MÉTODO PARA FABRICAR UN DISPOSITIVO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS Y UN DISPOSITIVO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS FABRICADO SEGÚN EL MÉTODO

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un método para la manufactura de un dispositivo para la administración de fármacos, en particular un anillo intravaginal o un implante, de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación independiente adjunta. La invención se refiere adicionalmente a un dispositivo para la administración de fármacos manufacturado de acuerdo con el método.

CAMPO TÉCNICO

Un uso de dispositivos para la administración de fármacos es ventajoso en muchas áreas terapéuticas. Estos dispositivos proporcionan una liberación lenta de un fármaco al cuerpo humano o animal a una velocidad controlada durante un período de tiempo prolongado a fin de lograr un efecto fisiológico o farmacológico deseado. Además del cumplimiento mejorado por parte de los pacientes, uno de los beneficios del empleo de composiciones de liberación sostenida es también que muchos agentes terapéuticamente activos serían de otro modo metabolizados rápidamente o eliminados del sistema humano, lo cual requeriría la administración frecuente del agente activo para mantener un nivel de dosificación terapéuticamente eficaz.

Los materiales elastoméricos, los cuales son adecuados para utilizar en los dispositivos para la administración de fármacos, son conocidos. En general, las alternativas adecuadas para los dispositivos

para la administración de fármacos son polímeros termoplásticos, tales como etileno – acetato de vinilo (EVA, por sus siglas en inglés); siliconas elastoméricas, tales como polisiloxanos; así como también polímeros biodegradables, tales como ácidos polilácticos.

Los dispositivos para la administración de fármacos que comprenden un cuerpo con base de elastómero termofraguable, el cual puede comprender un núcleo y/o membrana, son conocidos. Por ejemplo, los polisiloxanos, tales como poli(dimetilsiloxano), PDMS, son adecuados para utilizar en cuerpos de dispositivos como material de membrana y/o material de núcleo. Los polisiloxanos son fisiológicamente inertes, y un amplio grupo de agentes activos son capaces de penetrar en las membranas de polisiloxano, que también tienen las propiedades mecánicas requeridas. Los ejemplos típicos de estos tipos de dispositivos para la administración de fármacos son los implantes y diversos sistemas intrauterinos (SIU).

Muchos de los cuerpos de los dispositivos para la administración de fármacos comprenden una matriz o núcleo de elastómeros, que contiene agente(s) activo(s). Con frecuencia, el núcleo está cubierto por una membrana, la cual regula la penetración del o de los agentes activos y garantiza una velocidad de administración constante y controlada, generalmente lenta, en el transcurso de la vida útil del dispositivo.

Algunas veces, existe la necesidad de la unión de diferentes partes con base elastomérica en la manufactura de dispositivos para la administración de fármacos. Por ejemplo, en la producción de anillos intravaginales, el dispositivo del tipo anillo es generalmente ensamblado

desde una pluralidad de núcleos. Algunos de los núcleos comprenden agente(s) activo(s), mientras que algunos de los núcleos están libres de fármaco y son agregados al dispositivo básicamente para lograr un tamaño adecuado del anillo para asegurar un ajuste estable en la cavidad vaginal. Alternativamente, el dispositivo para la administración de fármacos puede comprender una pluralidad de agentes activos diferentes, estando presente cada agente activo e incorporado en su propia parte. Luego, el dispositivo para la administración de fármacos final es producido mediante el ensamblaje de las partes individuales en el orden deseado y uniendo las partes previamente ensambladas entre sí.

Es posible unir las partes a base de elastómero entre sí mediante el uso de un material adhesivo con base de silicona entre las partes individuales que se desea unir. Alternativamente, las partes pueden ser insertadas en un tubo de membrana, que las rodea y que las mantiene juntas en forma del tipo varilla sin material adhesivo. Sin embargo, aún cuando se logra la unión de las partes individuales mediante el tubo de membrana, para la formación de una estructura del tipo anillo, los extremos de la estructura del tipo varilla previamente ensamblada aún están unidos entre sí mediante el uso de material adhesivo a base en silicona.

En general, los materiales adhesivos de silicona se curan aplicando calor o humedad. Sin embargo, algunos agentes activos utilizados en los dispositivos para la administración de fármacos son sensibles a las temperaturas elevadas. Esto quiere decir que luego de la incorporación del agente activo en la matriz a base de elastómero del cuerpo del dispositivo, el cuerpo no puede ser sometido a tratamiento a

temperaturas elevadas. Pero aún si el agente activo como tal fuese estable a temperatura elevada sin degradación, preferentemente se evita el calentamiento en la producción de dispositivos para la administración de fármacos, especialmente con agentes activos que tienen un bajo punto de fusión. En ese caso, el agente activo existe, generalmente, en una forma microcristalina, la cual está dispersa en la matriz polimérica del cuerpo. El sometimiento de estos microcristales al calentamiento podría causar por lo menos la fusión parcial del agente activo. La fusión del agente activo tiene un impacto sobre la cinética de liberación y tendría que evitarse.

El material adhesivo de silicona puede ser de autocurado sin ningún tratamiento con calor. Dichos adhesivos de silicona de autocurado generalmente contienen un catalizador, por ejemplo, catalizador de metal, y/o se pueden curar cuando se someten a la humedad del aire. El curado de los adhesivos de silicona de autocurado normalmente requiere un tiempo de curado de por lo menos 24 horas hasta que se obtiene la resistencia mecánica requerida. Esto forma fácilmente un cuello de botella en el proceso de producción, y esto no es posible a escala industrial.

En algunos dispositivos para la administración de fármacos sería ventajoso si se podría curar una zona bien restringida solamente del cuerpo del dispositivo. Por ejemplo, el curado restringido de una parte del cuerpo del dispositivo podría utilizarse para sellar los extremos de un implante o los extremos abiertos de una cápsula que contiene fármaco como se utiliza en los sistemas intrauterinos (SIU).

