



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 365 502**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01966803 .7**

(96) Fecha de presentación : **03.09.2001**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1317304**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2003**

(54) Título: **Preparación farmacéutica de liberación prolongada y método para administrarla.**

(30) Prioridad: **01.09.2000 AU PP9851**
01.09.2000 AU PP9852

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.10.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.10.2011

(73) Titular/es: **PALMAYA Pty. Ltd.**
102 Lawler Street
Subiaco, Western Australia 6008, AU

(72) Inventor/es: **O'Neil, Alexander, George, B y**
Liu, Yandi

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 365 502 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 farmacéutica de liberación prolongada y método para administrarla

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica capaz de liberar un agente o agentes activos a una velocidad terapéutica adecuada durante un periodo de tiempo sin una liberación brusca inicial de un agente activo cuando se administra. En particular, la invención da a conocer un implante mejorado para la administración prolongada de un compuesto biológicamente activo adecuado para la implantación subcutánea. La invención también se refiere a los métodos para fabricar, utilizar y administrar la preparación y el implante de la invención, así como a un método para tratar un paciente mediante la preparación.

10 ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

Los beneficios de las preparaciones farmacéuticas de liberación prolongada se conocen bien en la técnica. Muchos agentes terapéuticos tienen una semivida corta y/o se eliminan (metabolizan) rápidamente del cuerpo de los mamíferos, por lo que se requiere la administración frecuente o repetida del agente terapéutico para provocar un efecto terapéutico en un paciente.

15 Se conocen en la técnica una gran variedad de preparaciones farmacéuticas de liberación prolongada. Algunas preparaciones farmacéuticas de liberación prolongada son de tipo «matriz» y comprenden un compuesto activo distribuido por una matriz de un material portador. El material portador puede ser poroso o no poroso, sólido o semisólido, y permeable o impermeable, al compuesto activo. Los dispositivos de matriz pueden ser biodegradables, a saber, se pueden ir perdiendo lentamente después de la administración. Alternativamente, los dispositivos de
20 matriz pueden ser indegradables y basarse en la difusión del compuesto activo a través de las paredes o de los poros de la matriz. Los dispositivos de matriz se pueden preparar con facilidad, pero no son idóneos para todos los compuestos. Además, es difícil preparar dispositivos de matriz que liberen el compuesto activo a una velocidad constante (a saber, cinética de orden cero). Por lo general, la velocidad de liberación está típicamente en función de la concentración del compuesto activo en la matriz.

25 No obstante, hay muchos problemas con los implantes existentes cuando se utilizan para administrar agentes terapéuticos a los pacientes. Primero, liberan una dosis alta de agente activo durante los primeros días tras la implantación antes de alcanzar una velocidad constante con la que se liberará durante la mayor parte de vida útil del implante. Esto se debe a una tasa de absorción inicialmente alta ocasionada por la descomposición de la superficie del implante.

30 Segundo, la irritación de los tejidos que rodean el sitio de implante se produce debido a la elevada velocidad inicial de absorción del agente activo. Esto da lugar a una coloración rojiza e irritación de la piel que está más próxima al implante.

Tercero, está el problema de que es difícil de conseguir una velocidad constante de liberación del agente activo durante un periodo de tiempo largo. Por lo general, la velocidad de liberación está típicamente en función de la
35 concentración del agente activo.

Un último problema es que los implantes existentes tiene una semivida relativamente corta.

La patente de los Estados Unidos US-A 5817343 describe partículas de matriz de polímero con fármacos que comprenden un polímero que forma una matriz y un fármaco distribuido por ella. Se sigue produciendo la liberación brusca inicial del agente activo y la mayoría del fármaco se libera durante los primeros seis días.

40 La patente GB-A-2103927 describe un implante de liberación prolongada formado por dos componentes 1) un agente activo microencapsulado; y 2) una mezcla de material biodegradable y agente activo. A continuación, esta mezcla se comprime en un gránulo que se puede introducir como un agente subdérmico. Se sigue produciendo la liberación brusca inicial del agente activo.

45 Soriano et al. («Formulation of calcium phosphates/poly (d,l-lactide) blends containing gentamicin for bone implantation» *Journal of Controlled Release*, Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, NL, vol. 68, n.º 1, julio 2000 (2000-07) páginas 121-134) describe la preparación de un implante recubierto para el agente de liberación prolongada. El implante comprende una gran cantidad de fosfato (aproximadamente un 87%) junto con un polímero biodegradable y un agente activo. La velocidad de liberación depende de la presencia de fosfato.

50 Schwoppe A D et al. («Lactic/glycolic acid polymers as narcotic antagonist delivery systems» *Life Sciences* 1975, vol. 17, n.º 12, 1975, páginas 1877-1885) describe la preparación de un implante para la liberación prolongada de un agente activo. Aunque el implante está recubierto para reducir la liberación del agente activo, el implante no previene

sustancialmente la liberación brusca inicial del agente activo.

Por lo tanto, existe la necesidad de un implante mejorado, que libere el agente activo a una velocidad terapéutica sin un aumento inicial de la concentración del agente activo durante un periodo de tiempo prolongado.

- 5 A lo largo de la especificación, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra «comprender» o variaciones tales como «comprende» o «que comprende» se entenderá que implica la inclusión de un integrante o grupo de integrantes mencionado, pero no la exclusión de ningún otro integrante o grupo de integrantes.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

- 10 De acuerdo con la presente invención, se da a conocer un implante farmacéutico adaptado para la liberación prolongada de uno o varios agentes activos durante un periodo de tiempo prolongado de al menos 3 meses a una velocidad terapéutica sin una liberación brusca inicial del agente o agentes cuando se administra, en donde el implante comprende:

- (i) una porción externa preparada de una o más capas de un polímero biodegradable, que permanece intacto durante un cierto tiempo
- 15 (ii) más de 3 meses de duración cuando se coloca *in situ* en un paciente al mismo tiempo que permite que el agente activo salga del implante por difusión durante este tiempo y,
- (iii) una porción interna que consiste en numerosas microcápsulas que consisten en un polímero biodegradable y al menos un agente activo, en la que las microcápsulas se comprimen dentro de la forma de un comprimido a presión para suprimir la velocidad de liberación del agente activo desde las microcápsulas,

- 20 en el que el agente activo se selecciona entre uno de los siguientes: hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de sodio, hidrocloruro de clorpromazina, clozapina, mesoridazina, metiapina, reserpina, tioridazina; clordiazepóxido, diazepam, meprobamato, temazepam, codeína, fenobarbital, pentobarbital de sodio, secobarbital de sodio, testosterona y propionato de testosterona, aminoácidos esenciales; 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas, pirimetamina, mazindol, fentermina, L-dopa; atropina, bromuro de metescopolamina, dextrometorfano, nescapina, alcaloides de Rauwolfia, nitroglicerina, nitratos orgánicos, pentaeritritotetranitrato, cloruro de potasio; ergotamina con y sin cafeína, alcaloides del cornezuelo hidrogenados, metanosulfato de dihidroergocristina, metanosulfonato de dihidroergocornina, metanosulfato de dihidroergokriptina y combinaciones de los mismos; sulfato de atropina, belladona, hidrobromuro de hioscina, codeína, dihidrocodienona, hidromorfina, petidina, morfina, naltrexona y salicilatos de naloxona, ácido acetilsalicílico, paracetamol, d-propoxifeno, cefalosporinas, cloranfenicol, gentamicina, kanamicina A, kanamicina B, las penicilinas, ampicilina, estreptomicina
- 30 A, antimicina A, clororopanteriol, metromidazol, penicilina G, oxitetraciclina, las tetraciclinas, mefenitoína, fenobarbital, trimetadiona, tietilperazina; clorofinazina, dimenhidrinato, difenhidramina, perfenazina, tripelenamina, agentes hormonales, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, agentes no hormonales, alopurinol, ácido acetilsalicílico, indometacina, fenilbutazona, prostaglandinas; tiotepa, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, clormetina, metotrexato, microorganismos como *Neisseria gonorrhea*, *Mycobacterium tuberculosis*, virus del herpes
- 35 (humano, tipos 1 y 2), *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Haemophilus vaginalis*, *Streptococcus ecoli* del grupo B, *Microplasma hominis*, *Haemophilus ducreyi*, *Calymmatobacterium granulomatis* (causante del granuloma inguinal), *Lymphopatia venereum*, *Treponema pallidum*, *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Brucella canis*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter fetus intestinalis*, *Leptospira pomona*, *Listeria monocytogenes*, *Brucella ovis*, virus del herpes equino 1, virus de la arteritis equina, virus IBR-IBP, virus de
- 40 BVD-MB, *Chlamydia psittaci*, *Trichomonas fetus*, *Toxoplasma gondii*, *Escherichia coli*, *Actinobacillus equuli*, *Salmonella abortus ovis*, *Salmonella abortus equi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium equi*, *Corynebacterium pyogenes*, *Actinobacillus seminis*, *Mycoplasma bovigenitalium*, *Aspergillus fumigatus*, *Absidia ramosa*, *Trypanosoma equiperdum*, *Babesia caballi*, *Clostridium tetani* y similares; anticuerpos que neutralizan los microorganismos anteriores; y ribonucleasa, neuramidinasa, tripsina, glucógeno fosforilasa, lactato deshidrogenasa
- 45 de esperma, hialuronidasa de esperma, adenosinatrifosfatasa, fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina esterasa, aminopeptidasa, tripsina, quimotripsina, amilasa, muramidasa, proteinasa acrosómica, diesterasa, ácido glutámico deshidrogenasa, ácido succínico deshidrogenasa, -glucofosfatasa, lipasa, ATP-asa α -peptato γ -glutamilotranspeptidasa, estero-3- β -ol-deshidrogenasa y DPN-di-aprorasa, testosterona, progesterona, dietilestilbestrol, 17- β -estradiol, estrona, etinil-estradiol, mestranol, noretindrona, norgestril, diacetato de etinodiol,
- 50 linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, dimetisterona, acetato de meggestrol, acetato de clormadinona, norgestimato, noretisterona, etisterona, melengestrol, noretinodrel; nonilfenoxipolioxietilenglicol, cloruro de benzetonio, clorindanol y naltrexona.

- La velocidad a la que un agente activo se administra a un paciente puede oscilar según en efecto terapéutico deseado. De acuerdo con la invención, la concentración farmacéutica de un agente activo en el paciente aumenta
- 55 hasta la concentración terapéutica deseada, donde permanecerá aproximadamente durante la vida de la

preparación farmacéutica.

En este punto, las preparaciones de la presente invención no muestran ningún efecto de aumento brusco significativo del fármaco cuando se administra inicialmente al paciente. Un efecto de aumento brusco se ejemplifica habitualmente mediante un aumento significativo de la velocidad de liberación de la sustancia farmacéutica cuando se administra al paciente seguida de una disminución progresiva de la velocidad de liberación de la sustancia farmacéutica.

La concentración terapéutica del fármaco que se alcanza en el suero del paciente debe ser suficiente para el tratamiento de un paciente durante un periodo de tiempo prolongado y no debe ocasionar ningún efecto patológico al paciente. Preferentemente, la velocidad de liberación es o bien relativamente constante o bien disminuye lentamente durante la vida útil *in situ* del comprimido o bien se reduce a medida que la preparación se degrada gradualmente *in situ*. Lo más preferentemente, la velocidad de liberación de la preparación disminuye a una velocidad proporcional al tiempo que dura la permanencia de la preparación en el paciente. Sin embargo, se debe preparar la preparación para asegurarse de que la velocidad de liberación del agente activo es tal que se observa un efecto terapéutico en el paciente que se extiende durante la vida esperada *in situ* de la preparación.

En el procedimiento de preparar una preparación farmacéutica de acuerdo con la invención se debe prestar una atención particular a la presión utilizada para preparar el comprimido interno. La cantidad de presión aplicada en el procedimiento de compresión es proporcional a la vida útil del implante y es inversamente proporcional a la velocidad de liberación. Para producir una preparación farmacéutica de liberación prolongada, es deseable utilizar una presión elevada cuando se forma un comprimido a partir de la mezcla de microcápsulas de agente activo y polímero. Se utilizan altas presiones para soldar entre sí las microcápsulas cuando se forma el implante y, de esa manera, se aumenta la resistencia de la matriz del comprimido y, por lo tanto, se aumenta la durabilidad del implante. La compactación de la mezcla dentro de los granulados puede ser por medios de compactación secos convencionales, por ejemplo, prensado, enrollamiento, extrusión por doble compresión, etc. Preferentemente, se debe utilizar una presión suficientemente alta de tal forma que se requiera una fuerza de al menos 5 kg para fracturar la superficie del comprimido implantado. Aún más preferentes son las presiones que requerirán 6, 7, 8, 9 y 10 kg para fracturar la superficie de un comprimido implantado. Otro ejemplo de una presión preferente es la lectura de presión de al menos 50 en una máquina de troquelado de comprimidos Manesty, modelo F3.

El tamaño de las microcápsulas utilizado en el gránulo también altera la vida útil del implante en un paciente. Cuanto mayores son las microcápsulas, más se reduce la absorción del agente activo. Preferentemente, el tamaño de las microcápsulas es de más de 12 μm . En una realización preferente, donde el agente activo es naltrexona, el tamaño de las microcápsulas está preferentemente entre 30 y 100 μm .

El diámetro de la preparación farmacéutica puede oscilar de 3 mm a 12 mm. Preferentemente, el diámetro es de 5 mm a 8 mm. Más preferentemente, es un diámetro de 8 mm. La altura de la preparación farmacéutica puede oscilar de 3 mm a 15 mm. Preferentemente, la altura es de 5 mm.

Al encapsular un agente activo con uno o más recubrimientos de un polímero biodegradable para formar microcápsulas y al comprimir las cápsulas en un comprimido, la velocidad de absorción del ingrediente activo se reduce rápidamente, y así aumenta el periodo de tiempo en el que el agente activo puede actuar en el cuerpo. En particular, los inventores han encontrado que una preparación farmacéutica que posee las características anteriores tiene el efecto de:

- a) suprimir el aumento inicial de la concentración del ingrediente activo cuando se implanta por primera vez la composición farmacéutica;
- b) producir una velocidad de liberación relativamente constante durante la vida útil del implante;
- c) eliminar la irritación del área de tejido que lo rodea ocasionada por el aumento inicial de la concentración del ingrediente activo cuando se implanta por primera vez la composición farmacéutica; y
- d) aumentar la duración de la acción del implante.

Para garantizar que la descripción que sigue es clara, se proporcionan las definiciones que siguen.

La terminología «agente activo» se refiere a un compuesto útil para efectuar un cambio beneficioso en el sujeto al cual se administra. «Agentes activos» dentro del alcance de esta definición incluye los agentes definidos en la reivindicación 1.

En una realización preferente, el agente activo es naltrexona.

La terminología «cantidad eficaz» tal y como se aplica a «uno o más agentes activos» se refiere a la cantidad que es

suficiente para efectuar el cambio deseado en el sujeto. Se encuentra dentro del conocimiento y la experiencia del experto en la técnica el determinar la cantidad eficaz de un ingrediente activo.

Por «microcápsulas» se hace referencia a las partículas que contienen un agente activo distribuido o disuelto en un polímero biocompatible y biodegradable que sirve de matriz para la partícula.

- 5 Por «biodegradable» se hace referencia a un material que debe degradarse mediante procedimientos corporales en productos fácilmente desechables por el cuerpo, y no debe acumularse en el cuerpo. Los productos de la biodegradación también deben ser biocompatibles con el cuerpo.

