

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 988**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2006 E 06724133 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 1865924**

54 Título: **Método para tratar enfermedades de próstata basado en el suministro local de principios activos**

30 Prioridad:

31.03.2005 DK 200500452

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.02.2016

73 Titular/es:

**LIDDS AB (100.0%)
Virdings Allé 32 B
754 50 Uppsala, SE**

72 Inventor/es:

**LENNERNÄS, HANS;
LENNERNÄS, BO;
HUGOSSON, JONAS y
AXEN, NIKLAS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 557 988 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

Método para tratar enfermedades de próstata basado en el suministro local de principios activos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un kit que comprende

- 10 i) un primer componente que proporciona una dosis de refuerzo/estallido inicial de uno o más principios activos, y
 ii) un segundo componente que comprende una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende uno o más principios activos en un vehículo biodegradable. El vehículo es biocompatible. El kit es adecuado para tratamiento de, por ejemplo, cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna o prostatitis aguda y crónica.

15 **Antecedentes de la invención**

El cáncer de próstata es la causa más común de cáncer no cutáneo en hombres y es un tumor maligno letal importante con incidencia creciente en todo el mundo. La tasa de mortalidad del cáncer de próstata se está reduciendo a un ritmo constante de aproximadamente 4 % cada año desde 1994, mientras que la tasa de incidencia aumenta a poco menos del 2 % cada año. El cáncer de próstata continúa teniendo la mayor tasa de incidencia y la segunda mayor tasa de mortalidad de cualquier cáncer para hombres en los Estados Unidos. En 2004 hubo más de 230.000 nuevos casos de cáncer de próstata en los Estados Unidos y 29.000 hombres murieron de la enfermedad. Como grupo, el cáncer representa la segunda causa principal de muerte en hombres y considerado solo, el cáncer de próstata está en las 10 mayores causas generales de muerte para hombres en los Estados Unidos. Ya que la incidencia del cáncer de próstata aumenta con la edad, se espera que el envejecimiento de la población dé como resultado una mortalidad aumentada debido al cáncer de próstata en el futuro. Además, las técnicas de diagnóstico mejoradas dan como resultado un diagnóstico más temprano y muchos hombres se tratan ahora cuando aún son físicamente y sexualmente activos.

30 Las terapias actuales para el cáncer de próstata, incluyendo castración médica o quirúrgica, tienen un impacto significativo en muchos aspectos de la calidad de vida. La terapia con anti andrógenos orales no esteroideos con flutamida (Eulexin™, Schering; eulecina; flutacano; flutamida), bicalutamida (Casodex™, AstraZeneca) y nilutamida (Anandron™, Aventis) ha demostrado eficacia en varios estadios del cáncer de próstata y representa una estrategia terapéutica alternativa a la castración. Los datos de supervivencia para hombres con enfermedad localmente
 35 avanzada, previamente sin tratar, revelan que la monoterapia con anti andrógenos proporciona beneficios de supervivencia que no difieren significativamente de la castración. Desafortunadamente, el tratamiento hormonal sistémico también provoca efectos secundarios extensivos.

Estos datos han estimulado la investigación y exploración de métodos de tratamiento y agentes terapéuticos
 40 alternativos por los que los regímenes de tratamiento actuales pueden mejorarse por ejemplo por dirección local así como estrategias que se centran en el retardo de la independencia de andrógenos y de influir en la invasión de cáncer de próstata. Un modo de proporcionar un resultado exitoso de terapia anti androgénica, es decir alta eficacia y baja probabilidad de efectos secundarios graves, es asegurar la dirección específica local del resto terapéutico en el sitio tumoral, y de este modo minimizar los efectos sistémicos.

45 Puede detectarse hiperplasia prostática benigna (BPH) histológicamente en más del 50 % de hombres de 60 años de edad y en aproximadamente el 90 % de hombres de 85 años de edad. Los síntomas aparecen en un cuarto de estos hombres. Con el aumento actual en la población anciana el número de casos de BPH también está creciendo. De acuerdo con las directrices de la Asociación Urológica Americana sobre el Control de BPH, la resección transuretral de la próstata (TURP) es el tratamiento quirúrgico más común para BPH sintomática. Sin embargo, el
 50 resultado no siempre es satisfactorio para los pacientes ya que se requiere hospitalización para TURP y hay un riesgo de diversas complicaciones. El tratamiento médico, incluyendo bloqueadores [alfa]-1, es otra elección posible para el control de BPH, pero puede producirse tolerancia a largo plazo. Se ha introducido terapia mínimamente invasiva, situada entre el tratamiento médico y la cirugía radical, para BPH, pero los métodos actuales requieren
 55 tecnología avanzada y dispositivos caros.

La relación entre la inflamación de la próstata y el cáncer de próstata está convirtiéndose crecientemente en un centro de atención de la investigación científica clínica y básica en urología. Las revisiones de investigación epidemiológica y clínica han sugerido una relación entre la inflamación de próstata crónica y el desarrollo de cáncer
 60 de próstata. Las pruebas de la plausibilidad biológica de esta asociación varían de modelos inflamatorios *in vivo* de carcinogénesis de próstata a mediadores inflamatorios aumentados y marcadores de tensión oxidativa en el suero, orina y tumores de pacientes con cáncer de próstata. Aunque el papel causal de la inflamación en el cáncer de próstata aún no se ha establecido, los posibles mecanismos incluyen la generación de especies reactivas de oxígeno, inducción de ciclooxigenasa-2 y liberación de factores paracrinos que pueden conducir a la inducción o proliferación de cáncer. La inflamación de próstata, particularmente cuando se asocia con infección bacteriana, se asocia con una elevación de los niveles de PSA en suero.

La próstata se localiza en la parte anterior al recto. Por encima de la glándula prostática está la vejiga urinaria y por detrás el diafragma urogenital. Las vesículas seminales forman los conductos eyaculadores y entran en la glándula en una dirección posterolateral y surgen en la uretra aproximadamente en la mitad de la glándula. La glándula está cubierta por una capsula fibrótica y tiene una consistencia elástica. La función de la glándula prostática es secretar la sustancia lechosa del líquido seminal. Antes de la pubertad, esta función no existe y la glándula es muy pequeña. A diferencia de muchos órganos el crecimiento de la glándula prostática continúa a lo largo de la vida del hombre, dando como resultado con frecuencia una hiperplasia prostática benigna de la glándula.

Patología y patofisiología del cáncer de próstata

La histopatología de la neoplasia intraepitelial de próstata de grado alto consiste en acinos prostáticos arquitectónicamente benignos revestidos por células que parecen ser malignas. Las próstatas con carcinoma tienen más de estos focos que las que no tienen carcinoma. Las glándulas prostáticas con neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado extensiva también tienen más carcinomas multifocales. En el momento del diagnóstico una mayoría de los pacientes tienen enfermedad de cáncer de próstata local sin propagación o metástasis.

Las enfermedades no metastásicas localmente avanzadas incluyen pacientes que tienen una enfermedad que penetra a través de la capsula de la próstata o que invade una vesícula seminal en el examen rectal digital. La incidencia de enfermedad localmente avanzada varía entre poblaciones y consiste en pacientes que no se han sometido a intentos de exploración o tienen un historial natural inusualmente agresivo con una enfermedad que crece rápidamente entre intervalos de exploración.

Los andrógenos desempeñan un papel esencial en la diferenciación y el crecimiento del tracto reproductor masculino, la maduración puberal y el desarrollo de características sexuales masculinas secundarias, inicio y regulación de la espermatogénesis y comportamiento sexual masculino. Los andrógenos esteroideos aumentan la masa muscular, la masa ósea y la fuerza; estimulan la alopecia de patrón masculina; y alteran los perfiles de lípidos en suero y la distribución de grasas. La testosterona, sintetizada y secretada por los testículos, y su metabolito 5 reducido más potente, dihidrotestosterona (DHT), son los principales andrógenos endógenos biológicamente activos. La testosterona y la dihidrotestosterona ejercen efectos biológicos específicos de tejido. Por ejemplo, la testosterona actúa para estimular la masa muscular, el desarrollo sexual y la espermatogénesis, mientras que la dihidrotestosterona desempeña papeles críticos en el crecimiento de vello facial y corporal, acné y agrandamiento de la próstata. Las acciones tanto de la testosterona como de la dihidrotestosterona están mediadas por el receptor de andrógenos (RA) intracelular, un miembro de la superfamilia de receptores nucleares de factores de transcripción activados por ligando. Tras la unión de testosterona o dihidrotestosterona, el receptor de andrógenos experimenta un cambio conformacional, se une con secuencias de ADN específicas denominadas elementos de respuesta a andrógenos, forma complejos con factores correguladores nucleares y modula la transcripción de genes diana.

Los andrógenos son importantes en el desarrollo y tratamiento de cáncer de próstata. La retirada de testosterona por castración quirúrgica o médica es un tratamiento bien conocido para cáncer de próstata y es eficaz en el 75-80 % de los pacientes con cáncer de próstata metastásico. En animales, la testosterona y la dihidrotestosterona tienen tumores de cáncer de próstata inducidos, pero la relación entre los andrógenos y el desarrollo de cáncer en el hombre está menos clara.

Opciones de tratamiento

En la actualidad las opciones de tratamiento para cáncer de próstata de estadio temprano pueden agruparse en cuatro categorías generales:

- observación ("enfoque de esperar y ver"),
- cirugía (prostatectomía radical),
- radioterapia (radioterapia de haz externo, braquiterapia o ambas),
- terapia hormonal.

Especialmente los pacientes ancianos y los que tengan comorbilidades pueden observarse sin tratamiento. La cirugía (prostatectomía radical) y radioterapia (radioterapia de haz externo, braquiterapia o ambas) son las opciones curativas más ampliamente aceptadas para pacientes que necesitan intervención.

La prostatectomía radical ha sido la norma frente a la que se comparan otros tratamientos locales. Este procedimiento se ha refinado, dando como resultado altas tasas de curación con morbilidad reducida en pacientes seleccionados de forma apropiada. La reducción de la morbilidad no ha dado como resultado control de enfermedad reducido.

La radioterapia de haz externo implica tratamiento diario durante 7-8 semanas. Se ha estudiado exhaustivamente para cáncer de próstata de estadio temprano, y como la prostatectomía radical, ha experimentado una revolución tecnológica, con los resultados que muestran supervivencia comparable a la de la cirugía, pero con un perfil de efectos secundarios diferente. La braquiterapia, que implica colocación de fuentes radioactivas directamente en la

región prostática de interés, se usa en muchos centros. Como tratamiento para cáncer de próstata de estadio temprano, consigue ahora supervivencia sin enfermedad comparable a la de prostatectomía radical y radioterapia de haz externo. La ventaja de la braquiterapia es el cambio de escala de la dosis en el cáncer sin un cambio de escala de la dosis en el tejido sano en los alrededores. Estos tratamientos locales se han refinado, dando como resultado 5 tasas de curación comparables; sin embargo, todos tienen diversos perfiles de efectos secundarios.

La terapia hormonal, aunque es eficaz en la situación de adyuvante para algunos pacientes con enfermedad de estadio temprano, puede usarse sola y como una alternativa a la observación. La próstata es un órgano sensible a 10 hormonas, y esta observación ha sido la base de intervenciones para cáncer de próstata que reducen la testosterona en suero o bloquean las acciones de esta hormona.

Se han usado hormonas en combinación con prostatectomía con éxito limitado. Sin embargo, las hormonas mejoran los resultados de supervivencia cuando se combinan con radioterapia, probablemente debido a sus diferentes 15 mecanismos de acción. La terapia hormonal puede destruir de forma independiente el cáncer de próstata y sensibilizar el tumor a la radiación. El beneficio de la terapia hormonal además de la radioterapia de haz externo en el estadio intermedio y enfermedad localmente avanzada se ha mostrado en muchos estudios aleatorios. Parece haber una mejora particular en pacientes seleccionados con enfermedad de estadio temprano que tienen uno o más factores de pronóstico negativo (enfermedad de alto grado, alto PSA (antígeno específico de próstata) o ambos), y si se confirmó en ensayos de resultado, la terapia relacionada con hormonas probablemente se usará mucho más en 20 pacientes con enfermedad de estadio temprano en el futuro.

La terapia hormonal oral usada más habitualmente en la actualidad es bicalutamida (Casodex) y flutamida (eulexina, 25 eulecina, flutacano, flutamida). El espectro de efectos secundarios de la bicalutamida y flutamida, incluye diarrea, agrandamiento del pecho, náuseas, impotencia, libido reducida, dolor abdominal, flatulencia, cansancio, astenia, osteoporosis, transpiración, sofocos, pérdida de libido o función eréctil, aumento de peso, ginecomastia y toxicidad hepática, y como resultado una calidad de vida reducida. Estos efectos secundarios son en su mayor parte relacionados con la concentración tisular/de plasma y de dosis, y por lo tanto dependen de altos niveles del fármaco activo en la circulación sistémica y diferentes tejidos fuera del tejido prostático. Además, resulta importante que ninguno de estos efectos secundarios está relacionado con o mediado por la acción farmacológica local en el tejido 30 prostático. Es por lo tanto razonable centrarse en aplicaciones terapéuticas nuevas, que se dirigen a mejorar el perfil de concentración local/cantidad frente a tiempo y aumentar la acción del agente antineoplásico en el tejido prostático.

Dicho enfoque es válido porque se ha indicado que la terapia con flutamida oral actúa mediante una supresión de la 35 unión de la dihidrotestosterona intraprostática (metabolito activo de testosterona) con el receptor de andrógeno intracelular (RA).

Se han desarrollado además muchos otros métodos para tratar enfermedades prostáticas. Varios están basados en la aplicación intramuscular o subcutánea de formulaciones de suministro farmacológico sostenido que contienen el 40 principio activo (tal como agonistas de la hormona liberadora de hormona gonadotrópica (GnRH) y antagonistas de GnRH). También se han descrito inyección intraprostática (por ejemplo, antibióticos) e intralesional de principios activos. Estos métodos tienen las desventajas de producir exposición sistémica prolongada, o requerir inyecciones repetitivas durante periodos de tiempo sustanciales.

