos documentos, como el PI0719050-6, depositado el 19/11/2007, publicado el 05/11/2013, con Prioridad Unionista EP06124377.0, de 20/11/2006, el cual describe un sistema veterinario medicado de forma helicoidal para la liberación de un medicamento en la cavidad vaginal de un mamífero no humano hembra, donde el sistema comprende una fibra polimérica de tres capas contemplando un núcleo polimérico que comprende un medicamento que cubre el núcleo y una película polimérica configurando un medicamento que cubre la capa intermedia. Según este documento anterior, el sistema comprende vueltas en la franja de más que 1 a 10; cuando se inserta en la cavidad, la dimensión externa del sistema coincide con la dimensión interna en el punto del cérvix de dicha cavidad; los materiales utilizados comprenden copolímeros de eti-

leno-acetato de vinilo. En este documento, esencialmente, se describe un sistema de aplicación intravaginal en la forma de un helicoide, este sistema se obtiene por extrusión o co-extrusión.

[0004] Aun, según este documento anterior, el medicamento en la forma de helicoide, se posiciona en el tracto vaginal, y se retiene en el mencionado tracto vaginal durante, por lo menos, cerca de siete días. Este tipo de medicamento obtenido por extrusión, en la forma de helicoide, se encuadra en los medios empleados por el estado de la técnica; en este sistema y respectivo método de aplicación el muelle se coloca directamente en la vagina del animal, no existiendo la figura de un soporte facilitador. Dependiendo del largo del muelle podrá haber flexión de la misma, lo que dificulta la inserción.

[0005] Es aun un documento del estado de la técnica el PI9407118-7, depositado el 15/06/1994, concedido el 02/04/2002, relativo a un sistema de tratamiento intravaginal que comprende un medio de soporte flexible, y un medio de tratamiento soportado por dicho medio de soporte y que tiene un agente activo. El sistema se destaca por el hecho de que el medio de soporte es de una forma de un anillo abierto, al paso que el medio de tratamiento está constituido de por lo menos un cuerpo de polímero en forma de guante, circundando el medio del núcleo como un cinturón. Este producto es distinto tanto en la construcción como en la forma de aplicación, teniendo como paradigma comparativo en relación con la presente solicitud de Patente el hecho de que se obtiene por co-extrusión con membrana polimérica. Sin embargo, en la presente solicitud de Patente, la progesterona obtenida por extrusión con la progesterona es en la forma de manguera y se asocia a un método de aplicación,con posibilidad de sustitución individual del material con la progesterona, proponiendo un importante diferencial.

[0006] El documento PI0207497-4, depositado el 01/02/2002, con Prioridad Unionista NZ509894, del 09/02/2001, describe un dispositivo de liberación activa o pasiva, siendo capaz de ser insertado en una cavidad del cuerpo de un mamífero de especie objetivo, que se desdobla de modo resiliente para una o más condiciones de retención. El dispositivo es en “T” o “Y”. No obstante, este dispositivo no trae consigo las características de polímero con progesterona en la forma de tubo/ manguera a ser acoplado a su cuerpo que por ser rectilíneo hace inviable cualquier tipo de anclaje.

Es decir, el activo ya debe ser incorporado al mismo durante la inyección del polímero.

[0007] El documento US 3892238, del 01/07/1975 describe también una droga para la inserción y retención en cavidades de un cuerpo, teniendo un miembro elongado con una superficie de soporte de droga con una configuración en láminas espiral, para soportar el fármaco a ser administrado. Es decir, este documento describe una forma de aplicar una droga en espiral y un medio igualmente en espiral. La configuración rectilínea del dispositivo y el delineamiento helicoidal de la lámina dificulta tanto el posicionamiento y el trabamiento de esta última en el primero como el manoseo del conjunto en la vagina del animal, lo que difiere totalmente de la propuesta de la presente solicitud de Patente.

[0008] Haciendo referencia al documento WO97/40776, con publicación el 06/11/1997, y Prioridad Unionista NZ286492, del 01/05/1996, las características de construcción y aplicación mostradas en este documento anterior, donde la aplicación es realizada por un soporte, se inserta una matriz de silicona que incluye más que el 5% en peso de progesterona. Sin embargo, el dispositivo sigue la forma tradicionalmente adoptada para insertar un medicamento incorporado al polímero, generando las mismas condiciones precarias de reuso, así como un menor número de piezas producidas; además, cabe destacar, en ese documento anterior, la mayor carga de progesterona se libera luego al inicio del proceso.

[0009] Otro documento pertinente al estado de la técnica es el PI0802661-0, depositado el 08/05/2008, el cual describe un dispositivo destinado a la liberación lenta de progesterona en hembras bovinas. Este documento describe la sincronización entre el celo y las ovulaciones de los animales, permitiendo programas reproductivos, dicho dispositivo, teniendo un formato en “T”, con una cola plástica para su extracción, incorporando un alma plástica de nylon, siendo la referida alma totalmente recubierta con una membrana de silicona, con cerca de 1,9 mm de espesor impregnado de progesterona, siendo esta membrana responsable por la liberación lenta de la hormona.