Por «biocompatible» se hace referencia a no tóxico para el cuerpo humano, a que es farmacéuticamente aceptable, a que no es carcinógeno y a que no induce significativamente la inflamación de los tejidos corporales.

- 10 La terminología «tratamiento» tal y como se utiliza en la presente memoria cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un animal (incluido un humano) e incluye: 1) evitar que se produzca la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad, esto es, detener su desarrollo; 3) aliviar la enfermedad, esto es, ocasionar la regresión de la enfermedad; o 4) modificar la actividad biológica normal tal como en el caso de favorecer el engorde o la anticoncepción.

- 15 Aunque las preparaciones farmacéuticas preparadas en la presente memoria se pueden administrar en cualquier forma farmacéutica, preferentemente se administran como implantes adaptados para la liberación del fármaco por debajo del tejido subcutáneo.

- La terminología «implante» o «implantes» se refiere a cualquier objeto que quizá haya que administrar a un paciente para conseguir un efecto farmacéutico, incluida la preparación farmacéutica de la presente invención. Para los propósitos de esta especificación, la terminología «implante» o «implantes» se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un agente activo. En una realización preferente, el implante comprende al menos naltrexona o una sustancia similar a ella a modo de agente activo.

La preparación de la invención se puede administrar a cualquier mamífero. Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

- 25 La cantidad eficaz de agente activo la puede determinar un experto en la técnica. Cuando el agente activo es naltrexona, la cantidad eficaz de naltrexona es aproximadamente de 1 g a unos 20 g. Preferentemente, la cantidad eficaz es de unos 3 g a unos 15 g. Aún más preferente es un intervalo de dosis de unos 2,6 g a unos 7,2 g.

- Los implantes de la presente invención están adaptados para liberar el agente activo a una velocidad constante durante un periodo de tiempo prolongado. Cuando el agente activo es, por ejemplo, naltrexona, la velocidad de liberación es preferentemente de unos 0,1 mg al día a 30 mg al día. Más preferentemente, la velocidad de liberación es de 0,5 mg al día a 30 mg al día, siendo incluso más deseable una velocidad de liberación de entre 1 mg al día a 5 mg al día. Aún más deseables son las velocidades de liberación entre 3 mg al día a 10 mg al día. Las velocidades de liberación más deseables son de 3,6 mg al día a 14,4 mg al día.

- Otro modo de expresar la velocidad de liberación es multiplicando el porcentaje del agente activo que se libera al día por la cantidad del agente activo que permanece en el implante. El porcentaje del agente activo liberado al día puede oscilar del 1% al día al 10% al día. Preferentemente, el porcentaje al día es del 0,2% al día, del 0,4% al día o del 0,8% al día.

- Preferentemente, la duración del tiempo en el cual los implantes pueden liberar el agente activo es de más de 40 días. Más preferente es una duración de la liberación superior a 45 días. Más preferente es una duración de la liberación superior a 50 días. Más preferente es una duración de la liberación superior a 3 meses. Aún más preferente es la duración de la liberación superior a 6 meses. Incluso más preferente es la duración de la liberación superior a 1 año. Aún más deseable es la duración de la liberación superior a 2 años. Una realización preferente es una composición farmacéutica que comprende naltrexona que tiene una vida útil de más de 40 días, más preferentemente de más de 45 días, más preferentemente de más de 50 días, más preferentemente de más de 3 meses, más preferentemente por encima de 6 meses y aún más preferentemente de más de 1 año e incluso más deseablemente de más de 2 años. Aún más deseable es una vida útil de al menos 3 años.

- Un factor que contribuye a la capacidad de conseguir los tiempos de duración descritos en el párrafo anterior es que el polímero biodegradable se ablande durante un tiempo, lo que da lugar a un aumento de la velocidad de liberación del agente activo. La velocidad de liberación aumenta hasta una velocidad que es aproximadamente la misma que cuando se administró por primera vez el implante. Tal aumento de la velocidad de liberación aumenta la vida útil del implante, siempre y cuando la velocidad de degradación del polímero biodegradable sea similar a la velocidad de liberación del agente activo.

El material de la matriz polimérica de las microcápsulas de la presente invención es un material polimérico biodegradable y biocompatible. Preferentemente, el polímero biodegradable utilizado para preparar la preparación farmacéutica es de larga duración. El material de la matriz debería ser biodegradable en el sentido de que el material polimérico se debe degradar mediante procedimientos corporales en productos fácilmente desechables por el cuerpo y no se debe acumular en el cuerpo. Preferentemente, la duración de tiempo en la que el polímero biodegradable permanece intacto es de más de 40 días, más preferentemente el polímero biodegradable permanece intacto durante un periodo de tiempo de más de 45 días. Más preferentemente, el polímero biodegradable permanece intacto durante un periodo de tiempo de más de 50 días. Más preferentemente, el polímero biodegradable permanece intacto durante un periodo de tiempo de más de 3 meses, aún más preferentemente de más de 6 meses y aún más preferentemente de más de 1 año. Sin embargo, el recubrimiento debe permitir que el agente activo salga del implante por difusión hacia el torrente circulatorio circundante y su grosor se puede alterar para controlar esta función. Por lo tanto, cuando el recubrimiento está presente, el implante aún es capaz de liberar el agente activo. Ejemplos adecuados de materiales poliméricos para la matriz incluyen poli(ácido glucólico), poli-ácido D-L-láctico, poli-ácido L-láctico, copolímeros de lo anterior, poli(ácidos carboxílicos alifáticos), copolioxalatos, policaprolactona, polidioxonona, poli(orto carbonatos), poli(acetales), poli(caprolactona y ácido láctico), poliortoésteres, poli(ácido glucólico y caprolactona), polianhídridos y polímeros naturales que incluyen albúmina, caseína y ceras, tales como mono- y diestearato de glicerol, y similares. El Purasorb-Poli DL-láctido con una viscosidad inherente en el intervalo de 0,1 dl/g a 1,8 dl/g es preferente. El polímero más preferente para uso en la práctica de esta invención es Purasorb-Poli DL-láctido con una masa molecular de 24 800 Da y una viscosidad inherente de 0,50 dl/g. Un ejemplo de otro polímero biodegradable es el copolímero de Poli DL-Láctido y glucólido con una viscosidad inherente de 0,90 dl/g.

Los inventores también han encontrado que recubrir los comprimidos por compresión formados por numerosas microcápsulas con una o más capas de un polímero biodegradable reduce la velocidad de absorción del ingrediente activo. Otro efecto de utilizar un recubrimiento alrededor de los comprimidos es el de reducir el riesgo de irritación del tejido ocasionada por el contacto directo del agente activo con el tejido circundante. Preferentemente, un comprimido está recubierto con al menos una capa de polímero biodegradable. Es más preferente si un comprimido está recubierto con al menos 2 capas de polímero biodegradable. Es incluso más preferente si un comprimido está recubierto con al menos 3 capas de polímero biodegradable.

Se pueden recubrir numerosos comprimidos con un polímero biodegradable para reducir además la velocidad de absorción del agente activo. Por lo tanto, se pueden conformar dos o más comprimidos en un gránulo al recubrir los comprimidos con un polímero biodegradable. La velocidad de absorción de tal gránulo es inferior a la de un implante de tamaño equivalente hecho de un comprimido. Esto se puede deber al número de recubrimientos de polímero biodegradable y a la reducción del área superficial expuesta del agente activo. Preferentemente, hay 1 recubrimiento de polímero biodegradable. Más preferentemente, hay dos recubrimientos de polímero biodegradable. Aún más preferentemente, hay tres recubrimientos de polímero biodegradable. Cuando una serie de comprimidos se conforman juntos como un único implante, los diferentes comprimidos pueden tener diferentes velocidades de liberación. Por ejemplo, se pueden conformar juntos comprimidos al 0,4% y al 0,2% en un solo implante.

Los gránulos descritos más arriba pueden contener uno o más comprimidos que comprenden diferentes agentes activos, y cada agente activo tiene una velocidad de liberación diferente. Por ejemplo, un comprimido puede comprender estrógeno, un segundo comprimido puede comprender progesterona y un tercer comprimido puede comprender testosterona.

El grosor del recubrimiento del polímero biodegradable que rodea el comprimido puede afectar a la velocidad de absorción del ingrediente activo. Cuanto mayor sea el grosor del recubrimiento, mayor será la reducción de la velocidad de absorción del agente activo. Preferentemente, el grosor del recubrimiento es de 0,001 mm a 1 mm. Más preferentemente, el grosor es de 0,01 mm a 0,1 mm. Aún más preferentemente, el grosor es de 0,1 mm a 1 mm. Un ejemplo de un grosor de recubrimiento adecuado es 0,6 mm.

El producto de microcápsulas utilizado en la presente invención se puede preparar mediante cualquier método capaz de producir microcápsulas en un intervalo de tamaños aceptable para uso en los comprimidos por compresión. En estos métodos, el material a encapsular (a saber, los agentes activos) por lo general está disuelto, disperso o emulsionado, utilizando técnicas de mezclado conocidas, en un solvente que contiene el material formador de las paredes. Entonces se retira el solvente de las microcápsulas y, a partir de este momento, se obtiene el producto de microcápsulas. Un ejemplo de un procedimiento de microencapsulación convencional se describe en la patente de los Estados Unidos n.º 3 737 337 en la que se prepara una solución de un material polimérico formador de paredes o cubiertas en un solvente. El solvente es sólo parcialmente miscible en agua. Se disuelve o dispersa un material sólido o central en la solución que contiene el polímero y, a partir de este momento, se dispersa la solución que contiene el material central en un líquido acuoso que es inmiscible en el solvente orgánico para retirar el solvente de las microcápsulas. Otro ejemplo de un procedimiento en el cual el solvente se retira de las microcápsulas que contienen una sustancia se describe en la patente de los Estados Unidos n.º 3 523 906. En este procedimiento, un

material a encapsular se emulsiona en una solución de un material polimérico en un solvente que es inmiscible en agua y luego se emulsiona la emulsión en una solución acuosa que contiene un coloide hidrófilo. La retirada del solvente de las microcápsulas se realiza después mediante evaporación y se obtiene el producto.

- 5 Las microcápsulas se pueden mezclar por el tamaño o por el tipo para acabar posibilitando la administración del agente activo al paciente de una manera multifásica y/o de una manera que suministre diferentes fármacos al paciente en diferentes tiempos, o una mezcla de fármacos al mismo tiempo.

- 10 También se puede utilizar el excipiente farmacéutico en los implantes de la invención. El excipiente adecuado se conoce bien en la técnica e incluye almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio y leche desnatada en polvo.

Aunque se pueden incorporar excipientes farmacéuticos en la preparación farmacéutica de la invención, se debe observar que no es deseable incorporar cantidades significativas de desintegrantes que podrían tener el efecto de aumentar la velocidad de degradación del comprimido. Tales agentes no se incluyen preferentemente en la formulación del comprimido.

- 15 Las preparaciones farmacéuticas preparadas de acuerdo con la invención tendrán una aplicación amplia en el tratamiento de pacientes que necesitan un tratamiento a largo plazo con los agentes activos como el que se describe en la presente memoria. De acuerdo con una realización, la presente invención da a conocer un método de tratamiento de un paciente mediante la administración a dicho paciente de una preparación farmacéutica como la descrita en la presente memoria.
- 20 En esta memoria se describe un método para tratar a un paciente que comprende las etapas de: (1) administrar el implante o implantes de la invención que comprenden unos 3,6 g de naltrexona de los que se libera el 0,4% de la masa de naltrexona al día; (2) después de unos 3 a 6 meses, repetir la etapa 1; y (3) después de unos 6 meses más, administrar el implante o implantes de la presente invención que comprenden unos 3,6 g a 7,2 g de naltrexona, de los que se libera el 0,2% de la masa de naltrexona al día.
- 25 Además, se describe un método para tratar a un paciente que comprende las etapas de: (1) administrar el implante o implantes de la presente invención que comprenden unos 1,8 g de naltrexona que se liberan al 0,2% al día y un segundo de 1,8 g de naltrexona que se liberan al 0,4% al día; (2) después de unos 90 días, administrar el implante o implantes de la presente invención que comprenden unos 3,6 g de naltrexona que se liberan al 0,2% al día; y (3) si es necesario, repetir la etapa (2) una vez transcurridos de 6 a 18 meses.
- 30 Además, se describe un método para tratar a un paciente que requiere una mayor velocidad de liberación al día que la dada a conocer en las realizaciones anteriores. Tales pacientes incluyen los que tienen una gran masa. Esta realización comprende las etapas de: (1) administrar el implante o implantes de la presente invención que comprenden unos 1,8 g a 3,6 g, en los que el porcentaje liberado al día es del 0,4% y del 0,2%, respectivamente; y (2) después de unos 12 meses, administrar el implante o implantes de la presente invención que comprenden 5,4 g de naltrexona que se liberan al 0,2% de la masa de naltrexona al día.
- 35

- Se debe apreciar que la preparación farmacéutica de esta invención se puede administrar a un paciente de cualquier manera adecuada mediante la cual se ha diseñado que el agente o agentes activos se puedan administrar. Más preferentemente, la preparación o preparaciones están diseñadas para la administración subcutánea, preferentemente en el tejido subcutáneo de la pared abdominal. Sin embargo, alternativamente, las preparaciones se pueden administrar por vía subcutánea a otras cavidades corporales, por ejemplo, por las vías vaginal, nasal y sublingual.
- 40

- Por consiguiente, un método para introducir una o más preparaciones farmacéuticas en un tejido de un mamífero comprende las etapas siguientes: a) realizar una sola incisión pequeña en el tejido con una aguja y un primer introductor; b) retirar la aguja del primer introductor, dejando el primer introductor en el tejido; c) agrandar la abertura de la incisión al introducir un dilatador y un segundo introductor de un diámetro más grande a través del calibre del primer introductor; d) retirar el dilatador del segundo introductor; y e) dispensar la preparación introduciéndola a través del segundo introductor en el tejido.
- 45

- Si fuera necesario, se puede conseguir un aumento adicional del tamaño de la abertura de la incisión inicial mediante la repetición del procedimiento de introducir dilatadores e introductores de un diámetro creciente a través del calibre de los introductores de un diámetro más pequeño, hasta que el diámetro de la abertura de la incisión es suficientemente grande para recibir la preparación.
- 50

El método que se acaba de mencionar se describirá ahora con más detalle, lo cual se debe entender como que es preferente para la aplicación del método. Antes de realizar la incisión con la aguja, se administra una dosis

adecuada de anestésico local en el sitio donde se realizará la incisión.

El diámetro de la aguja requerida para la incisión inicial es preferentemente de menos de 5 mm y deseablemente entre 1 y 3 mm. En un ejemplo de la invención, el diámetro es de 2 mm.

- Después de haber efectuado la incisión inicial, se introduce la aguja y el introductor en el tejido subcutáneo del paciente. En este sentido, es deseable que la aguja resida dentro del introductor y los dos se introduzcan en el paciente como una sola unidad. Para ayudar a penetrar la capa subcutánea del paciente, la aguja sobresale preferentemente del introductor de tal manera que penetra en la epidermis de un paciente antes de que el introductor penetre en la epidermis. De manera alternativa, la aguja y el introductor pueden estar formando una única unidad en la que la aguja o el cuerpo central se pueden retirar del introductor cuando se introduce en un paciente. Cuando la aguja y el introductor están conformados como una única unidad, el introductor está adaptado preferentemente para penetrar el tejido de un paciente.