En consecuencia, existe la necesidad de desarrollar nuevos métodos para el tratamiento de enfermedades 45 relacionadas con la próstata que conducen a un tratamiento más eficaz y al mismo tiempo hacen posible reducir la necesidad de cirugía y radioterapias, y minimizan los efectos secundarios relacionados con hormonas. Para este fin los presentes inventores han desarrollado un kit que implica inyección local centro del tejido prostático enfermo de una composición de liberación controlada de uno o más principios activos.

Dicho enfoque de suministro farmacológico específico de sitio tienen numerosas ventajas en comparación con 50 métodos de tratamiento farmacológico sistémicos en mamíferos para enfermedades localizadas. Por ejemplo, la incidencia de varios efectos secundarios graves es significativamente menor y el fármaco se suministrará al sitio de enfermedad, es decir el sitio de efecto, con una disponibilidad y un efecto farmacológico local mayor, menos variable y más predecible. La dosis diaria que se proporciona con una composición de suministro específica de sitio es significativamente menor que en terapia oral sistémica. Por lo tanto, el suministro de fármaco específico de sitio dará como resultado efectos secundarios, relacionados con la dosis, reducidos, ya que la concentración sistémica del fármaco o de los fármacos activos y su metabolito o sus metabolitos activos será baja, especialmente en 55 comparación con terapia farmacológica oral correspondiente. Es poco probable que la concentración sistémica baja del fármaco activo interactúe con otros fármacos de ninguna manera, es decir, no se esperan interacciones fármaco-fármaco, ni ninguna interacción alimento-fármaco.

Descripción detallada de la invención

65 La presente invención se refiere a un kit para tratar enfermedades relacionadas con la próstata en un sujeto, comprendiendo el kit

i) un primer componente que proporciona una dosis de refuerzo inicial de uno o más principios activos y/o profármacos seleccionados de fármaco anti andrógeno y/o un agente citostático; y

ii) un segundo componente que comprende una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende uno o más principios activos seleccionados de fármaco antiandrógeno y/o un agente citostático, en un vehículo cerámico biodegradable seleccionado de sulfato cálcico. Normalmente, el sujeto en el que se aplica el kit es un mamífero, preferentemente un ser humano. Los presentes inventores han descubierto que el uso del kit que implica una dosis de estallido o refuerzo inicial de uno o más principios activos seguida de una liberación controlada proporcionada por una composición administrada localmente que comprende las mismas o diferentes principios activos puede dar como resultado un tratamiento adecuado y eficaz. La dosis de refuerzo asegura una concentración inicial apropiada de un principio activo particular en el sitio de acción. El primer componente que proporciona un refuerzo inicial garantiza que el menor nivel requerido del fármaco en la próstata se alcanza inmediatamente o en un periodo de 3 horas y que la relación concentración-efecto de estado estacionario óptima se establece inmediatamente en un periodo de 3 horas (evitando terapia insuficiente desde el inicio del periodo de tratamiento). La dosis de refuerzo también ayuda a reducir el aumento de PSA (antígeno específico de próstata) en plasma provocado por la administración local de la formulación de liberación lenta y ayuda a evitar el desarrollo de tolerancia. Después del refuerzo, el segundo componente que comprende una composición de liberación controlada administrada localmente proporciona el suministro prolongado del o de los principios activos, dentro del tejido prostático enfermo dentro del intervalo de concentración terapéutica local en el tejido de próstata para cada principio activo. En otras palabras, la dosis de refuerzo asegura una aparición inmediata del efecto antineoplásico mientras que la composición de liberación controlada asegura un efecto de larga duración con concentración localmente suficiente del o de los principios activos.

Dependiendo de la enfermedad y condición del sujeto para tratar, la dosis de refuerzo y la composición de liberación controlada pueden administrarse simultáneamente, sustancialmente simultáneamente o secuencialmente. Como se describe en el presente documento, puede haber situaciones en las que la dosis de refuerzo se proporcione por la composición de liberación controlada. En consecuencia la administración de i) y ii) pueden estar separadas en el tiempo, preferentemente menos de 24 h.

Una característica importante de la presente invención es el segundo componente que proporciona una administración de una composición farmacéutica de liberación controlada dentro del tejido de próstata y las características de dicha composición. Una composición especialmente adecuada es una composición que es fácil de administrar al tejido de próstata sin cirugía, por ejemplo por medio de inyección o cirugía mínimamente invasiva, y que permanece en el tejido de próstata durante un periodo de tiempo prolongado mientras se libera el principio activo localmente al tejido de próstata enfermo. Para este fin, los presentes inventores han desarrollado una composición de liberación controlada adecuada (véase documento WO 2005/039537). Brevemente, dicha composición de liberación controlada se basa en una matriz basada en cerámica biodegradable. La composición puede inyectarse en forma líquida (dispersión, suspensión o como una pasta), que puede permanecer líquida o que puede solidificarse para formar un implante sólido y biodegradable *in vivo*. Como alternativa, puede administrarse como un cuerpo presolidificado.

Una composición inyectable, de liberación controlada, se diseña para curar (solidificar) en un periodo de tiempo de 5 a 20 minutos, donde después el implante sólido resiste los movimientos del tejido circundante y el flujo de urea a través del tejido. El proceso de solidificación está controlado principalmente por la cantidad de agua contenida en la composición y en el tejido circundante tras la administración así como por el tiempo necesario para que la composición se solidifique. La reacción tiene lugar con agua (fluidos), que es parte del proceso de solidificación, tanto fuera como dentro del cuerpo (*in vivo*).

De acuerdo con el kit de la invención la cerámica también puede implantarse como cuerpos precurados sólidos de diversas formas, por ejemplo, cilindros, perlas, varillas, etc., siendo dichos cuerpos suficientemente pequeños para aplicarse a través de cánulas, agujas de diámetro grande, tubos o catéteres. Una próstata humana puede penetrarse en numerosos sitios, y cargarse con grandes números de cuerpos de las composiciones de liberación lenta. Bien implantada como un líquido, dispersión o suspensión, o un sólido, la composición solidificada implantada permanece en el tejido enfermo hasta que se completa la biodegradación.

Se pretende que el kit de la invención sea para tratar enfermedades relacionadas con la próstata incluyendo cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, o prostatitis aguda o crónica. El kit implica la administración de una dosis de refuerzo y una composición de liberación controlada; al menos esta última se inyecta en el tejido prostático o sus cercanías mediante una vía transuretral, transrectal o transperineal. La inyección de la composición de liberación controlada se hace posible mediante jeringas convencionales usadas clínicamente, agujas, sistemas de tubos y cánulas. La composición de liberación controlada también puede implantarse en el tejido prostático en los sitios de la próstata en los que están presentes células cancerosas o tejido de otro modo enfermo. Esta administración se hace posible a través de la uretra por citoscopia convencional o por dirección manual a través del recto mediante el uso de imágenes por ultrasonidos; imágenes por resonancia magnética; imágenes por transmisión de rayos X; imágenes por tomografía computarizada; imágenes basadas en isótopos incluyendo tomografía de emisión de positrones o cámara gamma/ SPECT; sistemas de posicionamiento basados en ondas magnéticas o de radio, etc; o a través del abdomen.

La dosis de refuerzo puede administrarse por cualquier vía adecuada tal como, por ejemplo, la vía oral, transdérmica, pulmonar, nasal, sublingual, rectal o cualquiera parenteral o puede administrarse localmente en el tejido prostático. Puede realizarse administración oral de la dosis de refuerzo con composiciones ya conocidas que son eficaces para el tratamiento particular. La administración local de la dosis de refuerzo puede ser a partir de una formulación de liberación controlada implantada con métodos similares a los de la composición de liberación sostenida. La dosis de refuerzo y la administración de liberación controlada pueden originarse de la misma composición implantada localmente. Se reconoce en general que los implantes que contienen una sustancia farmacológica o una combinación de varios compuestos para liberación prolongada pueden tener alguna fracción de la dosis disponible para contenido rápidamente liberable de la sustancia farmacológica o la combinación de varios compuestos en la superficie del implante. En algunos casos, dicha cantidad puede ser suficiente para proporcionar una dosis de refuerzo local y, en consecuencia, en dichas situaciones no se requiere una dosis de refuerzo separada. También es posible formular una capa externa rápidamente liberable especial del implante que consiste en la sustancia farmacológica o la combinación de varios compuestos aplicando por ejemplo una técnica de pulverización.

Debido a las propiedades inherentes de la cerámica contenida en la composición, la composición es radioopaca y observable con métodos radioscópicos clínicos convencionales, por lo tanto el posicionamiento de la composición de liberación controlada basado en una cerámica biodegradable puede controlarse fácilmente durante la inyección y durante el periodo de tratamiento mediante, por ejemplo, captura de imágenes por ultrasonido; captura de imágenes por resonancia magnética; captura de imágenes por transmisión de rayos X; captura de imágenes por tomografía computarizada; captura de imágenes basadas en isótopos incluyendo tomografía de emisión de positrones y cámara gamma/SPECT; sistemas de posicionamiento basados en ondas magnéticas o de radio. En consecuencia, es posible asegurar que la composición de liberación controlada alcance predominantemente partes del tejido enfermo y no las partes sanas del tejido prostático. En una realización preferida, el kit de la invención podría combinarse con dicho control.

Las propiedades radioopacas de la composición de liberación controlada también pueden usarse para aumentar la precisión del tratamiento con radiación, proporcionando por lo tanto la posibilidad de combinar tratamiento hormonal local adyuvante/neoadyuvante y anti hormonal con radioterapia de haz externo de alta precisión con o sin un refuerzo braquial.

El control usando los kits mencionados anteriormente también puede emplearse durante el periodo de tratamiento. Una composición de liberación controlada preferida para su uso en un kit de acuerdo con la invención libera el principio activo principalmente por erosión y/o difusión, es decir en dicho caso, la velocidad de degradación de la composición farmacéutica de liberación controlada es un medio para control *in vivo* de la tasa de liberación del o de los principios activos. Normalmente, se recomienda que dicho control, si lo hubiera, se realice a intervalos predeterminados después de la inyección tales como, por ejemplo, aproximadamente cada mes, aproximadamente cada 2 meses o aproximadamente cada 3 meses después de la primera inyección de la composición farmacéutica de liberación controlada en el tejido prostático.

Como se ha mencionado anteriormente, la composición farmacéutica de liberación controlada es visible *in vivo* en los sujetos tratados para control y ajuste de la dosis. En consecuencia, una dosis de la composición de liberación controlada puede corregirse por una dosis adicional y las diferencias interindividuales en la degradación de la forma de dosificación y liberación del principio activo pueden controlarse y explicarse con una mayor precisión en lugar del protocolo normalizado. Además, durante el tratamiento el tamaño de la próstata así como las condiciones dentro de la próstata pueden cambiar, por ejemplo, con respecto al pH. Dichos cambios también pueden dar lugar a corrección de la dosis o la liberación requerida del principio activo.

En el caso de que el control revele una degradación más rápida de lo esperado o que muestre una degradación significativa de la composición farmacéutica de liberación controlada, el sujeto tratado normalmente necesitará una administración adicional de una o más dosis complementarias del o de los principios activos. Esta dosis puede ser una dosis de estallido/refuerzo del principio activo y/o una inyección adicional en forma de una composición farmacéutica de liberación controlada.

La composición farmacéutica de liberación controlada puede diseñarse para liberar el principio activo durante un periodo de tiempo predeterminado. Normalmente, el periodo de liberación es de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 6 meses (tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses y preferentemente aproximadamente 6 meses o más después de la inyección de la primera composición farmacéutica de liberación controlada inyectada) y, en consecuencia, puede ser necesario en cualquier caso repetir la administración de la composición de liberación controlada a intervalos regulares (es decir si el periodo de liberación es de aproximadamente 1 mes, la administración renovada puede tener lugar de aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 1 mes después de la primera administración, mientras que si el periodo de liberación es de aproximadamente 6 meses, la administración renovada puede tener lugar de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 meses después de la primera administración). En algunos casos, puede ser necesario complementar con una dosis de refuerzo dependiendo del diagnóstico del médico y la elección del tratamiento.

Otro o un método alternativo para control de la respuesta al tratamiento es ensayando PSA (antígeno específico de próstata) en plasma (un biomarcador bien establecido para cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna), es decir los mismos sistemas de diagnóstico usados en la práctica rutinaria en el control y seguimiento de pacientes con cáncer de próstata. Un tratamiento local eficaz reducirá el nivel de PSA en plasma, reduciendo de este modo el riesgo de tejido metastásico. El efecto de un tratamiento local eficaz también reducirá los niveles en plasma y/o tisulares de cualquier otro biomarcador para las enfermedades relacionadas con la próstata. En consecuencia, en una realización de la invención el uso del kit podría combinarse con un método que comprende una etapa de control *in vivo* de la velocidad de liberación del o de los principios activos controlando los niveles en plasma del o de los principios activos.

En una realización preferida el principio activo del componente i) y ii) es o proporciona 2-hidroxi-flutamida. 2-hidroxi-flutamida es un metabolito activo de flutamida, es decir la administración de flutamida puede proporcionar una concentración terapéutica eficaz de 2-hidroxi-flutamida, al menos después de la administración por vía oral, por vía transdérmica, por vía pulmonar, nasal, sublingual, por vía rectal, por vía subcutánea o por vía intramuscular.

En otra realización específica, el principio activo en la etapa i) es flutamida y el principio activo en la etapa ii) es 2-hidroxi-flutamida.

En otra realización preferida el principio activo en la etapa i) y ii) es bicalutamida.

Para los principios activos flutamida o 2-hidroxi-flutamida, la dosis de refuerzo, para un paciente de cáncer de próstata normal, del componente i) está en un intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg, tal como preferentemente de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg por día para administración oral y en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, tal como preferentemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg por día para administración local en la próstata. La composición farmacéutica de liberación controlada del componente ii) proporciona una cantidad del principio activo en un intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por día durante un periodo de al menos 1 mes, 3 meses, 6 meses o más.