En vista de lo anterior, existe la necesidad de un método con el cual se pueda obtener una fijación rápida de las partes a base de

elastómero de un dispositivo para la administración de fármacos. El método debería ser adecuado para la automatización y tendría que cumplir con los requisitos para la manufactura de dispositivos para la administración de fármacos en un entorno de sala limpia.

Adicionalmente, existe la necesidad de brindar un método el cual reduciría al mínimo el riesgo de someter al agente activo a estrés térmico, a fin de evitar la degradación o la fusión del agente activo.

SÍNTESIS Y OBJETIVO DE LA INVENCIÓN

Un objetivo de esta invención consiste en reducir al mínimo o posiblemente incluso eliminar las desventajas existentes en el estado de la técnica.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un proceso rápido y eficaz para producir un dispositivo para la administración de fármacos.

Un objetivo adicional de la presente invención consiste en evitar la exposición al calor de todo el dispositivo para la administración de fármacos durante el curado del agente adhesivo.

Estos objetivos se logran con la invención que tiene las características presentadas a continuación en las partes de caracterización de las reivindicaciones independientes.

Algunas realizaciones preferidas de la invención son presentadas en las reivindicaciones dependientes. Las características mencionadas en las reivindicaciones dependientes pueden combinarse libremente entre sí a menos que se indique explícitamente lo contrario.

El método típico de acuerdo con la presente invención para producir un dispositivo para la administración de fármacos, el cual tiene un cuerpo que comprende un elastómero a base de siloxano y por lo menos un agente terapéuticamente activo, el método comprende aplicar material adhesivo, el cual comprende elastómero a base de siloxano sin curar, en contacto con el cuerpo y curar dicho material adhesivo sometiéndolo a energía de radiación desde una fuente láser.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El método típico de acuerdo con la presente invención para producir un dispositivo para la administración de fármacos, el cual tiene un cuerpo que comprende un elastómero a base de siloxano y por lo menos un agente activo, comprende aplicar material adhesivo, el cual comprende elastómero a base de siloxano sin curar, en contacto con el cuerpo y curar dicho material adhesivo sometiéndolo a energía de radiación desde una fuente láser.

Las realizaciones mencionadas en este texto se refieren, de ser aplicable, a todos los aspectos de la invención, es decir, tanto al método como al dispositivo, aún si esto no siempre se menciona por separado.

En el presente contexto, el término “dispositivo para la administración de fármacos” abarca sistemas intrauterinos, implantes y anillos intravaginales que contienen uno o más agentes activos, por ejemplo agentes anticonceptivos, y/o uno o más agentes terapéuticamente activos.

En el presente contexto, se entiende que el dispositivo para la administración de fármacos comprende un cuerpo, el cual puede estar

hecho ya sea de una sola parte o puede comprender una pluralidad de partes del cuerpo, que están conectadas o unidas entre sí para formar el cuerpo. El cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos puede comprender, preferentemente, un núcleo y una membrana que envuelve al núcleo.

En el presente contexto se entiende que una parte del cuerpo individual puede comprender ya sea solamente un núcleo o un núcleo y una membrana que envuelve a dicho núcleo.

En el presente contexto se entiende que un núcleo comprende un material o matriz a base de elastómero sólido. El material o la matriz puede comprender un agente activo o puede estar libre de agente(s) activo(s). Un núcleo puede estar hecho de una sola pieza o de una pluralidad de partes individuales.

En el presente contexto se entiende que una membrana está dispuesta para envolver o rodear al núcleo. La membrana puede ser un tubo a base de elastómero, el cual cubre la superficie del núcleo. La membrana generalmente regula la liberación del o de los agentes activos desde el núcleo hacia el entorno circundante.

En el presente contexto el término “material adhesivo a base de silicona” se entiende como elastómero a base de silicona sin curar. El término es sinónimo de los términos “material adhesivo”, “adhesivo”, “agente adhesivo” o “pegamento”, y estos términos son utilizados indistintamente. Cuando se menciona uno de ellos, los otros son también cubiertos.

En el presente contexto el término “curado” se entiende como un proceso en el cual se aumenta la temperatura del material adhesivo que comprende elastómero a base de siloxano sin curar y se entrecruzan entre sí las cadenas poliméricas del material adhesivo. Por ende, el curado es una reacción química, en la cual el elastómero a base de siloxano sin curar es entrecruzado, iniciándose la reacción de entrecruzamiento mediante radiación desde una fuente láser. Por ejemplo, el entrecruzamiento puede ser un resultado de un proceso iniciado por radicales formados por el aumento de la temperatura en el material adhesivo. Por lo tanto, el curado en el sentido del presente contexto es esencialmente diferente a, por ejemplo, el proceso de soldadura en caliente, donde se funde un material termoplástico. Durante el curado, el material adhesivo está libre de fusión, es decir, las cadenas poliméricas del agente adhesivo retienen su longitud.

La presente invención es especialmente adecuada para utilizar en dispositivos para la administración de fármacos que comprenden elastómero(s) a base de siloxano. Los elastómeros a base de siloxano no pueden estar conectados o unidos mediante el uso de soldadura en caliente, ya que los elastómeros no se funden a temperatura elevada. Por consiguiente, la presente invención proporciona posibilidades inesperadas en la mejora de la eficacia del proceso de producción de dispositivos para la administración de fármacos que comprenden elastómero(s) a base de siloxano.

