

UN MÉTODO PARA LA FABRICACIÓN DE UN ANILLO VAGINAL

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un método para manufacturar un anillo vaginal y a un anillo vaginal manufacturado mediante el presente método.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En general, los anillos vaginales son utilizados en la anticoncepción o para administrar ciertos agentes terapéuticamente activos en forma local. Los anillos vaginales son generalmente anillos formados a partir de una varilla, es decir, una forma tubular. El anillo vaginal puede ser manufacturado directamente en forma de un anillo, mediante moldeado por ejemplo. Sin embargo, un modo más conveniente de manufactura de un anillo vaginal consiste en manufacturar, en primer lugar, el tubo mediante, por ejemplo, extrusión y luego dar forma al anillo uniendo los extremos del tubo entre sí. Un anillo vaginal también puede comprender diversas secciones, por ejemplo, cada una comprende un agente terapéuticamente activo diferente. Adicionalmente, puede haber segmentos inactivos para dar al anillo un tamaño suficiente para lograr un ajuste estable en la cavidad uterina. Luego se unen las secciones entre sí para formar un anillo. El punto de unión es generalmente el punto más débil en el anillo, ya que el hecho de que el anillo vaginal comprenda un

agente terapéuticamente activo y todos los materiales empleados deben ser biocompatibles, limitan las opciones para unir los extremos entre sí.

El documento US 4.596.576 describe un método para formar un sistema de liberación en forma de un anillo. En este documento, los extremos de las partes del cuerpo se unen entre sí mediante tapones separados hechos de un material inerte. Sin embargo, ese modo de unión no es muy eficaz en la producción industrial.

Los extremos de las partes del cuerpo también pueden ser unidos entre sí utilizando un adhesivo, tal como adhesivo de silicona. Sin embargo, existen algunos problemas técnicos cuando se utilizan adhesivos. De hecho, la viscosidad de los adhesivos es generalmente demasiado baja, y el adhesivo no queda en su sitio cuando los extremos que serán unidos entre ellos se presionan entre sí, lo cual conduce a una resistencia demasiado baja del punto de unión. Adicionalmente, los adhesivos bicomponentes en general se secan muy rápidamente y por ende son difíciles de manipular. Por otro lado, los tiempos de curado de los adhesivos monocomponentes son demasiado largos para el uso industrial, ya que llevaría demasiado tiempo para que la unión sea suficientemente fuerte. Aún más, la masa molar de los adhesivos es baja, tornando al adhesivo pegajoso y difícil de manipular.

Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar un método para la manufactura de un anillo vaginal que supere los problemas antes mencionados y proporcione una forma rápida y confiable de formar el

anillo. El punto de unión resultante debería ser suficientemente fuerte para el uso del anillo vaginal.

OBJETIVOS Y SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

Un objetivo de la invención consiste en proporcionar un método para fabricar un anillo vaginal que sea rápido y confiable, adecuado para uso industrial. Otro objetivo consiste en proporcionar un anillo vaginal terminado que sea fuerte y no se rompa en el punto de unión bajo una fuerza a la cual pueda ser sometido cuando es insertado, cuando está siendo utilizado o cuando es retirado. Por lo tanto, un objetivo consiste en al menos superar en forma parcial los problemas encontrados en el estado de la técnica.

La presente descripción se refiere a un método para la manufactura de un anillo vaginal, en el cual el anillo vaginal comprende

- al menos un agente terapéuticamente activo y
- un cuerpo que comprende un elastómero de siloxano entrecruzado,

comprendiendo el método

- manufacturar el cuerpo en forma de una varilla que tiene un primer extremo y un segundo extremo,
- dar forma al cuerpo para obtener un anillo mediante

- colocación de una pieza de unión entre el primer extremo del cuerpo y el segundo extremo del cuerpo, donde la pieza de unión comprende un elastómero de siloxano no entrecruzado que tiene un peso molecular promedio en peso de 650-850 g/mol y un catalizador de entrecruzamiento, y

curado de la pieza de unión durante un período de tiempo de 1-30 segundos utilizando una temperatura de 125-220°C.

La presente descripción se refiere además a un anillo vaginal obtenible mediante el presente método.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

La Figura 1 ilustra una realización de una máquina utilizable en el presente método.

La Figura 2 ilustra un anillo vaginal de acuerdo con una realización.

