



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 180**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/26** (2006.01)  
**A61K 47/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99940667 .1**  
96 Fecha de presentación : **06.09.1999**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1112739**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2001**

54 Título: **Preparación de liberación mantenida de larga duración de un fármaco.**

30 Prioridad: **10.09.1998 JP 10-256170**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.06.2011**

73 Titular/es:  
**DAINIPPON SUMITOMO PHARMA Co., Ltd.**  
**6-8, Dosho-Machi 2-chome**  
**Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, JP**

72 Inventor/es: **Sano, Akihiko;**  
**Maeda, Hiroo;**  
**Kajihara, Masako;**  
**Tani, Syunsuke y**  
**Sugie, Toshihiko**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 360 180 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Preparación de liberación mantenida de larga duración de un fármaco.

- 5 La presente invención se refiere a una preparación de liberación mantenida con el fin de mantener la eficacia prolongada de una medicina para seres humanos y animales.

**Antecedentes de la invención**

- 10 La liberación mantenida de fármacos lipofílicos ha sido estudiada utilizando como vehículo de la preparación una sustancia polimérica hidrofóbica. El principio de la liberación de un fármaco lipofílico a partir de un polímero hidrofóbico está basado en la difusión. Esto es, después de que se haya implantado la preparación en el organismo vivo, el fármaco lipofílico se mueve hacia los tejidos circundantes por difusión desde la superficie de la preparación y se libera de este modo. La concentración disminuida del fármaco lipofílico adyacente a la superficie de la preparación, da lugar al movimiento del fármaco lipofílico desde un área en la cual la concentración del fármaco es elevada hacia un área en la cual la concentración del fármaco es baja, siempre que el fármaco estuviera disuelto en un polímero hidrofóbico. La velocidad de movimiento está determinada por el gradiente de concentración y por el coeficiente de difusión del fármaco según está descrito por la primera ley de Fick. Por consiguiente, como factores que influyen sobre la velocidad de liberación del fármaco lipofílico, están la concentración del fármaco lipofílico en la preparación, la tasa de disolución del fármaco lipofílico en el vehículo y el coeficiente de difusión que está determinado por una combinación del fármaco lipofílico y el vehículo.

- 20 Como métodos para controlar la liberación de un fármaco lipofílico de acuerdo con el principio anteriormente descrito, existen principalmente dos métodos según sigue: uno de los cuales es un método de revestimiento de una capa que contiene el fármaco lipofílico mediante la utilización de una película polimérica (método de la cápsula) y el otro es un método de dispersión del fármaco lipofílico en una capa polimérica (método de la matriz).

- 25 Un ejemplo de cápsula incluye Norplant™ (descrita en la Patente de EE.UU. Nº 3.279.996). Norplant™ es una preparación en la cual se rellena un recipiente de silicona cilíndrico con levonorgestrel en polvo, cuya eficacia puede ser mantenida en el organismo vivo durante 5 años. Se diseña una cápsula de tal manera que la difusión del fármaco lipofílico en el polímero resulte ser un factor limitante del tiempo. Por consiguiente, durante el periodo en el cual la concentración del fármaco lipofílico en la cápsula es superior que la solubilidad del fármaco lipofílico en la película polimérica, la liberación del fármaco se mantiene a una velocidad constante. Sin embargo, según se describe en *Contraception*, 27(5), 483-495, 1983, la velocidad de liberación de los fármacos no es constante y disminuye gradualmente con el tiempo. Como el artículo describe que el fluido corporal se infiltra en la cápsula en el periodo durante el cual la preparación ha sido implantada, se considera que la concentración del fármaco lipofílico en la cápsula disminuye con el tiempo y da lugar a un fallo en el mantenimiento de una velocidad constante de liberación del fármaco. Otro ejemplo de cápsula es una en la cual se rellena un recipiente de silicona con un 50% (p/p) de levonorgestrel en silicona sin agente de carga. Un agente de carga está compuesto por micropartículas tales como sílice (ácido silícico anhidro) que son añadidas a la silicona para incrementar la resistencia física de la misma, cuyo contenido se sabe que influye sobre la velocidad de liberación de los fármacos lipofílicos. Aunque la preparación muestra un comportamiento de liberación de orden casi cero, tal liberación de orden cero puede ser conseguida solamente cuando se satisfacen las condiciones siguientes, según está descrito en el artículo anterior. Concretamente, es necesario que la disolución y la difusión del fármaco lipofílico en el vehículo sean muy rápidas y que la velocidad de difusión del fármaco en la pared del recipiente resulte un factor limitante de la velocidad, por lo que la concentración del fármaco lipofílico se mantiene siempre constante en la superficie de la preparación. Debido a que las velocidades de disolución y difusión del fármaco lipofílico en el vehículo y en los materiales del recipiente dependen de las características físicas del fármaco lipofílico, del vehículo y de los materiales del recipiente, debe determinarse la combinación de los materiales adecuados para cada uno de los fármacos lipofílicos.

- 30 Un ejemplo de matriz incluye Compudose™ en la cual se dispersa estradiol en silicona (Publicación de Patente Japonesa (Tokkaisho) Nº 45694/1980). En el caso de la matriz, el fármaco lipofílico se libera desde la superficie de la preparación y la concentración del fármaco lipofílico disminuye alrededor de la superficie, lo cual da lugar a la difusión del fármaco lipofílico desde la parte central de la preparación con una elevada concentración del fármaco, por lo que la liberación del fármaco continúa. La concentración del fármaco lipofílico en el vehículo polimérico disminuye con el tiempo y, por tanto, el fármaco muestra normalmente un comportamiento de liberación de primer orden que hace que la velocidad de liberación del fármaco disminuya con el tiempo (*Contraception*, 27 (5), 483-495, 1983).

- 35 40 45 50 55 60 Además de la finalidad de conseguir la liberación del fármaco lipofílico a una velocidad constante, se han llevado a cabo varios estudios con el fin de incrementar la velocidad de liberación del fármaco lipofílico desde un material polimérico hidrofóbico. Por ejemplo, se ha estudiado el control de la velocidad de liberación de un fármaco lipofílico utilizando un aditivo líquido que tenga compatibilidad con el material polimérico hidrofóbico tal como polietilén glicol, glicerol, etcétera (*Drug Development and Industrial Pharmacy*, 13(9-11), 1915-1932 (1987), *Proceed. Intern. Symp.*

Control. Rel. Bioact. Mater., 14, 223-224 (1987) y Arch. Pharm. Res., 12(3), 191-195 (1989)). Esto está dirigido a incrementar la liberación del fármaco mezclando el fármaco lipofílico con una mezcla homogénea de un material polimérico hidrofóbico y un aditivo para mejorar la difusión del fármaco lipofílico en el polímero hidrofóbico. Además, se estudió también un método que utilizaba un aditivo sólido tal como cloruro de sodio (IL PHARMACO, 50(7,8), 549-554 (1995)), mediante el cual no se obtuvo un efecto de incremento notable de la liberación del fármaco. En Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 12, 145-146 (1985), se analizó la velocidad de un fármaco lipofílico que penetraba en una película que se preparó mezclando un aditivo sólido tal como lactosa y sorbitol con silicona, lo cual mostró que la adición de estas sustancias daba lugar a una disminución de la velocidad de penetración del fármaco lipofílico. Además, la Publicación de Patente Japonesa (Tokkaisho) N° 100315/1980 describe una formulación de depósito basada en caucho de silicona para la liberación mantenida de un componente activo que se caracteriza por contener una sustancia incrementadora de la liberación disuelta en una cantidad correspondiente al 2-50% en peso del caucho de silicona, y específicamente la sustancia incrementadora de la liberación incluye alcoholes, ésteres, éteres y cetonas que son lipofílicos pero prácticamente insolubles en agua. En todos los métodos indicados anteriormente, aunque la velocidad de liberación del fármaco lipofílico puede estar incrementada, se encuentra el comportamiento típico de liberación de primer orden en el cual la liberación del fármaco progresa desde la superficie completa de la preparación y en el cual la difusión del fármaco lipofílico en el vehículo es un factor limitante de la velocidad. Por tanto, el método no fue capaz de conseguir la liberación del fármaco a una velocidad constante.

Por otra parte, la Publicación de Patente Japonesa (Tokkaihei) N° 187994/1995 describe una técnica que permite la liberación mantenida de fármacos solubles en agua a una velocidad constante. Sin embargo, según se describe en dicha especificación, el mecanismo de liberación de un fármaco lipofílico y el mecanismo de liberación de un fármaco soluble en agua difieren bastante entre sí y, por tanto, tal técnica para controlar la liberación de un fármaco soluble en agua no puede ser aplicada a un fármaco lipofílico.

JP 59 044310 A describe una formulación de caucho de silicona, implantable, de liberación lenta, que contiene un ingrediente activo y un agente facilitador de la disolución en polvo incorporado a la base de caucho de silicona. US 4.985.253 está dirigida a una composición para la liberación de sustancias aplicable en seres humanos y mamíferos que contiene un elastómero de silicona, una sustancia farmacéutica y, opcionalmente, albúmina.

Hsieh, D. y col., Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 11, nº 6-7, 1985, p. 1391-1410, se refiere a la liberación incrementada de fármacos a partir de elastómeros de silicona, en particular a la cinética de liberación de hormonas pineales y esteroideas.

Según se indicó anteriormente, no existe hasta ahora ninguna técnica que permita la liberación mantenida de un fármaco lipofílico a velocidad constante y que sea aplicable a diferentes fármacos lipofílicos.

#### **Problema que ha de ser solucionado por la invención**

En general, se considera que la liberación del fármaco en la preparación de liberación mantenida de fármacos lipofílicos depende de la elución del fármaco desde la superficie de la preparación, en la cual el fármaco entra en contacto con agua, por lo que la concentración del fármaco en el interior de la preparación disminuye, y de la difusión concomitante del fármaco en la preparación. Un fármaco lipofílico es difícil de disolver en agua, lo cual suprime la liberación del fármaco de la preparación. Por consiguiente, en algunos fármacos, no puede conseguirse la liberación de una cantidad suficientemente eficaz del fármaco. Además, la velocidad de liberación del fármaco depende de la concentración del fármaco en la preparación; la cantidad del fármaco que es liberada durante un cierto periodo de tiempo disminuye con la concentración disminuida del fármaco en la preparación. Por consiguiente, incluso si la liberación de fármaco inicial es suficiente, la cantidad de fármaco liberada disminuye gradualmente, por lo que no puede conservarse la liberación constante del fármaco. Si se añade un aditivo a la preparación para incrementar la liberación del fármaco, la cantidad inicial de fármaco liberada aumenta, pero la liberación de fármaco disminuye gradualmente. Esto es, no puede conseguirse la liberación constante del fármaco durante un largo periodo de tiempo. En tal situación, se desea una preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico en la cual la liberación del fármaco pueda ser controlada y, más preferiblemente, una en la cual se suprima el exceso de liberación inicial del fármaco y en la que pueda llevarse a cabo la liberación mantenida de una cantidad constante del fármaco durante un largo periodo de tiempo.

#### **Medios para solucionar el problema**

Los inventores han estudiado con ahínco para resolver el problema y consiguieron, como preparación de liberación mantenida de un medicamento para seres humanos y animales, una preparación de liberación mantenida de fármacos lipofílicos en la cual la liberación de fármacos lipofílicos, que normalmente está suprimida debido a que son difíciles de disolver en agua, está incrementada y en la que la velocidad de liberación de los mismos puede ser controlada. Modificando adicionalmente esta preparación, los inventores han conseguido una preparación de liberación mantenida de fármacos lipofílicos que permite la supresión de una liberación inicial del fármaco excesiva y

que produce la liberación mantenida de una cantidad prácticamente constante del fármaco durante un largo periodo de tiempo.

Esto es, la presente invención se refiere a lo siguiente:

- 5
- [1.] Una preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico, que es una preparación en forma de barra que contiene una dispersión del fármaco y una capa de revestimiento, donde
- 10 en dicha dispersión del fármaco, el fármaco lipofílico y una sustancia soluble en agua están dispersos, en estado sólido a la temperatura corporal del animal o del ser humano al cual se va a administrar la preparación, en una silicona, dicha capa de revestimiento contiene una silicona, y dicha dispersión del fármaco está expuesta desde la superficie de la preparación en uno o en ambos extremos de la dirección axial de la misma.
- 15 [2.] La preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico del punto [1], en la que la sustancia soluble en agua es una sustancia anfipática.
- [3.] La preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico del punto [2], en la que la sustancia soluble en agua es polietilén glicol, polioxietilén polioxipropilén glicol o ésteres de sacarosa de ácidos grasos.
- 20 [4.] La preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico del punto [2], en la que la sustancia soluble en agua es lauril sulfato de sodio o la sal sódica del ácido desoxicólico.
- [5.] La preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico del punto [1], en la que la sustancia soluble en agua es un azúcar.
- [6.] La preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico del punto [1], en la que la sustancia soluble en agua es un aminoácido.
- 25 [7.] La preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico del punto [1], en la que la sustancia soluble en agua es un fármaco soluble en agua.
- [8.] La preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico de cualquiera de los puntos [1]-[7], en la que el fármaco lipofílico es ivermectina, ceftiofur, dexametasona o estradiol.