Para el principio activo bicalutamida, la dosis de refuerzo, para un paciente con cáncer de próstata normal, del componente i) está en un intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, tal como preferentemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg por día para administración oral y en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, tal como preferentemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg por día para administración local en la próstata. La composición farmacéutica de liberación controlada del componente ii) administra una cantidad del principio activo en un intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por día durante un periodo de al menos 1 mes, 3 meses, 6 meses o más.

Después de la administración oral de 250 mg de flutamida y/o 2-hidroxi-flutamida 3 veces al día, la concentración de estado estacionario del metabolito activo en plasma, suero o sangre es preferentemente en un intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 2000 ng/ml en plasma, suero o sangre. Con el kit de la invención, la concentración en plasma de 2-hidroxi-flutamida o bicalutamida se reduce hasta al menos 25 %, tal como, por ejemplo, al menos 10 % o al menos 5 % o menos de los valores obtenidos después de administración oral de una composición de flutamida convencional en una dosis diaria que proporciona un efecto terapéutico equivalente.

Cuando se usa bicalutamida con un análogo de gonadorelina en un tratamiento paliativo la dosis habitual es de 50 mg al día, mientras que una dosis de 150 mg al día puede proporcionarse como monoterapia. Una composición de bicalutamida convencional es, por ejemplo, un producto de comprimido disponible en el mercado como Casodex® (véase por ejemplo Martindale: The Complete Drug Reference, 34ª edición, Pharmaceutical Press, 2005).

Una composición de flutamida convencional es por ejemplo un producto de comprimido o cápsula disponible en el mercado como por ejemplo Eulecin®, Flutacan®, Flutamid®, Eulexin® etc. (véase por ejemplo Martindale The Complete Drug Reference, 34ª edición, Pharmaceutical Press, 2005). La dosis diaria usada normalmente para obtener un efecto terapéutico adecuado es de 250 mg 3 veces al día, es decir una dosis diaria total de 750 mg. Esta dosis debería ser eficaz para obtener una concentración eficaz del resto activo en el tejido de próstata enfermo.

El kit de acuerdo con la invención cuando implica el uso de flutamida, 2-hidroxi-flutamida y/o bicalutamida se dirige a obtener una concentración local de 2-hidroxi-flutamida en el tejido prostático en un intervalo de aproximadamente 0,001 nM a aproximadamente 10,0 µM en estado estacionario durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 meses. La concentración del principio activo en la próstata puede estimarse en estado estacionario después de la administración de la primera inyección, o cualquiera complementaria, de la composición farmacéutica de liberación controlada basándose en el control de la velocidad de degradación como se ha mencionado anteriormente y teniendo en cuenta el volumen de la próstata y, si es necesario, la concentración en plasma. La concentración del principio activo en la próstata también puede medirse por biopsia. Los tres fármacos, flutamida, 2-hidroxi-flutamida, bicalutamida, son lipófilos (hidrófobos), tienen bajo grado de enlaces de hidrógeno y bajo peso molecular. En consecuencia, los tres fármacos se transportarán rápida y eficazmente a través del espacio

vascular, a través de membranas celulares y otros componentes intracelulares y proporcionarán un perfil de concentración local suficientemente alto por encima de la concentración antagonista mínima.

5 Como se ha mencionado en la introducción los regímenes de tratamiento oral tradicionales con fármacos que muestran efecto anti andrógeno conducen a varios efectos secundarios. El presente kit implica la administración local de una composición de liberación controlada que permanece en el sitio de administración mientras se libera el principio activo localmente dentro del tejido prostático. En consecuencia, es posible obtener un efecto terapéutico con una dosificación mucho menor al día y por peso corporal del paciente que la que se usa habitualmente por administración oral tradicional u otras vías de administración que implican transporte y distribución del principio activo por el sistema circulatorio al tejido prostático enfermo. Además, un kit de la presente invención proporciona el principio activo (es decir la de la composición de liberación controlada) en forma de un implante, es decir hasta que el principio activo se libera está inmovilizada dentro de la cerámica biodegradable. En consecuencia, la concentración del principio activo en el sistema circulatorio se reduce notablemente en comparación con los tratamientos tradicionales. En consecuencia, todos los efectos secundarios dependientes de la dosis se reducen.

15 En consecuencia, en una realización específica que implica el uso de flutamida, 2-hidroxi-flutamida y/o bicalutamida, el tratamiento proporciona una reducción en los efectos secundarios dependientes de dosis, tales como por ejemplo diarrea, agrandamiento del pecho, náuseas, impotencia, libido reducida, dolor abdominal, flatulencia, cansancio, astenia, osteoporosis, transpiración, sofocos, pérdida de libido o función eréctil, aumento de peso, ginecomastia y toxicidad hepática en comparación con la obtenida después de administración oral de una composición de flutamida o bicalutamida convencional con una dosis diaria que proporciona un efecto terapéutico equivalente.

25 La concentración del principio activo (por ejemplo 2-hidroxi-flutamida o flutamida o bicalutamida) en los tejidos hepáticos proporciona un indicio de la posibilidad de efectos secundarios específicos de hígado inducidos por fármaco. En una realización específica que implica el uso de flutamida, 2-hidroxi-flutamida y/o bicalutamida, la concentración local de 2-hidroxi-flutamida o bicalutamida en el tejido hepático es al menos 5 tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 25, al menos aproximadamente 50, al menos aproximadamente 75 veces o al menos aproximadamente 100 veces menor que la obtenida durante la fase de absorción después de administración oral de una composición de flutamida o bicalutamida convencional en una dosis diaria que proporciona un efecto terapéutico equivalente. La concentración del principio activo en el tejido hepático puede medirse por biopsia y/o estimarse a partir de las concentraciones en plasma determinadas de forma periférica del fármaco activo y el uso de métodos de cálculo farmacocinético tradicionales.

35 El kit de la invención está bien adaptado para usarse en combinación con cualquier método de tratamiento establecido o tratamiento experimental nuevo para cáncer de próstata, hiperplasia prostática, o prostatitis aguda y crónica, tal como radiación externa, braquiterapia, cirugía o dieta especializada.

40 Un kit de acuerdo con la invención puede contener uno o más componentes y, opcionalmente, instrucciones para uso del kit. Un ejemplo de dicho kit puede ser un primer componente en forma de por ejemplo una composición en polvo que contienen el vehículo cerámico mezclado con uno o más principios activos y, opcionalmente, uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables y, como un segundo componente agua o un medio acuoso que se pretende mezclar con el primer componente antes de su uso y después administrar al sujeto bien antes o bien después de la solidificación de la composición obtenida de este modo.

45 El primer o el segundo componente puede incluir una o más sustancias adecuadas para ajustar la velocidad de liberación del o de los principios activos, para mejorar la inyectabilidad de la composición, (por ejemplo agentes de ajuste de viscosidad incluyendo agentes espesantes como celulosa o derivado de celulosa) o para mejorar las propiedades de solidificación de la composición. Para este fin, pueden ser sustancias que aumentan o reducen el proceso de solidificación dependiendo del uso pretendido de la composición. Pueden incluirse aditivos adicionales como por ejemplo estabilizadores para mejorar la estabilidad de la sustancia farmacológica (por ejemplo antioxidantes, agentes de ajuste del pH, etc.).

55 En otra realización, un kit de la invención puede como un primer componente comprender una composición de uno o más de los principios activos, en el que se pretende que la liberación de estas sustancias después de la administración sea relativamente rápida para asegurar una concentración inicial local convenientemente alta del o de los principios activos. Un segundo componente de dicho kit puede contener convenientemente una composición de liberación controlada de uno o más principios activos en forma de una composición cerámica como se describe en el presente documento. Opcionalmente, se incluye un tercer componente en forma de agua o un medio acuoso que se pretende mezclar con el segundo componente antes de su uso y después administrar al sujeto bien antes o bien después de la solidificación de la composición obtenida de este modo.

En consecuencia, la invención también se refiere a un kit que comprende:

- 65 i) un primer componente que proporciona una dosis de refuerzo inicial de uno o más principios activos y/o profármacos seleccionados de fármaco anti andrógeno y/o un agente citostático; y
ii) un segundo componente que comprende una composición farmacéutica de liberación controlada que

comprende uno o más principios activos seleccionados de fármaco anti andrógeno y/o un agente citostático, en un vehículo cerámico biodegradable seleccionado de sulfato cálcico;
iii) un tercer componente que comprende agua o un medio acuoso.

5 En dichos kits, el primer componente puede ser una composición farmacéutica para administración local en la próstata, tal como, por ejemplo, una composición inyectable que incluye una composición farmacéutica que comprende un vehículo cerámico.

10 Se mencionan realizaciones específicas a continuación. Sin embargo, estos ejemplos son solamente para fines ilustrativos.

15 En una primera realización, un kit para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la próstata comprende: primer componente A: una formulación farmacéutica parenteral basada en cerámica hidratable en forma de polvo que contiene un fármaco activo o una combinación de fármacos activos en una cantidad total de hasta 50 % de la composición total, para una duración de liberación de 3 semanas a 6 meses. La cerámica puede basarse favorablemente en sulfato cálcico y el fármaco activo puede ser favorablemente un anti andrógeno, por ejemplo, 2-hidroxi-flutamida; un inhibidor enzimático, por ejemplo finasterida; un agente citostático, por ejemplo ciclofosfamida; un agente anti inflamatorio, por ejemplo un AINE, solo o en cualquier combinación.

20 Segundo componente B: una solución basada en agua para la preparación de una pasta inyectable.

La formulación para administrar se prepara mezclando A con B en proporciones de hasta el 50 % de agua en el polvo, y se sitúa en la glándula prostática por inyección o por cirugía en cantidades totales de hasta 10 ml. La composición puede solidificarse por hidratación *in vivo* o *ex vivo*.

25 En un kit de este tipo de interés particular A contiene:

30 250 mg de 2-hidroxi-flutamida (por ejemplo catálogo n.º 161.01 de Micromol), mezclada en una mezcla de polvo cerámico de:

2,25 g de sulfato cálcico dihidrato (por ejemplo producto n.º 12090 de Riedel-de-Haen, o producto n.º 30.766-1 de Sigma-Aldrich en forma hidratada) o 4,75 g de sulfato cálcico dihidrato, o una combinación de:

35 2,25 g de sulfato cálcico dihidrato y 2,5 g de sulfato cálcico semihidrato o 5,0 g de sulfato cálcico semihidrato.

En un kit de este tipo de interés particular B contiene:

40 5,0 ml de una solución acuosa con un 1,0 % de metil celulosa (como un agente espesante) y 1,0 % de ácido acético (como un retardante de curación), o aditivos similares con efectos similares de viscosidad y tiempo de curación.

45 La metil celulosa es convenientemente producto n.º 64632, Ph Eur de Fluka, y el ácido acético es convenientemente el producto n.º 45741 de Fluka. La solución se prepara convenientemente a partir del producto n.º 95280, Aqua Purificata, Ph Eur de Fluka.

Se consigue una pasta con una viscosidad conveniente para inyección en la glándula prostática mezclando 3,5 ml de la solución acuosa con 2,5 g de sulfato cálcico dihidrato y 5,0 g de sulfato cálcico semihidrato y 250 mg de 2-hidroxi-flutamida; o de forma correspondiente para las otras mezclas en polvo.

50 La solución acuosa se mezcla con el polvo usando una espátula, y se transfiere convenientemente a una jeringa de 10 ml y se inyecta en su lugar en la glándula prostática en un periodo de 5 minutos después de la mezcla (debido a la curación de la pasta). Para la inyección, se inserta una cánula de calibre 12-15, de 10,16-15,24 cm de longitud, a través del recto y la pared del recto a la próstata. Preferentemente cada lóbulo prostático se penetra individualmente. El posicionamiento de la cánula y la inyección de la pasta (opaca para ultrasonidos) se realizan convenientemente usando captura de imágenes por ultrasonidos. La curación final de la pasta tiene lugar *in vivo*.

55 En una segunda realización se proporciona un kit para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la próstata, que contiene:

60 A: una formulación farmacéutica parenteral basada en sulfato cálcico, en forma de polvo que contiene un fármaco anti andrógeno, por ejemplo, 2-hidroxi-flutamida, en cantidades totales de hasta 30 %, para una duración de liberación total de 3 semanas a 6 meses, durante lo cual del 30 al 50 % del fármaco se libera durante los primeros 1 a 7 días y del 50 al 70 % del fármaco se libera después de 1 semana hasta 6 meses después de la administración.

65 B: una solución basada en agua para la preparación de A en una pasta inyectable.

La formulación para administrar se prepara mezclando A con B en proporciones de hasta 50 % de agua en el polvo, y se sitúa en la glándula prostática mediante inyección o mediante cirugía en cantidades totales de hasta 10 ml. La composición puede solidificarse por hidratación *in vivo* o *ex vivo*.

5 Un kit de este tipo de interés particular se describe en la primera realización.

Una tercera realización proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la próstata. La formulación contiene:

10 Un polvo de cerámica hidratable, por ejemplo sulfato cálcico y un fármaco activo. El fármaco activo puede ser favorablemente un anti andrógeno, por ejemplo 2-hidroxi-flutamida; un inhibidor enzimático, por ejemplo finasterida; un agente citostático, por ejemplo ciclofosfamida; un agente anti inflamatorio, por ejemplo un AINE, solo o en cualquier combinación, en cantidades totales de hasta el 50 %, y una solución basada en agua. Tras su uso la solución acuosa se mezcla con el polvo para preparar una pasta.

15 La solución basada en agua puede contener convenientemente un agente espesante tal como metil celulosa y un retardante de la hidratación tal como ácido acético.

20 La formulación mezclada se sitúa en la glándula prostática y proporciona una duración de liberación total de 3 semanas a 6 meses del fármaco activo. Durante el periodo de liberación de 30 al 50 % del fármaco se libera durante los primeros 1-7 días y del 50 al 70 % del fármaco se libera después de 1 semana a 6 meses después de la administración.

25 Un kit de este tipo de interés particular se describe en la primera realización.

En una cuarta realización, un implante de liberación de fármaco, de forma arbitraria o en una forma de partículas, contiene una cerámica hidratable, por ejemplo sulfato cálcico y uno o más fármacos activos, por ejemplo un anti andrógeno tal como 2-hidroxi-flutamida, o una combinación de fármacos activos.