La Figura 3 ilustra los resultados de los ensayos de los Ejemplos 1-7.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente descripción se refiere a un método para la manufactura de un anillo vaginal, donde el anillo vaginal comprende

- al menos un agente terapéuticamente activo y

- un cuerpo que comprende un elastómero de siloxano entrecruzado,

comprendiendo el método

- manufacturar el cuerpo en forma de una varilla que tiene un primer extremo y un segundo extremo,

- dar forma al cuerpo para obtener un anillo mediante

- colocación de una pieza de unión entre el primer extremo del cuerpo y el segundo extremo del cuerpo, donde la pieza de unión comprende un elastómero de siloxano no entrecruzado que tiene un peso molecular promedio en peso de 650-850 g/mol y un catalizador de entrecruzamiento, y

- curado de la pieza de unión durante un período de tiempo de 1-30 segundos utilizando una temperatura de 125-220°C.

Por consiguiente, el presente método se refiere a un método de manufactura en el cual el material elastomérico utilizado para la unión tiene un cierto peso molecular. Adicionalmente, el método comprende manufacturar en primer lugar el cuerpo en forma de una varilla, es decir, una pieza longitudinal. La sección transversal de la varilla es preferentemente circular o elíptica, más preferentemente es esencialmente circular. Por lo tanto, el cuerpo no es, por ejemplo, moldeado por fundición o inyección en una forma de anillo. El cuerpo puede ser manufacturado, por ejemplo, mediante moldeo por extrusión o

inyección. En alguna realización, este paso del método de manufactura comprende formar una varilla continua del material del cuerpo y luego cortarla en pedazos que tienen una longitud apropiada. Luego, a cada pedazo se le da forma de anillo uniéndolos entre sí mediante el presente método, utilizando una temperatura definida de curado y un tiempo definido de curado. Por curado en esta descripción, se hace referencia a la polimerización del material, o endurecimiento del material, o entrecruzamiento del material, dependiendo de la naturaleza del material. El período requerido para el curado es también denominado tiempo de curado y la temperatura requerida para el curado es también denominada temperatura de curado. Mediante el término cuerpo, se hace referencia a la parte principal del anillo vaginal. Se puede preparar de un solo material y puede tener una estructura uniforme, o puede comprender diversas partes que tienen estructuras diferentes. Por ejemplo, puede comprender un núcleo y otra parte que rodea al núcleo, tal como una membrana, donde dicha parte que rodea puede tener cualquier espesor según lo deseado.

La temperatura de curado es de 125-220 °C y puede tener una influencia sobre la resistencia del anillo terminado. La temperatura de curado puede ser, por ejemplo, de 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210 o 215 °C hasta 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215 o 220 °C. El tiempo de curado es de 1-30 segundos. Por ende, puede ser, por ejemplo, de 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 18, 20, 22, 25 o 27 segundos hasta 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 18, 20, 22, 25, 27 o 30 segundos.

La elección de la temperatura de curado y el tiempo de curado depende del resultado que se desea obtener en el producto final, así como también del agente terapéuticamente activo utilizado y de su capacidad de soportar el calor. Un rango adecuado de temperatura de curado es, por ejemplo, 150-200°C. Un rango adecuado de tiempo de curado es, por ejemplo, de 5-20 segundos.

El presente método, cuando se combina con el peso molecular específico del material elastomérico de la pieza de unión, permite la manufactura de anillos vaginales en forma eficaz y rápida, lo cual es adecuado para el uso industrial.

El material elastomérico en el cuerpo y la pieza de unión es un elastómero de siloxano. Por ejemplo, puede ser poli(dimetilsiloxano), el cual es un material conocido per se. Otros ejemplos adecuados son polisiloxanos modificados, sustituidos con grupos funcionales, tales como grupos fluoropropilo o poli(óxido de etileno) o 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, 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 alquilenos), donde los grupos poli(óxido de alquilenos) están presentes

como injertos o bloques terminados en alcoxi ligados a las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio- carbono. Por ejemplo, en EP 0652738 B1, WO 00/29464 y WO 00/00550 se describen los polisiloxanos adecuados y los elastómeros de polisiloxano modificados. También puede utilizarse un copolímero de óxido de polietileno-bloque- polidimetilsiloxano (PEO-b-PDMS), así como también combinaciones de cualquiera de los materiales mencionados con anterioridad. Sin embargo, el presente inventor ha notado que cuando el cuerpo ha sido preparado de un trifluoropropil-metil-siloxano curado (donde todos los grupos posibles fueron sustituidos por grupos fluoropropilo) y la pieza de unión ha sido preparada del mismo material, curado durante la unión, la unión resultante era débil y no cumplía con los requisitos establecidos internamente para la resistencia de la unión.

El elastómero del cuerpo y de la pieza de unión puede ser igual o diferente, siempre que el elastómero entrecruzado del cuerpo pueda reaccionar con el elastómero no entrecruzado de la pieza de unión, cuando se cura la pieza de unión. Por ejemplo, si el cuerpo ha sido manufacturado a partir de un poli(dimetilsiloxano) entrecruzado con platino, se le puede dar forma de un anillo con un poli(dimetilsiloxano) entrecruzable con platino o con un poli(dimetilsiloxano) entrecruzable con peróxido. Por añadidura, también es posible utilizar una mezcla de elastómeros de siloxano diferentes. Lo mismo es aplicable a una membrana si se utiliza una antes de dar forma al cuerpo para obtener un anillo.