La constitución de la presente invención proporciona los efectos siguientes:

- 30
- (1) La constitución de una dispersión del fármaco en la que un fármaco lipofílico y una sustancia soluble en agua están dispersos en estado sólido en el material impermeable al agua y biocompatible silicona, permite disolver consecutivamente las sustancias solubles en agua desde la superficie hacia el interior de la dispersión del fármaco en agua, por lo que el agua se infiltra continuamente hacia el interior de la preparación. De este modo, una preparación de la presente invención controla el grado de contacto del fármaco lipofílico con el agua de la manera descrita anteriormente para producir la infiltración del agua, por lo que la liberación del fármaco lipofílico, que normalmente está suprimida debido a que el fármaco es difícil de disolver en agua, es incrementada y su velocidad de liberación puede ser controlada.
- 35
- (2) Mediante la selección de una sustancia soluble en agua, puede ajustarse la velocidad de infiltración del agua en el interior de la preparación, lo cual permite controlar la velocidad de liberación de los fármacos lipofílicos. Además, mediante la selección de una sustancia soluble en agua, la velocidad de disolución del fármaco lipofílico puede ser también controlada debido al efecto incrementador de la disolución de una sustancia soluble en agua que está disuelta en el agua infiltrada en el interior de la preparación, sobre el fármaco lipofílico. La velocidad de liberación de una sustancia lipofílica puede ser incrementada utilizando, por ejemplo, una sustancia anfipática como sustancia soluble en agua, y la velocidad de liberación de la sustancia lipofílica puede ser variada ajustando la cantidad de la sustancia soluble en agua que vaya a ser utilizada.
- 40
- (3) Además, de acuerdo con la presente invención, una dispersión del fármaco cilíndrica en la cual el fármaco lipofílico y una sustancia soluble en agua están dispersas en estado sólido en un material impermeable al agua y biocompatible, es revestida con un material impermeable al agua y biocompatible con el fin de preparar la preparación del punto [2] anterior, por lo que la porción de la dispersión del fármaco expuesta en la superficie de la preparación es limitada, lo cual permite controlar la infiltración de agua hacia el interior de dicha preparación. Por tanto, mediante el control adicional del grado de contacto del fármaco lipofílico con agua, una preparación de la presente invención del punto [2] anterior suprime una liberación inicial excesiva y una cantidad prácticamente constante del fármaco puede ser liberada durante un largo periodo de tiempo.
- 45
- 50
- 55

La presente invención será descrita con detalle según sigue:

- 60
- El fármaco lipofílico y la sustancia soluble en agua pueden estar en cualquier forma siempre que estén dispersos en el material de silicona impermeable al agua y biocompatible anterior en estado sólido a la temperatura corporal del animal o del ser humano al cual se va a administrar la preparación, que incluye, por ejemplo,

(1) un sólido homogéneo con un fármaco lipofílico y una sustancia soluble en agua (por ejemplo, un sólido que es obtenido disolviendo el fármaco y la sustancia en un solvente en el cual puedan disolverse ambos, seguido por la eliminación del solvente);

(2) un sólido en el cual el fármaco lipofílico y la sustancia soluble en agua están en un sólido separado, y

(3) un sólido en el cual el fármaco lipofílico está revestido con la sustancia soluble en agua.

Al sólido que contiene un fármaco lipofílico y una sustancia soluble en agua, al material de silicona impermeable al agua y biocompatible, o a ambos, el sólido que contiene un fármaco lipofílico y una sustancia soluble en agua y el material de silicona impermeable al agua y biocompatible, puede añadirse también un aditivo según se menciona posteriormente.

El fármaco lipofílico y la sustancia soluble en agua que están en estado sólido a la temperatura corporal del animal y del ser humano incluyen aquellos que están en estado sólido a una temperatura de al menos 1°C aproximadamente por encima de la temperatura corporal normal del animal y del ser humano. Sin embargo, cuando la enfermedad a tratar está acompañada de fiebre elevada, los mismos deben ser sólidos a una temperatura superior a la temperatura normal del organismo.

Ejemplos específicos de la temperatura de al menos 1°C aproximadamente por encima de la temperatura corporal normal del animal y del ser humano incluyen normalmente 38°C para una preparación que vaya a ser administrada a un ser humano, 43°C para una preparación que vaya a ser utilizada para una enfermedad con fiebre elevada, normalmente 40°C para una preparación que vaya a ser administrada a un animal (tal como, por ejemplo, caninos, felinos, porcinos y bovinos) y 45°C para una preparación que vaya a ser utilizada para una enfermedad con fiebre elevada. La temperatura corporal de los animales está descrita en, por ejemplo, Clinical Diagnosis for Veterinary Internal Medicine, 3ª ed. revisada y aumentada, 2ª ed., R. Nakamura (Yokendo, 1982), y la mínima temperatura a la cual el fármaco lipofílico y la sustancia soluble en agua deben estar en forma sólida puede ser determinada por referencia a tal referencia.

Un material impermeable al agua y biocompatible es aceptable sólo si es impermeable al agua, biocompatible y no desintegrable. Además, pueden formarse grietas que actúan como una vía de agua en el periodo en el cual el fármaco lipofílico está siendo liberado. El término "no desintegrable", según se utiliza en la presente, significa que el mismo no desaparece rápidamente por disolución o degradación cuando entra en contacto con agua, y que la forma que tiene en el estado inicial puede ser mantenida durante un periodo deseado.

Un material impermeable al agua, biocompatible y no desintegrable preferido es un material polimérico biocompatible. Como material polimérico biocompatible, existen polímeros no biodegradables y polímeros biodegradables. Ejemplos típicos del material polimérico biocompatible incluyen, pero no se limitan a, para el polímero no biodegradable, silicona, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, polietilenos, polipropilenos, politetrafluoroetilenos, poliuretanos, poliacrilatos, polimetacrilatos, etcétera, preferiblemente silicona y, más preferiblemente, el Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ o el Elastómero de Grado Médico MDX-4-4210 Dow Corning™; y, para el polímero biodegradable, poliésteres tales como copolímeros de ácido poliláctico-ácido glicólico (PLPG) y ácido poliláctico, poliaminoácidos, poli-anhídridos ácidos. El material biocompatible impermeable al agua y no desintegrable de acuerdo con la invención es silicona. La velocidad de degradación de un polímero biodegradable puede variar dependiendo de la modificación química y/o de la proporción de la composición y/o del peso molecular del mismo y, por tanto, un polímero biodegradable con una velocidad de degradación deseada puede ser fácilmente obtenido.

La capa de revestimiento es para revestir una parte distinta de la porción que es seleccionada como el lado de liberación de la dispersión del fármaco, y para inhibir la infiltración de agua en la preparación desde una superficie de la misma distinta de la cual en la que está expuesta la dispersión del fármaco. Por consiguiente, el material de la capa de revestimiento puede ser biodegradable o no biodegradable siempre que sea impermeable al agua, biocompatible o no desintegrable durante el periodo en el que se esté liberando el fármaco lipofílico. Esta capa de revestimiento de acuerdo con la presente invención contiene silicona.

Un material impermeable al agua, biocompatible y no desintegrable preferido es un material polimérico biocompatible. Como material polimérico biocompatible, existen polímeros no biodegradables y polímeros biodegradables, de los cuales ejemplos típicos incluyen, pero no se limitan a, para el polímero no biodegradable, silicona, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, polietilenos, polipropilenos, politetrafluoroetilenos, poliuretanos, poliacrilatos, polimetacrilatos, etcétera, preferiblemente silicona y, más preferiblemente, el Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ o el Elastómero de Grado Médico MDX-4-4210 Dow Corning™; y, para el polímero biodegradable, poliésteres tales como copolímeros de ácido poliláctico-ácido glicólico (PLPG) y ácido poliláctico, poliaminoácidos, poli-anhídridos ácidos. La velocidad de degradación de un polímero biodegradable puede variar dependiendo de la modificación química y/o de la proporción de la composición y/o del peso molecular del mismo y, por tanto, un polímero biodegradable con una velocidad de degradación deseada puede ser fácilmente obtenido.

El fármaco lipofílico puede ser cualquier sustancia lipofílica siempre que esté, como forma de preparación, en estado sólido a la temperatura corporal del animal o del ser humano al cual se vaya a administrar la preparación. El término "lipofílico", según se utiliza en la presente, significa que la solubilidad de la sustancia en agua es baja, lo cual incluye específicamente las naturalezas siguientes, según está descrito en la Farmacopea de Japón 13ª ed. (1996):  
 5 prácticamente insoluble (se requiere una cantidad de solvente mayor o igual a 10000 ml para disolver 1 g o 1 ml de soluto), muy difícil de disolver (se requiere una cantidad mayor o igual a 1000 ml y menor de 10000 ml de solvente para disolver 1 g o 1 ml de soluto) o difícil de disolver (se requiere una cantidad mayor o igual a 100 ml y menor de 1000 ml de solvente para disolver 1 g o 1 ml de soluto).

10 Ejemplos específicos del fármaco lipofílico incluyen, pero no se limitan a, antibióticos tales como avermectina, ivermectina, espiramicina y ceftiofur; antimicrobianos tales como amoxicilina, eritromicina, oxitetraciclina y lincomicina; agentes antiinflamatorios tales como dexametasona y fenilbutazona; hormonas tales como levotiroxina; adrenocorticoesteroides tales como palmitato de dexametasona, acetónido de triamcinolona y acetato de halopredona; agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como indometacina y aspirina; agentes terapéuticos para la oclusión arterial tales como prostaglandina E1; fármacos anticancerosos tales como actinomicina y daunomicina;  
 15 agentes terapéuticos para la diabetes tales como acetohehexamida; y agentes terapéuticos para osteopatías tales como estradiol. Dependiendo de la enfermedad o del método de aplicación, pueden estar contenidos múltiples fármacos lipofílicos. Además del fármaco lipofílico que tiene un efecto terapéutico directo, el fármaco puede ser una sustancia con actividad biológica, y tal sustancia estimula o induce una actividad biológica, que incluye un adyuvante para una vacuna, por ejemplo saponina. En tal caso, la incorporación de una vacuna a la preparación tiene como resultado una preparación de liberación mantenida de una vacuna con un adyuvante.

La sustancia soluble en agua es una sustancia que desempeña la función de controlar la infiltración de agua hacia el interior de la dispersión del fármaco. No existe restricción en términos de la sustancia soluble en agua siempre que  
 25 esté en estado sólido, como forma de la preparación, a la temperatura corporal del animal y del ser humano al cual se va a administrar la preparación, y sea una sustancia soluble en agua fisiológicamente aceptable. Además, puede utilizarse solamente una sustancia soluble en agua o una combinación de dos o más sustancias solubles en agua. La sustancia soluble en agua incluye específicamente polímeros sintéticos tales como polietilén glicol; azúcares tales como sacarosa, manitol, glucosa, dextrano, condroitín sulfato de sodio; aminoácidos tales como glicina y alanina;  
 30 sales minerales tales como cloruro de sodio; sales orgánicas tales como citrato de sodio y proteínas tales como gelatina y colágeno.

Se considera que la infiltración de agua hacia el interior de la dispersión del fármaco tendrá lugar por infiltración de agua en dicha dispersión de fármaco desde una parte en la cual partículas sólidas que constan del fármaco lipofílico  
 35 y de la sustancia soluble en agua entran en contacto con agua (formación de canales), y por la infiltración de agua en una solución del fármaco lipofílico y la sustancia soluble en agua por presión osmótica para formar grietas en el material impermeable al agua y biocompatible (agrietamiento), a través de las cuales el agua se filtra hacia el interior de la dispersión del fármaco. Por consiguiente, la velocidad de infiltración del agua dependerá de la presión osmótica de la solución en agua del fármaco lipofílico y la sustancia soluble en agua.

40 En general, la molalidad de un compuesto de bajo peso molecular es mayor que la de un compuesto de alto peso molecular y, por tanto, la presión osmótica del compuesto de bajo peso molecular es mayor que la del compuesto de alto peso molecular. Por consiguiente, se considera que la utilización de un compuesto de bajo peso molecular como la sustancia soluble en agua tiene como resultado un efecto incrementado de la presión osmótica sobre la  
 45 incorporación de agua a la dispersión del fármaco, y la incorporación de una mayor cantidad de agua acelera la formación de una vía de agua por agrietamiento de la dispersión del fármaco, por lo que se acelera la infiltración de agua hacia el interior de la dispersión del fármaco. Como resultado, puede esperarse un efecto estimulante de la liberación del fármaco lipofílico.