- Después de introducir y colocar la aguja y el introductor, se retira la aguja del introductor, y se deja el introductor en una posición tal que penetra en el tejido subcutáneo. Para agrandar la abertura de la incisión, se introducen un dilatador y un introductor de diámetro más grande a través del calibre del introductor en el tejido subcutáneo, lo que raja la parte del introductor que queda dentro del tejido subcutáneo. El introductor rajado y el introductor y el dilatador de diámetro más grande permanecen en el tejido subcutáneo.

- Puede que se necesite un aumento adicional del tamaño de la abertura de la incisión, según el tamaño del implante o implantes que se vayan a administrar. La abertura de la incisión se dilata adicionalmente con la introducción de dilatadores e introductores de diámetro creciente en el calibre de un introductor de diámetro más pequeño, que permanece en el tejido subcutáneo.

Hay que seguir aumentando el tamaño hasta el momento en el que la abertura de la incisión sea de un tamaño suficiente para recibir el implante o implantes.

- Una vez que la abertura de la incisión es de un tamaño suficiente para recibir el implante o implantes, se retira el último dilatador, pero el introductor acompañante se deja en el sitio del tejido subcutáneo. Se empuja un introductor de diámetro más pequeño que contiene el implante o implantes a través del calibre del introductor, que se había dejado en el tejido subcutáneo. Entonces se utiliza el dilatador que acompaña al introductor que contiene el implante o implantes para empujar el implante o implantes a través del introductor hacia el tejido subcutáneo.

- De acuerdo con el método anterior, se está capacitado para administrar numerosos implantes asociados con cada dosis del agente activo a un abanico de áreas en el tejido subcutáneo de un paciente a lo largo de una vía de incisión. Aunque se puede administrar cualquier número de implantes mediante este método, se administran preferentemente al menos de 1 a 20 implantes en una sola vía, y más preferentemente de 2 a 15. Cuando se administran varios implantes, los implantes deben estar preferentemente espaciados. Por ejemplo, con una incisión se puede diseminar un gránulo de 1 g en el área de incisión y sus proximidades, se puede administrar otro gramo más adelante de la vía de incisión y así hasta que se haya administrado el número necesario de gramos del agente. Dado que la grasa subcutánea se comporta como un líquido, el implante o implantes no están limitados a permanecer a lo largo de la vía de incisión. Se pueden manipular el implante o implantes desde la superficie con el dedo para extenderlos por el entorno. Esto reduce el malestar que un único implante grande produciría al paciente. Además, se puede administrar una dosis de agente grande desde una única incisión.

- El método para la introducción que se acaba de describir tiene la capacidad de aliviar los problemas asociados con la administración de implantes medianos y grandes. Con esta metodología es posible administrar uno o más implantes por incisión, por lo tanto, se es capaz de administrar una gran dosis de agente activo en gránulos de tamaño más pequeño, por lo que el paciente no siente la molestia que produce la introducción de un gránulo grande. Cuando se administran al paciente más de un implante de acuerdo con el método anterior, los implantes se introducen preferentemente en el segundo introductor y se fuerzan a través de él con la ayuda del dilatador o un dispositivo similar que facilite la extrusión del implante desde el introductor. Cuando se administran varios implantes a un paciente, se puede retirar el introductor de la incisión inicial una vez que se hayan liberado los implantes o bien se pueden expulsar todos los implantes desde el introductor antes de extraerlo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- La figura 1 es un gráfico que muestra la velocidad de liberación de los implantes de la técnica anterior en comparación con la velocidad de liberación de los implantes de la presente invención.

La figura 2 es un gráfico que muestra la velocidad de liberación de las microcápsulas encapsuladas de naltrexona con Poli-DL-láctido in vitro.

La figura 3 es un gráfico que muestra los efectos de la presión y el recubrimiento de polímero sobre la velocidad de liberación.

La figura 4 es un implante de diseño personalizado para liberar determinados agentes a la velocidad adecuada.

La figura 5 es un gráfico que muestra la concentración de naltrexona en el plasma sanguíneo de ratas. Los resultados obtenidos indicaron la cantidad de agente liberada in vivo al día. Después de la implantación de los comprimidos y las microcápsulas, la concentración de naltrexona en el plasma aumentó hasta un máximo de 9,2 ng/ml y 14,2 ng/ml, respectivamente. Posiblemente, se produjo una liberación brusca inicial de naltrexona desde las microcápsulas entre el día 1 y el 7. La concentración de naltrexona en el plasma era relativamente constante, lo que sugirió una velocidad de liberación de la naltrexona relativamente constante desde los comprimidos. En cambio, las microcápsulas de naltrexona mostraron una liberación del fármaco rápida a las dos semanas de la administración. Esta diferencia de velocidad de liberación del fármaco se podría deber a una mayor área de superficie por unidad de volumen, y al diámetro más pequeño.

La figura 6 muestra la velocidad de liberación de los implantes de naltrexona en un baño María que se espera que liberen el 0,2% de la naltrexona al día. Este gráfico muestra que el 94% de la naltrexona se liberó en aproximadamente el día 410 y que la liberación diaria total es bastante constante.

La figura 7 muestra la velocidad de liberación de los implantes de naltrexona en un baño María que se espera que liberen el 0,2% de la naltrexona al día. Este gráfico muestra que el 53% de la naltrexona se había liberado en la marca del día 357, y que la velocidad de liberación total es bastante constante.

Las figuras 8 a 12 muestran la velocidad de liberación de los implantes de naltrexona en un baño María que se espera que liberen el 0,4% de la naltrexona al día. Los gráficos muestran que la velocidad de liberación es constante durante al menos los primeros 120 días y que en unos 120 días los implantes habían liberado aproximadamente del 35 al 40% de la naltrexona.

La figura 13 muestra la velocidad de liberación de los implantes de naltrexona en un baño María que se espera que liberen el 0,4% de la naltrexona al día. El gráfico muestra que el implante libera naltrexona transcurridos 200 días y que en aproximadamente 200 días había liberado sólo del 40 al 48% de la masa total del implante.

La figura 14 muestra la concentración de naltrexona libre en el suero sanguíneo de un paciente al que se le administraron dos implantes, cada uno con 1,8 g de naltrexona que se espera que liberen el 0,2% al día.

La figura 15 muestra la concentración libre en el suero sanguíneo de un paciente al que se le administraron dos implantes, cada uno con 1,8 g de naltrexona que se espera que liberen el 0,4% al día.

La figura 16 muestra la concentración libre en el suero sanguíneo de aproximadamente 11 pacientes a los que se les administraron 2 implantes, cada uno con 1,8 g de naltrexona que se liberaba al 0,4% al día.

La figura 17 muestra la concentración de naltrexona libre en la sangre de aproximadamente 5 pacientes, a los que se les administraron 2 implantes, cada uno con 1,8 g de naltrexona que se espera que liberen el 0,8 % al día. Este gráfico muestra que la velocidad a la que se libera la naltrexona sigue constante al cabo de 200 días.

Las figuras 18 y 18a muestran la inserción de una aguja y un introductor en el tejido subcutáneo.

La figura 18b muestra la retirada de la aguja del introductor.

Las figuras 18c a 18h muestran el aumento de tamaño de la abertura de la incisión con una serie de dilatadores e introductores.

La figura 19 muestra la administración de varios implantes mediante la introducción de al menos un dilatador en un introductor que contiene uno o más implantes.

La figura 20 muestra un introductor que contiene implantes.

MEJOR(ES) MODO(S) PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Otras características de la presente invención se describen con más detalle en los ejemplos siguientes. Se debe entender que el alcance de la presente invención no se ve limitado por las realizaciones específicas descritas en la presente memoria, cuyo propósito es únicamente el de servir de ejemplo.

Ejemplos

Ejemplo 1: naltrexona implantable

Anteriormente, los pacientes tenían que aguantar una dosis en embolada inicial cuando se introducía por primera vez un implante, conocido habitualmente como el «efecto de aumento busco» (véase la figura 1).

- 5 El trabajo clínico muestra que para que un implante de naltrexona sea eficaz, el implante debe administrar una dosis equivalente de 6 a 800 µg de naloxona/hora. Como se cree que la naltrexona es el doble de eficaz que la naloxona, y que dura 8 veces más en el cuerpo (a saber, $t_{1/2}$ naloxona = 1/2 hora; $t_{1/2}$ naltrexona = 4 horas), una dosis de más de 40 µg/h de naltrexona podría resultar eficaz, ya que 40 µg/h está cercano a ser 1 mg/día. Por lo tanto, un implante de naltrexona de 1 g que libere el 0,1% al día debería bloquear parcialmente los receptores durante 1 a 2 años.
- 10 Además, 7,2 g de naltrexona que se liberen al 0,2% al día deberían bloquear los receptores durante 2 años.

- La presente invención permite que la naltrexona se libere de un modo fiable durante periodos mayores de 6 semanas. La preparación farmacéutica descrita en la presente memoria consigue una liberación de 0,5 a 10 mg/día y una concentración en la sangre correspondiente de 0,5 a 3 ng/ml, y se espera que sea suficiente para bloquear de 15 a 300 mg de morfina administrados por vía intravenosa. Además, las preparaciones preparadas de acuerdo con la invención pueden mantener una concentración suficiente en la sangre durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 3 años.
- 15

- Para conseguir una velocidad de liberación fiable durante 3 meses, un implante de 1 g necesitaría liberar de 2 a 10 mg del fármaco al día (a saber, vida útil de 100 días = 3 meses). Se puede conseguir una velocidad de liberación fiable de 6 meses mediante un implante de 3,6 g que se libere a 14,4 mg/día, un implante de 2 g que se libere a 10 mg/día o un implante de 1 g que libere a 2 a 5 mg al día. Durante un periodo de 12 meses, un implante de 2 g que libera de 1 a 6 mg/día tendrá una vida útil de 300 a 1000 días, a saber, aproximadamente igual a 1 a 3 años o dos implantes de 3,6 g que liberan 14,4 mg/día administrados a los 0 y 6 meses. Se puede conseguir un periodo de 18 meses con un implante de 2 a 3 g que libera de 1 a 10 mg/día o dos implantes de 3,6 g administrados a los 0 y 6 meses que liberan 14,4 mg/día y un implante de 7,2 g administrado a los 12 meses. Un implante de 3 g que libera de 0,5 a 10 mg al día puede durar 2 años o más. Dos implantes de 3,6 g administrados a los 0 y 6 meses que liberan 14,4 mg/día y un implante de 7,2 g administrado a los 12 meses que libera 14,4 mg/día pueden durar 2 años o más.
- 20
- 25

Resultados experimentales han identificado que lo siguiente es pertinente para conseguir dichas velocidades de liberación:

1. Encapsular la naltrexona con un polímero de larga duración (Poli-DL-láctido) para formar microcápsulas de naltrexona y polímero produjo un perfil de velocidad de liberación con un pico de concentración inicial antes de estabilizarse y liberarse a una velocidad relativamente constante durante más de 2 meses (véase la figura 2). La proporción de naltrexona por Poli-DL-láctido utilizada fue de 1:1.
 2. Troquelar un comprimido a partir de las microcápsulas encapsuladas a una presión moderada y recubrir todo el implante con Poli-DL-láctido eliminó el pico de concentración inicial en la velocidad de liberación, y también aumentó la vida útil del implante (véase la figura 3).
 3. Recubrir el comprimido una segunda vez (a saber, aumentar el grosor del recubrimiento de Poli-DL-láctido Purasorb), grosor estimado de 0,5 mm, y aumentar la presión utilizada para troquelar el comprimido ayudó a mantener un perfil de velocidad de liberación lineal así como a aumentar más la vida útil del implante (véase la figura 3).
 4. Se llevaron a cabo experimentos sobre los efectos del área de superficie del implante con respecto al volumen del comprimido. Se demostró que al reducir la proporción del área de superficie por el volumen del comprimido se obtenía un aumento en la vida útil. Esto se ha confirmado mediante experimentos que demuestran que un implante con un diámetro de 5 mm liberaba naltrexona a una velocidad de 0,6% al día en comparación con un comprimido con un diámetro de 8 mm que liberó naltrexona a un ritmo del 0,25% al día.
 5. Se aplicó otro método para formar el implante para aumentar más la vida útil de un implante. Al troquelar 5 comprimidos de un diámetro de 5 mm y 1 mm de altura a partir de microcápsulas encapsuladas de naltrexona y recubrir individualmente estos implantes (a saber, crear una serie de «tortitas») con Purasorb Poli DL y luego mantener unidos estos comprimidos de 1 mm de alto y, además, recubrir el lote con Poli-DL-láctido para formar un implante, la vida útil del implante era mucho mayor que la de un implante de tamaño equivalente fabricado de un gránulo. Esto se puede deber a los recubrimientos y a la reducción del área de superficie, lo que retrasa la absorción a la cuarta parte (véanse la tabla 1 y la figura 3).
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50

Tabla 1: Influencia de distintos procedimientos de fabricación sobre la velocidad de liberación de la naltrexona (VALORES REALES):

Días	% liberado, presión media, recubrimiento polímero	% liberado, presión sin de media, 1 recubrimiento de polímero	% liberado, presión alta, 2 recubrimientos de polímero
0	0	0	0
1	26,01	2,69	0,64
2	34,36	4,22	1,43
4	42,52	7,73	*2,54
5	43,92	*9,13	3,1
6	44,75	*10,53	3,7
8	45,98	13,33	*4,73
9	*46,55	14,83	*5,24
10	47,12	*16,34	*5,75
11	47,79	*17,86	*6,27
15	*48,68	*23,92	8,32
17	*49,13	26,95	*9,33
20	49,8	*29,76	*10,84
25	52,32	34,43	*13,36
30	53,79	38,05	15,9
40	-	42,61	21,23

*: Valores interpolados

7. Para eliminar el solvente orgánico del comprimido que se utilizó para el recubrimiento del comprimido, el implante recubierto se conservó a una presión que era ligeramente más baja que la presión atmosférica y durante una noche en un cuarto caliente para evaporar el solvente del comprimido. El punto de evaporación del solvente era de 39 °C y el cuarto caliente se mantuvo a 50 °C, de tal forma que tales condiciones permitirían que cualquier solvente que permaneciese en el comprimido se evaporara durante una noche.
8. Utilizar un implante duradero único tiene la desventaja de que ocasiona un dolor molesto al paciente o que posiblemente se rompa el implante si el paciente se inclina o mueve el tejido alrededor del sitio del implante. Por lo tanto, el método que utiliza una serie de gránulos para conseguir la masa requerida del implante se desarrolló de modo que el implante pudiera acomodarse a cualquier movimiento del sitio del tejido circundante sin ocasionar ninguna molestia al paciente ni la rotura del implante. Esto también permite inyecciones de casetes de esferas o comprimidos en un área de tejido subcutáneo.
- 15 La utilización de la técnica descrita con los implantes se comprobó mediante experimentos en el laboratorio al baño María y experimentos de concentraciones en el suero de la sangre humana. Los experimentos en baño María en el

laboratorio demostraron que los implantes fabricados a partir de las técnicas anteriores liberaban el 0,2% al día y el 0,4% al día en una solución tamponada. Esto predice una vida útil del orden de 1 a 2 años. Los experimentos de concentraciones en el suero de la sangre humana demostraron que los implantes fabricados con las técnicas anteriores liberaban el 0,2%, el 0,4% y el 0,8% al día. Esto predice una vida útil del orden de 1 a 2 años.

5 Ejemplo 2

El ejemplo siguiente demuestra cómo se puede utilizar la invención para desarrollar un implante personalizado, que puede liberar cada fármaco a una velocidad distinta de acuerdo con el diseño.