OBJETIVOS DE LA INNOVACIÓN

[0010] Es objetivo de la presente innovación proponer un dispositivo Intravaginal compuesto de dos partes independientes y montables: un soporte en Y inyectado en polímero inerte y una sección de tubo extrusado con progesterona.

[0011] El objetivo es proponer un dispositivo Intravaginal de dosis única y descartable.

[0012] El objetivo es proponer un dispositivo Intravaginal de proceso industrial más económico – la fabricación del soporte Y en material inerte es más simplificado. Además, la fabricación del tubo con medicamento (progesterona) además de ser menos compleja permite el remoldeado de las sobras del polímero usado en la obtención del tubo propiamente dicho.

[0013] Es objetivo proponer un dispositivo Intravaginal versátil, una vez que la dosis de hormona puede ser ajustada a mayor o a menor, bastando aumentar o disminuir el largo de corte del tubo a ser insertado en el cuerpo del soporte.

SUMARIO DE LA INNOVACIÓN

[0014] La presente innovación se refiere en un primer aspecto a un dispositivo Intravaginal con particularidades constructivas diferenciadas en relación con los productos del estado de la técnica. Este dispositivo intravaginal comprende un soporte en formato de “Y” confeccionado en polímero inerte. En un segundo aspecto, en forma de tubo está asociado el activo, obtenido preferentemente por proceso de extrusión de un polímero con progesterona que cortado en el debido largo (equivalente a la dosis única de la hormona) se encaja al cuerpo del soporte donde permanece gracias al apéndice de trabamiento. Con esta solución, el polímero con la progesterona puede ser producido en un proceso aparte, extrusión, por ejemplo, de tal manera que se origine un tubo continuo (rectilíneo o enrollado), que, como ya se ha comentado) es cortado en el tamaño suficiente para contener una dosificación de la hormona suficiente para una única aplicación en el animal.

[0015] Además de los aspectos citados en el párrafo precedente, la requiriente promovió algunos estudios, que serán presentados en este pedido. En el análisis de productividad realizado en relación con el dispositivo Intravaginal convencionalmente comercializado hasta entonces por la requiriente, aquí denominado (A1), cuando fue comparado con el dispositivo Intravaginal objeto de esta innovación, aquí denominado (A2), muestra, considerando la producción de un lote estándar de 100Kg – producción de 32 lotes/mes, se llegó a las siguientes conclusiones:

[0016] - En (A1), considerando el peso medio teórico de 20g, la producción anual sería de 1.920.000, por lo tanto, imponiendo una pérdida del 34% en relación con el

resultado de (A2);

[0017] - En (A2) se verificó un aumento del 75% la producción anual, considerando el peso máximo de las piezas y reproceso de las pérdidas.

[0018] Presentamos la tabla a seguir:

TABLA I – ANÁLISIS DE PRODUCTIVIDAD

	Producto A1	**Producto A2**
	Lote estándar 100kg	**Lote estándar 100kg**
	Producción 32 lotes/mes	**Producción 32 lotes/mes**
Cada lote produce	3.310 piezas	13.289 piezas
Total de piezas mensual	105.920 piezas	425.248 piezas
Total de piezas anual	1.271.040 piezas	5.102.976 piezas
Informaciones de las piezas para el cálculo	Se consideró el peso de la pieza por la lista técnica de 30,1g (real practicado).	Se consideró el peso máximo 7,525g por pieza existe la posibilidad de reproceso de las pérdidas.
Conclusión	Considerando el peso medio teórico de 20g la producción anual sería de 1.920.000, por lo tanto la pérdida es del 34% al año.	Aumento del 75% en la producción anual considerando el peso máximo de las piezas y el reproceso de las pérdidas.

[0019] Estudios de liberación in vitro de las formulaciones usadas en A2 y A1, durante siete días, mostraron, en los resultados obtenidos, que, en la formulación A2, la concentración de progesterona liberada en este período, se mantuvo entre 4,29 a 5,16mg; por otro lado, en el producto A1 ocurrió una liberación gradual alcanzando el máximo de 5,03mg en 7 días. Eso muestra que la liberación máxima de progesterona entre los dos productos fue semejante aun con la mitad de la concentración de progesterona en la formulación A2 (0,5mg/tubo).

DESCRIPCIÓN DE LOS DISEÑOS

[0020] A seguir, se describirá la innovación en una forma de realización, siendo que, con el objetivo de aclarar mejor esta forma de ejecución y los aspectos innovadores a ser reivindicados, se realizarán referencias a los diseños anexos, en los cuales están reivindicados:

[0021] FIG. 1: Muestra, en perspectiva, el dispositivo intravaginal según la innovación, con el material que contiene el polímero más la progesterona, obtenidos por extrusión, en la forma de manguera y en la dimensión predeterminada, aplicados al soporte;

[0022] FIG. 2: Muestra, en perspectiva interrumpida, el dispositivo aplicador intravaginal según la innovación;

[0023] Gráfico de liberación de la concentración de la progesterona in vitro, respectivamente en los productos A2 y A1, gráfico relacionando la concentración de progesterona liberada (mg) x el tiempo (días);

[0024] FIG. 4: Gráfico del Perfil de Liberación de Progesterona in vivo, respectivamente de los productos A2 y A1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0025] DISPOSITIVO INTRAVAGINAL CON TUBO DE ACTIVO DE PROGESTERONA ACOPLABLE, para el cual se requiere la presente solicitud de Patente de Modelo de Utilidad, se refiere a un dispositivo (1) que comprende un soporte (2)inyectado en material polimérico inerte de configuración en “Y” con pestañas adhesivas (3) simétricas y opuestas y un apéndice (4) distal de trabamiento, intercalado por un cuerpo (5) donde la sección de tubo (6) con progesterona se inserta para posterior aplicación en la vagina del animal.