30 El implante se sitúa en la glándula prostática y proporciona una duración de liberación total de 3 semanas a 6 meses del fármaco o los fármacos activos. Durante el periodo de liberación del 30 al 50 % del fármaco se libera durante los primeros 1-7 días y del 50 al 70 % del fármaco se libera después de 1 semana a 6 meses después de su colocación en la glándula prostática.

35 Los implantes de este tipo de interés particular se preparan a partir de:

250 mg de 2- hidroxi-flutamida (por ejemplo catálogo n.º 161.01 de Micromol)

40 2,25 g o 4,75 g de sulfato cálcico semihidrato (por ejemplo producto n.º 12090 de Riedel-de-Haen, o producto n.º 30.766-1 de Sigma-Aldrich), correspondiente a dos cargas farmacológicas relevantes.

2,0 o 4,0 ml de agua, convenientemente producto n.º 95280, Aqua Purificata, Ph Eur de Fluka.

45 A partir de esta mezcla pastosa convenientemente 5 o 10 implantes se moldean como por ejemplo varillas o esferas y se hace que se curen antes de situarse en la glándula prostática mediante cirugía.

50 La realización 5 se refiere a un implante de liberación de fármaco, o forma arbitraria o en una forma de partícula, que contiene una cerámica hidratable, por ejemplo sulfato cálcico y un fármaco activo, por ejemplo un anti andrógeno tal como 2-hidroxi-flutamida, o una combinación de fármacos activos, compuestos de un núcleo hidratado interno y una capa externa de cerámica.

55 El implante se sitúa en la glándula prostática y proporciona una duración de liberación total de 3 semanas a 6 meses del fármaco o los fármacos activos. Durante el periodo de liberación del 30 al 50 % del fármaco se libera durante los primeros 1-7 días y del 50 al 70 % del fármaco se libera después de 1 semana a 6 meses después de la colocación en la glándula prostática.

Un implante de este tipo de interés particular se describe en la cuarta realización.

60 La realización 6 proporciona una formulación farmacéutica que contiene un vehículo basado en cerámica hidratable en forma de polvo (por ejemplo sulfato cálcico), y un fármaco activo. El fármaco activo puede ser favorablemente un anti andrógeno, por ejemplo 2-hidroxi-flutamida; un inhibidor enzimático, por ejemplo finasterida; un agente citostático, por ejemplo ciclofosfamida; un agente anti inflamatorio, por ejemplo un AINE, solo o en cualquier combinación.

65 El polvo está compuesto de dos (o más) fracciones de tamaño de grano; una convenientemente de <10 micrómetros de granos no hidratados y una en el intervalo de 50-500 micrómetros de granos hidratados. Una o ambas fracciones

de tamaño de grano pueden mezclarse con el fármaco o los fármacos activos. La formulación contiene además agua, que se mezcla con el polvo para formar una pasta para colocar en la glándula prostática por inyección o cirugía.

- 5 En la glándula prostática la formulación proporciona una duración de liberación total de 3 semanas a 6 meses del fármaco activo. Durante el periodo de liberación del 30 al 50 % del fármaco se libera durante los primeros 1-7 días y del 50 al 70 % del fármaco se libera después de 1 semana a 6 meses después de la administración.

En una formulación farmacéutica de este tipo de interés particular consiste en:

10 250 mg de 2- hidroxiflutamida (por ejemplo catálogo n.º 161.01 de Micromol), incluido en 2,25 g de sulfato cálcico dihidrato (por ejemplo producto n.º 12090 de Riedel-de-Haen, o producto n.º. 30.766-1 de Sigma-Aldrich, en forma hidratada). La mezcla de polvo de 2-hidroxiflutamida y sulfato cálcico dihidrato tiene un tamaño de grano convenientemente de 50 a 150 o de 150 a 500 micrómetros.

15 5,0 g de sulfato cálcico semihidrato (por ejemplo producto n.º 12090 de Riedel-de-Haen, o producto n.º. 30.766-1 de Sigma-Aldrich).

20 3,5 ml una solución acuosa con 1,0 % de metil celulosa (como un agente espesante) y 1,0 % de ácido acético (como un retardante de curación), como en la primera realización. Se prepara una pasta y se administra como en la primera realización.

La realización 7 proporciona un kit para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la próstata, que contiene:

25 A: una formulación parenteral basada en cerámica hidratable en forma de polvo que contiene un fármaco activo o una combinación de fármacos activos en una cantidad total de menos del 50 % de la composición total para una duración de liberación de 1 a 7 días. (La cerámica puede basarse favorablemente en sulfato cálcico y el fármaco activo puede ser favorablemente un anti andrógeno, por ejemplo 2-hidroxiflutamida; un inhibidor enzimático, por ejemplo finasterida; un agente citostático, por ejemplo ciclofosfamida; un agente anti inflamatorio, por ejemplo un AINE, solo o en cualquier combinación.

35 B: una formulación parenteral basada en cerámica hidratable en forma de polvo que contiene un fármaco activo o una combinación de fármacos activos en una cantidad total de menos del 50 % de la composición total para una duración de liberación de 3 semanas a 6 meses. (La cerámica puede basarse favorablemente en sulfato cálcico y el fármaco activo puede ser favorablemente un anti andrógeno, por ejemplo 2-hidroxiflutamida; un inhibidor enzimático, por ejemplo finasterida; un agente citostático, por ejemplo ciclofosfamida; un agente anti inflamatorio, por ejemplo un AINE, solo o en cualquier combinación).

40 C: una solución basada en agua para preparación de A y B en una forma de pasta inyectable.

A se prepara con C y se inyecta en la glándula prostática en cantidades de hasta 10 ml.

B se prepara con C y se inyecta en la glándula prostática en cantidades de hasta 10 ml en la misma ocasión que A o en un periodo de 7 días desde la administración de A.

45 La realización 8 proporciona un kit para tratamiento de cáncer de próstata que contiene:

50 A: un comprimido oral o una solución inyectable con un fármaco activo o una combinación de fármacos activos (tales como un anti andrógeno, por ejemplo 2-hidroxiflutamida; un inhibidor enzimático, por ejemplo finasterida; un agente citostático, por ejemplo ciclofosfamida; un agente anti inflamatorio, por ejemplo un AINE; solo o en cualquier combinación) para administración por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía intramuscular, pulmonar, etc., para una exposición sistémica en un periodo de algunas horas.

55 El componente A puede ser convenientemente un comprimido oral de 250 mg (o similar) de 2-hidroxiflutamida, flutamida o bicalutamida, o una solución intravenosa de 25 mg de 2-hidroxiflutamida, flutamida o bicalutamida disueltos en una solución salina estéril (54 %) con polietilenglicol (40 %) y etanol (6 %).

60 B: una formulación parenteral basada en cerámica hidratable en forma de polvo que contiene un fármaco activo o una combinación de fármacos activos en una cantidad total de menos del 50 % de la composición total para una duración de liberación de 3 semanas a 6 meses. (La cerámica puede basarse favorablemente en sulfato cálcico y el fármaco activo puede ser favorablemente un anti andrógeno, por ejemplo 2-hidroxiflutamida; un inhibidor enzimático, por ejemplo finasterida; un agente citostático, por ejemplo ciclofosfamida; un agente anti inflamatorio, por ejemplo un AINE; solo o en cualquier combinación.)

65 C: una solución basada en agua para la preparación de B en una pasta.

B y C se preparan convenientemente como en la primera realización

B se prepara con C y se inyecta en la glándula prostática en cantidades de hasta 10 ml en la misma ocasión que A o en un periodo de 7 días desde la administración de A.

La realización 9 proporciona un implante de liberación de fármaco, o forma arbitraria o en forma de partículas, compuesto de una cerámica hidratable, por ejemplo sulfato cálcico y un fármaco activo, por ejemplo un anti andrógeno, o una combinación de fármacos activos, conteniendo el implante dos o más fases distinguibles con diferentes velocidades de liberación para el fármaco activo.

El implante se sitúa en la glándula prostática y proporciona una duración de liberación total de 3 semanas a 6 meses del fármaco o los fármacos activos. Durante el periodo de liberación del 30 al 50 % del fármaco se libera durante los 1-7 días y del 50 al 70 % del fármaco se libera después de 1 semana a 6 meses después de la colocación en la glándula prostática.

Los implantes de este tipo de interés particular se preparan a partir de:

250 mg de 2-hidroxi-flutamida (por ejemplo catálogo n.º 161.01 de Micromol)

2,25 g de sulfato cálcico dihidrato en los que se mezclan 2-hidroxi-flutamida, y 2,5 g de sulfato cálcico semihidrato (por ejemplo producto n.º 12090 de Riedel-de-Haen, o producto n.º 30.766-1 de Sigma-Aldrich).

2,0 ml de agua, convenientemente producto n.º 95280, Aqua Purificata, Ph Eur de Fluka

A partir de esta mezcla pastosa convenientemente se moldean 5 o 10 implantes como por ejemplo varillas o esferas y se hacen curar antes de colocarse en la glándula prostática mediante cirugía.

En un aspecto separado de la invención, se refiere al uso de un primer y un segundo componentes para la preparación de un kit como se define en el presente documento para tratamiento de enfermedades relacionadas con la próstata.

Debería enfatizarse que todos los detalles y asuntos particulares mencionados con respecto a cualquiera de los aspectos de la invención se aplican también a otros aspectos de la invención.

Principios activos para uso en un kit de acuerdo con la invención

En el presente contexto, se entiende que la expresión "principio activo" indica una sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa o una sustancia que tiene un efecto fisiológico. Se entiende que la expresión incluye el principio activo en cualquier forma conveniente tal como por ejemplo una sal, un complejo, un solvato o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable en cualquier forma física tal como, por ejemplo, en forma de cristales, amorfa o una forma polimórfica o, si es relevante, en cualquier forma esteroisomérica incluyendo cualquier forma enantiomérica o racémica, o una combinación de cualquiera de las anteriores.

En un kit de acuerdo con la invención, el o los principios activos se seleccionan del grupo que comprende un andrógeno o un derivado del mismo (incluyendo cualquier forma salina, cualquier forma cristalina, cualquier forma enantiomérica), un anti andrógeno o un derivado del mismo, un modulador del receptor de andrógeno selectivo no esteroideo o un derivado del mismo, un estrógeno o un derivado del mismo, un anti estrógeno o un derivado del mismo, un gestágeno o un derivado del mismo, un anti gestágeno o un derivado del mismo, un oligonucleótido, un progestágeno o un derivado del mismo, una hormona liberadora de gonadotropina o un análogo o derivado de la misma, un inhibidor de gonadotropina o un derivado del mismo, un antagonista de gonadotropina o un derivado del mismo, un inhibidor de enzima prostática y/o adrenal, antibióticos, un inhibidor de ciclooxigenasa o un derivado del mismo, un inhibidor de 5-alfa-reductasa, un antagonista alfa-adrenérgico, un fármaco anti inflamatorio no esteroideo (AINE), un corticosteroide, un inhibidor de HMG-CoA reductasa o un derivado del mismo (estatinas), una proteína de flujo de salida de membrana y/o transporte de membrana, un modulador del sistema inmunitario, un inhibidor de angiogénesis y combinaciones de los mismos.

La sustancia o las sustancias farmacológicas terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activas también pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, la forma enantiomérica activa, el solvato o el complejo de la misma o en cualquier forma cristalina o amorfa adecuada o puede estar en forma de un profármaco.

En una realización específica se usan dos principios activos, una seleccionada de anti andrógenos y la otra de hormonas liberadoras de gonadotropinas o análogos de las mismas.

En otra realización específica el o los principios activos se seleccionan del grupo que consiste en anti andrógenos incluyendo flutamida, 2-hidroxi-flutamida, acetato de ciproterón, acetato de megestrol, nilutamida y bicalutamida, o similares. En un aspecto preferido, el o los principios activos son 2-hidroxi-flutamida, flutamida o bicalutamida.

Una combinación de un anti andrógeno no esteroideo, tal como flutamida, 2-hidroxi-flutamida, bicalutamida, nilutamida o acetato de ciproterona, acetato de megestrol, junto con inhibidores de 5-alfa reductasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas), inhibidores de ciclooxigenasa, fármacos anti inflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, antagonistas alfa-adrenérgicos, estrógenos, medicinas anti neoplásicas (tales como ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, vincristina, cisplatino, epirubicina, taxotere), factores de potenciación de la radiación (citotoxinas hipóxicas), o factores de crecimiento o anti crecimiento pueden mejorar adicionalmente el efecto terapéutico para cualquier enfermedad relacionada con la próstata tal como las mencionadas en el presente documento.

Además, cualquier combinación de principios activos dentro de uno de los grupos mencionados anteriormente o cualquier combinación de los principios activos de dos o más de los grupos mencionados anteriormente puede usarse en un kit de acuerdo con la invención. Sin limitar la invención a los mismos, se proporcionan posteriormente ejemplos de combinaciones adecuadas para uso de acuerdo con la invención.

Combinaciones de sustancia farmacológica para usar en el tratamiento del cáncer de próstata: hidroxiflutamida y finasterida en dosis de 200-2000 mg y 0,5-4 mg, respectivamente, como un implante durante al menos dos meses de tratamiento. Una dosis de refuerzo local, si la hubiera, puede ser de entre 0-25 % de la dosis tal como, por ejemplo, 5-25 % de la dosis. La dosis de refuerzo puede ser para una o ambas sustancias farmacológicas y puede proporcionarse por composiciones diferentes y/u otras vías de administración y las dosis pueden ser de 250 mg y 1 mg para hidroxiflutamida y finasterida, respectivamente.

Combinaciones de sustancias farmacológicas para usar en el tratamiento de hipertrofia prostática benigna (BPH): hidroxiflutamida y finasterida en dosis de 200-2000 mg y 0,5-4 mg, respectivamente, como un implante durante al menos dos meses de tratamiento. Una dosis de refuerzo local, si la hubiera, puede ser entre 0-25 % de la dosis tal como, por ejemplo, 5-25 % de la dosis. La dosis de refuerzo puede ser para una o ambas sustancias farmacológicas y puede proporcionarse por diferentes composiciones y/u otras vías de administración y las dosis deberían ser de 250 y 1 mg para hidroxiflutamida y finasterida, respectivamente.