La hormonoterapia sustitutiva se puede administrar actualmente por medio de apósitos transdérmicos, comprimidos orales o implantes de liberación prolongada. Las hormonas típicas utilizadas son estrógeno, progesterona y testosterona. La técnica anterior consiste en implantes individuales de dichas hormonas, que duran típicamente periodos de 1 a 4 meses.

Los apósitos transdérmicos tales como Estraderm típicamente tienen que reemplazarse cada 4 días. Esta vida útil es relativamente corta cuando se compara con el tiempo de tratamiento que se requiere. Otro problema asociado con los apósitos transdérmicos son los problemas encontrados por las velocidades de absorción diferentes en los diferentes tipos de piel.

Muy a menudo se puede utilizar politerapia hormonal en oposición a las monoterapias hormonales. En algunos casos, una combinación de hormonas puede resultar ser un método más eficaz que la hormonoterapia sustitutiva.

Los comprimidos de hormonas administrados por vía oral son otra versión de la técnica anterior. Los problemas surgen de la imposibilidad de mantener los comprimidos orales. Las razones de dicho fracaso pueden atribuirse a la molestia de tener que tomar los comprimidos diariamente, olvidarse de tomar los comprimidos diariamente o interrumpir el tratamiento debido al estigma emocional de tener que seguir tomando comprimidos de hormonoterapia sustitutiva.

Con los métodos explicados en esta invención se puede diseñar un implante personalizado para administrar una combinación de las hormonas antes mencionadas a una velocidad adecuada para cada hormona. Tal sistema de liberación específica se puede construir en un único implante como se ilustra en la figura 4.

Para conseguir las distintas velocidades de liberación desde un único implante, se puede utilizar el procedimiento siguiente.

Para conseguir una velocidad de liberación de:

- 2% al día de estrógeno
 - 1% al día de progesterona
 - 0,5% al día de testosterona
- } Todo de un único implante

Por lo tanto, según este ejemplo, se encapsuló el estrógeno en microcápsulas preparadas de un polímero de PGA con una vida útil de 1 semana. Luego se troquelaron los comprimidos de estrógeno a la presión máxima. Entonces se recubrieron estos comprimidos con el polímero de PGA con una vida útil de 1 mes.

Se encapsuló más progesterona en microcápsulas preparadas con el polímero de PGA con una vida útil de 1 mes. Luego se troquelaron los comprimidos de progesterona a la presión máxima y se recubrieron con el polímero de PGA con una vida útil de 1 mes.

Finalmente, se encapsuló testosterona en microcápsulas preparadas con el polímero de PGA con una vida útil de 6 meses. A continuación, el comprimido de testosterona se preparó a la presión máxima y se recubrió con un polímero de PGA con una vida útil de 6 meses.

Entonces, los tres implantes de hormonas se apilaron juntos recubiertos con el polímero de PGA con una vida útil de 6 meses. Con esta formulación, se puede generar un implante de acuerdo con la figura 4, en el que cada fármaco individual se libera a una velocidad idónea específica para ese fármaco.

Ejemplo 3: Velocidades de liberación de la naltrexona en las ratas

Para medir la concentración de naltrexona en el plasma, a las ratas se les implantaron implantes de naltrexona fabricados de acuerdo con la presente invención. La figura 5 presenta los datos que muestran la concentración de naltrexona en el plasma sanguíneo de las ratas. Los resultados obtenidos indicaron la cantidad de fármaco liberado in vivo al día. Después de la implantación de los comprimidos y las microcápsulas, la concentración de naltrexona en

el plasma aumentó hasta una concentración máxima de 9,2 ng/ml y 14,2 ng/ml, respectivamente. Posiblemente se produjera una liberación brusca inicial de naltrexona desde las microcápsulas entre el día 1 y el 7. La concentración de naltrexona en el plasma relativamente constante sugirió que la velocidad de liberación de la naltrexona desde los comprimidos era relativamente constante. Por el contrario, las microcápsulas de naltrexona mostraron una liberación

5 rápida del fármaco a las dos semanas de la administración. Esta diferencia de velocidad de liberación del fármaco se puede deber al área de superficie mayor por volumen de unidad, y al menor diámetro.

Ejemplo 4: Experimentos en baño María con velocidades de liberación de la naltrexona

La siguiente investigación en baño María se llevó a cabo para establecer que los comprimidos de naltrexona tienen una velocidad de liberación desde los implantes del 0,2% al día.

- 10 Los comprimidos de 8 mm que comprenden naltrexona como el ingrediente activo fabricados de acuerdo con la presente invención se sometieron a una evaluación en baño María. Los datos de estos experimentos se presentan en las figuras 6 y 7. La figura 6 muestra que el 94% de la masa de naltrexona se había liberado el día 410 y que la velocidad de liberación diaria total es bastante constante. La figura 7 muestra que el 53% de la masa de naltrexona se había liberado en la marca del día 357, y la velocidad de liberación total también era bastante constante.
- 15 Obsérvese que durante un periodo correspondiente en la figura 6, la liberación total estuvo en torno al 70%. Esta diferencia ilustra las diferencias entre el troquelado manual que se utilizó para producir los comprimidos utilizados en la figura 6 y el troquelado automático que se utilizó en la figura 7: la presión del troquelado en la figura 7 es mayor y es la que estamos utilizando actualmente.

- Por consiguiente, según los datos de la figura 7, un implante del 0,2% al día debe continuar liberando el ingrediente activo hasta la marca del día 500+. Los datos de la figura 6 muestran que en la marca del día 410 se sigue liberando el agente activo.
- 20

- Las figuras 8 a 12 muestran la velocidad de liberación de los implantes de naltrexona en un baño María que se espera que liberen el 0,4% de naltrexona al día. Los gráficos muestran que la velocidad de liberación es constante durante al menos los primeros 120 días y, al cabo de unos 120 días, los implantes habían liberado aproximadamente del 35 al 40% del contenido de naltrexona.
- 25

La figura 13 muestra la velocidad de liberación de los implantes de naltrexona en un baño María que se espera que liberen el 0,4% de naltrexona al día. El gráfico muestra que el implante libera naltrexona pasados los 200 días y que al cabo de 200 días sólo había liberado aproximadamente del 40 al 48% de la masa total del implante.

Ejemplo 5: Liberación de la naltrexona

- 30 El ejemplo siguiente ilustra 3 tipos de implantes. Se trata de implantes que liberan el 0,2% de su masa de naltrexona al día, el 0,4% al día y el 0,8% al día, todos ellos fabricados de acuerdo con la presente invención.

- Cuanto más lenta sea la velocidad de liberación, más tiempo durará el implante. Desde el punto de vista clínico, durante los primeros 100 días los implantes del 0,2% al día no consiguen realmente una concentración sanguínea suficientemente elevada como para bloquear completamente los deseos convulsivos y la heroínomanía; sin embargo, después de 100 días comienza a liberarse lo suficiente para bloquear los deseos compulsivos y la heroínomanía. Esto se demuestra mejor en la figura 14 correspondiente a un paciente a quien se le habían implantado 2 implantes del 0,2% al día.
- 35

- La concentración en el suero de la sangre de los pacientes a quienes se les había implantado 2 implantes del 0,4% al día muestran una concentración buena en el suero de la sangre y, por lo tanto, una buena cobertura hasta 130 a 150 días (y probablemente más; sin embargo, sólo disponemos de datos hasta los 166 días). Estos implantes ofrecen una buena cobertura durante los primeros 100+ días; no obstante, cabría esperar que se agotaran más rápido que los implantes del 0,2% al día, ya que han liberado más desde el comienzo. Esto se ilustra con las figuras 15 y 16.
- 40

- Los datos de implantes de 0,8% al día muestran que se consigue una buena concentración desde el comienzo (como cabía esperar de los datos del 0,4%). Cabría esperar que los pacientes con 2 implantes del 0,4% al día tuvieran también una buena concentración una vez sobrepasada la marca del día 200+ según esto y los datos en baño María. Esto se resalta con la figura 17, que muestra los datos de pacientes a quienes se les habían implantado 2 implantes del 0,8% al día, en donde algunos pacientes registraban una buena concentración en la marca del día 200+.
- 45

- 50 Ejemplo 6: Método de administración de la naltrexona implantable

A continuación se describe un ejemplo de la presente invención, en el que el implante es naltrexona. Preferentemente, el diámetro del implante de naltrexona oscila de 5 mm a 8 mm.

En la figura 18 y en la figura 18a, se introducen una aguja 1 y un introductor 2 en el tejido subcutáneo 3 para realizar una incisión 4 que tiene la anchura de la aguja 1 y el introductor 2. Preferentemente, el diámetro de la aguja es de 2 mm. El introductor 2 tiene un conector del introductor 5 en el extremo proximal del introductor y un calibre 6 adaptado para recibir la aguja 1. La figura 18b muestra la retirada de la aguja 1 del introductor 2, al mismo tiempo que se mantiene el introductor 2 introducido en la incisión 4 y el tejido subcutáneo. La aguja 1 tiene un cono de aguja 7 en el extremo proximal de la aguja.

El aumento de tamaño de la abertura de la incisión 4 se puede conseguir con la introducción de un dilatador 8 y un introductor 9 de un diámetro mayor que el de la aguja y el introductor 2 en el calibre 6 del introductor 2 y a través del introductor 2, de tal modo que el introductor 2 se raja en dos piezas 10 y 11 como se muestra en las figuras 18c, 18d y 18e. Las dos piezas 10 y 11 del introductor 2 permanecen en el tejido subcutáneo. Preferentemente, el diámetro del dilatador 8 es de 4 mm. Entonces se retira el dilatador 8 del introductor 9, pero el introductor 9 permanece en la incisión 4 y en el tejido subcutáneo 3.

Se requiere más dilatación. Por lo tanto, en la figura 18f, se dan a conocer el dilatador 12 y el introductor 13 de mayor diámetro que el dilatador 8 y el introductor 9. Preferentemente, el diámetro del dilatador 12 es de 6 mm. Se puede conseguir aumentar más el tamaño de la abertura de la incisión 4 mediante la introducción de un dilatador 12 y un introductor 13 de un diámetro mayor que el del introductor 8 a través del calibre 14 del introductor 8, de tal forma que el introductor 8 se raja en dos piezas 15 y 16 tal y como se muestra en las figuras 18f y 18g. Preferentemente, el diámetro del dilatador 12 es de 6 mm. Entonces, el dilatador 12 se retira del introductor 13, pero el introductor 13 permanece en la incisión 4 y el tejido subcutáneo 3, tal y como se muestra en la figura 18h.

La figura 19 muestra que la abertura de la incisión es de un tamaño suficiente para recibir el implante o implantes. Se retira el último dilatador 12, pero el introductor 13 acompañante se deja en el sitio. Un introductor 17 de diámetro más pequeño en el que se puede alojar el implante o implantes 18 y que contiene el implante o implantes se empuja a través del calibre 19 del introductor 13 que se ha dejado en el sitio. Entonces, el dilatador 20 que acompaña al introductor 17 que contiene el implante o implantes se utiliza para empujar el implante o implantes 18 a través del calibre 21 del introductor 17 en el tejido subcutáneo.

La figura 20 muestra un introductor que contiene uno o más implantes.

REIVINDICACIONES

1.- Implante farmacéutico adaptado para la liberación prolongada de uno o varios agentes activos durante un periodo de tiempo prolongado de al menos 3 meses a una velocidad terapéutica sin una liberación brusca inicial del agente o agentes durante la administración, en donde el implante comprende:

5 (i) una porción externa hecha de una o más capas de un polímero biodegradable, que permanece intacto durante un periodo de tiempo de más de 3 meses cuando se coloca *in situ* en un paciente, al mismo tiempo que se permite que el agente activo salga del implante por difusión durante este periodo, y

(ii) una porción interna que consiste en numerosas microcápsulas que consisten en un polímero biodegradable y al menos un agente activo, en la que se comprimen las microcápsulas para formar un comprimido a presión para
10 suprimir la velocidad de liberación del agente activo desde las microcápsulas,

en el que el agente activo se selecciona entre uno de los siguientes: hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de sodio, hidrocloreto de clorpromazina, clozapina, mesoridazina, metiapina, reserpina, tioridazina; clordiazepóxido, diazepam, meprobamato, temazepam, codeína, fenobarbital, pentobarbital de sodio, secobarbital de sodio, testosterona y propionato de testosterona, aminoácidos esenciales; 4-aminoquinolinas,
15 8-aminoquinolinas, pirimetamina, mazindol, fentermina, L-dopa; atropina, bromuro de metoscopolamina, dextrometorfano, noscapina, alcaloides de Rauwolfia, nitroglicerina, nitratos orgánicos, pentaeritritotetranitrato, cloruro de potasio; ergotamina con y sin cafeína, alcaloides del cornezuelo hidrogenados, metanosulfato de dihidroergocristina, metanosulfonato de dihidroergocornina, metanosulfato de dihidroergokryptina y combinaciones de los mismos; sulfato de atropina, belladona, hidrobromuro de hioscina, codeína, dihidrocodeinona, hidromorfina,
20 petidina, morfina, naltrexona y salicilatos de naloxona, ácido acetilsalicílico, paracetamol, d-propoxifeno, cefalosporinas, cloranfenicol, gentamicina, kanamicina A, kanamicina B, las penicilinas, ampicilina, estreptomina A, antimicina A, cloropanteniol, metromidazol, oxitetraciclina, penicilina G, las tetraciclinas, mefenitoína, fenobarbital, trimetadiona, tietylperazina; clorofinazina, dimenhidrinato, difenidramina, perfenazina, tripelenamina, agentes hormonales, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, agentes no hormonales, alopurinol, ácido acetilsalicílico,
25 indometacina, fenilbutazona, prostaglandinas; tiotepa, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, clormetina, metotrexato, microorganismos como *Neisseria gonorrhea*, *Mycobacterium tuberculosis*, virus del herpes (humano, tipos 1 y 2), *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Haemophilus vaginalis*, *Streptococcus coli* del grupo B, *Mycoplasma hominis*, *Hemophilus ducreyi*, *Calymmatobacterium granulomatis* (granuloma inguinal), *Lymphopatia venereum*, *Treponema pallidum*, *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Brucella canis*,
30 *Campylobacter fetus*, *Campylobacter fetus intestinalis*, *Leptospira pomona*, *Listeria monocytogenes*, *Brucella ovis*, virus del herpes equino 1, virus de la arteritis equina, virus IBR-IBP, virus de BVD-MB, *Chlamydia psittaci*, *Trichomonas foetus*, *Toxoplasma gondii*, *Escherichia coli*, *Actinobacillus equuli*, *Salmonella abortus ovis*, *Salmonella abortus equi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium equi*, *Corynebacterium pyogenes*, *Actinobacillus seminis*, *Mycoplasma bovinigenitalium*, *Aspergillus fumigatus*, *Absidia ramosa*, *Trypanosoma equiperdum*, *Babesia caballi*,
35 *Clostridium tetani* y similares; anticuerpos que neutralizan los microorganismos anteriores; y ribonucleasa, neuramidinasa, tripsina, glucógeno fosforilasa, lactato deshidrogenasa de esperma, hialuronidasa de esperma, adenosinatrifosfatasa, fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina esterasa, aminopeptidasa, tripsina, chimotripsina, amilasa, muramidasa, proteinasa acrosómica, diesterasa, ácido glutámico dehidrogenasa, ácido succínico deshidrogenasa, β -glucosfosfatasa, lipasa, ATP-asa α -peptato γ -glutamilotranspeptidasa, esterol-3- β -ol-
40 deshidrogenasa y DPN-di-aporasa, testosterona, progesterona, dietilestilbestrol, 17- β -estradiol, estrona, etinil-estradiol, mestranol, noretindrona, norgestrel, diacetato de etinodiol, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, dimetisterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, norgestimato, noretisterona, etisterona, melengestrol, noretinodrel; nonilfenoxipolioxietilenglicol, cloruro de benzetonio, clorindanol y naltrexona.