Ahora, se ha descubierto, sorprendentemente, que un material adhesivo que comprende elastómero a base de siloxano sin curar se puede curar en forma rápida y eficaz utilizando energía de la radiación de

una fuente láser. El material adhesivo está dispuesto en contacto con el cuerpo o entre partes del cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos y se cura con radiación láser. La energía de la radiación penetra en el material adhesivo y la energía es absorbida por el material adhesivo. La energía de radiación absorbida por el material adhesivo es por lo menos parcialmente transformada en energía térmica en un área muy específica la cual comprende el material adhesivo. Por lo tanto, la energía de radiación desde una fuente láser produce un aumento de calor localizado, el cual está centrado en el área delimitada que comprende el material adhesivo. Sin desear estar limitados por teoría alguna, se supone que el aumento de calor localizado induce el curado del material adhesivo sin curar por formación de radicales y luego de la iniciación de radicales. La energía de radiación desde la fuente láser puede ser cuidadosamente dirigida y muy centrada al material adhesivo y se puede evitar cualquier calentamiento innecesario de la totalidad del dispositivo para la administración de fármacos. En otras palabras, el calor no se difunde desde la conexión que comprende el material adhesivo a todo el cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos. Por lo tanto, los posibles agentes activos y/o agente(s) terapéuticamente activo(s) incorporados en el cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos no se modifican, no se funden ni son destruidos por el calor. El método de acuerdo con la invención es especialmente adecuado para producir implantes y anillos intravaginales.

El curado del material adhesivo por energía de radiación desde la fuente láser es un proceso rápido. En general, el material adhesivo debe ser sometido a la energía de radiación solamente durante milisegundos

hasta algunos segundos. El material adhesivo puede ser sometido a radiación láser durante menos de un segundo y hasta cinco segundos a fin de proporcionar el curado del material adhesivo. De acuerdo con una realización, el tiempo de exposición a la radiación láser puede ser, por ejemplo, 0,2 – 5 s, preferentemente 0,5 – 3 s, más preferentemente 0,7 – 2 s. Después de la breve exposición a la radiación desde la fuente láser, se forma una fuerte conexión permanente, por ejemplo, entre los extremos del cuerpo alargado del tipo varilla o entre partes del cuerpo adyacentes según lo explicado más adelante en esta solicitud. Resulta claro que el curado del material adhesivo por radiación láser hace que la manufactura del dispositivo para la administración de fármacos sea rápida y eficaz. Por añadidura, la energía de radiación desde la fuente láser, la cual se centra en la zona de la conexión, preserva al agente(s) (terapéuticamente) activo(s) incluido(s) en el cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos.

La energía de radiación desde la fuente láser tiene una profundidad de penetración la cual es suficiente para asegurar el curado del material adhesivo no solo en la superficie, sino en todo el espesor del material adhesivo. Esto significa que, preferentemente, el material adhesivo aplicado es curado por completo y en su totalidad. Por lo tanto, el material adhesivo es preferentemente curado en toda la sección transversal de la conexión, y el material adhesivo adsorbe la energía de radiación a lo largo de todo su espesor. Esto proporciona una fuerte conexión entre los extremos del cuerpo o las partes del cuerpo adyacentes.

De acuerdo con una realización de la invención, la energía de radiación desde la fuente láser aumenta la temperatura en el material adhesivo que será curado hasta una temperatura de por lo menos 150 °C, preferentemente por lo menos 200 °C. Se puede aumentar la temperatura en el material adhesivo hasta una temperatura en el rango de 150 – 300 °C, preferentemente 200 – 270 °C, más preferentemente 220 – 260 °C. Este aumento breve y eficaz de la temperatura induce el curado del material adhesivo sin causar ningún efecto negativo, tal como la degradación o propagación del calor hacia afuera de la unión.

El aumento controlado del calor el cual es producido por la energía de radiación desde la fuente láser acelera las reacciones de curado del material adhesivo que comprende elastómero a base de siloxano. Por lo tanto, se puede acortar el tiempo total del proceso para el curado.

La fuente láser adecuada se puede seleccionar determinando el perfil de absorción del material adhesivo. Luego, se determina un máximo de absorción del material adhesivo, y se selecciona para el curado una fuente láser que tiene una longitud de onda cercana a dicho máximo de absorción, por ejemplo, alrededor del 30 – 60 % del máximo de absorción. De este modo, se puede garantizar una absorción eficaz de la energía de radiación por el material adhesivo sin destruir la estructura del material adhesivo. Esto proporciona la velocidad y eficacia de curado satisfactorias.

De acuerdo con una realización de la invención, la fuente láser puede producir energía de radiación que tiene una longitud de onda en el rango de 1100 – 2000 nm. De acuerdo con una realización, la fuente láser

puede producir energía de radiación que tiene una longitud de onda de 1940 nm. De acuerdo con otra realización, la fuente láser es un láser de tulio de onda continua con una longitud de onda de 1940 nm. De acuerdo con aún otra realización, la fuente láser puede ser un láser de erbio de onda continua con una longitud de onda de 1550 nm. Estas fuentes láser proporcionan buenos resultados especialmente cuando el material adhesivo es poli(dimetilsiloxano).

La fuente láser puede comprender un láser de diodos, donde la luz láser es producida en múltiples semiconductores dispuestos en una hilera. Se pueden disponer diversas hileras de semiconductores en una pila a fin de aumentar el nivel de potencia logrado.

La potencia de salida del láser puede estar dentro del rango entre 20 – 200 W, preferentemente 50 – 150 W.

La velocidad de barrido del láser puede optimizarse a fin de obtener un curado apropiado del material adhesivo y, por ende, una unión con buenas propiedades de resistencia. Se ha observado que una velocidad de barrido elevada y un tiempo de exposición breve resultan ventajosos para lograr un efecto de calor más uniforme y sensible, el cual produce un buen curado y elevada resistencia del material para el material adhesivo. Al mismo tiempo, se evita cualquier efecto negativo, tal como la degradación del material adhesivo. Un experto en la técnica puede optimizar la velocidad de barrido con unos pocos experimentos simples.

Se pueden disponer diversos arreglos ópticos para guiar, posicionar, enfocar y controlar la energía de radiación desde la fuente láser. Por ejemplo, con un sistema de elementos ópticos difractivos es

posible iluminar toda la zona donde se aplica el agente adhesivo de una vez.