De acuerdo con una realización, el elastómero de siloxano del cuerpo y de la pieza de unión es poli(dimetilsiloxano) (PDMS) y el catalizador es un catalizador de platino o un catalizador de peróxido, siempre y cuando el cuerpo sea preparado de poli(dimetilsiloxano) entrecruzado con peróxido, la pieza de unión es poli(dimetilsiloxano) entrecruzado con peróxido, la pieza de unión es poli(dimetilsiloxano) curable con peróxido.

Además de tener el peso molecular definido con anterioridad, el elastómero también debería ser naturalmente biocompatible, ya que el producto deberá ser insertado en la vagina de la usuaria. El elastómero del cuerpo debería también posibilitar la difusión del agente terapéuticamente activo para que el anillo vaginal cumpla su función, o debería ser adecuado, de algún otro modo, para la estructura utilizada para liberar el agente terapéuticamente activo. Dichos materiales son conocidos en la técnica y, por ende, no se describen en forma más detallada en esta descripción. A continuación, cuando se hace referencia al material elastomérico o al material de elastómero del cuerpo y/o de la pieza de unión, se quiere hacer referencia a un elastómero de siloxano.

El peso molecular promedio en peso del elastómero de la pieza de unión es de 650-850 g/mol. El peso molecular promedio en peso puede ser, por ejemplo, de 650, 680, 700, 725, 750, 780, 800 o 820 g/mol hasta 680, 700, 725, 750, 780, 800, 820 o 850 g/mol.

El anillo vaginal comprende un agente terapéuticamente activo. De acuerdo con una realización, el agente terapéuticamente activo está

disperso en el elastómero de silicona del cuerpo. El agente terapéuticamente activo también puede estar contenido en un depósito separado formando un núcleo de la parte del cuerpo. Adicionalmente, el anillo vaginal puede comprender más de una parte del cuerpo, tal como dos, tres, cuatro o cinco partes del cuerpo. Cada parte del cuerpo puede contener un agente terapéuticamente activo diferente o dos o más de las partes del cuerpo pueden contener el mismo agente terapéuticamente activo. La velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo desde cada parte del cuerpo puede ser igual o diferente.

El agente terapéuticamente activo puede ser cualquier agente adecuado como tal, es decir, adecuado para la administración local. Algunos ejemplos de agentes terapéuticamente activos adecuados son progestinas, estrógenos, inhibidores de aromatasa y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

El o los agentes terapéuticamente 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, 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 son adecuadas para utilizar como inhibidor de aromatasa. Se prefiere el anastrozol.

De acuerdo con una realización, 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 y el diclofenac son particularmente preferidos.

El curado se lleva a cabo utilizando un catalizador que induce el curado. Naturalmente, el catalizador también debe ser tal que sea en sí mismo biocompatible y el curado no forme ningún producto secundario que no sea biocompatible o que no se puedan eliminar mediante tratamiento posterior (tal como poscurado). De acuerdo con una realización, el catalizador del curado se selecciona del grupo que consiste

en catalizador de platino y catalizador de peróxido. Un sistema catalizador de platino es denominado, generalmente, un sistema de curado por adición y un sistema catalizador de peróxido es denominado, típicamente, un sistema de curado por radicales libres. Ambos sistemas son conocidos como tales y son adecuados para uso médico.

Un posible iniciador de peróxido, el cual puede ser incorporado en la pieza de unión es el peróxido de 2,4-diclorobenzóilo. El peróxido de 2,4-diclorobenzóilo se descompone por calor, por lo cual solamente trazas insignificantes mínimas, si las hay, de iniciador están presentes en el anillo intravaginal final. Otros ejemplos de iniciadores de peróxido orgánicos adecuados para el entrecruzamiento del material adhesivo son peróxido de dicumilo, peróxido de di-*terc*-butilo, peróxido de dibenzóilo, benzoato de *terc*-butilo, peróxido de bis(4-metilbenzoilo), peróxido de bis(o-monoclorobenzóilo), peróxido de bis(p-monoclorobenzóilo), 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.

De acuerdo con una realización, la cantidad de catalizador de curado es 0,5-5 % en peso del peso total de la pieza de unión.