Las combinaciones de fármaco para usar en la terminología de suministro farmacológico LIDDS para tratamiento de hiperplasia prostática benigna (BPH) y prostatitis: hidroxiflutamida y finasterida en dosis de 200-2000 mg y 0,5-4 mg, como un implante para al menos dos meses de tratamiento. La dosis de refuerzo localmente puede ser de entre 0 y 25 % de la dosis tal como, por ejemplo, 5-25 % de la dosis. La dosis de refuerzo puede ser para una o ambas sustancias farmacológicas y puede proporcionarse por composiciones diferentes y/u otras vías de administración y las dosis deberían de ser de 250 y 1 mg para hidroxiflutamida y finasterida, respectivamente.

Fármaco para usar en el tratamiento de la prostatitis: ciprofloxacina.

Combinaciones de fármacos para usar en el tratamiento de la prostatitis: ciprofloxacina y un antibiótico.

Combinaciones de fármacos para usar en el tratamiento de la prostatitis: ciprofloxacina y naproxeno (o cualquier otro AINE).

Combinaciones de fármacos para usar en el tratamiento de la prostatitis: ciprofloxacina and prednisolona (o cualquier otro corticosteroide).

Composiciones farmacéuticas para uso en un kit de la invención

Un kit de acuerdo con la presente invención puede implicar opcionalmente dos velocidades de liberación consecutivas del o de los principios activos, una liberación relativamente rápida del o de los principios activos para obtener una dosis de refuerzo o de estallido y una segunda velocidad de liberación controlada local de la misma sustancia o principios activos y/o profármacos durante un periodo de tiempo prolongado para mantener el efecto terapéutico.

La liberación que da lugar al efecto de refuerzo, si lo hubiera, puede ser cualquier sistema de suministro farmacológico adecuado tal como, por ejemplo, administración oral, parenteral, nasal, rectal, pulmonar, transdérmica, local, tópica, etc. y puede estar en forma de por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, pulverizaciones, comprimidos, cápsulas, bolsitas, polvos, gotas, cremas, pomadas, geles, hidrogeles, etc. o puede proporcionarse por una parte libremente liberable del principio activo en formulaciones de liberación lenta biodegradables para implantación local.

Refiriéndose ahora al sistema de suministro farmacológico de liberación controlada, el vehículo para el o los principios activos y/o profármacos es una cerámica hidratante biodegradable o una mezcla de cerámica biodegradable. La cerámica hidratante biodegradable es una cerámica no hidratada, hidratada, semi hidratada o parcialmente hidratada seleccionada del grupo que consiste en sulfato cálcico, tal como por ejemplo, sulfato cálcico α , sulfato cálcico β , sulfato cálcico semihidrato o mezclas de los mismos.

El uso de una cerámica en una composición de liberación controlada de acuerdo con la invención es muy conveniente ya que permite la preparación de la composición en forma seca que inmediatamente o sustancialmente inmediatamente antes de la administración se mezcla con un medio acuoso. En la mezcla obtenida de este modo la cerámica empleada absorbe agua y puede comenzar un proceso de curación, por el que la composición se solidifica adicionalmente. En otras palabras, en un periodo de tiempo específico la composición tiene una fluidez (y viscosidad) suficientes para permitir la administración mediante una jeringa al tejido prostático. Este periodo de tiempo depende entre otros de la cerámica particular empleada, la adición de excipientes farmacéuticos, si los hubiera, el o los principios activos empleados, la constitución de medio acuoso empleado como medio de dispersión y de las cantidades individuales o concentraciones usadas. En consecuencia, mediante selección apropiada de los constituyentes individuales y las cantidades de los mismos es posible obtener una ventana temporal que sea suficiente para permitir la administración de la composición. Una vez que se administra la composición (por ejemplo dirigiendo la composición al tejido enfermo como se ha descrito anteriormente en el presente documento), la composición se solidifica rápidamente, es decir el principio activo se inmoviliza en el tejido enfermo siempre que esté contenido dentro de la cerámica. La formulación de liberación controlada cerámica biodegradable también puede usarse como cuerpos precurados que se implantan en la glándula prostática o sus cercanías. Los cuerpos preformados pueden estar en forma de partículas, que pueden suspenderse en un líquido. El proceso de solidificación de este material vehículo particular puede por lo tanto tener lugar fuera y/o dentro del cuerpo.

La composición farmacéutica de liberación controlada se coloca en el tejido prostático, por ejemplo mediante guía por ultrasonido y otros métodos relevantes, y el implante (es decir, la composición solidificada) proporciona un perfil de concentración de principio activo-tiempo en el tejido local que se caracteriza por una liberación prolongada del principio activo. En el tratamiento de cáncer de próstata (PC), hiperplasia prostática benigna (BPH) o prostatitis aguda y crónica la velocidad de suministro del principio activo controlada puede ajustarse para el tamaño/volumen reducido esperado del tejido prostático como consecuencia del efecto farmacológico anticipado del principio activo administrada.

Normalmente, la carga farmacológica del o de los principios activos en la composición farmacéutica de liberación controlada, es decir la cantidad total de principio o de principios activos en comparación con el peso total de la composición de liberación controlada, está en el intervalo de aproximadamente 0,1 % p/p a aproximadamente 50 % p/p, tal como de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 40 % p/p, de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 30 % p/p, de aproximadamente 2% p/p a aproximadamente 20 % p/p, y preferentemente de aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 10 % p/p.

El principio o los principios activos se mezclan en la cerámica antes de la solidificación y se incorporan en una matriz del material cerámico. Dependiendo de la concentración del principio activo y los detalles del procedimiento de mezcla, el principio activo puede estar presente de diferentes maneras, tal como en un nivel molecular, tal como una dispersión sólida, como precipitados mayores en diferentes formas cristalinas y salinas o de otras maneras.

Para permitir una administración rápida y minimizar la inconveniencia para el paciente, si la hubiera, los presentes inventores han descubierto que el volumen de la composición farmacéutica de liberación controlada administrada al tejido prostático debería estar en un intervalo de aproximadamente 0,05 ml a aproximadamente 8 ml, tal como de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 6 ml, de aproximadamente 0,25 ml a aproximadamente 4 ml, y preferentemente de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 2 ml. El volumen puede dividirse en más de una inyección (sustancialmente al mismo tiempo) para extender la dosificación sobre el volumen prostático completo o sustancialmente completo. El número de inyecciones puede ser de hasta 50, preferentemente menos de 20.

Con el kit de la invención se hacen posibles i) aplicación local en tejido blando de una composición farmacéutica de liberación controlada que contiene su sustancia o principios activos y ii) liberación controlada dirigida en o en las cercanías del tejido enfermo durante un periodo de tiempo adecuado.

Dicho suministro dirigido y controlado del o de los principios activos, solas o en combinación, optimiza el perfil de concentración local-tiempo del o de los principios activos y su efecto o sus efectos farmacológicos locales, y minimiza la exposición sistémica, que se contempla que reduce los efectos secundarios.

Liberación del principio activo

La velocidad de liberación de un implante de liberación controlada puede medirse con respecto a efectos secundarios reducidos, tales como aparición de diarrea reducida, o como concentraciones reducidas del metabolito activo en suero o tejidos, o como valores de PSA reducidos.

La liberación controlada en el presente documento se refiere a una liberación prolongada en el tiempo durante un periodo, que preferentemente excede el medio tiempo de disposición de la sustancia farmacológica activa en los tejidos relevantes. El concepto/término de liberación controlada es esencialmente sinónimo de liberación prolongada, sostenida, programada, modificada o retardada. La liberación controlada se refiere a un patrón de liberación predeterminado, incluyendo o sin incluir un estallido inicial. En el presente contexto el término liberación se usa esencialmente sinónimo con el término suministro.

Como se ha mencionado anteriormente, la liberación del o de los principios activos de la composición de liberación controlada tiene lugar durante un periodo de tiempo adecuado tal como, por ejemplo de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 6 meses en el tratamiento of cáncer de próstata (PC), hiperplasia prostática benigna (BPH) o prostatitis aguda y crónica.

En una realización específica, como máximo aproximadamente 20 % p/p del o de los principios activos (en total) contenidos en la composición farmacéutica de liberación controlada se libera en un periodo de como máximo 5 días después de la inyección a un ser humano, y/o como máximo aproximadamente 50 % p/p del principio activo contenida en la composición farmacéutica de liberación controlada se libera un mes o más después de la inyección a un ser humano.

Además, o en una realización alternativa, como máximo aproximadamente 75 % p/p del principio activo contenido en la composición farmacéutica de liberación controlada se libera 1,5 meses o más tal como, por ejemplo, 2 meses o más después de la inyección a un ser humano, y/o como máximo aproximadamente 100 % p/p del principio activo contenido en la composición farmacéutica de liberación controlada se libera 2 meses o más tal como 3 meses o más o 6 meses después de la inyección a un ser humano.

Se pretende que los siguientes ejemplos no limitantes ilustren la invención.

Ejemplo 1

Este ejemplo *in vivo* ilustra que es factible administrar localmente en una próstata de perro una composición farmacéutica de liberación controlada basada en cerámica con 2-hidroxi-flutamida con anestesia con tecnologías de inserción disponibles actualmente y guía de ultrasonidos, y que el método proporciona un perfil de liberación controlada del principio activo en el sitio de aplicación y acción.

Métodos y materiales

En primer lugar, se proporcionó a cuatro perros macho (H1-H4) (labrador, aproximadamente 1 año de edad y peso de 30 kg) 2-hidroxi-flutamida (25 mg) por dosis de embolada individuales por vía intravenosa durante 30 segundos. La base de solución intravenosa fue solución salina estéril 54 % poli etilenglicol estéril 400 46 % y etanol (95%) 6 %. Se tomaron muestra de sangre de 1,0 ml de la vena cefálica a 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360 y 600 minutos. Las muestras de sangre se centrifugaron inmediatamente a 3000 rpm y las muestras de plasma se congelaron a -80 °C hasta su análisis.

Una semana después, se proporcionó a los mismos animales 2-hidroxi-flutamida localmente por una composición farmacéutica de liberación controlada en el tejido prostático. Las dosis de 2-hidroxi-flutamida fueron de 0 mg (H1), 30 mg (H3), 60 mg (H2) y 120 mg (H4), y se proporcionó a cada perro solamente un implante. H1 fue un control y se le proporcionó en una composición sin 2-hidroxi-flutamida. Todas las dosis de 2-hidroxi-flutamida se proporcionaron después de un ayuno de una noche. Se proporcionó al perro 1 (H1) y el perro 3 (H3) un enema antes de la operación. Después de la aplicación en próstata local de la composición farmacéutica a través del recto, se administró un antibiótico (Quinolón) en dosis normales.

La composición farmacéutica de liberación controlada estaba compuesta de una cerámica de sulfato cálcico y 2-hidroxi-flutamida (catálogo n.º 161.01, de Micromol). Para preparar el implante, se mezcló un sulfato cálcico semihidrato (sulfato cálcico-0,5-hidrato, producto n.º 12090, de Riedel-de Haen) como un polvo de grano fino con agua y el agente activo para formar una pasta inyectable. La pasta se solidifica *in vivo* en aproximadamente 5 minutos hasta un implante sólido. La relación de polvo cerámico con respecto a agua es de 1:2 y la dosis de agente activo (30, 60 o 120 mg) se mezcla con un total de 0,8 ml de pasta.

La composición farmacéutica de liberación controlada se insertó localmente en el tejido prostático mediante agujas por guía de ultrasonidos. Los animales estaban anestesiados con anestesia general durante el procedimiento de inserción. La aguja (de 15 cm de longitud con un diámetro externo de 0,9 mm) se insertó en el recto preparado (se proporcionó un enema preoperatorio) y se insertó a través de la pared rectal y abdominal y se situó en el tejido prostático por guía de ultrasonidos. La composición farmacéutica se proporcionó como múltiples hilos finos de aproximadamente 12 mm de longitud y con un diámetro de 1-2 mm.

Después de la administración de la composición farmacéutica de liberación controlada en el tejido prostático, se tomaron muestras de sangre durante 3 semanas. Se tomaron muestras de 1,0 ml de la vena cefálica el día 0, después de 6 horas y después por la mañana el día 1,2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 14, 16, 19 y 20 después de la administración del implante. Las muestras sanguíneas se centrifugaron inmediatamente a 3000 rpm y las muestras de plasma se congelaron a -20 °C hasta su análisis.

Después del día 20, cada perro se sacrificó con una dosis intravenosa de una mezcla de pentobarbital y potasio. Se retiraron quirúrgicamente y se congelaron los siguientes órganos: próstata, testículo, hígado y riñón para la evaluación del efecto y la seguridad. Estos órganos se examinaron cuidadosamente como consecuencia de la exposición del tejido local a 2-hidroxi-flutamida y el implante basado en cerámica.

Se realizó cuantificación de 2-hidroxi-flutamida en plasma y muestras tisulares por HPLC-MS. Se realizó HPLC con un sistema de HPLC Surveyor equipado con un muestreador automático CTC Pal. La columna analítica fue una Zorbax Eclipse XDB-18 (2,1 mm x 50 mm, tamaño de partícula 5 µm) conectada con una precolumna. La columna analítica fue una Zorbax Eclipse XDB-18 (2,1 mm x 50 mm, tamaño de partícula 5 µm) conectada con una precolumna. El eluyente consistió en el disolvente A (ácido fórmico acuoso 0,1 %) y B (acetonitrilo), se aplicó un gradiente lineal del 25 al 90 % de disolvente B en 5 minutos. La proporción de disolvente B se redujo después a 25 % en un minuto y se permitió que se equilibrara a este nivel durante dos minutos antes de la siguiente inyección. El caudal volumétrico fue de 200 µl/min y el volumen de inyección fue de 20 µl. La salida de la columna de HPLC se acopló a un espectrómetro de masas cuadrupolo triple en tándem TSQ Quantum Ultra (ThermoFinnigan, San José, Ca, Estados Unidos). La transición de m/z 291 [M-H]⁻ → 205 se usó para 2-hidroxi-flutamida y m/z 316 [M-H]⁻ → 273 se usó para nilutamida (patrón interno). El límite de cuantificación fue de 0,50 ng/ml en plasma de perro. Se prepararon muestras de calibración por adición de muestras de plasma en blanco con 100 µl de soluciones de 2-hidroxi-flutamida a diferentes concentraciones. Las curvas de calibración se construyeron por regresión lineal de la relación de área pico de 2-hidroxi-flutamida y patrón interno en función de las concentraciones de 2-hidroxi-flutamida. El rendimiento del método se estudió usando muestras de control de calidad (QC), que se prepararon por adición de plasma en blanco con 2-hidroxi-flutamida. Los niveles fueron de 12, 120 y 610 ng/ml (n=3) para la curva de calibración inferior (0,5 - 1370 ng de 2-hidroxi-flutamida/ml de plasma) y a 0,12, 0,61 y 5,75 µg/ml (n=3) para la curva de calibración superior (2,73 - 10,9 µg de 2-hidroxi-flutamida/ml de plasma). Las precisiones de los ciclos analíticos se calcularon como 100*(concentración determinada media en muestra de QC/concentración de adición) % y las precisiones dentro del ciclo se calcularon como la desviación típica relativa (DTR %) de las concentraciones determinadas a cada nivel de QC.