2.- Implante farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tamaño de las microcápsulas está entre 12
45 μ m y 100 μ m.

3.- Implante farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el tamaño de las microcápsulas está entre 30 μ m y 100 μ m, y en el que el agente activo es naltrexona.

4.- Implante farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agente activo es naltrexona.

50 5.- Implante farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el implante farmacéutico se diseña para la administración subcutánea.

6.- Implante farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una cantidad eficaz del agente activo administrado es de 2,0 g a 10 g.

7.- Implante farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una cantidad

eficaz del agente activo es de 3,6 g a 7,2 g.

- 8.- Implante farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que polímero biodegradable se selecciona entre uno cualquiera de poli(ácido glucólico), poli-(ácido DL-láctico), poli-(ácido L-láctico), copolímeros de lo anterior, poli(ácidos carboxílicos alifáticos), copolioxalatos, policarprolocatona, 5 polidioxonona, poli(ortocarbonatos), poli(acetales), poli(ácido láctico caprolactona), poliortoésteres, poli(ácido glucólico caprolactona), polianhídridos y polímeros naturales que incluyen albúmina, caseína y ceras, tales como mono- y diestearato de glicerol.
- 9.- Implante farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el polímero biodegradable es Poli-D-L-láctido.
- 10.- Implante farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el polímero biodegradable es copolímero de 10 Poli-DL-láctido/glucólido.
- 11.- Implante farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el implante farmacéutico comprende un comprimido que está recubierto con al menos una capa de polímero biodegradable.
- 12.- Implante farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el comprimido está recubierto con al menos dos capas o más de polímero biodegradable.
- 15 13.- Implante farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el comprimido está recubierto con al menos tres capas o más de polímero biodegradable.
- 14.- Implante farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el implante farmacéutico comprende varios comprimidos recubiertos con al menos un recubrimiento de polímero biodegradable.
- 20 15.- Implante farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 14, en el que hay dos recubrimientos de polímero biodegradable.
- 16.- Implante farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 15, en el que hay tres recubrimientos de polímero biodegradable.
- 17.- Implante farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el implante farmacéutico comprende comprimidos que comprenden uno o más agentes activos, teniendo cada agente activo una 25 velocidad de liberación diferente.
- 18.- Implante farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el grosor del recubrimiento o recubrimientos de uno o más polímeros biodegradables es de 0,001 mm a 1 mm.
- 19.- Implante farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el grosor del recubrimiento o recubrimientos del polímero biodegradable es de 0,01 mm a 1 mm.
- 30 20.- Implante farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el grosor del recubrimiento o recubrimientos del polímero biodegradable es de 0,1 mm a 1 mm.
- 21.- Implante farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el grosor del recubrimiento del polímero biodegradable es de 0,6 mm.
- 35 22. Utilización de un implante farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una dolencia que el agente activo es capaz de tratar.

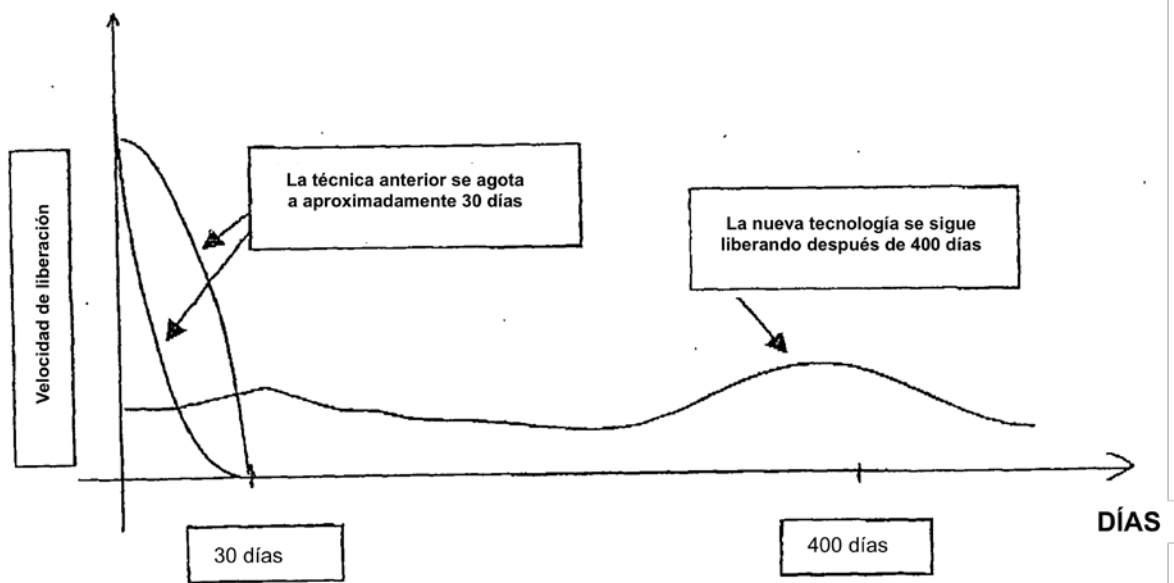
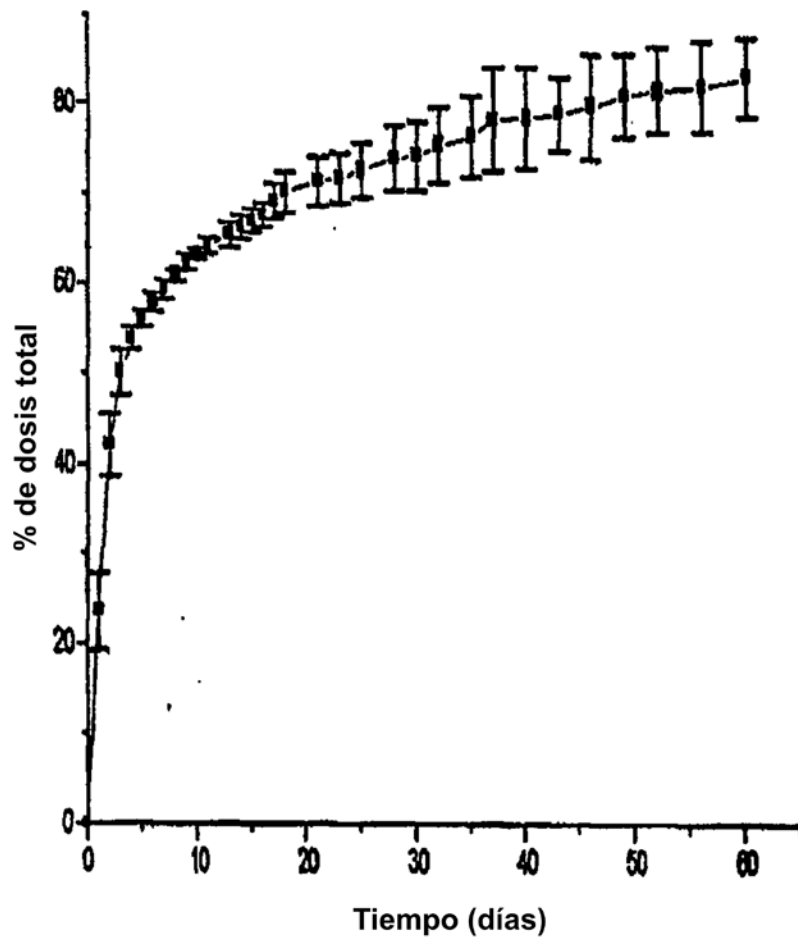
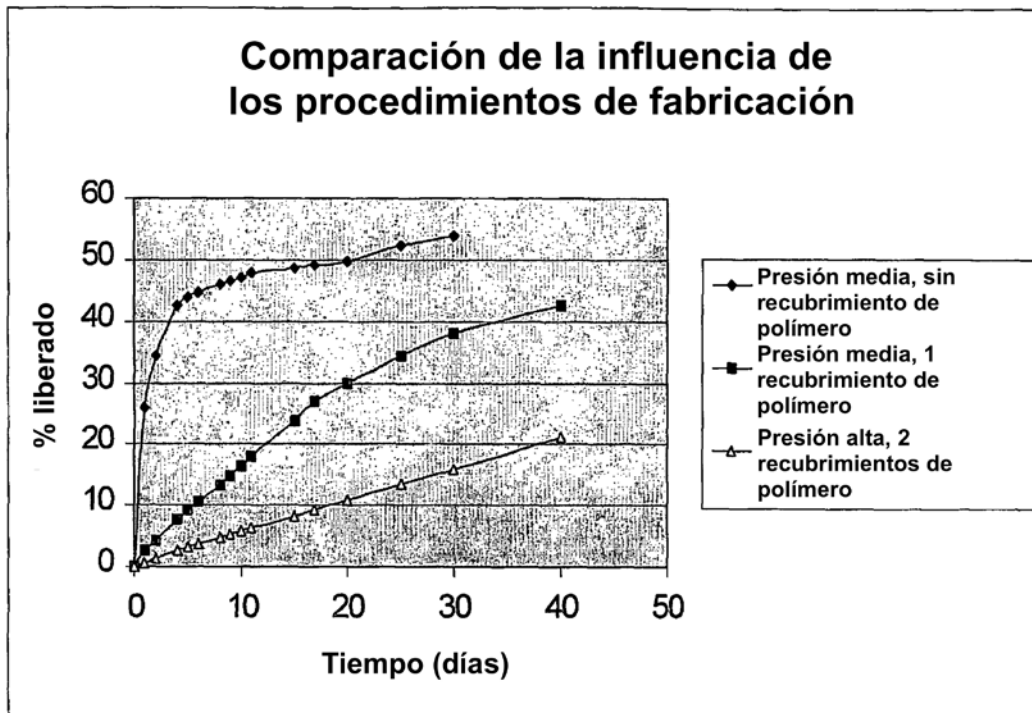


Figura 1

**Figura 2**

**Figura 3**

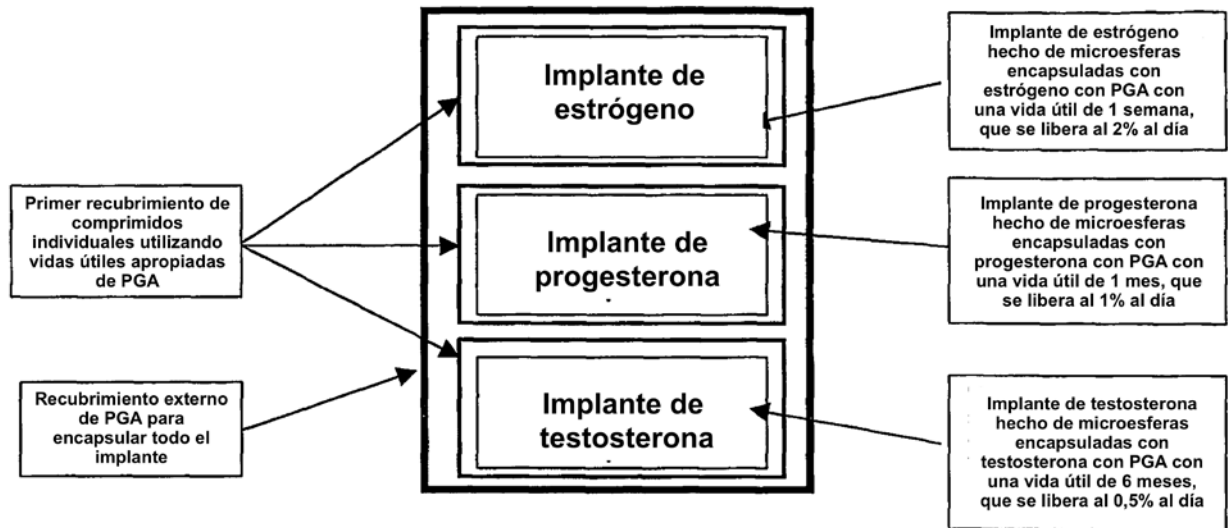
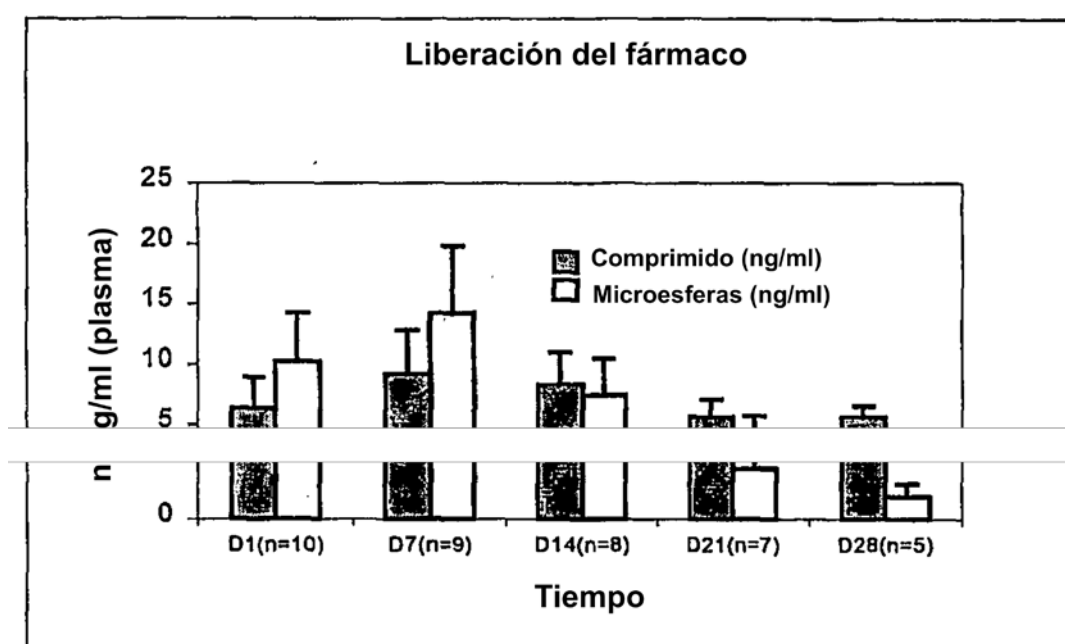