El material adhesivo, el cual es adecuado para utilizar en la presente invención, puede ser cualquier material adhesivo convencional sin curar que comprende elastómero a base de siloxano, adecuado para aplicaciones (terapéuticas) para mamíferos, especialmente para los seres humanos. El adhesivo puede ser un polisiloxano sin curar o un adhesivo de polisiloxano modificado, el cual es sustituido con grupos funcionales, tales como grupos fluoropropilo o poli(óxido de etileno). El material adhesivo generalmente comprende además un catalizador de platino o un iniciador de peróxido. El material adhesivo sin curar contiene grupos entrecruzables, tales como grupos vinilo o terminados en vinilo, y está esencialmente libre de entrecruzamiento.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el material adhesivo es elastómero a base de siloxano sin curar, el cual se selecciona del mismo grupo de elastómeros a base de siloxano, los cuales se utilizan para la manufactura del cuerpo o de las partes del cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos. Los elastómeros adecuados son descritos más adelante en esta solicitud en relación con el cuerpo/ partes del cuerpo. Aún más preferentemente, el agente adhesivo es el mismo elastómero a base de siloxano que se utiliza en el cuerpo o en una de las partes del cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos, en el núcleo y/o en la membrana del dispositivo para la administración de fármacos. Por lo tanto, puede lograrse una unión fuerte utilizando el mismo elastómero que ya existe en el dispositivo para la administración de fármacos, y no se necesita el uso

de componentes o compuestos extraños. Esto es naturalmente ventajoso en la manufactura de dispositivos para la administración de fármacos, en particular en vista de los procesos de aprobación reglamentarios, donde, de otro modo, pueden requerirse datos toxicológicos adicionales en caso de que el agente adhesivo difiera del material de cuerpo.

El material adhesivo puede comprender un iniciador de peróxido, el cual forma radicales cuando es sometido a energía de radiación desde la fuente láser. Un posible iniciador peróxido, el cual puede ser incorporado en el material adhesivo es peróxido de 2,4-diclorobenzoilo. El peróxido de 2,4-diclorobenzoilo se descompone por calor, mediante lo cual hay solamente trazas insignificantes mínimas, si las hay, de iniciador en el dispositivo final de administración de fármacos. Preferentemente, no se puede observar iniciador alguno en la unión del dispositivo para la administración de fármacos final. Otros ejemplos de iniciadores de peróxido orgánicos adecuados para el entrecruzamiento del material adhesivo son peróxido de bis(2,4-diclorobenzoilo), peróxido de dicumilo, peróxido de di-*terc*-butilo, peróxido de dibenzoilo, benzoato de *terc*-butilo, peróxido de bis(4-metilbenzoilo), peróxido de bis(o-monoclorobenzoilo), peróxido de bis(p-monoclorobenzoilo), 2,5-dimetil-2,5-di(*terc*butilperoxi) hexano, 1,1-bis(*terc*-butilperoxi)-3,3,5-trimetilciclohexano, 1,6-bis(*terc*-butilperoxicarboxi) hexano y 1,4-bis-(*terc*-butilperoxiisopropoxi) benceno.

Alternativamente, el material adhesivo puede comprender un catalizador de metales nobles, tal como platino.

En general, las siliconas de curado por condensación no son adecuadas como material adhesivo en la presente invención.

Alternativamente, en algunas realizaciones, el material adhesivo puede estar libre de catalizador de metales nobles, tal como platino. Cuando no se necesita un catalizador de metales nobles, los costos de producción pueden ser reducidos. Adicionalmente, no queda residuo de metal noble alguno en el dispositivo para la administración de fármacos final.

La unión que se forma mediante el curado del material adhesivo mediante radiación láser, por ejemplo entre los extremos del cuerpo o entre partes del cuerpo adyacentes, puede tener una resistencia a la tensión de por lo menos 12 N, preferentemente por lo menos 40 N, más preferentemente por lo menos 45 N, aún más preferentemente por lo menos 50 N. Los valores de la resistencia a la tensión pueden medirse utilizando el Instrumento Lloyd LR5KPlus 5kN Universal Materials Testing Machine (Máquina de Evaluación de Materiales) TL14002, velocidad de ensayo 40 mm/min. Preferentemente se mantiene una fuerte unión durante un mínimo de 5 años.

De acuerdo con una realización de la invención, el material adhesivo se aplica entre los extremos del cuerpo o entre las partes adyacentes del cuerpo en una cantidad que proporciona preferentemente una unión con un ancho de hasta 5 mm, más preferentemente menos de 1 mm. El ancho de la unión puede estar dentro del rango entre 0,1 – 15 mm, preferentemente 0,5 – 10 mm, más preferentemente 0,5 – 1,5 mm.

Después de la aplicación del material adhesivo, aunque antes del curado, se elimina cualquier exceso de material adhesivo, mediante lo cual la superficie del dispositivo para la administración de fármacos

permanece lisa y plana también sobre la unión entre los extremos del cuerpo alargado o entre las partes adyacentes del cuerpo.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el dispositivo para la administración de fármacos puede comprender por lo menos una unión, formada por el material adhesivo, dicha unión fija dos partes adyacentes del cuerpo entre sí en forma irrevocable después del curado con radiación láser. Esto quiere decir que el dispositivo para la administración de fármacos es producido formando el cuerpo del dispositivo mediante la aplicación del material adhesivo entre una primera parte del cuerpo de elastómero a base de siloxano y una segunda parte del cuerpo de elastómero a base de siloxano, mediante lo cual el material adhesivo forma una unión inmediata entre la primera parte del cuerpo y la segunda parte del cuerpo adyacente, y las une en forma irrevocable después del curado. El material adhesivo también puede ser aplicado entre cualquiera de las partes del cuerpo sucesivas adicionales, formando una unión inmediata e irrevocable entre estas partes del cuerpo después del curado. El cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos es formado de ese modo a partir de por lo menos dos, preferentemente una pluralidad de, partes del cuerpo las cuales han sido unidas de manera irrevocable con una unión formada de material adhesivo curado mediante radiación de fuente láser.