Se mezcló plasma de perro (desconocido, QC o muestra de calibración) a un volumen de 100 µl con 100 µl de solución de patrón interno (nilutamida a 0,025 µg/ml) y 250 µl de acetonitrilo. Se realizó una mezcla de vórtex posterior durante 20 segundos seguido de centrifugación durante 10 minutos. Se transfirieron 450 µl de sobrenadante a un tubo de ensayo limpio y se evaporó hasta su sequedad a 50 °C en una corriente suave de nitrógeno. El residuo se reconstituyó en 100 µl de ácido fórmico acuoso (0,1 %) y se transfirió a un vial para análisis de LC-MS/MS. Los datos se presentan en la figura 1 y la figura 2, para administración intravenosa y local respectivamente.

El efecto anti proliferativo farmacológico macroscópico de 2-hidroxi-flutamida se examinó como la relación de volumen-peso del tejido prostático de perro antes y después de la administración local de 2-hidroxi-flutamida como una única composición farmacéutica de liberación controlada.

Resultados

Los animales tuvieron un comportamiento normal y aceptaron la composición farmacéutica de liberación controlada muy bien. Después de la administración intravenosa (cuando se experimentó exposición a plasma de 2-hidroxi-flutamida superior en todos los perros) todos los perros padecieron diarrea, que no se observó en ningún animal después de la administración local de la composición farmacéutica de liberación controlada en el tejido prostático de perro.

El estudio mostró claramente que era factible administrar una composición farmacéutica basada en cerámica que contenía 2-hidroxi-flutamida en el tejido prostático de perro con anestesia con tecnologías de inserción disponibles en la actualidad con guía de ultrasonidos.

Todas las variables farmacocinéticas para las inyecciones intravenosas se indican en la Tabla 1 y el perfil de concentración en plasma-tiempo de 2-hidroxi-flutamida en cada perro se proporciona en la Figura 1. 2-hidroxi-flutamida se eliminó rápidamente después de la administración intravenosa y la semivida de eliminación fue de 1,75 ± 0,2.

Tabla 1
Variables farmacocinéticas de 2-hidroxi-flutamida después de administración i.v.

N.º de animal.	Dosis (mg)	ABC (ng/ml*h)	Cl (ml/min)	V (l)	T _{1/2} (h)	C _{máx} (ng/ml)
Perro 1 (H1)	25	1260	330	49	1,70	639
Perro 2 (H2)	25	716	581	60	1,2	816
Perro 3 (H3)	25	1257	331	63	2,2	653
Perro 4 (H4)	25	1499	278	46	1,9	835

ABC = área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo, Cl= eliminación, V = volumen de distribución y t_{1/2} = semivida de eliminación.

Se ha mostrado que la velocidad de liberación de 2-hidroxi-flutamida se retardó significativamente con una composición farmacéutica de liberación controlada basada en cerámica. Cuando la sustancia farmacológica se proporcionó en la composición la semivida de eliminación varió de 35 a 45 horas para los tres animales que se dosificaron (Tabla 2 y Figura 2). Además, los perfiles de concentración en plasma-tiempo de 2-hidroxi-flutamida después de cada dosis de composición fueron superponibles, es decir, el aumento de la exposición de plasma (ABC) aumentó linealmente con el aumento de la dosis de implante. Esto significa que no hubo unión irreversible y/o ningún proceso no lineal implicado en el suministro del fármaco del implante localizado en el tejido circundante. Una aproximación de la biodisponibilidad de 2-hidroxi-flutamida del tejido intraprostático estuvo por encima del 100 % de promedio e indica que no se produjo ninguna degradación importante del compuesto activo dentro del tejido prostático.

Tabla 2
Variables farmacocinéticas de 2-hidroxi-flutamida después de la administración local

N.º de animal	Dosis (mg)	ABC (ng/ml*h)	C _{máx} (ng/ml)	t _{máx} (h)	t _{1/2} (h)
Perro 1 (H1)					
Perro 2 (H2)	60	4024	69,5	6	45
Perro 3 (H3)	30	990	26,4	6	35
Perro 4 (H4)	120	9409	142	24	41

ABC = área bajo la curva de concentración de plasma-tiempo, C_{máx} = concentración en plasma máxima, t_{máx} = tiempo hasta C_{máx}, t_{1/2} = semivida de eliminación.

También se muestra que hay una gran diferencia en la exposición sistémica de 2-hidroxi-flutamida entre la dosificación intravenosa y de implante local como se ha visto en la Tabla 2. La concentración máxima (C_{máx}) de 2-hidroxi-flutamida observada después de la dosificación intravenosa (25 mg) es aproximadamente 6 veces mayor que el valor de C_{máx} correspondiente observado después de la dosificación de implante local (120 mg), véase Figuras 1 y 2. Resulta interesante observar que la concentración en plasma máxima es 6 veces mayor a pesar de que la dosis intravenosa es solamente un quinto (20 %) de la dosis de implante local. La concentración en plasma significativamente mayor (especialmente la concentración máxima) conseguida después de la dosificación intravenosa también está de acuerdo con la diarrea controlada, un efecto secundario bien conocido después de terapia oral con flutamida.

Hubo un efecto macroscópico observado basándose en el volumen (antes) y el peso (después) medidos después de la administración local de 2-hidroxi-flutamida (Tabla 3). Los datos obtenidos sugieren que las dos dosis mayores (60 mg, H2 y 120 mg, H4) dieron como resultado un efecto macroscópico en comparación con el placebo (H1) y la dosis baja (30 mg, H3).

Tabla 3
Volumen (antes) y peso (después) medidos del tejido prostático
(0 = sin efecto, + = efecto leve; ++ = intermedio; +++ = efecto fuerte)

N.º de animal	Volumen (cm ³)	Peso (g)	Dosis (mg)	Palpación
Perro 1 (H1)	11,9	17	control	0
Perro 2 (H2)	13,3	13	60	++
Perro 3 (H3)	12,4	17	30	0
Perro 4 (H4)	11,3	13	120	+++

Después de tres semanas de tratamiento no fue posible cuantificar la concentración de 2-hidroxi-flutamida en el tejido prostático. Esto es probablemente una consecuencia de una liberación relativamente rápida del fármaco los días 0-7 inmediatamente después de la inserción del implante basado en cerámica. A pesar de que no fue posible cuantificar la sustancia farmacológica activa en el tejido prostático fue posible medir un claro efecto antiproliferativo de 2-hidroxi-flutamida. Esta observación podría deberse a una duración de efecto larga de la sustancia farmacológica activa, lo que está apoyado por la proliferación lenta de las células prostáticas. En consecuencia, el tratamiento endocrino intermitente del cáncer de próstata es un enfoque de tratamiento que se está sometiendo a investigación clínica cuidadosa.

Ejemplo 2

El principal fin del presente estudio animal fue examinar la farmacocinética, eficacia y seguridad del nuevo sistema de suministro farmacológico local con 2-hidroxi-flutamida, un antagonista selectivo del receptor de andrógenos (RA). Se administró un producto de suministro farmacológico basado en cerámica a un tejido dependiente de andrógenos (la glándula bulbouretral) en ovejitas macho. En total se dividieron 11 ovejitas macho en dos grupos separados. Se proporcionó a un grupo 2-hidroxi-flutamida por el sistema de suministro de implante local como una única administración en la glándula bulbouretral y se controló durante 2 meses. Cada ovejita en este grupo de tratamiento recibió el implante de próstata en una única dosis de 250 mg. El otro grupo recibió solamente formulación cerámica sin ninguna sustancia farmacológica activa.

El sistema de suministro farmacológico de implante se insertó localmente, a través del recto, en el tejido dependiente de andrógeno (glándula bulbouretral) a través de agujas estériles durante la guía con ultrasonido rectal. Los animales tuvieron anestesia durante todo el procedimiento de inserción. El implante basado en cerámica tuvo dos componentes principales: sulfato cálcico ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) y 2-hidroxiflutamida. La composición de la formulación fue de 250 mg de 2-hidroxiflutamida + 2,25 g de sulfato cálcico di-hidrato + 5,0 g de sulfato cálcico semi-hidrato y se mezcló con solución: 3,5 ml de solución de agua (con ácido acético 1 % y metil celulosa 1 %). Las composiciones preparadas de este modo se envasaron en viales de vidrio y se esterilizaron con radiación gamma antes de su uso. La cantidad inyectada en cada lóbulo de la glándula bulbouretral sensible a andrógenos fue de aproximadamente 2,0-3,0 ml.

Se realizó cuantificación de 2-hidroxi-flutamida en muestras de plasma por HPLC-MS. Se realizó HPLC con un sistema de HPLC Surveyor equipado con un muestreador automático CTC Pal. La columna analítica fue una Zorbax Eclipse XDB-18 (2,1 mm x 50 mm, tamaño de partícula 5 μm) conectada a una precolumna. Las curvas de calibración se construyeron por regresión lineal de la relación de área pico de 2-hidroxi-flutamida y patrón interno en función de las concentraciones de 2-hidroxi-flutamida. El rendimiento del método se estudió usando muestras de control de calidad (QC) que se prepararon por adición de plasma en blanco con 2-hidroxi-flutamida.

Se mezcló plasma de oveja (desconocido, QC o muestra de calibración) a un volumen de 100 μl con 100 μl de solución de patrón interno (nilutamida a 0,025 $\mu\text{g/ml}$) y 250 μl de acetonitrilo. Se realizó una mezcla de vórtex posterior durante 20 segundos seguido de una centrifugación durante 10 minutos. Se transfirieron 450 μl de sobrenadante a un tubo de ensayo limpio y se evaporó hasta su sequedad a 50 $^\circ\text{C}$ en una corriente suave de nitrógeno. El residuo se reconstituyó en 100 μl de ácido fórmico acuoso (0,1 %) y se transfirió a un vial para análisis de LC-MS/MS.

La formulación se administró con éxito en 11 ovejas macho. Basándose en el perfil de exposición de plasma las variables farmacocinéticas se calcularon con métodos convencionales (Tabla 4).

Tabla 4. Variables farmacocinéticas de 2-hidroxi-flutamida después de la administración de un sistema de suministro farmacológico de implante de liberación controlada de 250 mg de 2-hidroxi flutamida en el tejido dependiente de andrógenos (glándula bulbouretral) en siete ovejas macho.

N.º de animal.	Dosis (mg)	ABC (ng/ml*h)	C _{máx} (ng/ml)	t _{máx} (h)	t _{1/2} (h)
Oveja 3	250	4287	26	24	159
Oveja 4	250	3725	84	6	253
Oveja 6	250	3390	35	6	117
Oveja 7	250	3755	19,8	6	67
Oveja 8	250	1855	16,3	6	168
Oveja 9	250	4948	34	6	119
Oveja 12	250	4436	31	6	140
Media		3771	42	9	146
ETM		993	24	7	58

La semivida de eliminación se prolongó hasta aproximadamente 146 horas, que es una consecuencia de una velocidad de liberación de fármaco reducida de 2-hidroxi-flutamida de la formulación de liberación controlada inyectada en la glándula prostática. La primera concentración en plasma medida a las 6 horas también fue la mayor, lo que confirma una liberación de fármaco relativamente rápida del fármaco activo justo después de la inserción. Se considera que esta concentración en plasma pico es favorable para el efecto farmacológico local de 2-hidroxi-flutamida. La concentración en plasma fue baja durante todo el experimento y no hubo ningún efecto secundario dependiente de andrógeno observado. El perfil de concentración en plasma promedio-tiempo de 2-hidroxiflutamida se muestra en la Figura 3. También fue posible cuantificar los niveles de 2-hidroxiflutamida en la glándula prostática tres meses después de la inyección. En su conjunto la semivida prolongada y las cantidades intratisulares cuantificables indican que la liberación del implante de liberación controlada se prolongó con éxito. En el mismo un efecto macroscópico se indica por el volumen y peso reducidos del tejido dependiente de andrógenos (glándula bulbouretral). El efecto macroscópico de 2-hidroxi-flutamida en el volumen de la glándula bulbouretral después de inyección intraglandular individual de la formulación de implante cerámico en el lóbulo izquierdo (la sección de 0 a 1 cm en la escala) de una glándula bulbouretral de oveja se muestra en la Figura 4. El lóbulo derecho (la sección de 1 a 4 cm en la escala) se dejó sin tratar y tuvo un volumen intacto. El lóbulo derecho, sin tratar, se cortó para fines de evaluación. La uretra se localiza a aproximadamente 1,3 cm en la escala y atraviesa verticalmente la glándula. Los lóbulos izquierdo y derecho tienen el mismo tamaño y volumen cuando no están tratados.

Estas observaciones confirman el objetivo de la presente investigación, que fue demostrar que un implante de liberación controlada de 2-hidroxiflutamida administrado a la glándula bulbouretral daría como resultado bajas concentraciones en plasma y al mismo tiempo proporcionarían un efecto antiandrógeno local.