Figura 4



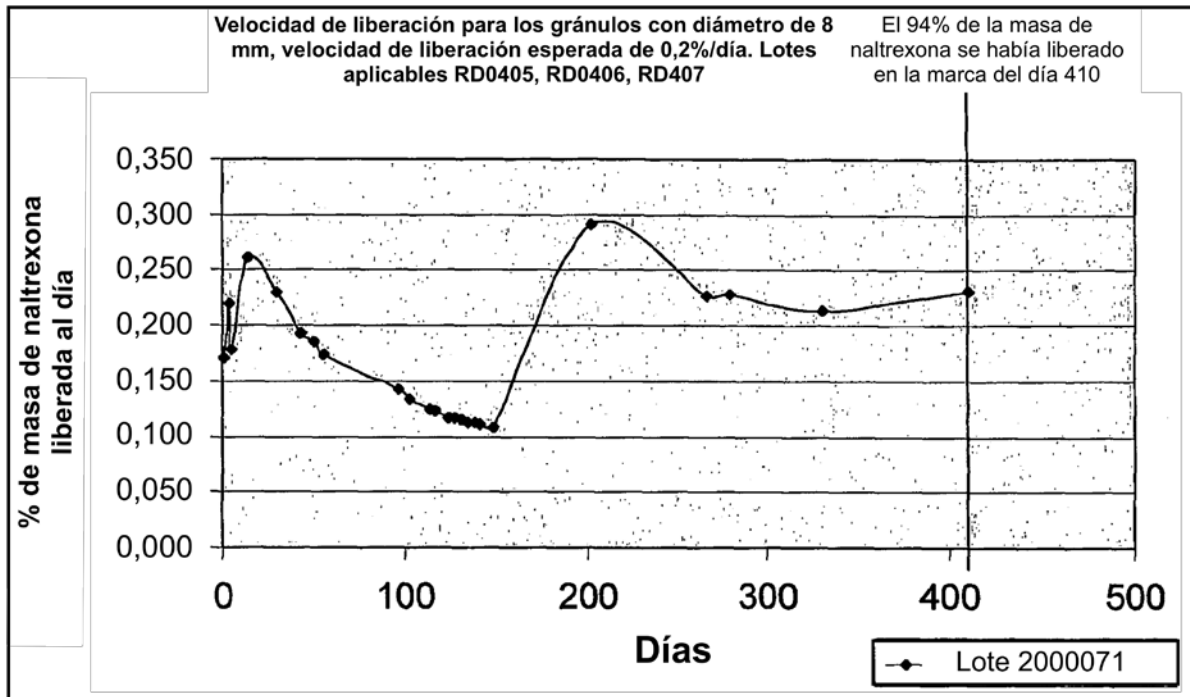


Figura 6

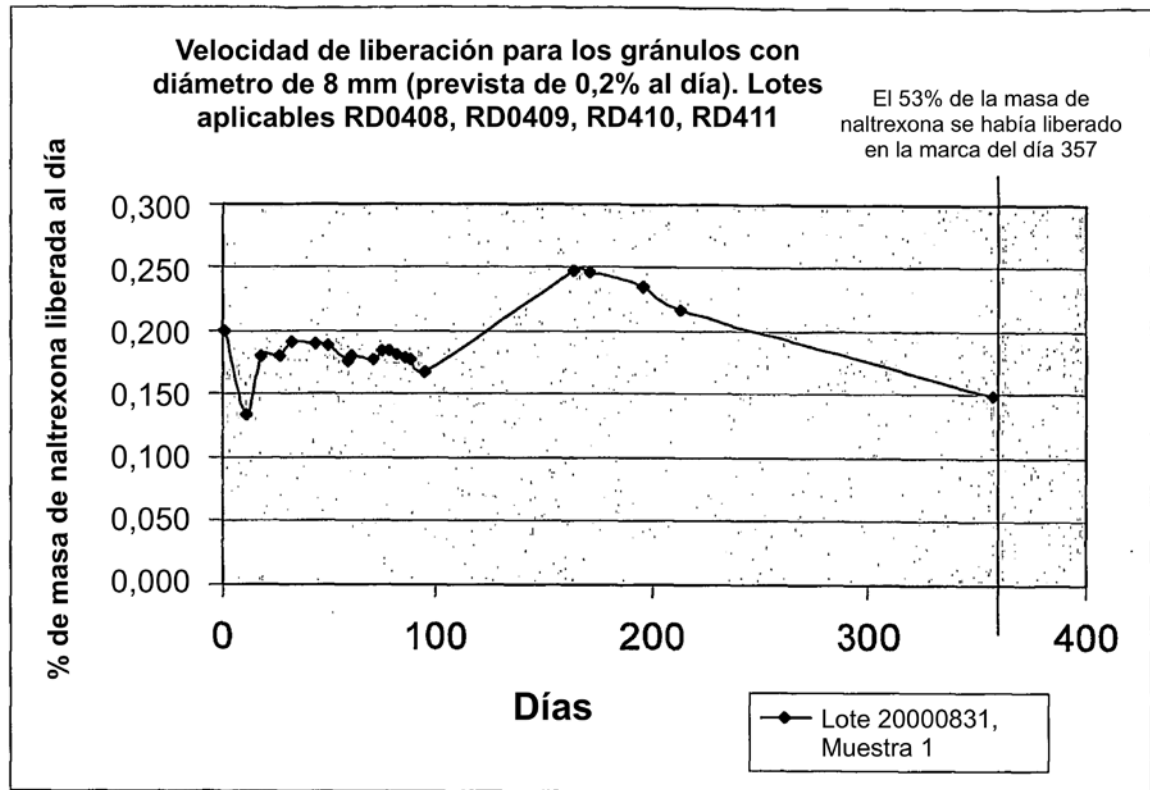
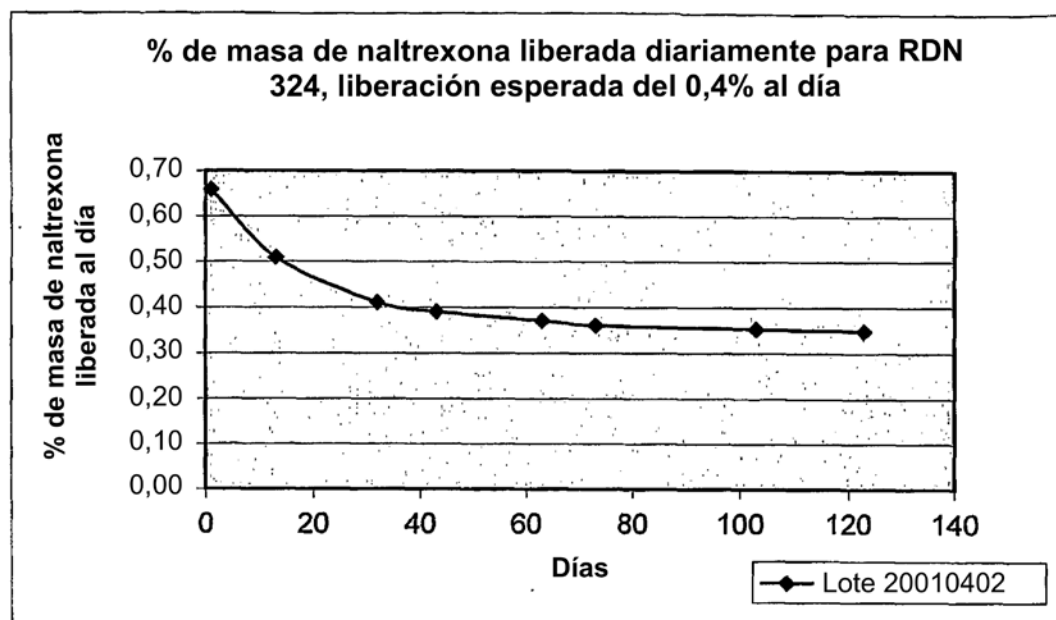
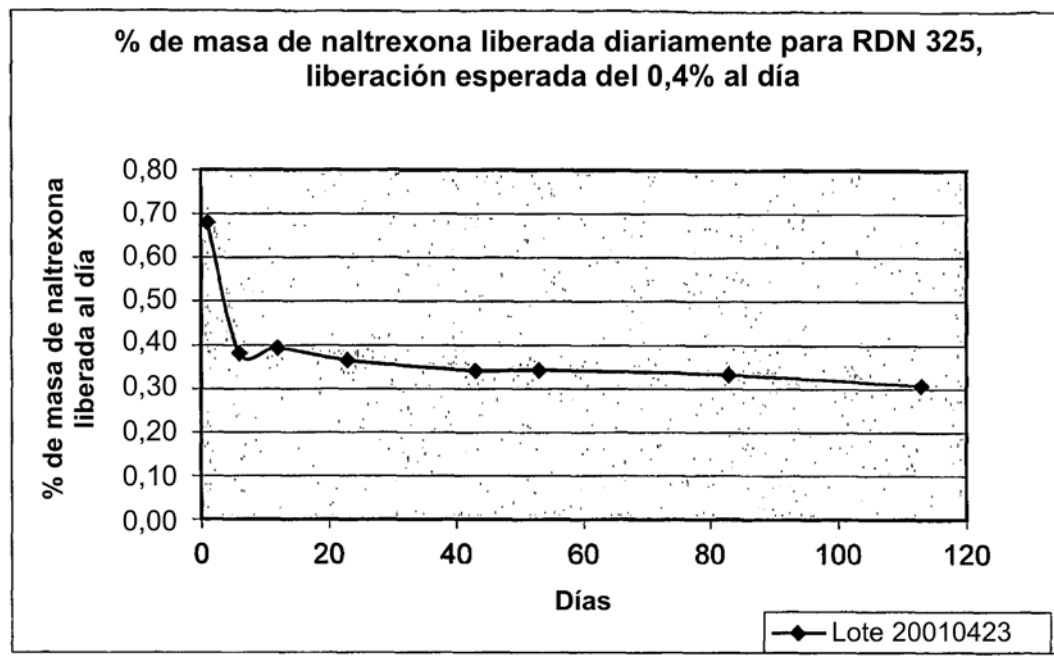
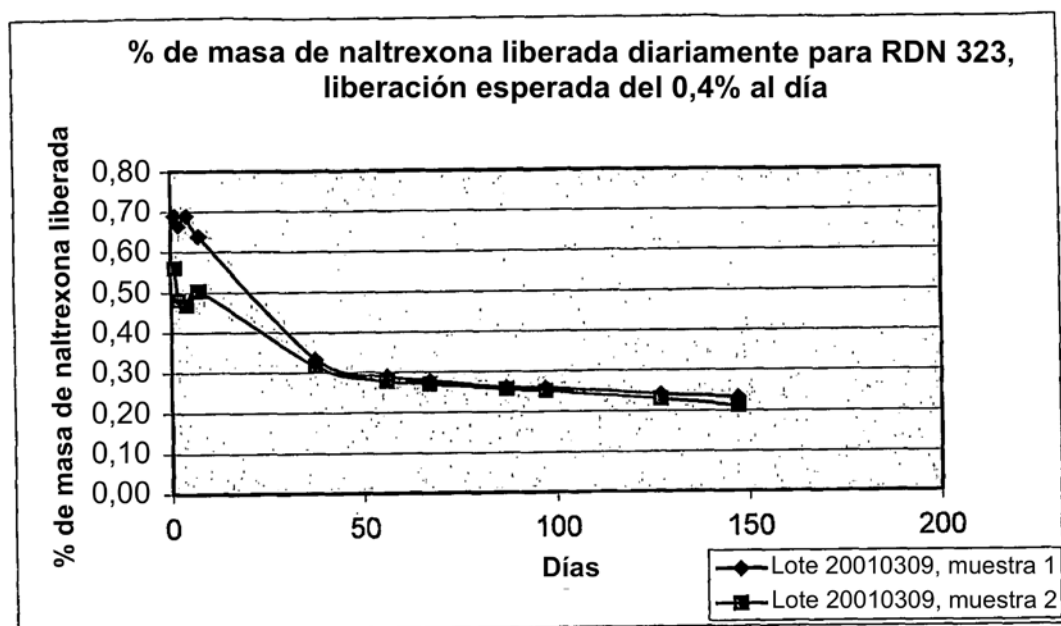
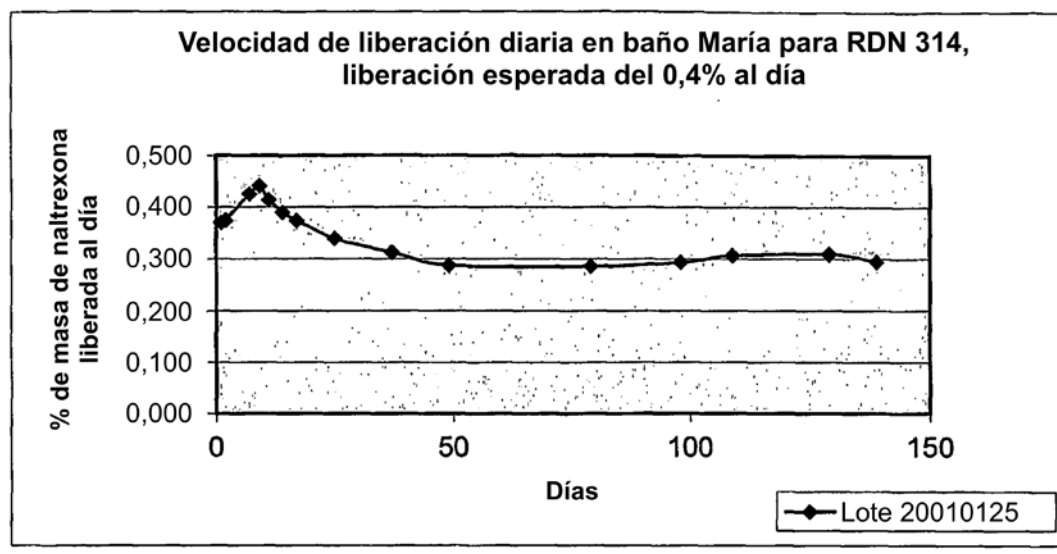