De acuerdo con una realización, la manufactura del por lo menos un cuerpo comprende colocar una porción inerte en el primer extremo y el segundo extremo del cuerpo o entre dos partes del cuerpo separados. Por inerte en este contexto se quiere hacer referencia a un material que no interfiere con la difusión del agente terapéuticamente activo, y este es

típicamente un elastómero que no comprende ningún agente terapéuticamente activo. De acuerdo con una realización preferida, la porción inerte está hecha del mismo elastómero de siloxano que el resto del cuerpo, aunque simplemente no contiene ningún agente terapéuticamente activo.

Esta manufactura de dicho cuerpo puede llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando una extrusora con dos entradas diferentes para el material, una para el elastómero que comprende el agente terapéuticamente activo y una para el material inerte y alternando la alimentación a través de las dos entradas. Otra alternativa consiste en manufacturar, por ejemplo mediante extrusión, una varilla preparada del elastómero que comprende el agente terapéuticamente activo y otra varilla preparada del elastómero inerte (es decir, que no comprende un agente terapéuticamente activo). Luego, se cortan ambas varillas en pedazos de longitud adecuada, formando de ese modo porciones no inertes (que comprenden el agente terapéuticamente activo) y porciones inertes (sin el agente terapéuticamente activo). En general, los pedazos de material inerte son significativamente más cortos que los pedazos que comprenden el agente terapéuticamente activo. En un paso adicional, las porciones inertes están unidas a las porciones no inertes de acuerdo con el presente método, es decir, aplicando un calor de curado durante un tiempo de curado. De acuerdo con una realización, se fija una porción inerte a ambos extremos de la porción no inerte. A continuación, se forma un anillo uniendo las porciones inertes entre sí. Un método adicional de manufactura de dicho cuerpo es mediante recubrimiento por extrusión o

coextrusión, donde se pueden formar diversas capas sobre una varilla núcleo.

En una realización adicional, el cuerpo del anillo vaginal puede comprender adicionalmente una membrana que envuelve a un núcleo. Ese tipo de anillo vaginal puede ser manufacturado, por ejemplo, mediante inmersión del anillo formado en una solución que comprende una resina del material de membrana, seguido por curado de la resina. En otra alternativa, la parte (o partes) de núcleo son encerradas en la membrana antes de la formación de la estructura de anillo. Esto puede realizarse por extrusión o, por ejemplo, mediante la inserción de la varilla dentro de una película tubular, seguido por encogimiento de la película para que quepa cómodamente alrededor de la parte o las partes del cuerpo. Por añadidura, la membrana puede ser fijada al núcleo por hinchamiento del material de membrana en un solvente adecuado (tal como ciclohexano), inserción del núcleo y posterior remoción del solvente. La membrana también puede ser fijada expandiendo un tubo de membrana (ya sea aplicando vacío o aire presurizado), y posterior inserción del núcleo. Dichos métodos son conocidos en la técnica.

En una realización preferida, las diversas partes del núcleo son primero unidas entre sí, antes del agregado de la membrana. También es posible que las partes del núcleo no estén unidas entre sí, sino que solamente se mantienen unidas con la membrana. Las partes extremas del núcleo pueden ser partes inertes, en esta realización, es decir, no comprenden ningún agente terapéuticamente activo. Por lo tanto, en caso

de que la membrana esté en forma de una película tubular colocada sobre la varilla, la única unión que se realiza cuando la membrana está en su sitio, puede ser la formación de la estructura de anillo.

De acuerdo con una realización, la membrana tiene esencialmente la misma longitud que el núcleo o la combinación de las partes del núcleo. De acuerdo con otra realización, la membrana puede ser ligeramente más larga que el núcleo o la combinación de las partes del núcleo, en cuyo caso la pieza de unión es colocada, preferentemente, dentro de la membrana antes del curado. Cuando se utiliza una membrana, su espesor es por ejemplo inferior a 1 mm, por ejemplo 0,05-1 mm. Los materiales utilizados para la membrana se seleccionan, preferentemente, entre los mismos elastómeros de siloxano que los materiales de las otras partes del anillo vaginal. Cuando se utiliza una membrana y se coloca sobre el núcleo antes de la formación del anillo mismo, la membrana es también preferentemente curable durante el paso de unión.

De acuerdo con una realización, el curado se efectúa sometiendo una porción del cuerpo a la temperatura de curado. De hecho, puede ser beneficioso, dependiendo del agente terapéuticamente activo y de su capacidad de soportar el calor, calentar una pequeña parte del cuerpo en lugar de todo el cuerpo. De acuerdo con otra realización, dicha porción del cuerpo se extiende desde el primer extremo hacia el segundo extremo y desde el segundo extremo hacia el primer extremo a lo largo de 2-7 % de la longitud del cuerpo. En general, el punto de unión se dispone

esencialmente en el medio de esta porción que es curada. También es posible calentar solamente la pieza de unión. La distancia desde el primer extremo hacia el segundo extremo puede ser, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6 o 7 % de la longitud del cuerpo (o parte del cuerpo), tal como 2-4 %, 3-6 % o 5-7% de la longitud del cuerpo. Consideraciones similares son aplicables al segundo extremo del cuerpo. Cuando hay más de una parte del cuerpo, lo mismo es aplicable mutatis mutandis a cada parte del cuerpo o solamente a una parte de ellas. Adicionalmente, cuando el cuerpo comprende más de una parte del cuerpo, la longitud mencionada aquí típicamente se refiere a la longitud de cada parte del cuerpo.