Ejemplo 3

5 El objetivo global del presente estudio preclínico fue desarrollar adicionalmente un nuevo sistema de suministro farmacológico de implante local para terapia anti andrógenos específica y dirigida en el tejido de próstata humano. Esta estrategia se dirige a desarrollar productos farmacéuticos innovadores útiles en el tratamiento de cáncer, que contribuyen significativamente a terapias más eficaces con menos efectos secundarios en diversas patologías en las que la acción antagonista del receptor de andrógenos es una función central (tal como cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna).

10 El principal fin del presente estudio animal fue examinar la eficacia y seguridad del nuevo sistema de suministro farmacológico local con 2-hidroxi-flutamida, un antagonista selectivo del receptor de andrógeno (RA) como el resto activo en tejido prostático humano durante diversos periodos de tratamiento en perros macho.

15 El perro se ha seleccionado como el modelo de ensayo debido a su idoneidad demostrada en este tipo de estudio. El estudio se realizó en 12 perros Beagle macho de Harlan Winkelmann GmbH, Alemania.

20 El implante de liberación controlada estéril estaba compuesto de compuestos cerámicos y 2-hidroxi-flutamida. Se proporcionaron instrucciones de almacenamiento y manipulación. La composición de la formulación de la dosis baja y alta fue de 250 mg de 2- hidroxi-flutamida + 2,25 g de sulfato cálcico dihidrato + 5,0 g de sulfato cálcico semi-hidrato y se mezcló con solución: 3,5 ml de solución acuosa (ácido acético 1 % y metil celulosa 1 %).

25 El trabajo de formulación final se realizó con condiciones estériles por personal entrenado el día del experimento. La cantidad inyectada en cada lóbulo de las glándula bulbouretral sensible a andrógenos fue de aproximadamente 2,0-3,0 ml para la dosis baja (250 mg) y 4,0-6,0 ml de la dosis alta (500 mg).

Los animales se sometieron a ayunas al menos 12 horas antes del procedimiento de inserción el Día 1. El sistema de suministro de fármaco de implante se insertó localmente en el tejido prostático, a través del recto, mediante agujas estériles con guía de ultrasonidos rectal. Cada animal tuvo anestesia durante el procedimiento de inserción.

30 Los grupos, los niveles de dosis, la duración del estudio y los números de animales se proporcionan en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5.

Grupo	Dosis* (mg/implante)	Duración del estudio	N.º de animal
A	250	3 meses	7 - 10
B	500	3 meses	11 - 14
C	500	6 meses	15 - 18

35 Se recogieron muestras de sangre para farmacocinética de la siguiente manera: el Día 1: Pre-inserción y 6 horas después de la inserción. Se tomaron muestras de sangre en la mañana de los días 2, 3, 4, 5, 6 y 7. Durante el resto del estudio se recogieron muestras de sangre una vez a la semana.

40 Se extrajeron muestras de sangre de aproximadamente 3 ml de la vena yugular. La sangre se muestreó un vacutainers que contenían EDTA como anticoagulante. La sangre se colocó en agua helada hasta su centrifugación (10 min, 1270 G, + 4 °C). El plasma se transfirió a criotubos Nunc (Nunc, Dinamarca) y se congeló a -18 °C o inferior y se envió con hielo seco al Instituto Veterinario Sueco, Uppsala para su análisis.

45 Las variables farmacocinéticas de plasma se calcularon usando métodos farmacocinéticos convencionales y se proporcionan para dosis de implante tanto de 250 mg como de 500 mg en la Tablas 6 y 7. La biodisponibilidad (F) se aproximó usando el valor promedio para eliminación de 2-hidroxi-flutamida cuando se proporcionó por una dosis intravenosa en el estudio de perros presentado en el Ejemplo 1.

50 Tabla 6. Variables farmacocinéticas de hidroxi-flutamida después de la dosis de implante local de 250 mg en cuatro animales.

N.º de animal	Dosis (mg)	ABC (ng/ml*h)	C _{máx} (ng/ml)	t _{máx} (h)	F (%)	t _{1/2} (h)
Perro 7	250	5446	58	6	46	34
Perro 8	250	5921	85	6	50	39
Perro 9	250	13237	131	6	112	26
Perro 10	250	8701	97	48	74	32
Media		8326	93	17	71	33
ETM		3575	30	21	30	5

Tabla 7 Variables farmacocinéticas de hidroxiflutamida después de la dosis de implante local de 500 mg en cuatro animales.

N.º de animal	Dosis (mg)	ABC (ng/ml*h)	Cmáx (ng/ml)	tmáx (h)	F (%)	t1/2 (h)
Perro 11	500	13009	142	6	110	59
Perro 12	500	13420	202	6	113	34
Perro 13	500	11631	133	48	98	28
Perro 14	500	10207	102	48	86	57
MEDIA		12067	145	27	102	45
ETM		1457	42	24	12	16

Los datos farmacocinéticos en plasma (la semivida de eliminación) en el presente estudio animal demostró que esta versión de la formulación de liberación controlada del implante tuvo una velocidad de liberación más rápida que la versión usada en el estudio en ovejas presentado en el Ejemplo 2. Esto demuestra que es posible ajustar la velocidad de liberación farmacológica *in vivo* usando diferentes composiciones de dichas formas de dosificación de implante de liberación controlada. Esto será muy útil cuando se traten diferentes enfermedades en la glándula prostática.

También resultó evidente que los animales aceptaban el tratamiento bien y no se observaron efectos secundarios. Por ejemplo, no se observó diarrea lo que estaba de acuerdo con la baja exposición a plasma del antiandrógeno 2-hidroxi-flutamida. Los perfiles de concentración en plasma promedio-tiempo para la dosis de 250 mg y 500 mg se proporcionan en la Figura 5. La alta biodisponibilidad de 2-hidroxi-flutamida observada después de inyección intraprostática de la formulación de liberación controlada indica que no se produjo degradación significativa en la glándula prostática. No hubo ningún efecto del tratamiento en el volumen orinado de los perros, lo que claramente muestra que el procedimiento de dosificación del presente implante de liberación controlada está bien aceptado *in vivo*. Los hallazgos microscópicos del tejido prostático usando análisis de histopatología mostraron que hubo un aumento de la incidencia de vacuolación y acinos císticos en los grupos tratados con 2-hidroxi-flutamida, lo que está de acuerdo con la atrofia esperada de la glándula como consecuencia de la exposición local de un antiandrógeno tal como 2-hidroxi-flutamida. Todos juntos, estos efectos locales y ausencia de efectos secundarios confirma el rendimiento racional clínico del presente implante de liberación controlada local.

Ejemplo 4

Estudio preclínico planeado

Un estudio de diseño de grupo abierto, paralelo, de finasterida en ratas o perros

Estudio n.º 1

El fin es investigar la farmacocinética y farmacodinámica de finasterida en dosis de 0,2-4 mg como un implante de liberación controlada durante un tratamiento de al menos tres semanas a seis meses. La finasterida es un inhibidor de 5- α -reductasa y reducirá la formación local de dihidrotestosterona en la glándula prostática.

La hipótesis es que la seguridad y eficacia del tratamiento del cáncer de próstata puede obtenerse usando finasterida para el tratamiento local de cáncer de próstata y/o hipertrofia prostática benigna (BPH).

El objetivo del estudio es evaluar la seguridad y eficacia de diferentes dosis de finasterida para un tratamiento de liberación controlada local mejorado de cáncer de próstata y/o hipertrofia prostática benigna (BPH).

El diseño de estudio será el siguiente; un diseño de grupo abierto, paralelo, estudio de hallazgo de dosis (fase preclínica) de finasterida se realizará en 28 animales macho (ratas o perros).

Se proporcionará finasterida en dosis de 0,5-5 mg como un implante de liberación controlada durante un tratamiento de al menos 3 semanas a seis meses. Se mezclarán 0,5-5 mg de finasterida + 2,25 g de sulfato cálcico di-hidrato + 5,0 g de sulfato cálcico semihidrato con la solución: 3.5 ml de solución acuosa (con ácido acético 1 % y metil celulosa 1 %).

Se tomarán muestras de sangre para determinación de finasterida en predosis y 6 horas y después una vez a la semana después de la administración de los fármacos del estudio. Las muestras de sangre se toman de una vena periférica. Cada muestra de sangre se centrifuga y se toman muestras de plasma en un tubo separado y todas las muestras se mantienen (-70 °C) hasta su análisis.

En cada día de estudio se proporcionará a los animales el fármaco en el estado en ayunas. La administración del fármaco se proporciona de acuerdo con el procedimiento convencional en el laboratorio donde se realiza el estudio. El sistema de suministro de fármaco de implante se insertará localmente en el tejido prostático, a través del recto,

mediante agujas estériles con guía de ultrasonidos rectal. Los animales estarán anestesiados durante el procedimiento de inserción.

5 El efecto del tratamiento se controlará con respecto tanto a efectos secundarios como a evaluación de efectos locales. Las variables farmacodinámicas, tales como histopatología local y efectos macroscópicos (peso/volumen) se analizarán por evaluación farmacodinámica convencional.

10 Las variables farmacocinéticas para cada fármaco se calcularán usando análisis no compartimental y WinNonlin 4.0 (Pharsight Corp., Mountain View, CA, Estados Unidos). Las concentraciones en plasma pico máximas ($C_{m\acute{a}x}$) y los momentos en los que se produjeron los picos máximos ($t_{m\acute{a}x}$) derivarán directamente del perfil de concentración en plasma-tiempo. La semivida de eliminación terminal aparente ($t_{1/2}$) se obtendrá de k_e .

15 Los criterios de inclusión son: ratas macho, que pesan aproximadamente 250 g y perros macho, que pesan aproximadamente 10-20 kg.

Las variables dependientes son: variables farmacodinámicas del fármaco del estudio. Las variables farmacocinéticas y perfiles de concentración en plasma del fármaco del estudio.

20 Ejemplo 5

Estudio preclínico planeado

Un estudio de diseño de grupo abierto, paralelo, de 2-hidroxiiflutamida y finasterida en ratas o perros

25 Estudio n.º 2

30 El fin es investigar la farmacocinética y farmacodinámica de una combinación de 2-hidroxiiflutamida y finasterida en dosis de 200-4000 mg y 0,5-4 mg como un implante de liberación controlada durante un tratamiento de al menos tres semanas a seis meses. 2-hidroxiiflutamida es un compuesto antiandrógeno puro, finasterida es un inhibidor de 5- α -reductasa. La 2-hidroxiiflutamida actuará como un antagonista en receptor de andrógenos (RA) en la glándula prostática y la finasterida reducirá la formación local de dihidrotestosterona en la glándula prostática.

35 La hipótesis es que la seguridad y eficacia del tratamiento de implante de liberación controlada local de cáncer de próstata y/o hipertrofia prostática benigna (BPH) puede obtenerse usando una combinación de 2-hidroxiiflutamida y finasterida.

40 El objetivo del estudio es evaluar la seguridad y eficacia de diferentes dosis de una combinación de 2-hidroxiiflutamida y finasterida para un tratamiento de liberación controlada local de cáncer de próstata y/o hipertrofia prostática benigna (BPH).

Se planea que el diseño del estudio sea el siguiente:

45 Un diseño de grupo abierto, paralelo, estudio de hallazgo de dosis (fase preclínica) de una combinación de 2-hidroxiiflutamida y finasterida se realizará en 28 animales macho (ratas o perros).

50 Se proporcionarán 2-hidroxiiflutamida y finasterida en dosis de 200-4000 mg y 0,5-5 mg como un implante de liberación controlada durante un tratamiento de al menos tres semanas a seis meses. Se mezclarán 200-4000 mg de 2-hidroxiiflutamida + 0,5-5 mg de finasterida + 2,25 g de sulfato cálcico dihidrato + 5,0 g de sulfato cálcico semihidrato con solución: 3,5 ml de solución acuosa (con ácido acético 1 % y metil celulosa 1 %).

55 Se tomarán muestras de sangre para determinación de 2-hidroxiiflutamida y finasterida en predosis y 6 horas y después una vez a la semana después de la administración de los fármacos del estudio. Las muestras de sangre se toman de una vena periférica. Cada muestra de sangre se centrifuga y se toman muestras de plasma en un tubo separado y todas las muestras se mantienen congeladas (-70 °C) hasta su análisis.

60 En cada día del estudio se proporcionará a los animales el fármaco en el estado en ayunas. La administración farmacológica se proporciona de acuerdo con procedimiento convencional en el laboratorio en el que se realiza el estudio. El sistema de suministro farmacológico de implante se insertará localmente en el tejido de próstata, mediante agujas estériles con guía de ultrasonidos rectal. Los animales estarán anestesiados durante el procedimiento de inserción.

65 El efecto del tratamiento se controlará teniendo en cuenta tanto los efectos secundarios como la evaluación de efectos locales. Las variables farmacodinámicas, tales como histopatología local y efectos macroscópicos (peso/volumen) se analizarán por evaluación farmacodinámica convencional.

Las variables farmacocinéticas para cada fármaco se calcularán usando análisis no compartimental y WinNonlin 4.0 (Pharsight Corp., Mountain View, CA, Estados Unidos). Las concentraciones en plasma pico máximas ($C_{m\acute{a}x}$) y los tiempos en los que se produjeron los picos máximos ($t_{m\acute{a}x}$) derivarán directamente del perfil de concentración en plasma-tiempo. La semivida de eliminación terminal aparente ($t_{1/2}$) se obtendrá de k_e .

Los criterios de inclusión son: ratas macho, que pesan aproximadamente 250 g y perros macho, que pesan aproximadamente 10-20 kg.

Variables de efecto: variables farmacodinámicas de ambos fármacos. Variables farmacocinéticas y perfiles de concentración en plasma de ambos fármacos.

Programa temporal: aproximadamente 1-2 años.

Ejemplo 6

Estudio preclínico planeado

Un estudio de diseño de grupo abierto, paralelo, de doxazosina y finasterida en ratas o perros

N.º de Estudio 3

El fin del estudio es investigar la farmacocinética y farmacodinámica de una combinación de doxazosina y finasterida en dosis de 4-40 mg y 0,5-4 mg como un implante de liberación controlada durante un tratamiento de al menos tres semanas a seis meses. La doxazosina es un compuesto antagonista α -adrenérgico, la finasterida es un inhibidor de 5- α -reductasa. La doxazosina actuará como un antagonista selectivo en receptor α -adrenérgico en el músculo de la glándula prostática y la finasterida reducirá la formación local de dihidrotestosterona en la glándula prostática.