50 Además, cuando la sustancia soluble en agua es una sustancia anfipática, que se disuelve en un solvente orgánico y en agua, tiene un efecto controlador de la liberación del fármaco lipofílico mediante la alteración de la solubilidad del mismo. Una sustancia anfipática incluye, pero no se limita a, polietilén glicol o un derivado del mismo, polioxietilén polioxipropilén glicol o un derivado del mismo, ésteres de ácidos grasos y alquilsulfato sódico de azúcares y, más específicamente, polietilén glicol, polioxil estearato 40, polioxietilén[196]polioxipropilén[67] glicol,  
 55 polioxietilén[105]polioxipropilén[5] glicol, polioxietilén[160]polioxipropilén[30] glicol, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, lauril sulfato de sodio, oleato de sodio, sal sódica del ácido desoxicólico (sal sódica del ácido deoxicólico), cuyos pesos moleculares medios son superiores a 1500.

60 Además, la sustancia soluble en agua puede ser una sustancia que sea soluble en agua y que tenga cualquier actividad *in vivo*, tal como fármacos de bajo peso molecular, péptidos, proteínas, glucoproteínas, polisacáridos o sustancias antigénicas utilizadas como vacunas, esto es, fármacos solubles en agua.

Los fármacos de bajo peso molecular están ejemplificados por bleomicina, mitomicina, fluorouracilo, sulfato de peplomocina, clorhidrato de daunorrubicina, hidroxurea, neocarzinostatina, sizofirán, fosfato sódico de estramustina,

carboplatino, fosfomicina, etcétera.

Los péptidos, proteínas, glicoproteínas o polisacáridos están ejemplificados por citoquinas tales como interferones e interleuquinas; factores hematopoyéticos tales como factores estimulantes de colonias y eritropoyetina; hormonas tales como la hormona del crecimiento, el factor liberador de la hormona del crecimiento, calcitonina, hormona luteinizante, hormona liberadora de la hormona luteinizante e insulina; factores de crecimiento tales como somatomedina, factor de crecimiento nervioso, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento de hepatocitos; factores de adhesión celular; inmunosupresores; enzimas tales como asparraginasa, superóxido dismutasa, factor activador del plasminógeno tisular, uroquinasa y prouroquinasa; proteínas implicadas en el metabolismo de los huesos tales como BMP (Proteína Morfogénica Ósea); anticuerpos; etcétera.

Por ejemplo, se espera una preparación para el tratamiento del cáncer en la que el fármaco lipofílico es actinomicina o daunorrubicina, y en la que la sustancia soluble en agua es un factor hematopoyético tal como G-CSF o GM-CSF y polietilén glicol, sacarosa, etcétera.

Al sólido que contiene el fármaco lipofílico y la sustancia soluble en agua, al material impermeable al agua y biocompatible o a ambos, al sólido que contiene el fármaco lipofílico y la sustancia soluble en agua y al material impermeable al agua y biocompatible, pueden añadirse aditivos tales como estabilizantes fisiológicamente aceptables, agentes solubilizantes, conservantes, analgésicos. Puede añadirse también una sustancia líquida siempre que el fármaco lipofílico y la sustancia soluble en agua de la dispersión del fármaco se mantengan en forma sólida a la temperatura corporal. El surfactante, un agente solubilizante típico, puede alterar la velocidad de infiltración del agua y la solubilidad del fármaco lipofílico en el lugar en el que se infiltra el agua y, por tanto, es útil para alterar la liberación del fármaco lipofílico a partir de la preparación. Ejemplos específicos son polisorbato 20, polisorbato 80, etcétera.

La velocidad de liberación del fármaco lipofílico desde la preparación de la presente invención puede ser controlada, por ejemplo, mediante los factores siguientes:

- (1) El tipo de sustancia soluble en agua;
- (2) El tipo de aditivo;
- (3) La proporción de la mezcla de la sustancia soluble en agua y el fármaco lipofílico;
- (4) El contenido total de fármaco lipofílico, de la sustancia soluble en agua y de los demás aditivos de la dispersión del fármaco;
- (5) El tamaño de partícula del fármaco lipofílico, de la sustancia soluble en agua y de los demás aditivos de la dispersión del fármaco; y
- (6) El área de la superficie expuesta de la dispersión del fármaco.

La cantidad total del fármaco lipofílico, de la sustancia soluble en agua y del aditivo en la dispersión del fármaco de la presente invención no está restringida siempre que la dispersión y el moldeado sean sustancialmente posibles y, por tanto, se alterará dependiendo de la dispersión del fármaco y del material de la capa de revestimiento utilizados.

El contenido total del fármaco lipofílico, de la sustancia soluble en agua y del aditivo en la dispersión del fármaco puede ser mayor del 0,1% (P/P) y menor del 70% (P/P), preferiblemente mayor del 1% (P/P) y menor del 50% (P/P) y, más preferiblemente, mayor del 1% (P/P) y menor del 30% (P/P). El contenido del fármaco lipofílico debe ser variable dependiendo del tipo de fármaco lipofílico, de la enfermedad a tratar y de su gravedad.

La preparación del punto [1] anterior puede tener cualquier forma siempre que permita la administración *in vivo*. Por ejemplo, la preparación puede estar en forma de barra tal como en forma cilíndrica, prismática, cilíndrica elíptica, esférica o esférica elíptica. La dispersión del fármaco puede estar compuesta por una capa o por una combinación de múltiples capas.

La forma de la preparación del punto [2] anterior puede ser cualquier forma de barra que incluya específicamente las formas cilíndricas, prismáticas y cilíndricas elípticas. En el caso de administración a través de una aguja de inyección, se prefiere la forma cilíndrica. La dispersión del fármaco puede estar en una capa o en múltiples capas. La forma cilíndrica será explicada más particularmente a continuación. Así, en la sección transversal tomada en el ángulo derecho respecto al eje de la preparación, puede ser una preparación de dos capas en la que una capa de la dispersión del fármaco está revestida por una capa de revestimiento, o cuando hay múltiples capas de la dispersión del fármaco, puede tener la forma de un círculo concéntrico con un único centro de gravedad, o puede aparecer como una cuyos centros de gravedad respectivos estén en diferentes puntos de la sección transversal en la que varias dispersiones del fármaco están esparcidas en la sección transversal. Una preparación con múltiples capas de dispersiones de fármaco puede contener el mismo o un tipo diferente de fármaco lipofílico en las dispersiones de fármaco respectivas. Como realización de la presente invención, una preparación del punto [2] anterior está mostrada en las Figs. 1 y 2. Esto es, la Fig. 1 muestra una vista oblicua de la forma externa de una preparación de dos capas y la Fig. 2 muestra secciones transversales de (a) una preparación de dos capas, (b) una preparación con un único centro de gravedad, (c) una preparación con múltiples centros de gravedad.

Como método de preparación de un sólido conteniendo un fármaco lipofílico y una sustancia soluble en agua que está dispersa en un material impermeable al agua y biocompatible de acuerdo con la presente invención, una preparación en la cual, por ejemplo, un sólido homogéneo con un fármaco lipofílico y una sustancia soluble en agua es dispersado en un material impermeable al agua y biocompatible de acuerdo con la presente invención puede ser obtenida disolviendo el fármaco lipofílico y la sustancia soluble en agua en un solvente en el cual puedan disolverse ambos, seguido por la eliminación del solvente para dar lugar a un sólido, que es posteriormente triturado o tamizado, si es necesario. Un sólido conteniendo un fármaco lipofílico, una sustancia soluble en agua y un aditivo puede ser también obtenido mediante la adición del aditivo a la solución obtenida anteriormente, que es posteriormente tratada como se indicó anteriormente. Como método para eliminar el solvente, está la eliminación por destilación, deshidratación, etcétera. La deshidratación puede ser llevada a cabo por cualquier método utilizado convencionalmente, que típicamente incluye deshidratación por flujo de nitrógeno, helio o aire, deshidratación *in vacuo*, deshidratación por aire, deshidratación por aspersión utilizando un secador por aspersión, o una combinación de los mismos.

En el caso de una preparación en la que el fármaco lipofílico y la sustancia soluble en agua están dispersos en un material impermeable al agua y biocompatible de acuerdo con la presente invención como un sólido separado, los sólidos respectivos del fármaco lipofílico y la sustancia soluble en agua pueden ser preparados de la misma manera que la preparación de un sólido homogéneo de un fármaco lipofílico y de una sustancia soluble en agua, seguido por el mezclado de los sólidos. En este procedimiento, puede añadirse también un aditivo. De la misma manera que la preparación de un sólido homogéneo de un fármaco lipofílico y de una sustancia soluble en agua, se prepara un sólido homogéneo de un fármaco lipofílico y el aditivo anterior, o un sólido homogéneo de un fármaco soluble en agua y el aditivo anterior, cada uno de los cuales es utilizado respectivamente como sólido de un fármaco lipofílico o de una sustancia soluble en agua y posteriormente es mezclado con los demás componentes, o ambos son mezclados con los demás componentes, por lo que puede obtenerse un sólido que consta del fármaco lipofílico y de la sustancia soluble en agua con un aditivo. Cuando se lleva a cabo el mezclado anterior, puede añadirse también además un aditivo.

La preparación en la cual el fármaco lipofílico está revestido con una sustancia soluble en agua puede ser preparada de acuerdo con un método bien conocido tal como el método de coacervación y microcapsulización por precipitación en la interfase de una emulsión (por ejemplo, descrito en "Microcapsule", Kondo y col., Tercera Copia, Sankyo Publisher Inc., 1981). En ese momento, puede añadirse un aditivo si es necesario. La preparación en la cual el fármaco lipofílico está revestido con una sustancia soluble en agua puede ser también preparada mediante granulación.

La dispersión del fármaco puede ser preparada mezclando un sólido que consta del fármaco lipofílico y de la sustancia soluble en agua con un material impermeable al agua y biocompatible de acuerdo con la presente invención como componente vehículo (esto es, para formar una composición aparentemente homogénea), seguido por moldeado para su endurecimiento.

Específicamente, existe un método en el cual un sólido que contiene un fármaco lipofílico y una sustancia soluble en agua es mezclado con un material impermeable al agua y biocompatible de acuerdo con la presente invención en estado de líquido o gel, seguido por el moldeado para su endurecimiento, y un método en el cual un sólido que consta de un fármaco lipofílico y de una sustancia soluble en agua es añadido a una solución del material impermeable al agua y biocompatible de acuerdo con la presente invención en un solvente, seguido por la eliminación del solvente (por ejemplo, eliminándolo por destilación o por deshidratación) para ser moldeado. En el caso de que el fármaco lipofílico y la sustancia soluble en agua sean partículas sólidas separadas, los mismos pueden ser añadidos simultáneamente o separadamente. El aditivo anterior puede ser también añadido si es necesario.

En el caso en el que el material biocompatible es un material polimérico biocompatible, la preparación puede ser preparada también mediante el método siguiente. En el caso de que el fármaco lipofílico y la sustancia soluble en agua sean partículas sólidas separadas, pueden ser añadidos simultáneamente o separadamente. El aditivo anterior puede ser también añadido si es necesario.

(1) Un método en el cual a un monómero en estado de líquido o gel, se le añade un sólido que consta de un fármaco lipofílico y una sustancia soluble en agua, se mezcla y a ello se añade un iniciador de la polimerización, seguido por el moldeado para darle cualquier forma mediante rellenado o extrusión, y el endurecimiento posterior mediante la reacción de polimerización.

(2) Un método en el cual a un polímero en estado de líquido o gel se añade un sólido que consta de un fármaco lipofílico y de una sustancia soluble en agua, se mezcla y se añade posteriormente un agente de entrecruzamiento, seguido por el moldeado para darle cualquier forma mediante rellenado o extrusión, y el endurecimiento posterior por el entrecruzamiento del polímero. Existe también un método en el cual el entrecruzamiento se inicia mezclando un polímero en estado de líquido o gel que contiene un agente de

entrecruzamiento con un polímero en estado de líquido o gel que contiene un catalizador.