[0026] Más particularmente, el dispositivo (1) intravaginal innovado está compuesto por dos piezas independientes, siendo un soporte (2) Y en material inerte, y un tubo (6) en polímero con activo de progesterona acoplado y/ o montado al cuerpo (5) del aludido soporte. Por lo tanto, el soporte (2) tiene el formato de “Y” siendo inyectado en material polimérico inerte, configurando en una de las extremidades pestañas adhesivas (3) ergonómicas simétricas y opuestas, que convergen hacia un cuerpo (5) lineal plano, el cual finaliza en un apéndice (4) de trabamiento cilíndrico, consistente en relación al ancho y espesor del aludido cuerpo. A su vez, el tubo (6) que contiene

el activo, es decir, el polímero extrusado junto con la progesterona, se fabrica en una medida apropiada para ser insertado y fijado manualmente o con el auxilio de un equipamiento específico con interferencia mecánica al cuerpo (5) del soporte (2) donde permanece estático delimitado por el apéndice (4) de trabamiento.

[0027] Con esta innovación, el polímero con la progesterona en forma de tubo, rectilíneo o enrolado como manguera, puede ser producido en un proceso común, de baja complejidad y aparte del soporte (2), siendo que, en esta realización, la extrusión se utilizó con propiedad y óptimos resultados prácticos, teniendo en cuenta originar el tubo enrollado en la forma de manguera continua, que se corta en el tamaño suficiente para contener una dosificación única de la hormona suficiente para una aplicación en el animall.

[0028] De tal manera que la innovación sea viable, el tubo con el activo de progesterona está compuesto de una mezcla de copolímero de etileno acetato y poli(etileno-co-1-buteno) termoplástico, en la concentración de 0,5g de progesterona/7g de tubo, siendo el polímero utilizado pasible de ser remoldado, lo que en los modelos de aplicadores en los cuales la progesterona se inyecta juntamente con el soporte es imposible de ser realizado.

[0029] Según la innovación, el tamaño de corte de la sección de tubo (6) del polímero con el activo de progesterona posibilita hacer la dosificación previa de la hormona.

[0030] Conforme se ha dicho anteriormente, en esta innovación, a modo de comparación de los efectos positivos y optimizados de la nueva tecnología propuesta en esta solicitud de Patente, inclusive demostrando de forma eficiente las mejorías en relación con el método tradicional, hacemos mención a las pruebas realizadas con la formulación del aplicador A2 (objeto de esta innovación) y la formulación del aplicador A1 (tradicionalmente fabricado por la requiriente y por el estado de la técnica). De este modo, de acuerdo con el gráfico de la Figura 3, pueden obtenerse las siguientes conclusiones:

[0031] - El gráfico de la Figura 3 revela un estudio de liberación in vitro de la formulación de A2 y de la formulación de A1 durante 7 días. Este gráfico revela la concentración de la progesterona liberada (mg) en función del tiempo (días). La media triplicada de liberación de progesterona (mg) muestra el siguiente resultado:

Tiempo (días)	A2	A1
0	0	0
1	4,93	2,93
2	5,15	4,04
3	5,03	4,46
4	5,16	4,71
7	4,29	5,03

[0032] El análisis de los resultados según la tabla anteriormente expuesta, relativa al gráfico de la Figura 3, muestra que, de acuerdo con los resultados obtenidos, la concentración de progesterona liberada inicialmente por la formulación A2 se mantuvo entre 4,29 a 5,16mg; la formulación A1 presentó una liberación gradual alcanzando el máximo de 5,03 en 7 días. De esto se concluye que, aunque la liberación máxima de progesterona entre los dos productos comparados haya sido semejante, la formulación de A2 se destaca positivamente por el hecho de presentar la mitad de la concentración de progesterona en su formulación (0,5g/tubo).

[0033] Por otro lado, la Figura 4 presenta un gráfico que representa el perfil de liberación de progesterona in vivo de las formulaciones A2 y A1, en función del tiempo (horas). En las curvas obtenidas se reportan las varias formulaciones, donde las curvas que representan A2 y A1 se encuentran señaladas. En este contexto, se observa que, de acuerdo con la literatura, el mínimo de la concentración en la liberación de la progesterona para causar el efecto deseado en el animal es de 2ng/mL (de acuerdo con el gráfico de la Figura 4, la formulación de A2 alcanzó esta concentración), siendo este efecto confirmado con el estudio de la dinámica folicular.