De acuerdo con una realización, la pieza de unión comprende además un relleno. La cantidad de relleno puede ser del 15-45 % en peso del peso total de la pieza de unión. Algunos rangos adecuados de cantidad del relleno son, por ejemplo, desde 15, 18, 20, 22, 25, 30, 35 o 40 % en peso hasta 18, 20, 22, 25, 30, 35, 40 o 45 % en peso del peso total de la pieza de unión. La cantidad de relleno así como también su naturaleza pueden tener un efecto sobre la resistencia del anillo final. El cuerpo también puede contener un relleno, si se desea.

Por ejemplo, cuando se utiliza dióxido de silicio (también denominado sílice) como el relleno, un contenido de alrededor del 20 % en peso conduce a una resistencia a la tensión de aproximadamente 25-35 N (dependiendo del tiempo y temperatura de curado). Por otro lado, cuando se utilizó una cantidad de aproximadamente 35 % en peso de

sílice, la resistencia a la tensión era de aproximadamente 80-100 N (nuevamente, dependiendo del tiempo y la temperatura de curado).

De acuerdo con una realización adicional, el relleno se selecciona del grupo que consiste en dióxido de silicio y tierra de diatomeas. Naturalmente, también puede utilizarse una mezcla de ambos. Las diferentes partes del anillo vaginal también pueden comprender otros componentes, tales como pigmentos de color, por ejemplo dióxido de titanio o dióxido de zinc.

De acuerdo con una realización, el cuerpo comprende una primera parte y una segunda parte, teniendo cada una un primer extremo y un segundo extremo, y el método comprende la unión del primer extremo de la primera parte al primer extremo de la segunda parte y la unión del segundo extremo de la primera parte al segundo extremo de la segunda parte. El cuerpo también puede comprender, naturalmente, una tercera, cuarta, quinta parte, y así sucesivamente. El proceso de manufactura no difiere en esencia de aquel descrito anteriormente.

De acuerdo con una realización adicional, el cuerpo puede comprender diversas partes que no están unidas entre sí, sino que están todas juntas encerradas en una membrana. En este caso, el anillo se forma uniendo los extremos del cuerpo uno con el otro, según lo descrito con anterioridad. Esta realización se puede utilizar, por ejemplo, cuando el agente terapéuticamente activo es tal que no se puede calentar.

La presente descripción se refiere además a un anillo vaginal que se puede obtener mediante un método descrito anteriormente. El método de manufactura, especialmente el paso de unión tiene un impacto significativo sobre la resistencia del anillo terminado. Algunos resultados de ensayos son proporcionados a continuación en la sección experimental. En algunos casos, el punto de unión era aún más fuerte que el resto del anillo, es decir, el anillo se rompió en un punto diferente del punto de unión. De acuerdo con el presente solicitante, un anillo vaginal tendría que poder soportar una resistencia a la tensión de aproximadamente 12 Nm. Este requerimiento de resistencia es el mismo al utilizado para los anticonceptivos intrauterinos con forma de T que comprenden un alambre de cobre.

El método de acuerdo con la presente invención puede llevarse a cabo mediante cualquier máquina adecuada. Un ejemplo de una máquina adecuada se ilustra en la Figura 1, se explica en forma más detallada más adelante. Cuando el método se lleva a cabo calentando solamente una parte del material, la máquina puede comprender mordazas o estructura similar, que se puede calentar y cuya temperatura se puede controlar. Las mordazas pueden ser manufacturadas de cualquier material adecuado, tal como metal. Un material preferido es el acero, debido a la facilidad de su esterilización. El ancho de las mordazas puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 10 mm, y la abertura que se deja para el material del anillo vaginal, cuando las mordazas están en contacto entre sí, se selecciona de tal modo que sea adecuada para el anillo en cuestión. De acuerdo con un ejemplo, el diámetro de la varilla que forma el anillo es de

aproximadamente 3-5 mm, por ejemplo 4,8 mm. En tal caso, la abertura puede tener un diámetro de 4,7-4,8 mm, por ejemplo. De hecho, la abertura tiene un diámetro que es esencialmente igual al diámetro de la varilla a la que se le dará forma de anillo, o ligeramente más pequeña.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL DIBUJO