Con el fin de preparar una preparación del punto [2] anterior de la presente invención, la dispersión del fármaco y la capa de revestimiento pueden ser preparadas separadamente o simultáneamente. Por ejemplo, el método de preparación de la preparación cuya forma es un cilindro con un único centro de gravedad incluye, pero no se limita a, un método en el cual se prepara una dispersión del fármaco similar a una barra, la cual es revestida con un líquido en el que está disuelta la sustancia de la capa de revestimiento, seguido por el secado; o un método en el cual una dispersión del fármaco preparada separadamente es insertada en el tubo que es preparado utilizando la sustancia que constituye la capa de revestimiento; un método en el que la dispersión del fármaco es moldeada en un tubo preparado por una sustancia que constituye la capa de revestimiento; y un método en el cual los componentes de la dispersión del fármaco y de la capa de revestimiento son extruidos simultáneamente por una boquilla para ser moldeados. La composición cilíndrica en la cual la dispersión del fármaco está revestida con una capa de revestimiento obtenida mediante el método anterior, es cortada a la longitud apropiada. El corte secuencial de la misma proporciona una preparación cuyos dos extremos están abiertos.

Una preparación de la presente invención puede ser utilizada para varios fines tales como el tratamiento o la prevención de una enfermedad acaecida en un animal tal como un ser humano o una mascota, o la estimulación del crecimiento o el control de la natalidad. El método de administración incluye la inyección subcutánea o intramuscular, la implantación mediante cirugía, la inserción o la implantación intranasal, la inserción o la implantación intrarrectal, por ejemplo un supositorio, la administración oral.

### Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 muestra vistas oblicuas de la preparación de una realización de la presente invención.

La Fig. 2 muestra secciones transversales de una preparación de varias realizaciones de la presente invención.

La Fig. 3 es una gráfica que muestra el comportamiento de liberación del fármaco de una preparación del punto [2] anterior (Preparación 1), de una preparación (Preparación 1A) en la que la dispersión del fármaco no está revestida con una capa de revestimiento y de una preparación (Preparación de Referencia) en la que la dispersión del fármaco no contiene una sustancia soluble en agua, en el Examen 1 y en el Examen 3.

La Fig. 4 es una gráfica que muestra la variación con el tiempo de la cantidad de ivermectina que permanece en una preparación del punto [2] anterior (Preparación 1) en el Examen 2 después de que fuera administrada subcutáneamente en la región dorsal de ratones (n=3).

La Fig. 5 es una gráfica que muestra la variación con el tiempo de la concentración de ivermectina en el plasma del Examen 2 después de que una preparación del punto [2] anterior (Preparación 1) fuera administrada subcutáneamente en la región dorsal de ratones (n=3).

La Fig. 6 muestra datos de dos valores expresados mediante blanco y negro que fueron obtenidos sacando una fotografía en color de la sección de una preparación del punto [2] anterior (Preparación 1) mediante un escáner de lecho plano utilizando una escala de grises de 256 niveles en el Examen 4, seguido por un procesamiento de reducción de colores ("dither").

La Fig. 7 muestra datos que fueron obtenidos sacando una fotografía en color de la sección de una preparación del punto [2] anterior (Preparación 1) en el Examen 4 mediante un escáner de lecho plano utilizando 256 colores, que fue posteriormente resuelta en datos de RGB, y los datos del rojo así obtenidos fueron sometidos a un procesamiento de reducción de colores ("dither") para dar lugar a datos de dos valores de blanco y negro, por lo que la porción coloreada de azul fue expresada por el negro.

La Fig. 8 muestra datos de dos valores expresados mediante blanco y negro que fueron obtenidos sacando una fotografía en color de una sección de una preparación en la que la dispersión del fármaco de la presente invención no estaba revestida con una capa de revestimiento (Preparación 1A) en el Examen 4, por medio de un escáner de lecho plano utilizando una escala de grises de 256 niveles, seguido por un procesamiento de reducción de colores ("dither").

La Fig. 9 muestra datos que fueron obtenidos sacando una fotografía en color de la sección de una preparación en la que la dispersión del fármaco de la presente invención no estaba revestida con una capa de revestimiento (Preparación 1A) en el Examen 4, mediante un escáner de lecho plano utilizando 256 colores, que fue posteriormente resuelta en datos de RGB, y los datos del rojo así obtenidos fueron sometidos a un procesamiento de reducción de colores ("dither") para dar lugar a datos de dos valores expresados mediante blanco y negro, por lo que la porción coloreada de azul fue expresada por el negro.

La Fig. 10 muestra datos de dos valores expresados mediante blanco y negro que fueron obtenidos sacando una fotografía en color de una sección de una preparación con una capa de revestimiento, en la que la dispersión del fármaco no contenía una sustancia soluble en agua (Preparación de Referencia) en el Examen 4, mediante un escáner de lecho plano utilizando una escala de grises de 256 niveles, seguido por un procesamiento de reducción de colores ("dither").

La Fig. 11 muestra datos que fueron obtenidos sacando una fotografía en color de la sección de una preparación con una capa de revestimiento, en la que la dispersión del fármaco no contenía una sustancia soluble en agua (Preparación de Referencia) en el Examen 4, mediante un escáner de lecho plano utilizando 256 colores, que fue posteriormente resuelta en datos de RGB, y los datos del rojo así obtenidos fueron sometidos a un procesamiento de reducción de colores ("dither") para dar datos de dos valores expresados mediante blanco y negro, por lo que la porción coloreada de azul fue expresada por el negro.

La Fig. 12 es una gráfica que muestra la variación con el tiempo de la cantidad de ivermectina que permanece en las Preparaciones 12-16 (correspondientes a una preparación del punto [2] anterior, teniendo todas ellas una capa de revestimiento) en el Examen 5, después de que fueran administradas subcutáneamente en la región dorsal de ratones (n=2).

La Fig. 13 es una gráfica que muestra la variación con el tiempo de la cantidad de ivermectina que permanece en las Preparaciones 17-19 (todas ellas sin capa de revestimiento) en el Examen 6, después de que fueran administradas subcutáneamente en la región dorsal de ratones (n=2).

### Ejemplos

La presente invención será descrita con detalle mediante los Ejemplos y Preparaciones siguientes, pero el alcance de la presente invención no está limitado a los mismos.

#### Ejemplo 1

Se mezclaron 1 ml de una solución de 200 mg de ivermectina en metanol y 5 ml de una solución de 1 g de polietilén glicol 4000 en metanol, lo cual fue posteriormente secado bajo flujo de nitrógeno seguido por deshidratación *in vacuo*. El sólido obtenido fue triturado y pasado a través de un tamiz (212 Qm). Se mezcló una porción del polvo así obtenido (450 mg) con el Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (526 mg) y con el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (526 mg) para dar lugar al componente dispersión del fármaco. El Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) fueron mezclados para dar lugar al componente capa de revestimiento. El componente dispersión del fármaco y el componente capa de revestimiento así obtenidos fueron moldeados por extrusión con un extrusor doble (1,9 mm de diámetro interno de la boquilla externa y 1,6 mm de diámetro interno de la boquilla interna) que permite que los mismos sean moldeados por extrusión, de tal manera que la dispersión del fármaco resulta revestida concéntricamente con la capa de revestimiento, y se dejó reposar a temperatura ambiente para su endurecimiento y se cortó para obtener la Preparación cilíndrica 1 (la longitud de la preparación es de 5 mm, el diámetro de la preparación es de 2,2 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 1,7 mm).

#### Examen 1

La Preparación 1 preparada en el Ejemplo 1 se dejó reposar en una solución tamponada con fosfato (que contenía un 0,3% de polisorbato 20) (1 ml) a 37°C y, posteriormente, se determinó la cantidad de ivermectina liberada a partir de la preparación mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con el fin de obtener la tasa de liberación acumulada de la misma. Los resultados están mostrados en la Fig. 3.

Según se muestra en la Fig. 3, se consiguió la liberación a una velocidad constante a lo largo de un mes en este examen de liberación.

#### Examen 2

La Preparación 1 preparada en el Ejemplo 1 fue administrada subcutáneamente a un ratón, se recogió sangre completa del ratón bajo anestesia con éter el día de la determinación y, posteriormente, se determinó la concentración de ivermectina en plasma mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Además, se extrajo la preparación que había sido administrada, se eluyó con metanol y se obtuvo la cantidad de ivermectina que permanecía en la preparación después de la administración subcutánea al ratón mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados de la misma están mostrados en la Fig. 4 y en la Fig. 5.

Según se muestra en la Fig. 4 y en la Fig. 5, la ivermectina permanecía en la preparación un mes después de la

administración, y se detectó una elevada concentración de ivermectina en el plasma del ratón. Se considera que estos resultados muestran que el fármaco lipofílico es liberado gradualmente durante un mes a partir de la preparación administrada al animal y, por tanto, la concentración del fármaco lipofílico en la sangre puede ser mantenida durante un largo periodo de tiempo.

### 5 Ejemplo 1<sup>a</sup>

Se mezclaron 1 ml de una solución de 400 mg de ivermectina en metanol y 5 ml de una solución de 2 g de polietilén glicol 4000 en metanol, lo cual fue secado bajo flujo de nitrógeno seguido por deshidratación *in vacuo*. El sólido obtenido fue triturado y pasado a través de un tamiz (212 Qm). Se mezclaron una porción del polvo así obtenido (300 mg) y el Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (350 mg) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (350 mg), lo cual fue moldeado mediante extrusión a través de una boquilla cilíndrica, y posteriormente se dejó reposar a temperatura ambiente para su endurecimiento, y a continuación se cortó para obtener la Preparación cilíndrica 1A (la longitud de la preparación es de 5 mm, el diámetro de la preparación es de 1,5 mm).

### Ejemplo de Referencia

Se mezclaron 450 mg de polvo que fue obtenido triturando ivermectina seguido por su pase a través de un tamiz (212 Qm), el Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (526 mg) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (526 mg) para obtener el componente dispersión del fármaco. Se mezclaron el Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) para obtener el componente capa de revestimiento. El componente dispersión del fármaco y el componente capa de revestimiento así obtenidos fueron moldeados mediante extrusión con un extrusor doble (1,9 mm de diámetro interno de la boquilla externa y 1,6 mm de diámetro interno de la boquilla interna) que permite que los mismos sean moldeados por extrusión de tal manera que la dispersión del fármaco resulta revestida concéntricamente con la capa de revestimiento, y se dejó reposar a temperatura ambiente para su endurecimiento y posteriormente se cortó para obtener la Preparación de Referencia cilíndrica (la longitud de la preparación es 5 mm, el diámetro de la preparación es 2,2 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 1,7 mm).

### Examen 3

La Preparación 1A y la Preparación de Referencia preparadas en el Ejemplo 1A y en el Ejemplo de Referencia fueron analizadas de la misma manera que la Preparación 1 para obtener la velocidad de liberación acumulada. Los resultados están mostrados en la Fig. 3.

La velocidad de liberación del fármaco de la Preparación 1 es más rápida que la de la Preparación de Referencia que no contiene sustancia soluble en agua, la cual mostró un efecto intensificador de la liberación por la sustancia soluble en agua dispersa en la dispersión del fármaco de la preparación de la presente invención. Además, en la Preparación 1, la liberación del fármaco en la etapa inicial está suprimida y se conserva una velocidad de liberación prácticamente constante durante un largo periodo de tiempo, en contraste con la Preparación 1A sin capa de revestimiento, que mostraba el efecto de la capa de revestimiento.

Estos resultados demuestran que la preparación de la presente invención permite el control de la liberación del fármaco incluyendo la intensificación y la supresión de la liberación, y la mejora de la variación con el tiempo de la velocidad de liberación de un fármaco lipofílico.

### Examen 4

La Preparación 1, la Preparación 1A y la Preparación de Referencia se dejaron cada una de ellas reposar a 37°C en 1 ml de solución tamponada con fosfato (conteniendo un 0,3% de Tween 20) que contenía un pigmento (Azul N° 1), y 2 semanas más tarde cada una de las preparaciones fue cortada a lo largo de la dirección axial y se observó la infiltración del pigmento en las preparaciones. Los resultados están mostrados en las Figs. 6-11.

Las Figs. 6, 8 y 10 muestran los datos de dos valores expresados mediante blanco y negro que fueron obtenidos sacando una fotografía en color de una sección de las Preparaciones 1 y 1A y de la Preparación de Referencia mediante un escáner de lecho plano utilizando una escala de grises de 256 niveles, seguido por procesamiento de reducción de colores ("dither"). La Figs. 7, 9 y 11 muestran datos que fueron obtenidos sacando una fotografía en color de una sección de las Preparaciones 1 y 1A y de la Preparación de Referencia mediante un escáner de lecho plano utilizando una escala de 256 colores, que fue resuelta en datos de RGB, y los datos del rojo así obtenidos fueron sometidos a un procesamiento de reducción de colores ("dither") para dar lugar a datos de dos valores expresados mediante blanco y negro, por lo que la porción de color azul fue expresada por el negro.