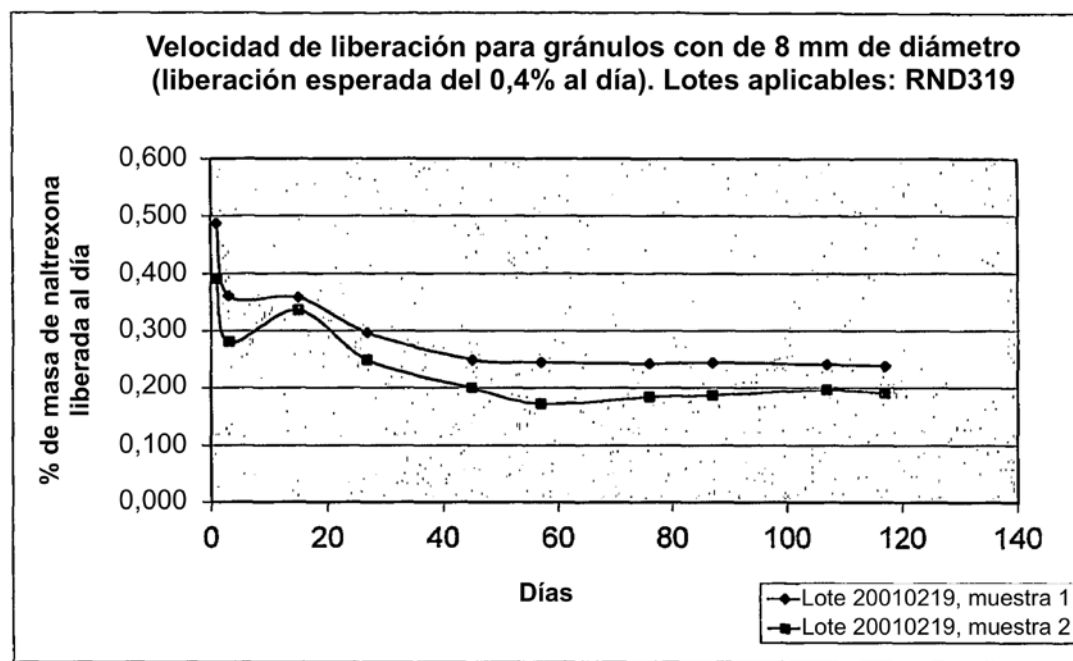
Figura 7

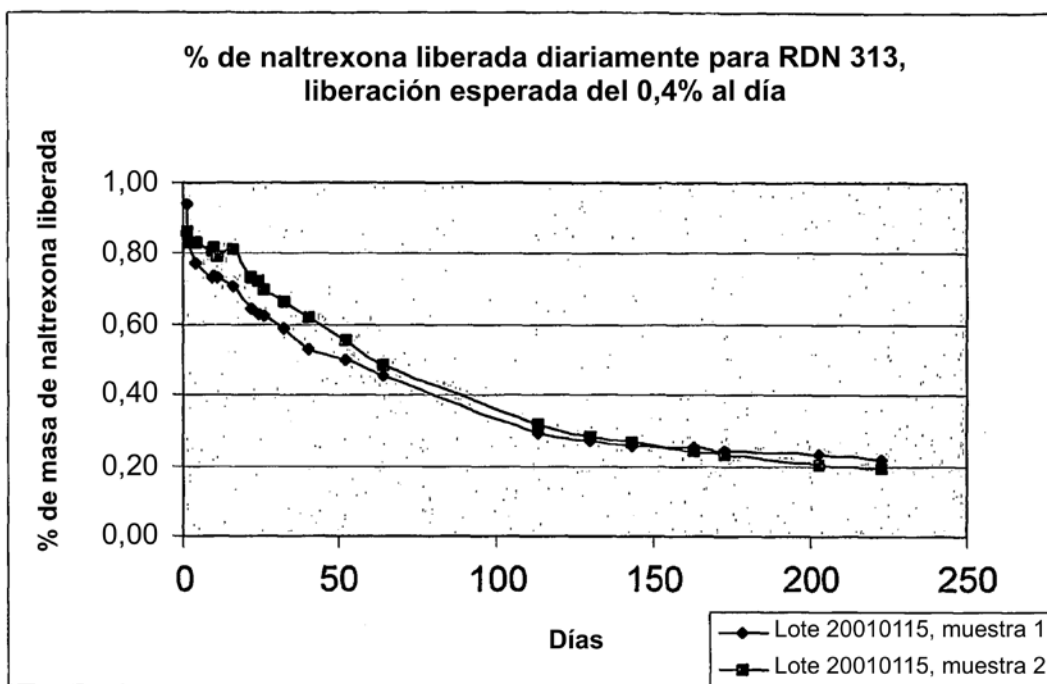
**Figura 8**

**Figura 9**

**Figura 10**

**Figura 11**

**Figura 12**

**Figura 13**

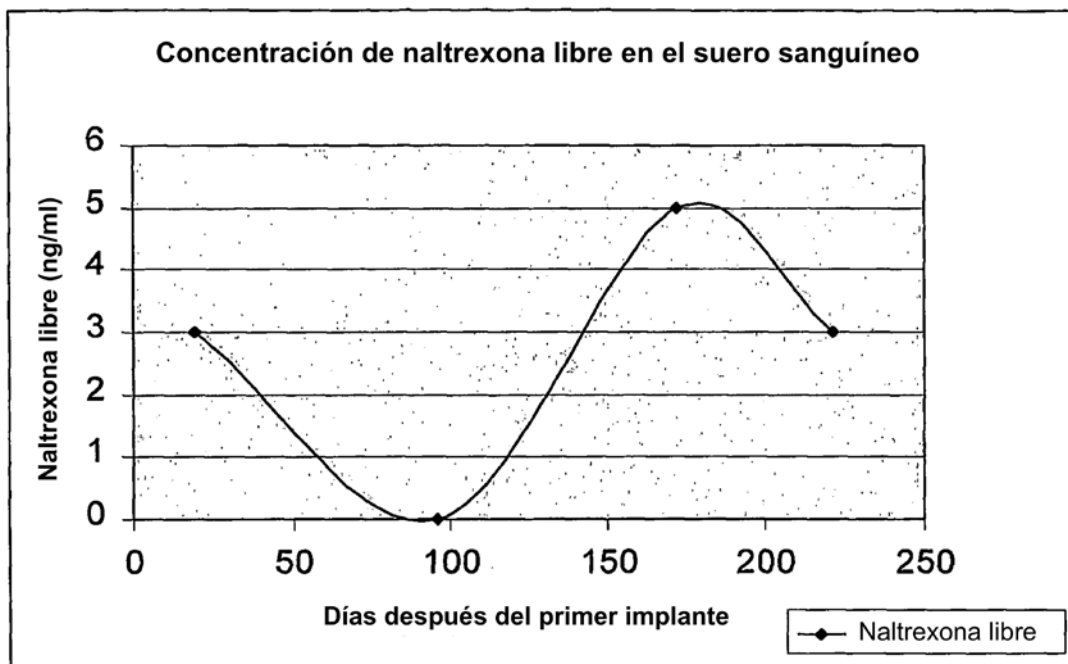


Figura 14

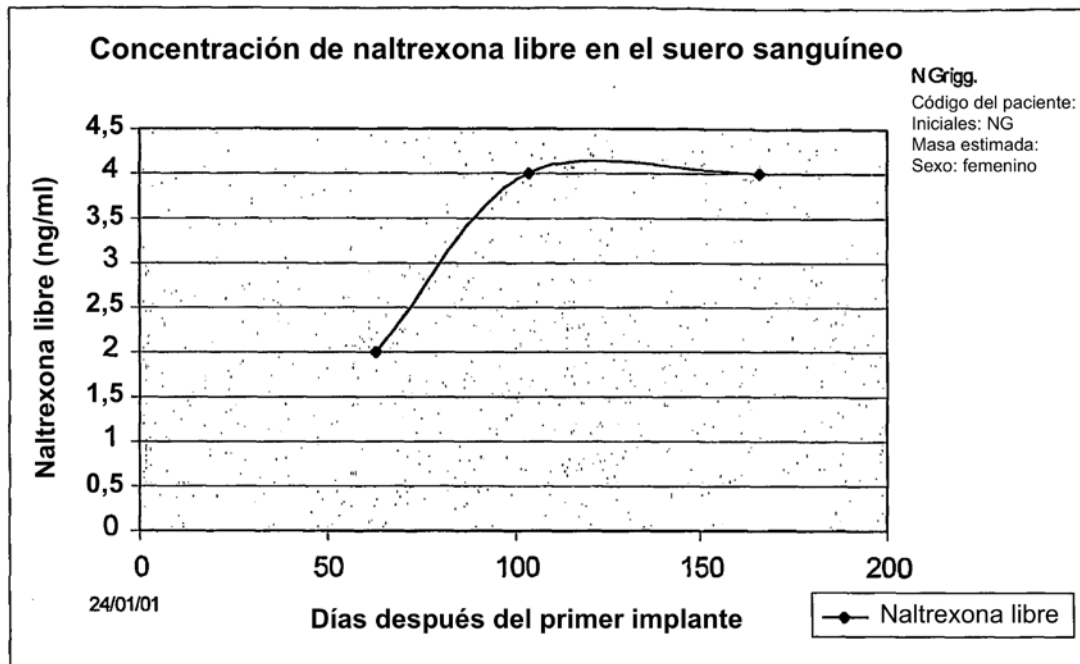
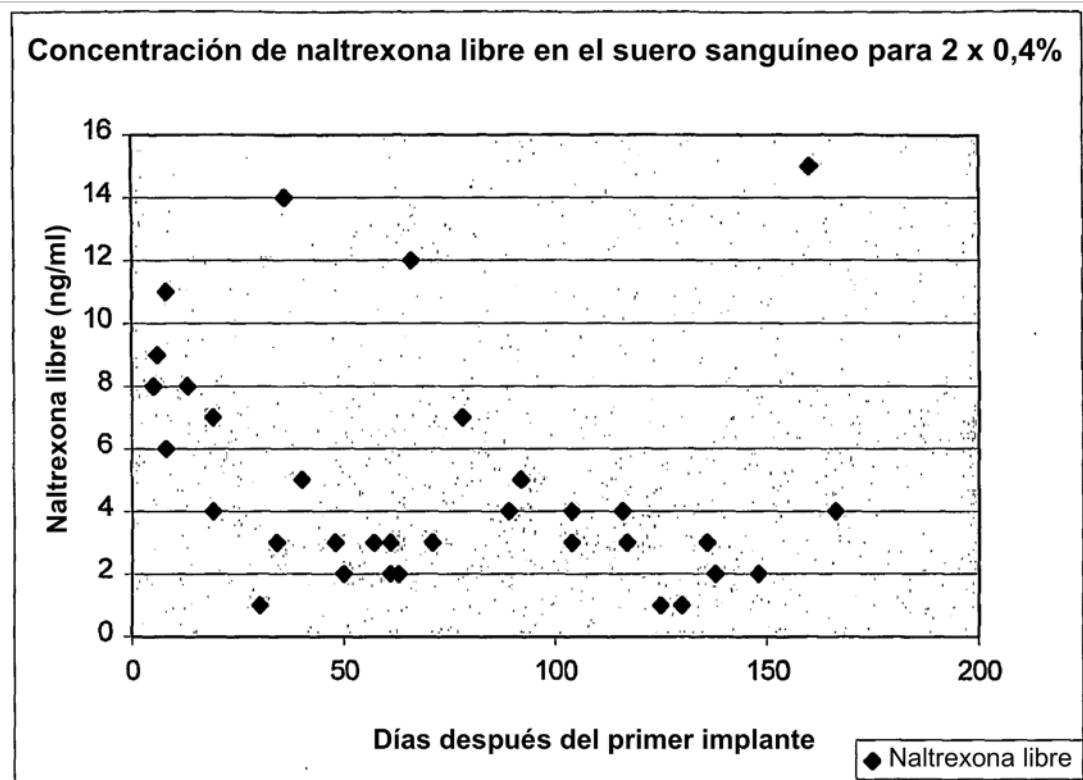