La Figura 1 ilustra una realización de una máquina utilizable en el presente método. La máquina comprende dos partes de mordazas 1 y 1', adecuadas para estar en contacto una con la otra y cada una comprende una ranura, de tal modo que cuando las partes de mordaza están enfrentadas y en contacto una con la otra, las ranuras forman una abertura cilíndrica 2 para el cuerpo del anillo vaginal. Una de las partes de mordaza comprende un termoelemento 3 y un elemento calentador 4, 4' se coloca en el lado externo de cada parte de mordaza. La máquina comprende además una articulación 5 que permite una fácil apertura de la mordaza y medios para el accionamiento 6 de la apertura de las mordazas.

La Figura 2 ilustra una parte de la máquina de la reivindicación 1 en forma más detallada, de otro lado. La Figura muestra las dos partes de mordaza 1 y 1' así como también la porción de primer extremo 7a de la parte del cuerpo y una porción del segundo extremo 7b de la parte del cuerpo. Una pieza de unión 8 ha sido colocada entre los dos extremos de

la parte del cuerpo. Para mayor claridad, se ha dejado un poco de espacio entre las diversas partes.

La Figura 3 ilustra un anillo vaginal de acuerdo con una realización. En esta realización, el anillo comprende dos partes del cuerpo 7, 7' y por ende dos áreas de unión 8, 8'. Las áreas de unión en realidad no están claramente delimitadas sino que se han agregado, para mayor claridad, las líneas alrededor de las áreas de unión 8, 8'.

PARTE EXPERIMENTAL

Los siguientes Ejemplos se llevaron a cabo a fin de evaluar los anillos vaginales manufacturados de acuerdo con el presente método. Cuando se utilizó el curado con platino, el elastómero era GEL1-9663-40 de Nusil y comprendía 20 % en peso de dióxido de silicio así como también el catalizador (cantidad según lo incorporado por el fabricante). Cuando se utilizó peróxido como catalizador, el elastómero era elastómero de silicona 70001 SP70-011 de Dow Corning, que comprendía el catalizador (cantidad según lo incorporado por el fabricante) y aproximadamente 37 % en peso de dióxido de silicio (según lo indicado por el fabricante). En cada ejemplo, la longitud de la parte del cuerpo era de 160 mm. El diámetro de la parte del cuerpo era de 5 mm en todos los ejemplos excepto por el ejemplo 8 (el ensayo de envejecimiento). En el Ejemplo 8, las varillas comprendían una membrana hecha del elastómero que comprende peróxido (por Dow) que tiene un espesor de 0,35 mm,

mientras que el diámetro de la parte del cuerpo y la membrana juntas tenía 5 mm. En todos los ejemplos, la longitud de la pieza de unión era de 1 mm. A menos que se especifique expresamente, las piezas del cuerpo estaban hechas del mismo material que las piezas de unión.

Se evaluó la resistencia de los anillos vaginales utilizando el método de ASTM D1414 (1999), el cual es el método de ensayo estándar para anillos O de caucho. Los ensayos se llevaron a cabo mediante una máquina de evaluación mecánica Universal a 23 ± 2 °C a 50 ± 10 % de humedad relativa. La velocidad de ensayo era de 500 mm/min, celda de carga 500-1000 N. El ensayo difería de aquel del estándar en el sentido de que el diámetro de las varillas de la mordaza era de 8 mm, no de 9 mm o más según lo mencionado en el estándar. En todos los ensayos, se colocó el anillo vaginal de modo tal que la pieza de unión estuviera en el costado, en el medio. Sin embargo, se observó que la posición de la pieza de unión en el ensayo no tenía efecto alguno sobre los resultados del ensayo.

Ejemplo 1

Se formó el anillo vaginal uniendo los dos extremos de la parte del cuerpo uno con el otro, utilizando una temperatura de curado de 175 °C, un tiempo de curado de 15 segundos y un catalizador de platino. Se prepararon y analizaron cinco muestras paralelas, y se calculó un valor medio de la carga máxima y extensión a la rotura.

Ejemplo 2

Se repitió el Ejemplo 1 con la excepción de que el tiempo de curado era de 10 segundos.

Ejemplo 3

Se repitió el Ejemplo 1 con la excepción de que el tiempo de curado era de 5 segundos.

Ejemplo 4

Se repitió el Ejemplo 1 con la excepción de que la temperatura de curado era de 150 °C (tiempo de curado 15 s).

Ejemplo 5

Se repitió el Ejemplo 4 con la excepción de que el tiempo de curado era de 10 segundos.

Ejemplo 6

Se repitió el Ejemplo 4 con la excepción de que el tiempo de curado era de 5 segundos.