En la Preparación 1A, el pigmento se infiltra en el interior de la preparación desde toda la superficie de la preparación, mientras que la infiltración del pigmento en la Preparación 1 tiene lugar solamente desde ambos extremos de la dispersión del fármaco que están expuestos en la superficie de la preparación. La comparación entre la Preparación 1 y la Preparación 1A demuestra que la infiltración de agua en la Preparación 1 es controlada mediante el revestimiento de la dispersión de fármaco que contiene el fármaco lipofílico con una capa de revestimiento impermeable al agua.

En la Preparación 1 se observó infiltración del pigmento, mientras que en la Preparación de Referencia se observó solamente una muy ligera infiltración del pigmento en una parte de la preparación. La comparación entre la Preparación 1 y la Preparación de Referencia, demuestra que la infiltración de agua en la Preparación 1 está controlada por la sustancia soluble en agua que está contenida en la dispersión del fármaco de la preparación.

### Ejemplo 2

La Preparación 1A fue sumergida en una solución de copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA) al 10%/cloroformo y posteriormente secada a temperatura ambiente. Se cortaron ambos extremos de la misma para obtener la Preparación 2 (la longitud de la preparación es de 5 mm, el diámetro de la preparación es de 1,9 mm, el diámetro de la dispersión del fármaco es de 1,4 mm).

### Ejemplo 3

Ciento cincuenta miligramos del polvo obtenido tras la trituration de ivermectina seguido por el pase del mismo a través de un tamiz (212 Qm) y 750 mg del polvo obtenido tras la trituration de sacarosa seguido por el pase del mismo a través de un tamiz (212 Qm) fueron agitados vigorosamente y una porción de la mezcla de polvos obtenida (600 mg), el Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (700 mg) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (700 mg) fueron mezclados para dar lugar al componente dispersión del fármaco. El Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) fueron mezclados para dar lugar al componente capa de revestimiento. El componente dispersión del fármaco y el componente capa de revestimiento así obtenidos fueron moldeados mediante extrusión con un extrusor doble (1,9 mm de diámetro interno de la boquilla externa y 1,6 mm de diámetro interno de la boquilla interna) que permite que sean moldeados por extrusión de tal manera que la dispersión del fármaco resulta revestida concéntricamente con la capa de revestimiento, y esto se dejó reposar a temperatura ambiente para su endurecimiento y se cortó posteriormente para obtener la Preparación cilíndrica 3 (la longitud de la preparación es de 5 mm, el diámetro de la preparación es de 2,0 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 1,6 mm).

El componente dispersión del fármaco preparado cuando se preparó la Preparación 3, fue moldeado por extrusión con una boquilla cilíndrica y sumergido a continuación en un solución de copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA) al 10%/cloroformo y posteriormente secado a temperatura ambiente, seguido por el cortado para dar lugar a la Preparación 4 (la longitud de la preparación es de 5 mm, el diámetro de la preparación es de 1,9 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 1,5 mm).

### Ejemplo 4

Se disolvieron ivermectina (700 mg), polietilén glicol 4000 (700 mg) y polisorbato 20 (7 mg) en metanol (4 ml), se secaron bajo un flujo de nitrógeno seguido por deshidratación *in vacuo*. El sólido obtenido fue triturado y pasado a través de un tamiz (212 Qm). Una porción de la mezcla de polvos obtenida (600 mg), el Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (700 mg) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (700 mg) fueron mezclados para dar lugar al componente dispersión del fármaco. El Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) fueron mezclados para dar lugar al componente capa de revestimiento. El componente dispersión del fármaco y el componente capa de revestimiento así obtenidos fueron moldeados mediante extrusión con un extrusor doble (1,9 mm de diámetro interno de la boquilla externa y 1,6 mm de diámetro interno de la boquilla interna) que permite que sean moldeados por extrusión de tal manera que la dispersión del fármaco resulta revestida concéntricamente con la capa de revestimiento, y esto se dejó reposar a temperatura ambiente para su endurecimiento y se cortó posteriormente para obtener la Preparación cilíndrica 5 (la longitud de la preparación es de 5 mm, el diámetro de la preparación es de 1,9 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 1,5 mm).

### Ejemplo 5

Se disolvieron ivermectina (400 mg) y polietilén glicol 4000 (2 g) en metanol (15 ml), a lo cual se añadió cloruro de sodio (400 mg), se mezcló y se secó bajo un flujo de nitrógeno seguido por deshidratación *in vacuo*. El sólido obtenido fue triturado y pasado a través de un tamiz (212 Qm). Una porción de la mezcla de polvos obtenida (600 mg), el Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (700 mg) y el Componente B

Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (700 mg) fueron mezclados para dar lugar al componente dispersión del fármaco. El Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) fueron mezclados para dar lugar al componente capa de revestimiento. El componente dispersión del fármaco y el componente capa de revestimiento así obtenidos fueron moldeados mediante extrusión con un extrusor doble (1,9 mm de diámetro interno de la boquilla externa y 1,6 mm de diámetro interno de la boquilla interna) que permite que sean moldeados por extrusión de tal manera que la dispersión del fármaco resulta revestida concéntricamente con la capa de revestimiento, y esto se dejó reposar a temperatura ambiente para su endurecimiento y se cortó posteriormente para obtener la Preparación cilíndrica 6 (la longitud de la preparación es de 5 mm, el diámetro de la preparación es de 2,0 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 1,6 mm).

#### Ejemplo 6

Se mezclaron 11 ml de una solución de estradiol (300 mg) en metanol y 7,5 ml de una solución de polietilén glicol 4000 (1,5 g) en metanol, se secaron bajo un flujo de nitrógeno seguido por deshidratación *in vacuo*. El sólido obtenido fue triturado y pasado a través de un tamiz (212 Qm). Una porción de la mezcla de polvos obtenida (300 mg), el Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (350 mg) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (350 mg) fueron mezclados para dar lugar al componente dispersión del fármaco. El Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) fueron mezclados para dar lugar al componente capa de revestimiento. El componente dispersión del fármaco y el componente capa de revestimiento así obtenidos fueron moldeados mediante extrusión con un extrusor doble (1,9 mm de diámetro interno de la boquilla externa y 1,6 mm de diámetro interno de la boquilla interna) que permite que sean moldeados por extrusión de tal manera que la dispersión del fármaco resulta revestida concéntricamente con la capa de revestimiento, y esto se dejó reposar a temperatura ambiente para su endurecimiento y se cortó posteriormente para obtener la Preparación cilíndrica 7 (la longitud de la preparación es de 5 mm, el diámetro de la preparación es de 2,0 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 1,7 mm).

#### Ejemplo 7

Se disolvieron ivermectina (28,1 g) y polietilén glicol 4000 (28,1 mg) en metanol (400 ml) utilizando ultrasonidos, lo cual fue secado *in vacuo* utilizando un evaporador y una bomba de vacío. El sólido obtenido fue triturado y pasado a través de un tamiz (212 Qm). Una porción de la mezcla de polvos obtenida (2,353 g), el Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (2,745 g) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (2,745 g) fueron mezclados para dar lugar al componente dispersión del fármaco. El Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) fueron mezclados para dar lugar al componente capa de revestimiento. El componente dispersión del fármaco y el componente capa de revestimiento así obtenidos fueron moldeados mediante extrusión con un extrusor doble (3,0 mm de diámetro interno de la boquilla externa y 2,7 mm de diámetro interno de la boquilla interna) que permite que sean moldeados por extrusión de tal manera que la dispersión del fármaco resulta revestida concéntricamente con la capa de revestimiento, y esto se dejó reposar a 37°C para su endurecimiento y se cortó posteriormente para obtener la Preparación cilíndrica 8 (la longitud de la preparación es de 7,5 mm, el diámetro de la preparación es de 2,9 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 2,3 mm), la Preparación cilíndrica 9 (la longitud de la preparación es de 30 mm, el diámetro de la preparación es de 2,9 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 2,3 mm), la Preparación cilíndrica 10 (la longitud de la preparación es de 60 mm, el diámetro de la preparación es de 2,9 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 2,3 mm).

#### Ejemplo 8

Se mezclaron vigorosamente 4,35 g de ivermectina pasada a través de un tamiz (212 Qm) y 4,35 g de sacarosa obtenidos mediante trituración seguido por el pase a través de un tamiz (212 Qm). Una porción de la mezcla de polvos obtenida (2,125 g), el Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (2,479 g) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (2,479 g) fueron mezclados para dar lugar al componente dispersión del fármaco. El Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) fueron mezclados para dar lugar al componente capa de revestimiento. El componente dispersión del fármaco y el componente capa de revestimiento así obtenidos fueron moldeados mediante extrusión con un extrusor doble (3,0 mm de diámetro interno de la boquilla externa y 2,7 mm de diámetro interno de la boquilla interna) que permite que sean moldeados por extrusión de tal manera que la dispersión del fármaco resulta revestida concéntricamente con la capa de revestimiento, y esto se dejó reposar a 37°C para su endurecimiento y se cortó posteriormente para obtener la Preparación cilíndrica 11 (la longitud de la preparación es de 60 mm, el diámetro de la preparación es de 2,9 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 2,4 mm).

**Ejemplo 9**

Se disolvieron ivermectina (600 mg) y lauril sulfato de sodio (600 mg) en metanol (15 ml), lo cual fue secado bajo un flujo de nitrógeno seguido por concentración utilizando una bomba de vacío. El sólido obtenido fue triturado seguido por su pase a través de un tamiz (212 Qm). Una porción del polvo obtenido (600 mg), el Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (700 mg) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (700 mg) fueron mezclados para dar lugar al componente dispersión del fármaco. El Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (50 g) fueron mezclados para dar lugar al componente capa de revestimiento. El componente dispersión del fármaco y el componente capa de revestimiento así obtenidos fueron moldeados mediante extrusión con un extrusor doble (1,9 mm de diámetro interno de la boquilla externa y 1,6 mm de diámetro interno de la boquilla interna) que permite que sean moldeados por extrusión de tal manera que la dispersión del fármaco resulta revestida concéntricamente con la capa de revestimiento, y esto se dejó reposar a 37°C para su endurecimiento y se cortó posteriormente para obtener la Preparación cilíndrica 12 (la longitud de la preparación es de 5 mm, el diámetro de la preparación es de 1,9 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 1,5 mm, ivermectina:lauril sulfato de sodio = 15:15).

**Ejemplo 10**

Se disolvieron ivermectina (600 mg) y lauril sulfato de sodio (200 mg) en metanol (10 ml), lo cual fue secado bajo un flujo de nitrógeno seguido por concentración utilizando una bomba de vacío. El sólido obtenido fue triturado seguido por su pase a través de un tamiz (212 Qm). Se mezclaron vigorosamente una porción (400 mg) del polvo obtenido y sacarosa (200 mg) obtenida por trituración seguido por el pase a través de un tamiz (212 Qm). De acuerdo con un método análogo al del Ejemplo 9 y utilizando la mezcla de polvos, se obtuvo la Preparación cilíndrica 13 (la longitud de la preparación es de 5 mm, el diámetro de la preparación es de 2,0 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 1,5 mm, ivermectina:lauril sulfato de sodio:sacarosa = 15:15:10).

**Ejemplo 11**

Se disolvieron ivermectina (600 mg) y lauril sulfato de sodio (40 mg) en metanol (10 ml), lo cual fue secado bajo un flujo de nitrógeno seguido por concentración utilizando una bomba de vacío. El sólido obtenido fue triturado seguido por su pase a través de un tamiz (212 Qm). Se mezclaron vigorosamente una porción (320 mg) del polvo obtenido y sacarosa (280 mg) obtenida por trituración seguido por su pase a través de un tamiz (212 Qm). De acuerdo con un método análogo al del Ejemplo 9 y utilizando la mezcla de polvos (600 mg), se obtuvo la Preparación cilíndrica 14 (la longitud de la preparación es de 5 mm, el diámetro de la preparación es de 1,9 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 1,5 mm, ivermectina:lauril sulfato de sodio:sacarosa = 15:1:14).

**Ejemplo 12**

Se disolvieron ivermectina (600 mg) y lauril sulfato de sodio (8 mg) en metanol (10 ml), lo cual fue secado bajo un flujo de nitrógeno seguido por concentración *in vacuo* utilizando una bomba de vacío. El sólido obtenido fue triturado seguido por su pase a través de un tamiz (212 Qm). Se mezclaron vigorosamente una porción (304 mg) del polvo obtenido y sacarosa (296 mg) obtenida por trituración seguido por su pase a través de un tamiz (212 Qm). De acuerdo con un método análogo al del Ejemplo 9 y utilizando la mezcla de polvos (600 mg), se obtuvo la Preparación cilíndrica 15 (la longitud de la preparación es de 5 mm, el diámetro de la preparación es de 1,9 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 1,5 mm, ivermectina:lauril sulfato de sodio:sacarosa = 15:0,2:14,8).