La primera parte, segunda parte y cualquier parte del cuerpo adyacente sucesiva comprende elastómero a base de siloxano y opcionalmente por lo menos un agente activo incorporado en dicho elastómero. La primera parte, segunda parte y cualquier parte del cuerpo adyacente sucesiva puede comprender un núcleo y una membrana que

envuelve a dicho núcleo. Alternativamente, cada parte del cuerpo adyacente puede comprender solamente un núcleo y puede estar libre de membrana que envuelve al núcleo. En este último caso, las partes del cuerpo, es decir, los núcleos, son luego unidas entre sí con material adhesivo antes de disponer una membrana para envolverlas.

El núcleo y/o la membrana de las partes del cuerpo adyacentes pueden ser químicamente y/o físicamente diferentes entre sí, y pueden contener agentes activos diferentes. Por ejemplo, el núcleo, la membrana opcional así como también el agente activo opcional pueden ser iguales o diferentes en la primera parte, segunda parte y cualquier parte del cuerpo sucesiva. Si se requiere, algunas de las partes del cuerpo pueden estar libres de agente(s) activo(s).

De acuerdo con otra realización de la invención, el dispositivo para la administración de fármacos es un dispositivo para la administración de fármacos del tipo anillo, el cual comprende por lo menos una unión, posiblemente diversas uniones, las cuales se forman mediante el material adhesivo. El dispositivo del tipo anillo puede ser producido aplicando el material adhesivo entre un primer extremo y un segundo extremo del cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos, mediante lo cual el agente adhesivo forma una unión inmediata entre el primer extremo y el segundo extremo del cuerpo y los une de manera irrevocable después del curado con radiación desde una fuente láser. De este modo, se puede formar fácilmente un dispositivo para la administración de fármacos del tipo anillo, tal como un anillo intravaginal.

De acuerdo con una realización preferida, el dispositivo para la administración de fármacos del tipo anillo es producido obteniendo un

cuerpo alargado y dando forma al cuerpo del tipo varilla alargado hasta obtener una forma del tipo anillo acercando uno al lado del otro su primer extremo y el segundo extremo. El material adhesivo es dispuesto entre el primer extremo y segundo extremo del cuerpo, mediante lo cual el material adhesivo es curado sometiéndolo a energía de radiación desde la fuente láser y los extremos quedan unidos en forma irrevocable. Los extremos del cuerpo alargado están conectados entre sí por medio de la unión formada del material adhesivo curado.

El cuerpo alargado del tipo varilla del cual se forma el dispositivo para la administración de fármacos tipo anillo puede comprender una pluralidad de partes del cuerpo, las cuales están unidas entre sí con el material adhesivo. Las partes del cuerpo individuales pueden comprender un núcleo y una membrana que envuelve a dicho núcleo.

De acuerdo con otra realización, el dispositivo para la administración de fármacos del tipo anillo puede ser producido a partir de un cuerpo del tipo varilla alargado, el cual comprende una pluralidad de partes del cuerpo que han sido ensambladas en un tubo de membrana, el cual rodea a las partes del cuerpo y mantiene a las partes en una forma del tipo varilla. Las partes del cuerpo previamente ensambladas pueden ser unidas entre sí con material adhesivo curado mediante radiación láser para formar un núcleo del dispositivo. Luego, se puede disponer una membrana para envolver al núcleo formado. La inserción del núcleo en la membrana puede producirse ya sea por dilatación de un tubo de membrana en un solvente adecuado, inserción del núcleo en el tubo de membrana dilatado y posterior remoción del solvente o expandiendo un

tubo de membrana ya sea con vacío o aire presurizado antes de la inserción del núcleo en el tubo de membrana.

Alternativamente, el cuerpo del tipo varilla alargado al cual se le da forma para obtener un dispositivo del tipo anillo puede comprender una pluralidad de partes de núcleo, que permanecen juntas por la membrana circundante solamente, sin ningún material adhesivo entre las partes del núcleo adyacentes. Luego, al cuerpo alargado se le da forma de un dispositivo para la administración de fármacos del tipo anillo uniendo entre sí el primer extremo y el segundo extremo del cuerpo alargado de manera irrevocable con material adhesivo curado con energía de radiación desde una fuente láser.

Alternativamente, el cuerpo del tipo varilla alargado puede comprender un núcleo único, envuelto por una membrana circundante según lo descrito con anterioridad. El dispositivo para la administración de fármacos del tipo anillo se forma mediante la unión del primer extremo y el segundo extremo del cuerpo de manera irrevocable entre sí con material adhesivo curado con energía de radiación desde una fuente láser.

En las realizaciones descritas con anterioridad, el núcleo y/o la membrana de las partes del cuerpo individuales del dispositivo del tipo anillo pueden ser química y/o físicamente diferentes entre sí, y pueden contener agentes activos diferentes. Por ejemplo, el núcleo, la membrana opcional así como también el agente activo opcional pueden ser iguales o diferentes en la primera parte, segunda parte y cualquier parte del cuerpo sucesiva.

Cuando el anillo intravaginal comprende una pluralidad de partes del cuerpo, algunas de las partes del cuerpo pueden comprender agente

activo y algunas de las partes del cuerpo pueden estar libres de agente activo. Estas últimas partes del cuerpo inactivas se utilizan para brindarle al anillo un tamaño suficiente para asegurar un anclaje estable en la vagina.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el dispositivo para la administración de fármacos es un anillo intravaginal. Dichos anillos intravaginales tienen un cuerpo que comprende por lo menos un núcleo formado a partir de matriz de elastómero a base de siloxano termofraguable, tal como PDMS, así como también una membrana que envuelve al núcleo(s). El cuerpo del anillo intravaginal, el cual comprende el núcleo y la membrana, puede ser producido de cualquier manera descrita en los párrafos precedentes, que se refieren a los dispositivos para la administración de fármacos del tipo anillo. Por lo menos uno de los núcleos o partes del cuerpo del anillo intravaginal comprende agente(s) activo(s). En general, el anillo intravaginal tiene un diámetro de anillo de 50 – 60 mm. El diámetro del cuerpo que comprende el núcleo y la membrana es en general de 4,5 – 5,5 mm. En general, la membrana tiene un espesor de 0,2 – 0,4 mm.