Ejemplo 7

Se repitió el Ejemplo 2 (temperatura de curado 175 °C, tiempo de curado 10 s) con la excepción de que se utilizaron ambos catalizadores de platino y peróxido, de tal modo que el cuerpo se curó con platino y la pieza de unión se curó con peróxido.

Los resultados de los Ejemplos 1-7 se muestran en la Tabla 1 a continuación, junto con los tiempos y temperaturas de curado.

Ejemplo	tiempo de curado (s)	Temperatura de curado (°C)	Carga máx (N)
1	15	175	34,04
2	10	175	31,12
3	5	175	29,45
4	15	150	26,96
5	10	150	24,58
6	5	150	26,73
7	10	175	32,27

Tabla 1

Ejemplo 8

También se ensayó un anillo vaginal de acuerdo con una realización contra el envejecimiento, utilizando el elastómero curado con peróxido. El ensayo se llevó a cabo con seis muestras paralelas. La unión, es decir, la formación de un anillo, se llevó a cabo a una temperatura de curado de 150 °C y tiempo de curado de 15 s, utilizando un catalizador de peróxido. Los materiales eran los mismos a los ya mencionados y la varilla comprendía una membrana que rodea la parte del cuerpo según lo explicado anteriormente.

El envejecimiento se llevó a cabo durante un período de tiempo de seis meses. Se envejeció un conjunto de muestras a 25 °C y 60 % de

humedad relativa (HR) (condiciones normales). Se envejeció otro conjunto de muestras a 40 °C y a una humedad relativa de 75 %. Estas últimas condiciones mencionadas corresponden a un ensayo de envejecimiento acelerado, y simulan un envejecimiento durante 24 meses en condiciones normales.

Los resultados para el ejemplo 8 fueron como se muestran en la Tabla 2 a continuación.

	Carga máx. (N)	
	25 °C / 60 % HR	40 °C / 75 % HR
Ejemplo 8	90	78

Tabla 2

Como puede observarse, los resultados después del envejecimiento acelerado no fueron muy diferentes a aquellos del envejecimiento normal y después de ambas condiciones de envejecimiento, el anillo vaginal tenía propiedades de resistencia muy satisfactorias.

Ejemplo 9

Se llevaron a cabo algunos ensayos adicionales. Los materiales utilizados fueron el material curado con peróxido mencionado con anterioridad. La temperatura de curado fue de 140 °C y el tiempo de curado fue de 20 segundos. Se prepararon y analizaron seis muestras paralelas, y se calculó un valor medio de los resultados.

Ejemplo 11

Se repitió el Ejemplo 10, excepto que la temperatura de curado fue de 150 °C, el tiempo de curado fue de 10 segundos y solamente se prepararon dos muestras paralelas.

Ejemplo 12

Se repitió el Ejemplo 11 (temperatura de curado 150 °C), excepto que el tiempo de curado fue de 15 segundos.

Ejemplo 13

Se repitió el Ejemplo 12 (temperatura de curado 150 °C, tiempo de curado 15 s), excepto que las muestras contenían dióxido de titanio en una cantidad de 0,3 % en peso del peso total.

Ejemplo 14

Se repitió el Ejemplo 11 (temperatura de curado 150 °C), excepto que el tiempo de curado fue de 20 segundos.

Ejemplo 15

Se repitió el Ejemplo 10, excepto que la temperatura de curado fue de 175 °C, el tiempo de curado fue de 5 segundos y solamente se prepararon cinco muestras paralelas.

Ejemplo 16

Se repitió el Ejemplo 15 (temperatura de curado 175 °C), excepto que el tiempo de curado fue de 10 segundos.

Ejemplo 17

Se repitió el Ejemplo 16 (temperatura de curado 175 °C, tiempo de curado 10 s), excepto que las muestras contenían dióxido de titanio en una cantidad del 0,3 % en peso del peso total.

Los resultados de los Ejemplos 10-17 se muestran en la Tabla 3 a continuación, junto con los tiempos y temperaturas de curado.

Ejemplo	Tiempo de curado (s)	Temperatura de curado (°C)	Carga máx. (N)
10	20	140	88,09
11	10	150	25,95
12	15	150	79,73
13	15	150	92,95
14	20	150	100,71
15	5	175	34,91
16	10	175	94,25
17	10	175	93,59

Tabla 3

Como puede observarse, todos los Ejemplos proporcionan resultados bastante similares para el ensayo de resistencia a la rotura, si bien los Ejemplos 11 y 15 proporcionan resultados significativamente más pobres, lo que significa probablemente que el tiempo de curado para esa temperatura de curado en particular no es suficiente.