**Ejemplo 13**

Se mezclaron vigorosamente ivermectina (300 mg) pasada a través de un tamiz (212 Qm) y sacarosa (300 mg) obtenida por trituración seguido por su pase a través de un tamiz (212 Qm). De acuerdo con un método análogo al del Ejemplo 9, mediante la utilización de la mezcla de polvos (600 mg), se obtuvo la Preparación cilíndrica 16 (la longitud de la preparación es de 5 mm, el diámetro de la preparación es de 2,0 mm y el diámetro de la dispersión del fármaco es de 1,4 mm, ivermectina:sacarosa = 15:15).

**Preparación 5**

Cada una de las preparaciones obtenidas en los Ejemplos 9-13 (ver la Tabla 1) fue administrada subcutáneamente a ratones y en el día de la determinación se extrajo sangre completa de los ratones bajo anestesia con éter. Posteriormente, la preparación que había sido administrada fue extraída, eluída con metanol y analizada mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener el contenido de ivermectina que permanecía en la preparación después de la administración subcutánea a los ratones. Los resultados están mostrados en la Fig. 12.

Según se muestra en la Fig. 12, alterando la composición del fármaco lipofílico y del fármaco soluble en agua que

están dispersos en la dispersión del fármaco de la preparación de la presente invención, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco.

Tabla 1

5

Muestra Nº	Contenido (%) de polvo en la dispersión del fármaco	Composición del polvo ivermectina:lauril sulfato de sodio:sacarosa =
Preparación 12	30	15:15:0
Preparación 13	30	15:5:10
Preparación 14	30	15:1:14
Preparación 15	30	15:0,2:14,8
Preparación 16	30	15:0:15

#### Ejemplo 14

10 Se disolvieron ivermectina (600 mg) y sal sódica del ácido desoxicólico (600 mg) en metanol (15 ml), lo cual fue secado bajo un flujo de nitrógeno seguido por concentración *in vacuo* mediante la utilización de una bomba de vacío. El sólido obtenido fue triturado seguido por su pase a través de un tamiz (212 Qm). Se mezclaron una porción (600 mg) del polvo obtenido, el Componente A Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (700 mg) y el Componente B Elastómero Q7-4750 ETR de Grado Médico Silastic™ (700 mg) y la mezcla fue moldeada por extrusión a través de una boquilla cilíndrica y posteriormente se dejó reposar a 37°C para su endurecimiento y se cortó para obtener la Preparación cilíndrica 17 (la longitud de la preparación es de 5 mm, el diámetro de la preparación es de 1,5 mm, ivermectina:sal sódica del ácido desoxicólico = 15:15).

#### Ejemplo 15

20 Se disolvieron ivermectina (600 mg) y sal sódica del ácido desoxicólico (200 mg) en metanol (10 ml), lo cual fue secado bajo un flujo de nitrógeno seguido por concentración *in vacuo* mediante la utilización de una bomba de vacío. El sólido obtenido fue triturado seguido por su pase a través de un tamiz (212 Qm). Se mezclaron vigorosamente una porción (400 mg) del polvo obtenido y sacarosa (200 mg) obtenida mediante trituración seguido por su pase a través de un tamiz (212 Qm). De acuerdo con un método análogo al del Ejemplo 14 y utilizando la mezcla de polvos (600 mg) se obtuvo la Preparación cilíndrica 18 (la longitud de la preparación es de 5 mm y el diámetro de la preparación es de 1,5 mm, ivermectina:sal sódica del ácido desoxicólico:sacarosa = 15:5:10).

#### Ejemplo 16

30 Se disolvieron ivermectina (600 mg), sal sódica del ácido desoxicólico (200 mg) y polietilén glicol 4000 (400 mg) en metanol (10 ml), lo cual fue secado bajo un flujo de nitrógeno seguido por concentración *in vacuo* mediante la utilización de una bomba de vacío. El sólido obtenido fue triturado seguido por su pase a través de un tamiz (212 Qm). De acuerdo con un método análogo al del Ejemplo 14, mediante la utilización de una porción (600 mg) del polvo obtenido, se obtuvo la Preparación cilíndrica 19 (la longitud de la preparación es de 5 mm, el diámetro de la preparación es de 1,4 mm, ivermectina:sal sódica del ácido desoxicólico:polietilén glicol 4000 = 15:5:10).

#### Preparación 6

40 Cada una de las preparaciones obtenidas en los Ejemplos 14-16 (ver la Tabla 2) fue administrada subcutáneamente a ratones y en el día de la determinación se extrajo sangre completa de los ratones bajo anestesia con éter. Posteriormente, se extrajo la preparación que había sido administrada, se eluyó con metanol y se analizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener el contenido de ivermectina que permanecía en la preparación después de la administración subcutánea a los ratones. Los resultados están mostrados en la Fig. 13. Según se muestra en la Fig. 13, alterando la composición del fármaco lipofílico y del fármaco soluble en agua que están dispersos en la dispersión del fármaco de la preparación de la presente invención, puede controlarse la liberación del fármaco.

45

**Tabla 2**

Muestra N°	Contenido (%) de polvo en la dispersión del fármaco	Composición del polvo
Preparación 17	30	ivermectina:sal sódica del ácido desoxicólico = 15:15
Preparación 18	30	ivermectina:sal sódica del ácido desoxicólico:sacarosa = 15:5:10
Preparación 19	30	ivermectina:sal sódica del ácido desoxicólico:polietilén glicol 4000 = 15:5:10

**Efectos de la invención**

5 Una preparación de la presente invención permite el control de la liberación de fármacos, incluyendo el incremento y la supresión de la liberación de un fármaco lipofílico y la mejora de la variación de la velocidad de liberación del fármaco con el tiempo. En particular, una preparación del punto [2] anterior puede liberar de forma persistente una cantidad de fármaco prácticamente constante durante un largo periodo de tiempo.

10 Además, el control de la liberación de un fármaco lipofílico de una preparación de la presente invención puede ser conseguido seleccionando lo siguiente:

- 15 (1) El tipo de sustancia soluble en agua;  
 (2) El tipo de aditivo;  
 (3) La proporción de la mezcla de la sustancia soluble en agua y el fármaco lipofílico;  
 (4) El contenido total del fármaco lipofílico, de la sustancia soluble en agua y de los demás aditivos de la dispersión del fármaco;  
 (5) El tamaño de partícula del fármaco lipofílico, de la sustancia soluble en agua y de los demás aditivos de la dispersión del fármaco; y  
 20 (6) El área dispuesta de la dispersión del fármaco.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Una preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico, que es una preparación en forma de barra que contiene una dispersión del fármaco y una capa de revestimiento, en la cual en dicha dispersión de fármaco están dispersos el fármaco lipofílico y una sustancia soluble en agua, en estado sólido a la temperatura corporal del animal o del ser humano al cual se va a administrar la preparación, en una silicona, dicha capa de revestimiento comprende una silicona, y dicha dispersión del fármaco está expuesta a partir de la superficie de la preparación en uno o en ambos extremos de su dirección axial.
- 10 2.- La preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico según se reivindicó en la reivindicación 1, en la que la sustancia soluble en agua es una sustancia anfipática.
- 15 3.- La preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico según se reivindicó en la reivindicación 2, en la que la sustancia soluble en agua es polietilén glicol, polioxietilén polioxipropilén glicol o ésteres de sacarosa de ácidos grasos.
- 20 4.- La preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico según se reivindicó en la reivindicación 2, en la que la sustancia soluble en agua es lauril sulfato de sodio o sal sódica del ácido desoxicólico.
- 5.- La preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico según se reivindicó en las reivindicaciones 1-4, en la que la sustancia soluble en agua es un azúcar.
- 25 6.- La preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico según se reivindicó en las reivindicaciones 1-4, en la que la sustancia soluble en agua es un aminoácido.
- 7.- La preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico según se reivindicó en las reivindicaciones 1-4, en la que la sustancia soluble en agua es un fármaco soluble en agua.
- 30 8.- La preparación de liberación mantenida de un fármaco lipofílico según se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que fármaco lipofílico es ivermectina, ceftiofur, dexametasona o estradiol.