De acuerdo con aún otra realización, el dispositivo para la administración de fármacos es producido proporcionando por lo menos una cavidad en el cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos. En esta cavidad, se inserta material que comprende un agente activo. Luego, se aplica el material adhesivo sobre la cavidad o en la cavidad a fin de cubrir por completo el material con agente activo. Por ejemplo, se puede llenar la cavidad con el material adhesivo. Luego, se sella la cavidad curando el material adhesivo mediante energía de

radiación desde la fuente láser. De este modo, se puede producir un sello permanente el cual proporciona una inserción segura del material que comprende el agente (terapéuticamente) activo en el cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos. Luego de la aplicación del material adhesivo, pero antes del curado, se elimina cualquier material adhesivo en exceso, por lo cual la superficie del dispositivo para la administración de fármacos permanece lisa y plana también sobre la cavidad sellada.

De acuerdo con otra realización de la invención, el material adhesivo se aplica en por lo menos un extremo distal del cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos y el extremo distal se sella mediante curado del material adhesivo sometiéndolo a energía de radiación desde una fuente láser. Por lo tanto, es posible sellar el extremo distal. Se puede aplicar material adhesivo también a dos o más extremos del dispositivo para la administración de fármacos a fin de sellarlos. Cuando el dispositivo para la administración de fármacos es, por ejemplo, un implante o una cápsula utilizada en un sistema intrauterino, se puede aplicar el material adhesivo en ambos extremos del implante o la cápsula, la cual contiene el agente (terapéuticamente) activo. Luego de la aplicación del material adhesivo, aunque antes del curado, se elimina cualquier exceso de material adhesivo, mediante lo cual la superficie del dispositivo para la administración de fármacos queda lisa y plana incluso sobre el extremo distal sellado. Después del curado con radiación láser, el material adhesivo sella los extremos del implante o cápsula. El sellado del extremo puede tener un impacto positivo en particular sobre la liberación

inicial del agente activo y puede reducir posiblemente la ráfaga inicial del o de los agentes (terapéuticamente) activos a través de los extremos del implante o cápsula. La liberación inicial puede ser un problema si la membrana controladora de la liberación no cubre los extremos, por ejemplo si el implante o cápsula se forma mediante corte. Este problema puede ser resuelto ahora sin impacto negativo importante sobre la velocidad de manufactura de los dispositivos para la administración de fármacos.

De acuerdo con aún otra realización de la invención, el material adhesivo está dispuesto entre las partes del cuerpo adyacentes y se cura utilizando energía radiante desde un láser, mediante lo cual se forma una capa de sellado curada entre la primera parte y la segunda parte del cuerpo adyacentes. La capa de sellado evita o controla la difusión del agente (terapéuticamente) activo desde la primera parte del cuerpo hasta la segunda parte del cuerpo y/o viceversa. Por lo tanto, es posible manufacturar un dispositivo para la administración de fármacos, el cual comprende diversos agentes activos diferentes y/o agentes terapéuticamente activos en diferentes partes de su cuerpo. Debido a que los agentes (terapéuticamente) activos se pueden separar uno del otro mediante sellado en diferentes partes del cuerpo, es posible incorporar en un dispositivo para la administración de fármacos dichos agentes (terapéuticamente) activos, los cuales, de otro modo, podrían ser incompatibles entre sí. Las fluorosiliconas son los materiales adhesivos preferidos si se desea una formación de una capa de sellado entre partes del cuerpo.

En general, la presente invención hace posible la manufactura de un dispositivo para la administración de fármacos donde todas las partes del cuerpo comprenden el mismo agente (terapéuticamente) activo, aunque las partes del cuerpo son diferentes entre sí en forma de estructura o composición de núcleo y/o membrana. Por consiguiente, es posible producir dispositivos para la administración de fármacos, en los cuales el perfil de difusión del agente activo varía de manera controlable sobre el cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos, por ejemplo en dirección de la longitud o en diferentes secciones del cuerpo del tipo anillo.

Según lo descrito anteriormente, el cuerpo o parte del cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos preferentemente comprende un núcleo. Se prefieren como materiales de núcleo y/o membrana los polisiloxanos (disustituidos), donde los sustituyentes son alquilo inferior, preferentemente grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo. Dicho alquilo o fenilo puede estar sustituido o insustituido. De acuerdo con una realización de la invención, el elastómero a base de siloxano del cuerpo se selecciona del grupo que comprende poli(dimetilsiloxano) (PDMS); elastómeros a base de siloxano que comprenden grupos 3,3,3 trifluoropropilo unidos a los átomos de silicio de las unidades de siloxano (polisiloxanos modificados con flúor); elastómeros a base de siloxano que comprenden grupos poli(óxido de alquileno), donde los grupos poli(óxido de alquileno) están presentes como injertos o bloques terminados en alcoxi ligados a las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio- carbono o como una mezcla de estas formas. Por ejemplo, en EP 0652738 B1, WO 00/29464 y WO

00/00550 se describen los polisiloxanos adecuados y los elastómeros de polisiloxano modificados. Entre los elastómeros a base de siloxano que comprenden grupos poli(óxido de alquileno), se prefiere el copolímero de óxido de polietileno-bloque- polidimetilsiloxano (PEO-b-PDMS). De acuerdo con una realización preferida, el elastómero a base de siloxano es poli(dimetilsiloxano) (PDMS) o sílice modificado con trifluoropropilo según lo descrito con anterioridad. En general, los polisiloxanos son fisiológicamente inertes y tienen también las propiedades mecánicas requeridas.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el material del núcleo es un elastómero a base de siloxano, donde entre 1 y aproximadamente 50 % de los sustituyentes unidos a los átomos de silicio de las unidades de siloxano son grupos 3,3,3-trifluoropropilo. El porcentaje de los sustituyentes que son grupos 3,3,3-trifluoropropilo puede estar, por ejemplo, dentro del rango entre 5 – 40 %, preferentemente dentro del rango entre 10 – 35 %. Alternativamente, el porcentaje de los sustituyentes que son grupos 3,3,3-trifluoropropilo puede ser 1 – 29 % o 15 – 49,5 %. El término "aproximadamente 50 %" significa que el grado de sustitución de 3,3,3-trifluoropropilo está, en realidad, algo por debajo del 50%, debido a que el polímero contiene una cierta cantidad, aproximadamente 0,15 % de los sustituyentes, de grupos entrecruzables tales como grupos vinilo o terminados en vinilo.