REIVINDICACIONES

1. Un método para manufacturar un anillo vaginal, donde el anillo vaginal comprende

- al menos un agente terapéuticamente activo y
- un cuerpo que comprende un elastómero de siloxano entrecruzado,

comprendiendo el método

- manufacturar el cuerpo en forma de una varilla que tiene un primer extremo y un segundo extremo,
- dar forma al cuerpo para obtener un anillo mediante
- colocación de una pieza de unión entre el primer extremo del cuerpo y el segundo extremo del cuerpo, donde la pieza de unión comprende un elastómero de siloxano no entrecruzado que tiene un peso molecular promedio en peso de 650-850 g/mol y un catalizador de entrecruzamiento, y
- curado de la pieza de unión durante un período de tiempo de 1-30 segundos utilizando una temperatura de 125-220°C.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la manufactura del cuerpo comprende la unión de por lo menos dos partes del cuerpo, en forma de una varilla, entre sí, colocando una pieza de unión entre las partes del cuerpo, donde la pieza de unión comprende un elastómero de siloxano no entrecruzado que tiene un peso molecular promedio en peso de 650-850 g/mol y un catalizador de entrecruzamiento y curado de la pieza de unión durante un período de tiempo de 1-30 segundos utilizando una temperatura de 125-220°C.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el curado de la pieza de unión se realiza durante un período de tiempo de 5-20 segundos.

4. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el curado de la pieza de unión se realiza utilizando una temperatura de 150-200°C.

5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el curado se efectúa sometiendo una porción del cuerpo a la temperatura de curado.

6. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha porción del cuerpo se extiende desde el primer extremo hacia el segundo extremo y desde el segundo extremo hacia el primer extremo a lo largo del 2-7 % de la longitud del cuerpo.

7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el catalizador de curado se selecciona del grupo que consiste en catalizador de platino y catalizador de peróxido.

8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad de catalizador de curado es del 0,5-5 % en peso del peso total de la pieza de unión.

9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el elastómero de siloxano del cuerpo y de la pieza de unión es poli(dimetilsiloxano) y donde el catalizador es un catalizador de platino o un catalizador de peróxido, siempre y cuando en los casos en que el cuerpo esté hecho de poli(dimetilsiloxano) entrecruzado con peróxido, la pieza de unión sea poli(dimetilsiloxano) curable con peróxido.

10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anillo vaginal comprende además una membrana que encierra al cuerpo.

11. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la pieza de unión comprende además un relleno.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, donde la cantidad de relleno es del 15-45 % en peso del peso total de la pieza de unión.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, donde el relleno se selecciona del grupo que consiste en dióxido de silicio y tierra de diatomeas.

14. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el agente terapéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en progestinas, estrógenos, inhibidores de aromatasa y fármacos antiinflamatorios no esteroides.

15. Un anillo vaginal obtenible mediante un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un método para la manufactura de un anillo vaginal, donde el anillo vaginal comprende al menos un agente terapéuticamente activo y un cuerpo que comprende un elastómero de siloxano entrecruzado. El método comprende manufacturar el cuerpo en forma de una varilla que tiene un primer extremo y un segundo extremo y dar forma al cuerpo para obtener un anillo colocando una pieza de unión entre el primer extremo del cuerpo y el segundo extremo del cuerpo, donde la pieza de unión comprende un elastómero de siloxano no entrecruzado que tiene un peso molecular promedio en peso de 650-850 g/mol y un catalizador de entrecruzamiento, y curado de la pieza de unión durante un período de tiempo de 1-30 segundos utilizando una temperatura de 125-220°C.

1/2

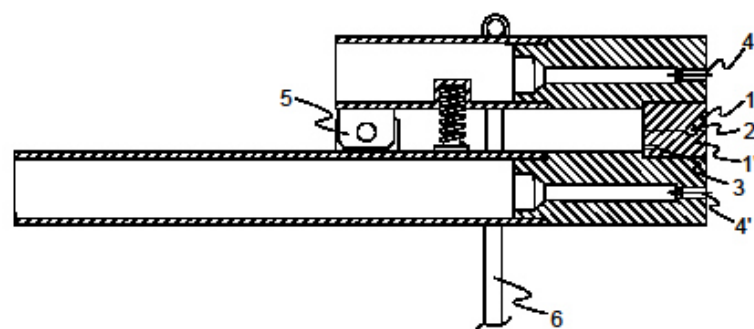


Fig. 1

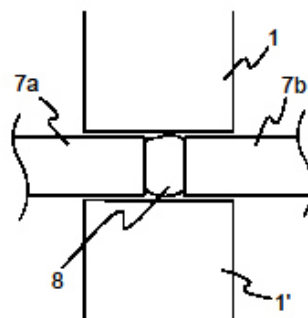


Fig. 2