Fig. 1

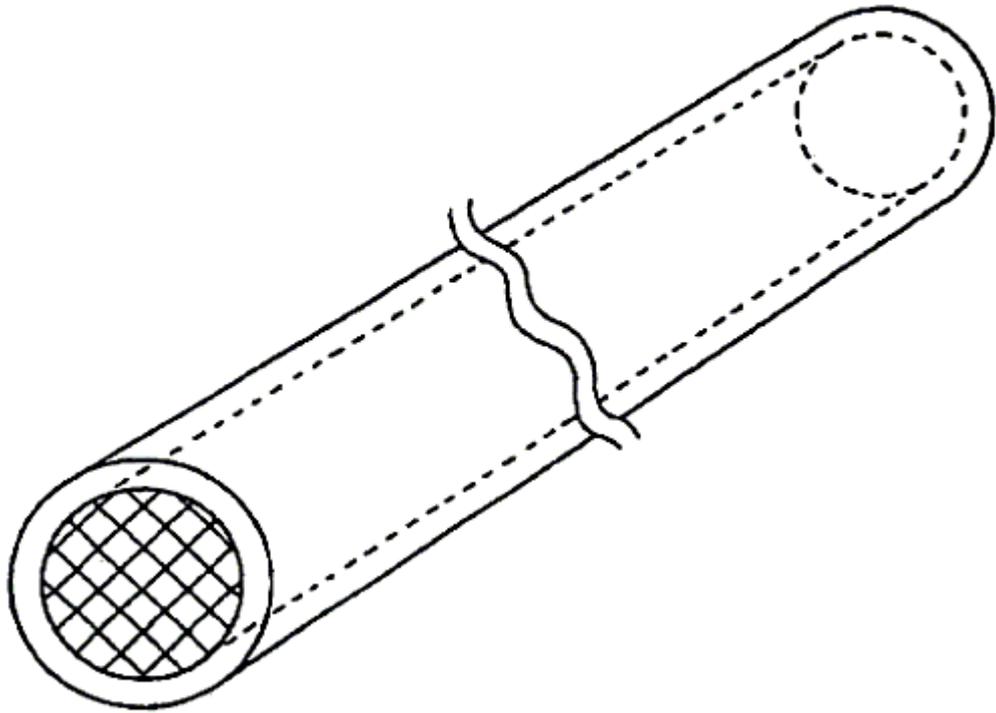


Fig. 2

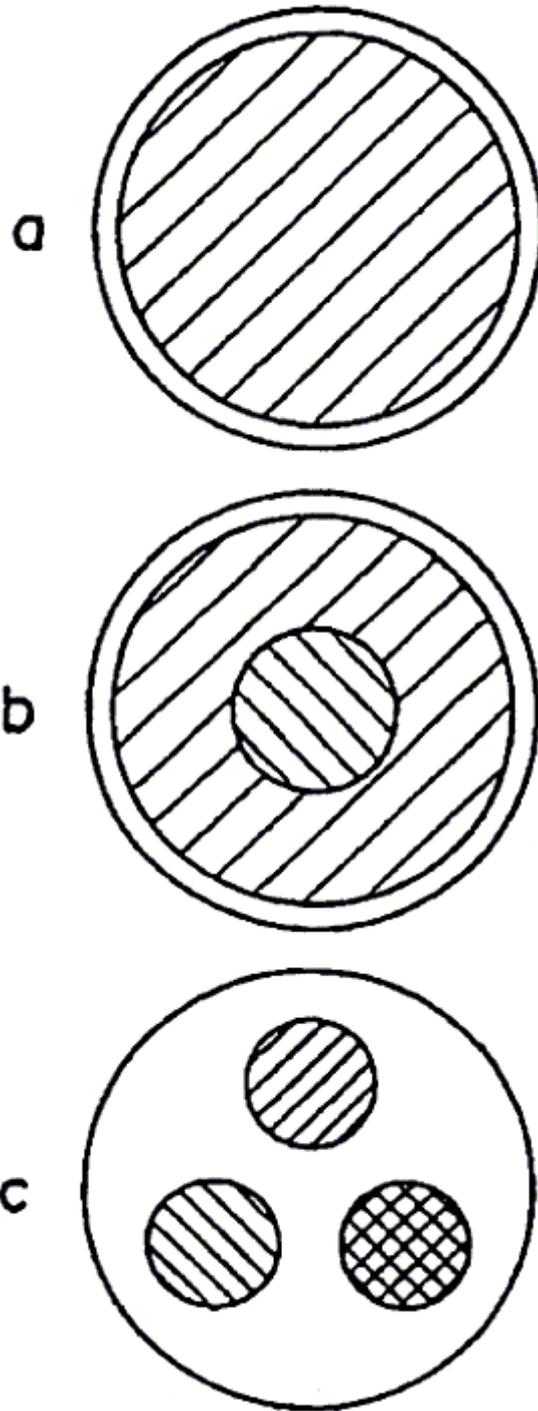


Fig. 3

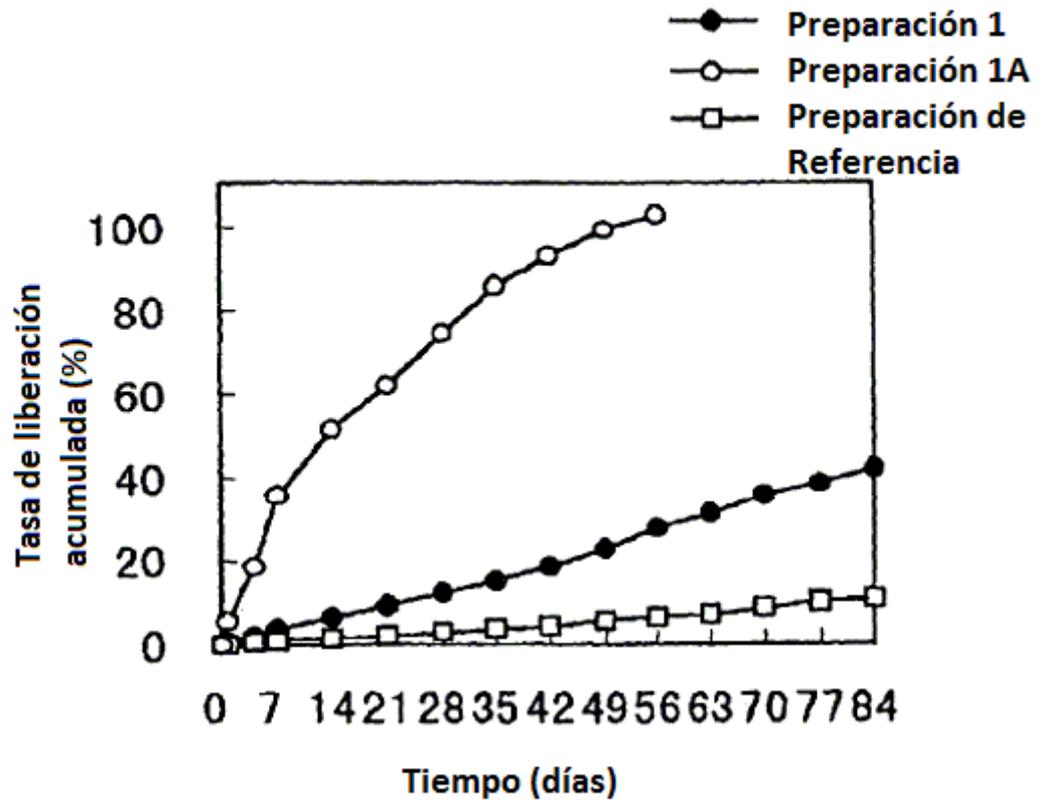


Fig. 4

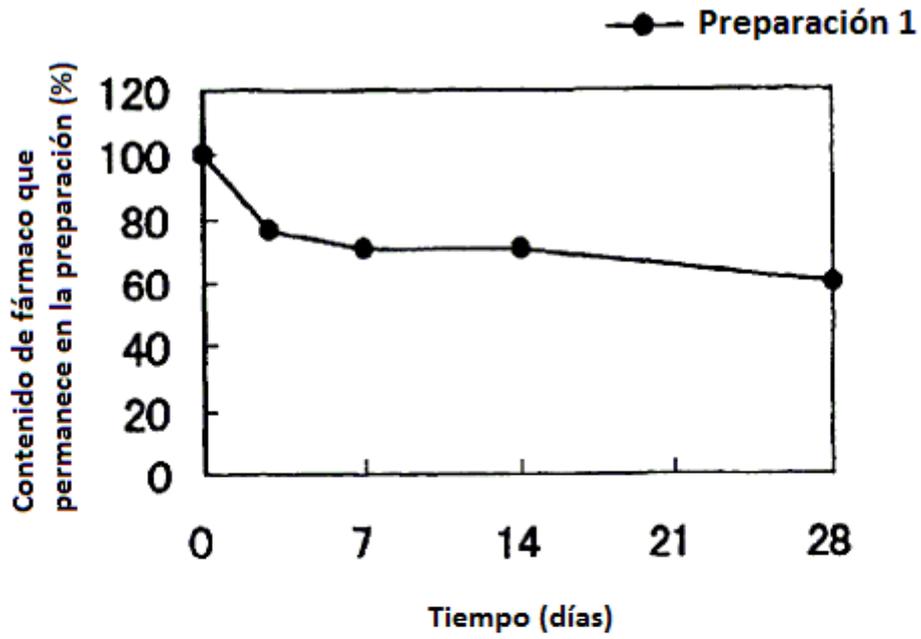


Fig. 5

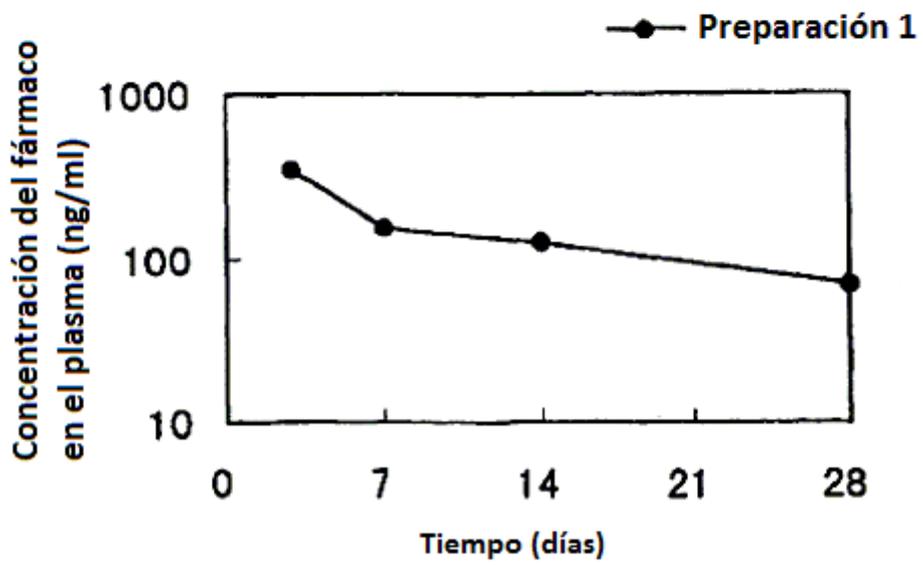


Fig. 6

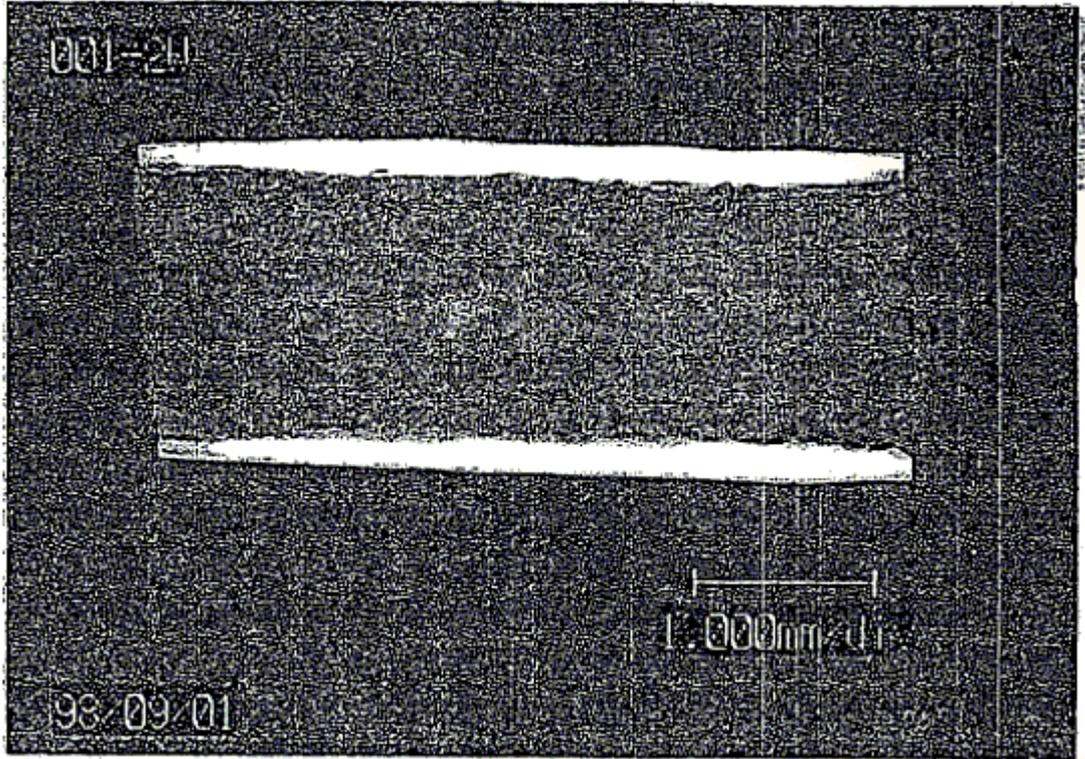


Fig. 7