Los métodos para la preparación de polímeros adecuados son proporcionados por ejemplo en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO 00/00550, WO 00/29464 y WO 99110412.

El material de núcleo elastomérico también puede comprender aditivos adecuados, por ejemplo, rellenos inertes o colorantes, tales como dióxido de titanio o sílice. La cantidad del relleno de sílice puede ser 0,1 – 40 % en peso. La cantidad del relleno de dióxido de titanio puede ser 0,1 – 5 % en peso. El tamaño de partícula del relleno es típicamente 5 – 30 nm.

Los elastómeros a base de siloxano mencionados con anterioridad son también adecuados para utilizar como material adhesivo. El material adhesivo también puede comprender aditivos, tales como rellenos o colorantes, según lo descrito anteriormente. Por ejemplo, el colorante en el material adhesivo facilita la localización de la capa de sellado o unión formada a partir del material adhesivo.

Según lo descrito con anterioridad, el cuerpo o parte del cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos preferentemente comprende una membrana que envuelve o que rodea al núcleo descrito anteriormente. En general, los mismos materiales son adecuados para utilizar como el material de membrana según lo descrito con anterioridad para el material del núcleo. La membrana y el núcleo pueden consistir esencialmente en una misma composición elastomérica o en una composición elastomérica diferente.

La composición elastomérica utilizada en la membrana es preferentemente tal que posibilita la(s) velocidad(es) de liberación constante(s), predeterminada(s) de los agentes activos y/o agente(s) terapéuticamente activo(s). El espesor de la membrana depende de los materiales y de los agentes activos utilizados así como también de los

perfiles deseados de liberación, aunque generalmente el espesor de la membrana es más pequeño que el espesor del núcleo.

La membrana puede estar dispuesta para cubrir el núcleo en su totalidad o para cubrir solamente una parte del núcleo, dependiendo de una cantidad de factores, por ejemplo tal como la elección de los materiales y la elección de los agentes activos.

La membrana puede comprender más de una capa. Cada capa tiene un cierto espesor, y el espesor de las capas puede ser igual o diferente. La combinación de diferentes capas de membrana ya sea en espesor o en material o ambos, proporciona una posibilidad adicional para controlar las velocidades de liberación de los agentes activos.

Según lo descrito con anterioridad, el cuerpo o parte del cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos puede comprender, por lo menos, un agente activo. Se puede incorporar en el cuerpo del dispositivo para la administración de fármacos cualquier agente activo y/o agente terapéuticamente activo que sea capaz de dispersarse sobre la superficie del dispositivo para la administración de fármacos. El agente activo se puede seleccionar del grupo que comprende progestinas, estrógenos, inhibidores de aromatasa y fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE).

El o los agentes activos pueden seleccionarse del grupo que comprende progestinas; acetato de clormadinona (CMA); norgestimato (NGM); norelgestromina (NGMN); noretisterona (NET)/acetato de noretisterona (NETA); etonogestrel (3-ceto-desogestrel); acetato de nomegestrol (NOMAc); demegestona; promegestona; drospirenona (DRSP); acetato de medroxiprogesterona (MPA); acetato de ciproterona

(CPA); trimegestona (TMG); levonorgestrel (LNG); norgestrel (NG); desogestrel (DSG); gestodeno (GSD) y dienogest (DNG). Se prefieren el levonorgestrel (LNG); desogestrel (DSG); gestodeno (GSD) y dienogest (DNG).

De acuerdo con una realización, se prefieren los estrógenos naturales y sintéticos, especialmente estradiol o sus ésteres, por ejemplo valerato de estradiol u otros estrógenos conjugados (CEEs = estrógenos equinos conjugados (conjugated equine estrogens)) como los estrógenos. Se prefieren en particular etinilestradiol y estrógeno o sus ésteres tales como valerato o benzoato de estradiol.

De acuerdo con una realización, el agente terapéuticamente activo puede seleccionarse del grupo de los inhibidores de aromatasa selectivos tales como anastrozol (Arimidex®); exemestano (Aromasin®); fadrozol (Afema®); formestano (Lentaron®); letrozol (Femara®); pentrozol; vorozol (Rivizor®); y las sales farmacéuticas aceptables de los mismos las cuales son adecuadas para utilizar como inhibidor de aromatasa. Se prefiere el anastrozol.

De acuerdo con una realización, el agente terapéuticamente activo se puede seleccionar del grupo de los inhibidores de Cox no selectivos así como también los inhibidores de Cox 2 selectivos son igualmente adecuados como fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE). Se prefieren el meloxicam, piroxicam, naproxeno, celecoxib, diclofenac, tenoxicam, nimesulida, lornoxicam e indometacina, y la indometacina es particularmente preferida.