Figura 15

**Figura 16**

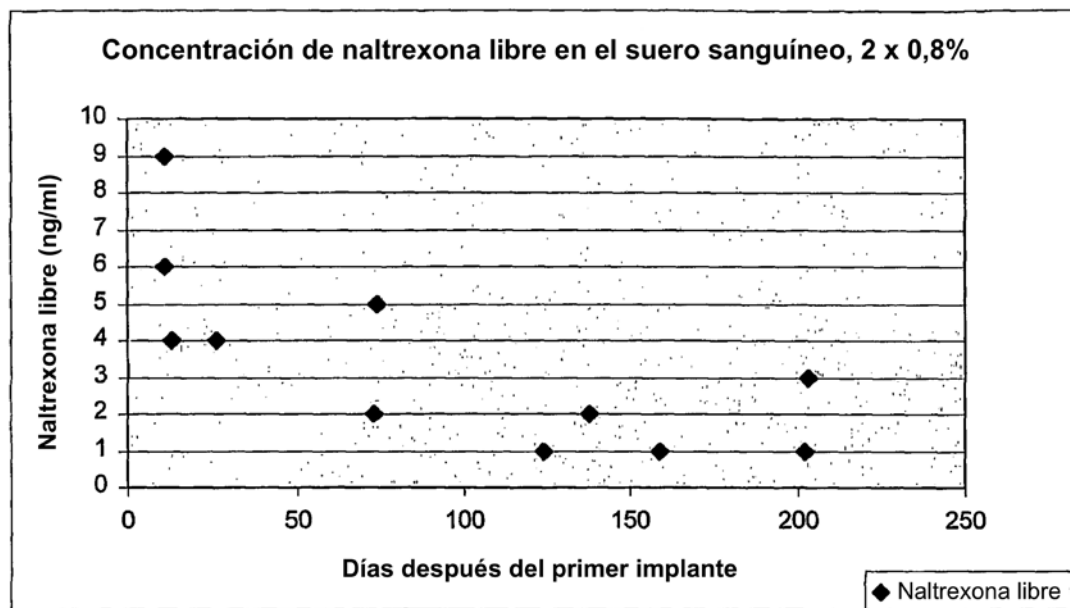
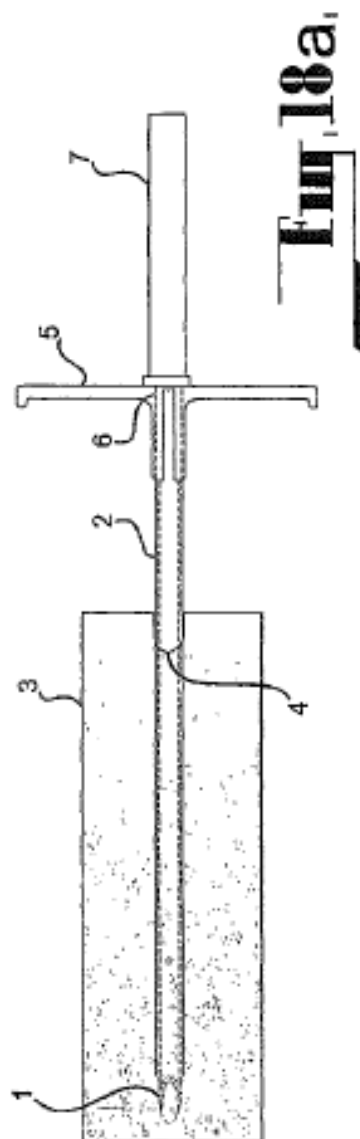
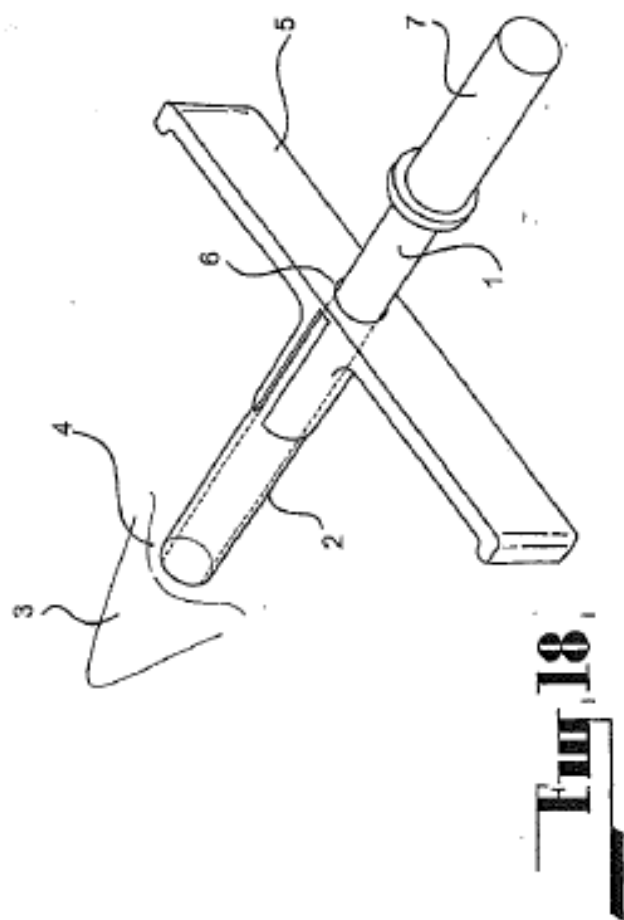
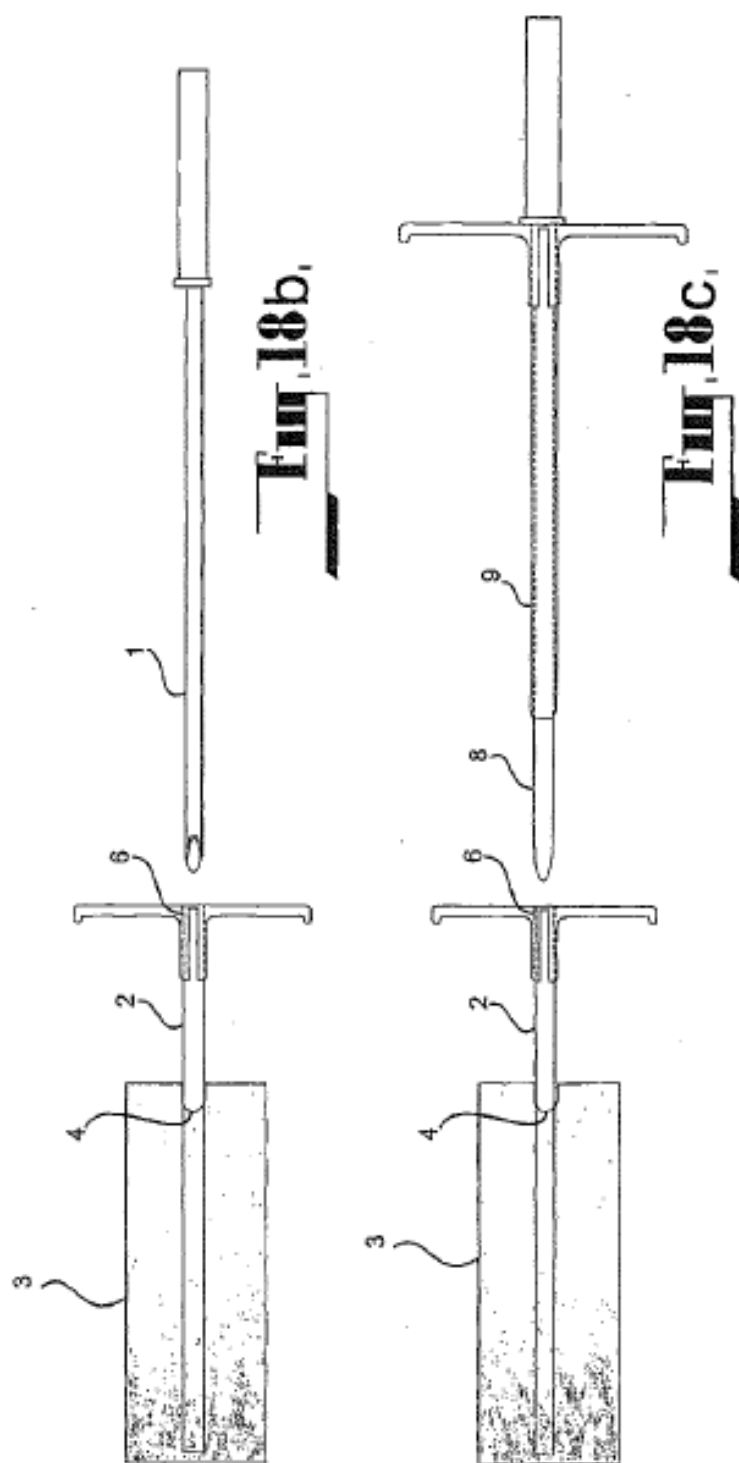
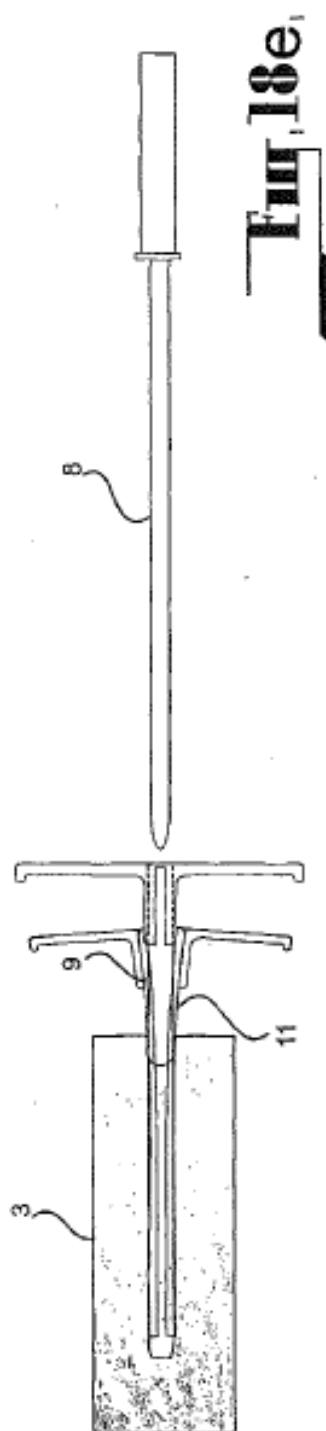
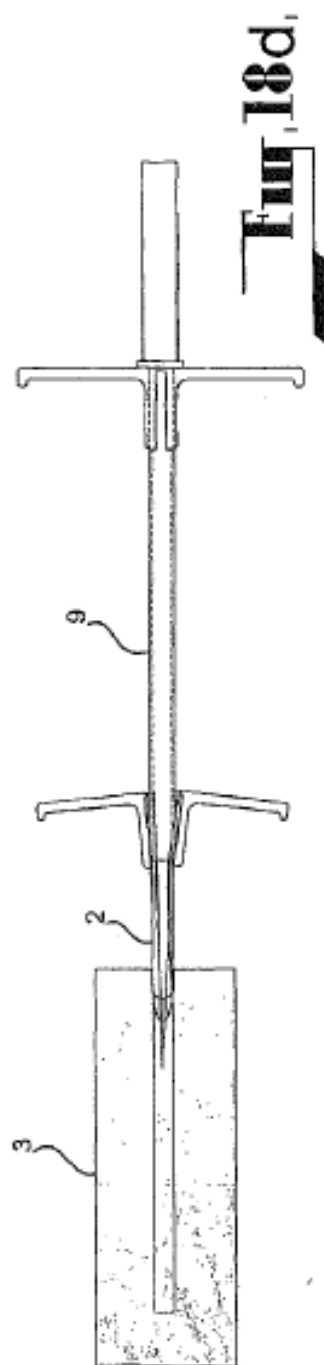
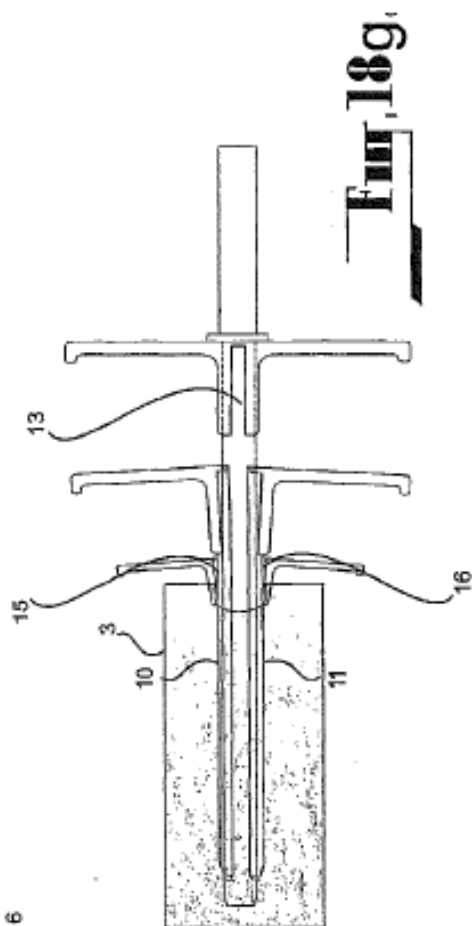
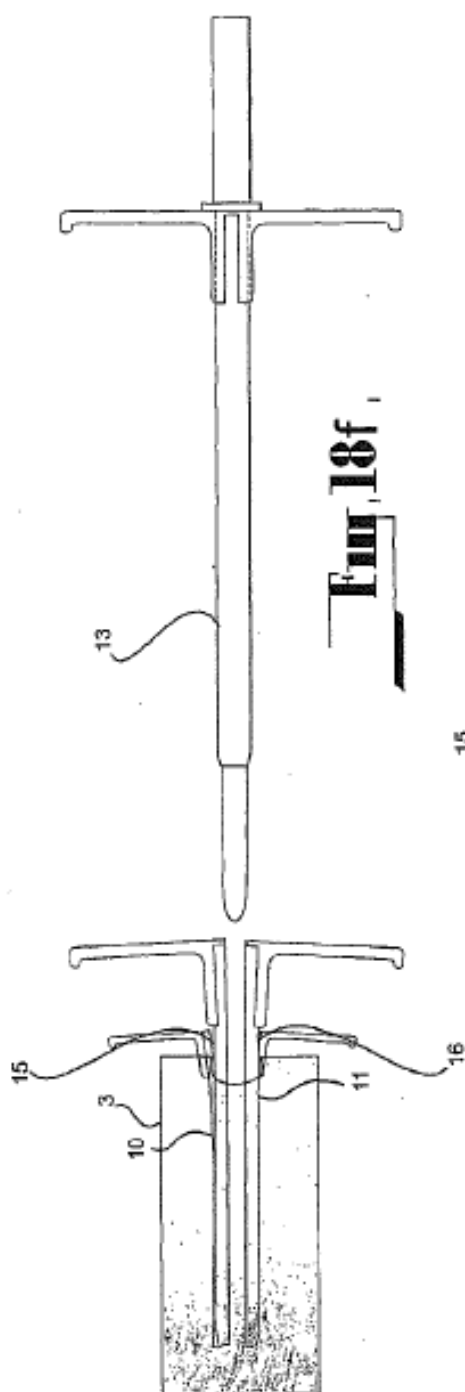


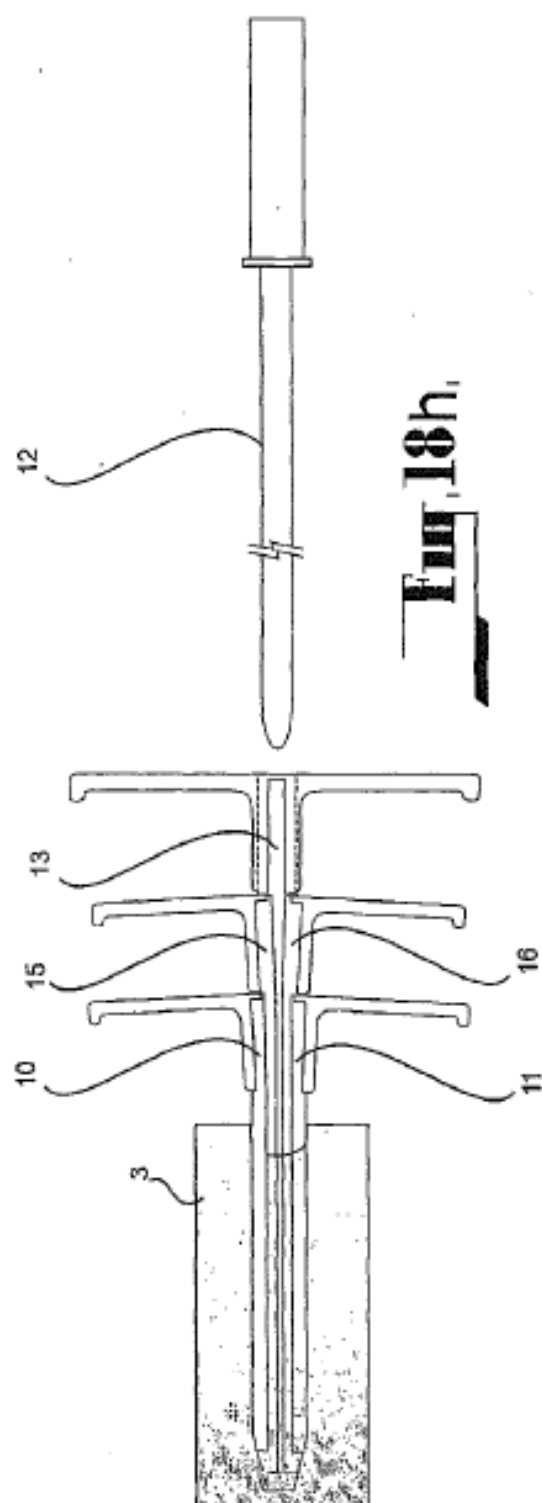
Figura 17











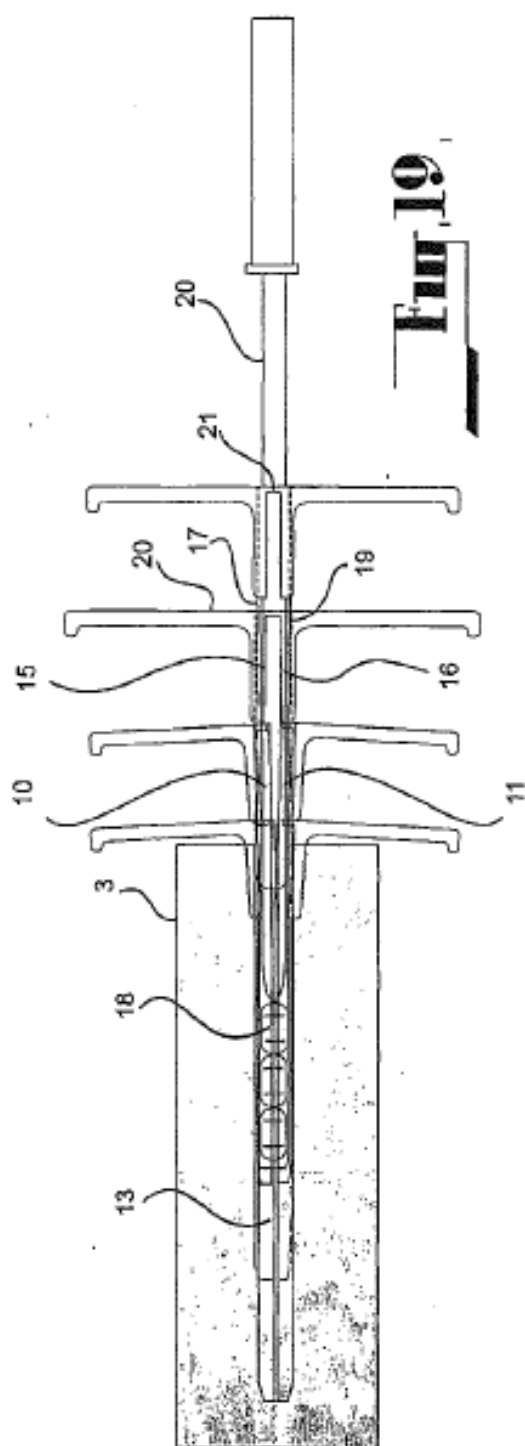


Fig. 19.

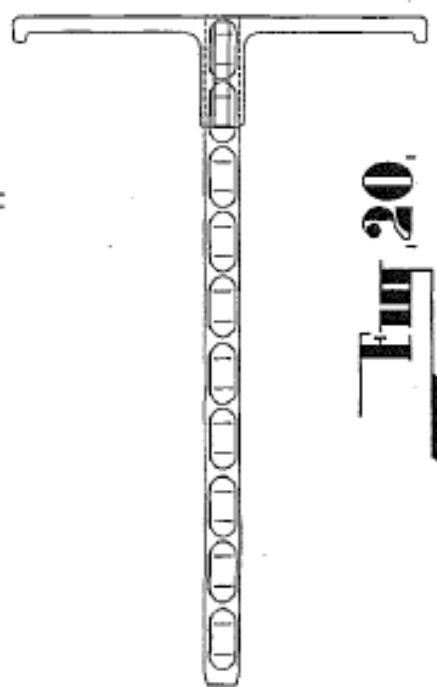


Fig. 20.