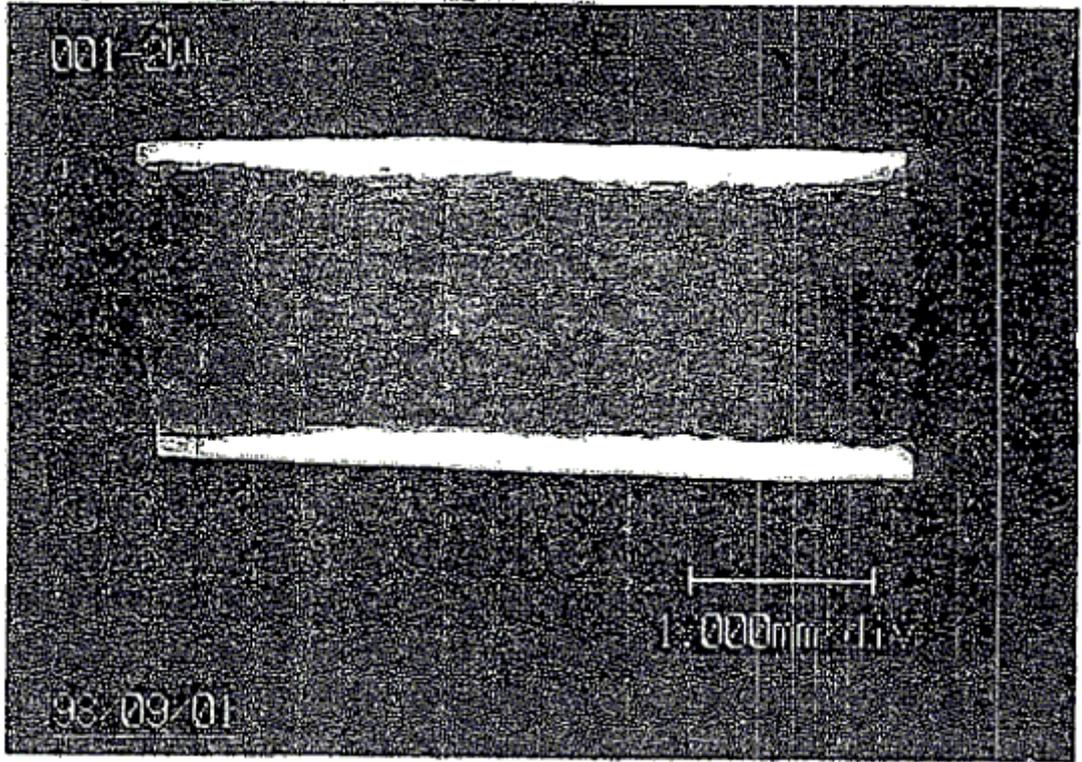


Fig. 8

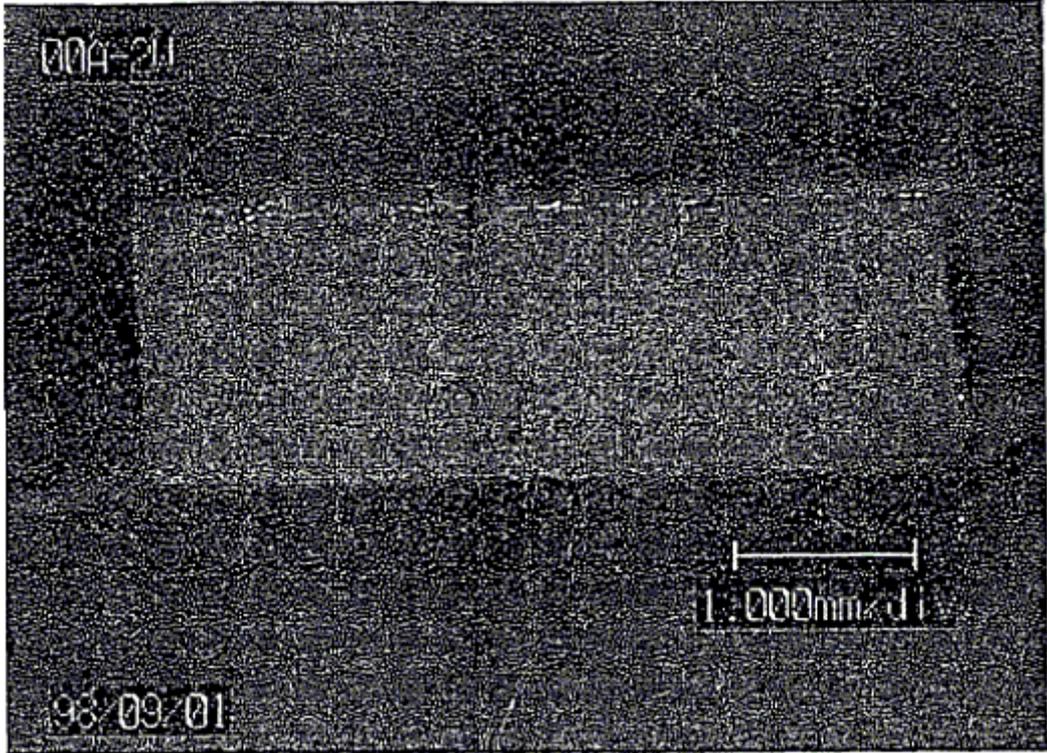


Fig. 9

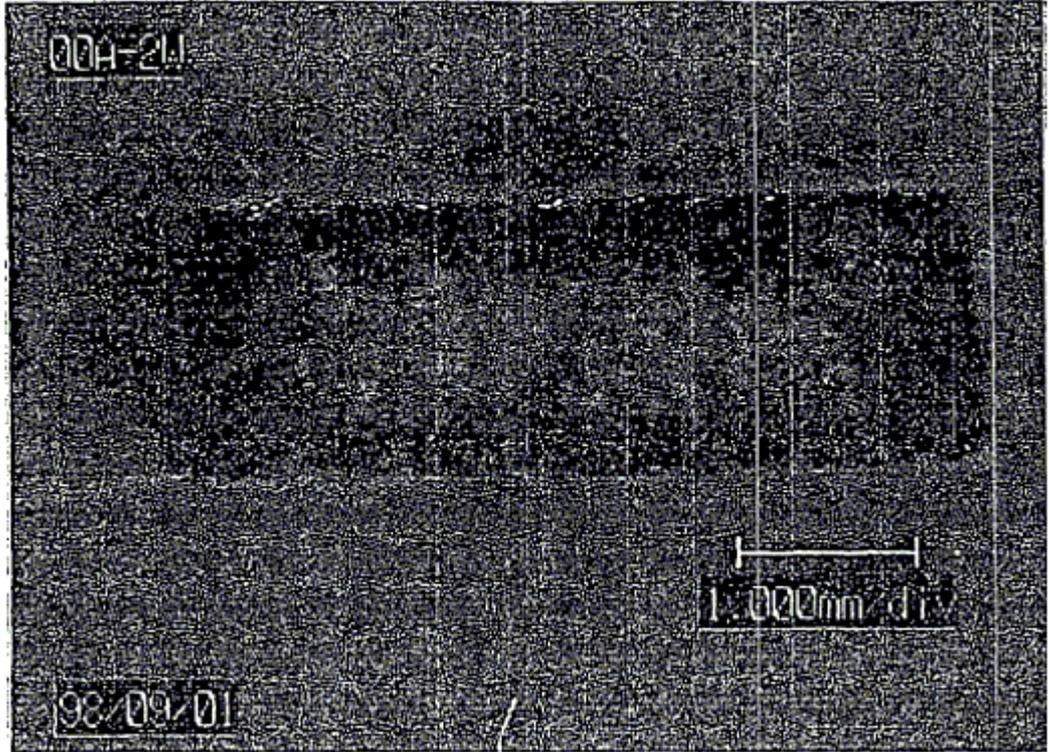


Fig. 10

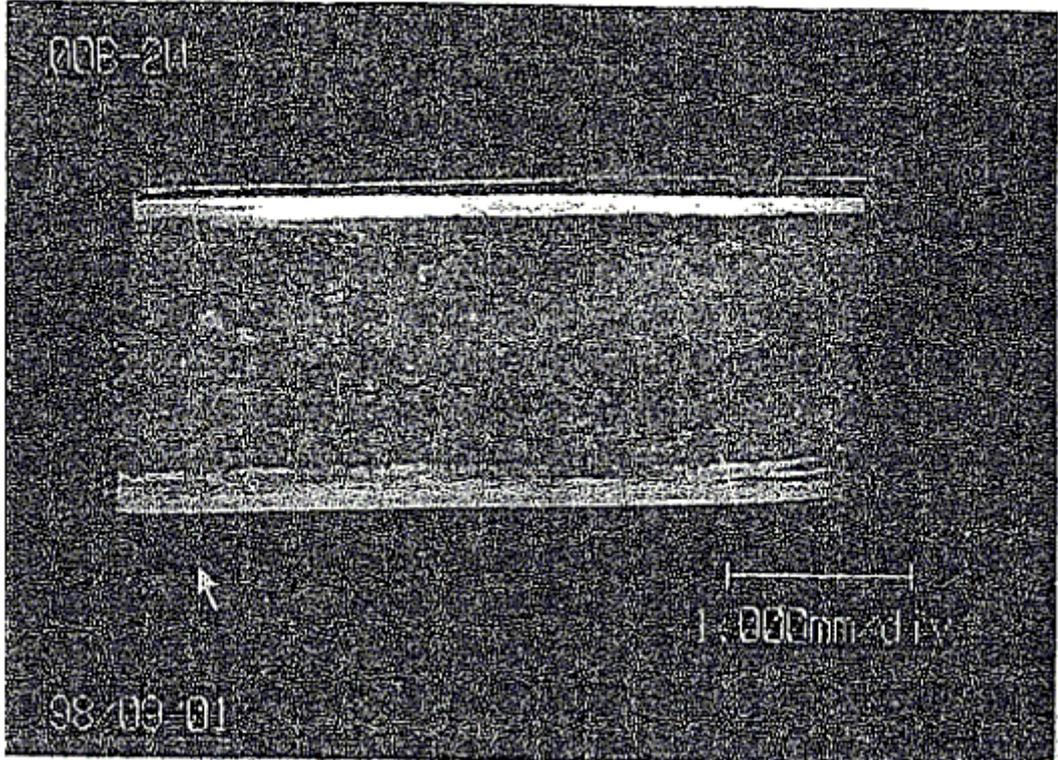


Fig. 11

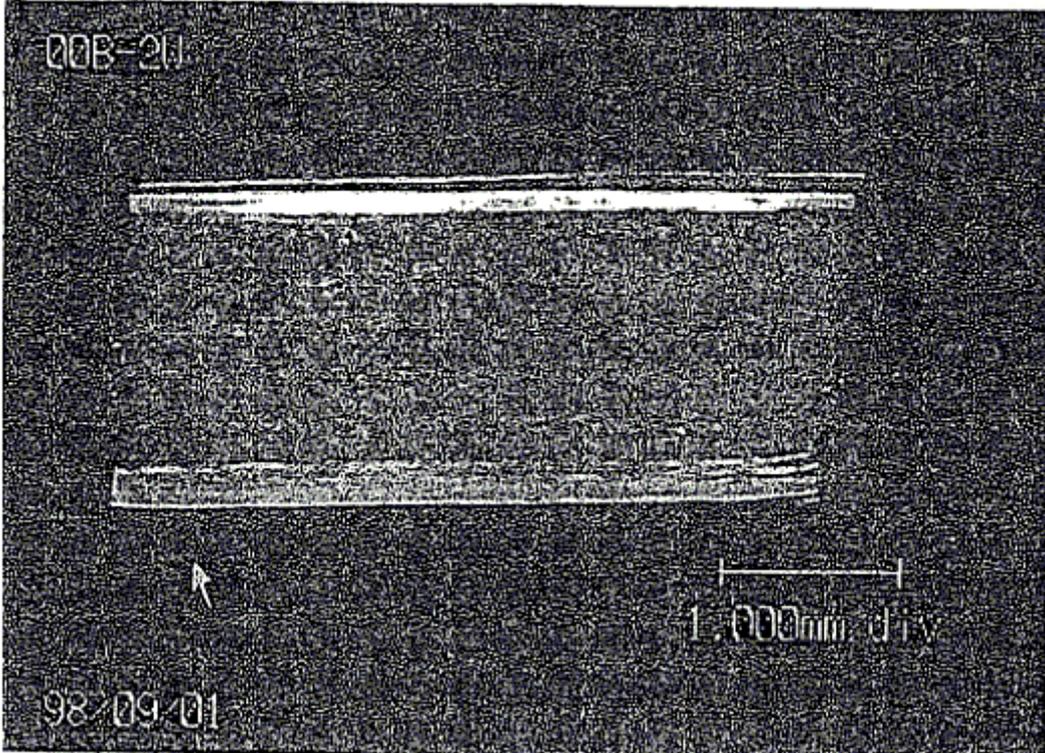


Fig. 12

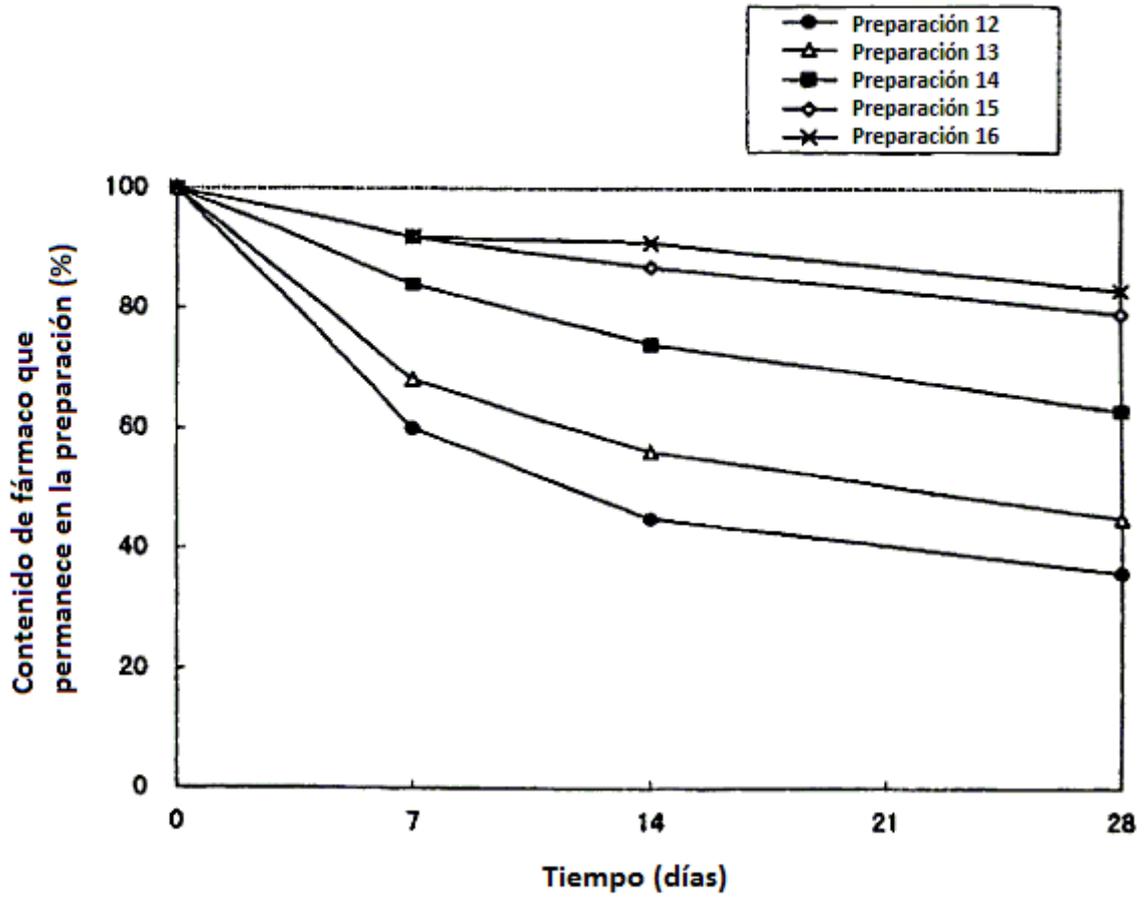


Fig. 13