De acuerdo con una realización, el agente terapéuticamente activo puede ser un péptido.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el dispositivo para la administración de fármacos es un anillo intravaginal, implante o un sistema intrauterino y comprende, por lo menos, un agente terapéuticamente activo para el tratamiento de enfermedades o afecciones femeninas o un agente activo, el cual es un agente anticonceptivo.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el dispositivo para la administración de fármacos, tal como un implante o anillo intravaginal, tiene un cuerpo el cual comprende un núcleo y una membrana que encierra al núcleo. Se incorpora por lo menos un agente (terapéuticamente) activo en la matriz de elastómero a base de siloxano del núcleo. Por ejemplo, se mezcla el agente (terapéuticamente) activo con la composición elastomérica del núcleo, y se procesa a la forma deseada por moldeado, fundición, extrusión, u otros métodos apropiados. Se puede aplicar una o más capas de membrana sobre el núcleo de acuerdo con métodos conocidos tales como mediante estiramiento mecánico, hinchamiento o inmersión. Se hace una referencia a las patentes de los Estados Unidos de América US 3.832.252, US 3.854.480 y US 4.957.119.

PARTE EXPERIMENTAL

En los siguientes ejemplos no limitantes se describen más detalladamente algunas realizaciones de la invención.

Materiales de Ensayo Utilizados

Se utilizaron en los ensayos dos varillas elastoméricas diferentes:

Varilla 1: polidimetilsiloxano blanco, PDMS, con 0,3 % en peso de TiO_2. Varilla tubular con un diámetro externo de 5,1 mm, diámetro interno 2 mm.

Varilla 2: membrana transparente de PDMS con núcleo de PDMS que contiene 0,3 % en peso de TiO_2. El diámetro externo de la varilla era de 5 mm.

Láseres y Arreglo Óptico Utilizados

Se utilizaron láseres de fibra de 1,9 µm y 1,5 µm en los experimentos.

El láser de 1,9 µm era IPG TLR-120-WC (TL15555) el cual es un láser de fibra de tulio de onda continua. La longitud de onda es de 1940 nm y la potencia de salida nominal máxima era de 120 W.

El láser de 1,5 µm utilizado era IPG ELR-100-AC (TL16518) el cual es un láser de fibra de erbio de onda continua. La longitud de onda es de 1567 nm y la potencia de salida nominal máxima es de 100 W.

Con ambos láseres, se utilizó el mismo arreglo óptico para guiar el haz láser, mostrado en la Fig. 1.

El arreglo óptico 1 comprendía un colimador láser 2, un expansor de haz 3, un lente tipo axicón 4 y un espejo 5. El tamaño del haz láser después del colimador es de 5,5 mm. El haz láser es guiado desde el colimador láser 2 hasta el expansor de haz 3, el cual se utiliza para reducir aún más el haz láser. El tamaño del haz láser después del expansor de haz 3 es de 1,4 mm/1,8 mm, dependiendo de la configuración del expansor utilizado. Luego, se guía el haz reducido hasta

la lente tipo axicón 3, la cual se utiliza para dar forma al haz con forma de foco en un haz con forma de anillo. El diámetro D del haz con forma de anillo depende de la distancia entre la lente tipo axicón 4 y el espejo 5. Cuanto más cerca está la lente tipo axicón, más pequeño es el diámetro. El espesor t del haz con forma de anillo es la mitad del espesor db del haz entrante a la lente (véase la Fig. 2). El espejo 5 refleja el haz con forma de anillo a la varilla (no se muestra), la cual está dispuesta en conexión con el espejo 5.

El espejo tiene una abertura en un lado desde la cual se puede colocar una guía dentro del espejo. La guía mantiene los extremos de la varilla en su lugar y también bloquea el haz entrante de tal modo que el haz no impacte en un lugar equivocado sobre la varilla.

Datos técnicos de las partes del arreglo óptico:

Expansor de haz de Edmund Optics, Inc. (1-4X, Output Clear Aperture (Apertura de Salida) 28mm, 1550 nm, Zoom Beam Expander (Expansor de Haz de Zoom))

Lente tipo axicón de Thorlabs, Inc. (AX2520-C). En la Figura 2 se muestra un dibujo esquemático de la lente tipo axicón.

Espejo de Kugler GmbH.

Se midió la potencia del láser de ambos láseres después del colimador y después del expansor. Se estimó que la potencia real sobre la varilla objetivo era de alrededor del 10 – 20 % inferior a los valores medidos debido a las pérdidas causadas por el arreglo óptico.

Equipo de Resistencia a la Tensión

Se ensayaron las varillas unidas para determinar la resistencia a la tensión. El instrumento utilizado era un instrumento Lloyd LR5KPlus 5

kN Universal Materials Testing Machine (Máquina de Ensayos de Materiales Universal) (TL14002). La velocidad de ensayo era de 40 mm/min.

Resultados

Se analizaron diversos tiempos de unión y potencias de láseres con ambos láseres y con ambas varillas de materiales de ensayo. Se utilizó un ancho de haz de 0,9 mm. Luego se midió la resistencia a la tensión de la unión obtenida. En la Tabla 1 se muestran los parámetros analizados y los resultados obtenidos.

Tabla 1 Parámetros utilizados y resultados obtenidos.

Láser	**Material**	**Tiempo de unión [s]**	**Potencia del láser [W]**	**Resistencia a la tensión [N]**
1,9 µm	Varilla 1	1,0	89	86
1,9 µm	Varilla 1	0,9	100	76
1,9 µm	Varilla 1	0,75	95	32
1,9 µm	Varilla 2	1,4	100	39
1,9 µm	Varilla 2	1,2	100	22
1,9 µm	Varilla 2	1,0	100	15
1,5 µm	Varilla 1	1,4	111	86
1,5 µm	Varilla 1	1,2	111	69
1,5 µm	Varilla 1	1,0	111	42
1,5 µm	Varilla 2	1,8	111	37
1,5 µm	Varilla 2	1,6	111	36
1,5 µm	Varilla 2	1,4	111	28

A partir de los resultados mostrados en la Tabla 1, se observa que se puede obtener una unión con buena resistencia a la tensión.

Aunque se describió la invención con referencia a lo que actualmente parecen ser las realizaciones más prácticas y preferidas, se estima que la invención no se encontrará limitada a las realizaciones descritas con anterioridad, sino que la invención tiene el propósito de cubrir además diferentes modificaciones y soluciones técnicas equivalentes dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.