La hipótesis es que la seguridad y eficacia del tratamiento con implante de liberación controlada local de hipertrofia prostática benigna (BPH) puede obtenerse usando una combinación de doxazosina y finasterida.

El objetivo del estudio es evaluar la seguridad y eficacia de diferentes dosis de una combinación de doxazosina y finasterida para un tratamiento de liberación controlada local mejorado de hipertrofia prostática benigna (BPH).

Se planea que el diseño del estudio sea el siguiente:

Un diseño de grupo abierto, paralelo, estudio de hallazgo de dosis (fase preclínica) de una combinación de doxazosina y finasterida se realizará en 28 animales macho (ratas o perros).

Se proporcionará doxazosina y finasterida en dosis de 4-40 mg y 0,5-5 mg como un implante de liberación controlada durante un tratamiento de al menos tres semanas a seis meses. La composición se realizará a partir de una mezcla de los siguientes polvos: 4-40 mg de doxazosina + 0,5-5 mg de finasterida + 2,25 g de sulfato cálcico dihidrato + 5,0 g de sulfato cálcico semihidrato se mezclarán con solución: 3,5 ml de solución acuosa (con ácido acético 1 % y metil celulosa 1 %).

Se tomarán muestras de sangre para la determinación de doxazosina y finasterida en predosis y 6 horas y después una vez a la semana después de la administración de los fármacos del estudio. Las muestras de sangre se toman de una vena periférica. Cada muestra de sangre se centrifuga y se toman muestras de plasma en un tubo separado y todas las muestras se mantienen congeladas (-70 °C) hasta su análisis.

En cada día del estudio se proporcionará a los animales el fármaco en el estado en ayunas. La administración del fármaco se realiza de acuerdo con un procedimiento convencional en el laboratorio en el que se realiza el estudio. El sistema de suministro de fármaco de implante se insertará localmente en el tejido prostático, mediante agujas estériles con guía de ultrasonidos rectal. Los animales estarán anestesiados durante el procedimiento de inserción.

El efecto del tratamiento se controlará con respecto tanto a los efectos secundarios como a la evaluación de efectos locales. Las variables farmacodinámicas, tales como histopatología local y efectos macroscópicos (peso/volumen) se analizarán por evaluación farmacodinámica convencional.

Las variables farmacocinéticas para cada fármaco se calcularán usando análisis no compartimental y WinNonlin 4.0 (Pharsight Corp., Mountain View, CA, Estados Unidos). Las concentraciones en plasma pico máximas ($C_{m\acute{a}x}$) y los tiempos en los que se produjeron los picos máximos ($t_{m\acute{a}x}$) derivarán directamente del perfil de concentración en plasma-tiempo. La semivida de eliminación terminal aparente ($t_{1/2}$) se obtendrá de k_e .

Los criterios de inclusión son: ratas macho, que pesan aproximadamente 250 g y perros macho, que pesan aproximadamente 10-20 kg.

Las variables dependientes son: variables farmacodinámicas de ambos fármacos. Variables farmacocinéticas y perfiles de concentración en plasma de ambos fármacos.

Se planea que el programa temporal sea de 1-2 años desde el inicio del estudio.

5

Ejemplo 7

Un estudio de diseño de grupo abierto, paralelo, de ciprofloxacina en ratas o perros, estudio planeado

10 Estudio n.º 4

El fin es investigar la farmacocinética y farmacodinámica de ciprofloxacina en dosis de 500-5000 mg como un implante de liberación controlada durante un tratamiento de al menos una semana a seis semanas. La ciprofloxacina se usa contra prostatitis bacteriana.

15

La hipótesis es que la seguridad y eficacia del tratamiento de implante de liberación controlada local de prostatitis bacteriana aguda y crónica puede obtenerse usando una ciprofloxacina. Una inyección intraprostática puede aumentar el efecto en bacterias debido a mejor disponibilidad en el órgano infectado.

20

El objetivo del estudio es evaluar la seguridad y eficacia de diferentes dosis de ciprofloxacina para un tratamiento de liberación controlada local mejorado de prostatitis bacteriana aguda y crónica.

25

El diseño de estudio será el siguiente: se realizará un diseño de grupo abierto, paralelo, estudio de hallazgo de dosis (fase preclínica) de una ciprofloxacina en 28 animales macho (ratas o perros). Se proporcionará ciprofloxacina en dosis de 500 a 5000 mg como un implante de liberación controlada durante un tratamiento de al menos una semana a seis semanas. La composición se realiza a partir de una mezcla de los siguientes polvos: 500-5000 mg de ciprofloxacina + 2,25 g de sulfato cálcico dihidrato + 5,0 g de sulfato cálcico semihidrato se mezclarán con solución: 3,5 ml de solución acuosa (con ácido acético 1 % y metil celulosa 1 %).

30

Se tomarán muestras de sangre para la determinación de ciprofloxacina en predosis y 6 horas y después una vez a la semana después de la administración de los fármacos del estudio. Las muestras de sangre se toman de una vena periférica. Cada muestra de sangre se centrifuga y se muestrea el plasma en un tubo separado y todas las muestras se mantienen congeladas (-70 °C) hasta su análisis.

35

En cada día del estudio se proporcionará a los animales el fármaco en el estado en ayunas. La administración farmacológica se proporciona de acuerdo con un procedimiento convencional en el laboratorio en el que se realiza el estudio. El sistema de suministro de fármaco de implante se insertará localmente en el tejido prostático, a través del recto, mediante agujas estériles con guía de ultrasonidos rectal. Los animales estarán anestesiados durante el procedimiento de inserción.

40

El efecto del tratamiento se controlará con respecto tanto a efectos secundarios como a la evaluación de efectos locales. Las variables farmacodinámicas, tales como histopatología local, efectos macroscópicos (peso/volumen) y actividad bacteriana restante se analizarán por evaluación farmacodinámica convencional.

45

Las variables farmacocinéticas para cada fármaco se calcularán usando análisis no compartimental y WinNonlin 4.0 (Pharsight Corp., Mountain View, CA, Estados Unidos). Las concentraciones de plasma pico máximas ($C_{máx}$) y los momentos en los que se produjeron picos máximos ($t_{máx}$) derivarán directamente del perfil de concentración en plasma-tiempo. La semivida de eliminación terminal aparente ($t_{1/2}$) se obtendrá de k_e .

50

Los criterios de inclusión son: ratas macho, que pesan aproximadamente 250 g y perros macho, que pesan aproximadamente 10-20 kg.

Las variables dependientes son:

55

- variables farmacodinámicas de ciprofloxacina.
- variables farmacocinéticas y perfiles de concentración en plasma de ciprofloxacina.

Ejemplo 8

60 **Un estudio de diseño de grupo abierto, paralelo de ciprofloxacina y naproxeno en ratas o perros, estudio planeado**

Estudio n.º 5

65

El fin es investigar la farmacocinética y farmacodinámica de ciprofloxacina y naproxeno proporcionados en una combinación de dosis de 500-5000 mg y 200-5000 mg como un implante de liberación controlada durante un

tratamiento de al menos una semana a seis semanas. Se usa ciprofloxacina contra prostatitis bacteriana y naproxeno contra inflamación.

5 La hipótesis es que la seguridad y eficacia del tratamiento con implante de liberación controlada local de prostatitis bacteriana aguda y crónica puede obtenerse usando una combinación de ciprofloxacina y naproxeno. Una inyección intraprostática puede aumentar el efecto en bacterias debido a mejor disponibilidad en el órgano infectado. También es posible conseguir un efecto anti inflamatorio mejorado por dosificación local.

10 El objetivo es evaluar la seguridad y eficacia de diferentes dosis de una combinación de ciprofloxacina y naproxeno para un tratamiento de liberación controlada local mejorado de prostatitis bacteriana aguda y crónica.

El diseño del estudio será el siguiente: un diseño de grupo abierto, paralelo, estudio de hallazgo de dosis (fase preclínica) de una combinación de ciprofloxacina y naproxeno se realizará en 28 animales macho (ratas o perros).

15 Se proporcionará una combinación de ciprofloxacina (500-5000 mg) y naproxeno (200-5000 mg) como un implante de liberación controlada durante un tratamiento de al menos una semana a seis semanas. La composición se realiza a partir de una mezcla de los siguientes polvos: 500-5000 mg de ciprofloxacina + 200-5000 mg de naproxeno 2,25 g de sulfato cálcico dihidrato + 5,0 g de sulfato cálcico semihidrato se mezclarán con solución: 3,5 ml de solución acuosa (con ácido acético 1 % y metil celulosa 1 %).

20 Se tomarán muestras de sangre para determinación de ciprofloxacina y naproxeno en predosis y 6 horas y después una vez a la semana después de la administración de los fármacos del estudio.

25 Las muestras de sangre se toman de una vena periférica. Cada muestra de sangre se centrifuga y se toman muestras de plasma en un tubo separado y todas las muestras se mantienen congeladas (-70 °C) hasta su análisis.

30 En cada día del estudio se proporciona a los animales el fármaco en el estado en ayunas. La administración del fármaco se realiza de acuerdo con el procedimiento convencional en el laboratorio en el que se realiza el estudio. El sistema de suministro de fármaco de implante se insertará localmente en el tejido prostático, a través del recto, mediante agujas estériles con guía de ultrasonidos rectal. Los animales estarán anestesiados durante el procedimiento de inserción.

35 El efecto del tratamiento se controlará con respecto a tanto los efectos secundarios como a la evaluación de efectos locales. Las variables farmacodinámicas, tales como histopatología local, efectos macroscópicos (peso/volumen) y actividad bacteriana restante se analizarán por evaluación farmacodinámica convencional.

40 Las variables farmacocinéticas para cada fármaco se calcularán usando análisis no compartimental y WinNonlin 4.0 (Pharsight Corp., Mountain View, CA, Estados Unidos). Las concentraciones en plasma pico máximas ($C_{m\acute{a}x}$) y los tiempos en los que se produjeron los picos máximos ($t_{m\acute{a}x}$) derivarán directamente del perfil de concentración en plasma-tiempo. La semivida de eliminación terminal aparente ($t_{1/2}$) se obtendrá de k_e .

Los criterios de inclusión son: ratas macho, que pesan aproximadamente 250 g y perros macho, que pesan aproximadamente 10-20 kg.

45 Las variables dependientes son:

- variables farmacodinámicas de ambos fármacos.
- variables farmacocinéticas y perfiles de concentración en plasma de ambos fármacos.

50 Ejemplo 9

Un estudio de diseño de grupo abierto, paralelo de ciprofloxacina y prednisolona en ratas o perros, planeado

Estudio n.º 6

55 El fin es investigar la farmacocinética y farmacodinámica de ciprofloxacina y prednisolona proporcionadas en una combinación de dosis de 500-5000 mg y 10-300 mg como un implante de liberación controlada durante un tratamiento de al menos una semana a seis semanas. La ciprofloxacina se usa contra prostatitis bacteriana y prednisolona contra inflamación.

60 La hipótesis es que la seguridad y eficacia del tratamiento de implante de liberación controlada local de prostatitis bacteriana aguda y crónica puede obtenerse usando una combinación de ciprofloxacina y prednisolona. Una inyección intraprostática puede aumentar el efecto en las bacterias debido a mejor disponibilidad en el órgano infectado. También es posible conseguir un efecto anti inflamatorio mejorado por dosificación local.

65

El objetivo del estudio es evaluar la seguridad y eficacia de diferentes dosis de una combinación de ciprofloxacina y prednisolona para un tratamiento de liberación controlada local mejorado de prostatitis bacteriana aguda y crónica.

5 El diseño del estudio será el siguiente: un diseño de grupo abierto, paralelo, estudio de hallazgo de dosis (fase preclínica) de una combinación de ciprofloxacina y naproxeno se realizará en 28 animales macho (ratas o perros).

10 Se proporcionará una combinación de ciprofloxacina (500-5000 mg) y prednisolona (10-300 mg) como un implante de liberación controlada durante un tratamiento de al menos una semana a seis semanas. La composición se realiza a partir de una mezcla de los siguientes polvos: 500-5000 mg de ciprofloxacina + 10-300 mg de prednisolona 2,25 g de sulfato cálcico dihidrato + 5,0 g de sulfato cálcico semihidrato se mezclarán con solución: 3,5 ml de solución acuosa (con ácido acético 1 % y metil celulosa 1 %).

15 Se tomarán muestras de sangre para la determinación de ciprofloxacina y prednisolona en predosis y 6 horas y después una vez a la semana después de la administración de los fármacos del estudio. Las muestras de sangre se toman de una vena periférica. Cada muestra de sangre se centrifuga y se toman muestras de plasma en un tubo separado y todas las muestras se mantienen congeladas (-70 °C) hasta su análisis.

20 En cada día del estudio se proporcionará a los animales el fármaco en el estado en ayunas. La administración del fármaco se realiza de acuerdo con un procedimiento convencional en el laboratorio en el que se realiza el estudio. El sistema de suministro de fármaco de implante se insertará localmente en el tejido prostático, a través del recto, mediante agujas estériles con guía de ultrasonidos rectal. Los animales estarán anestesiados durante el procedimiento de inserción.

25 El efecto del tratamiento se controlará con respecto tanto a efectos secundarios como a evaluación de efectos locales. Las variables farmacodinámicas, tales como histopatología local, efectos macroscópicos (peso/volumen) y actividad bacteriana restante se analizarán por evaluación farmacodinámica convencional.

30 Las variables farmacocinéticas para cada fármaco se calcularán usando análisis no compartimental y WinNonlin 4.0 (Pharsight Corp., Mountain View, CA, Estados Unidos). Las concentraciones en plasma pico máximas ($C_{m\acute{a}x}$) y los tiempos en los que se produjeron los picos máximos ($t_{m\acute{a}x}$) derivarán directamente del perfil de concentración en plasma-tiempo. La semivida de eliminación terminal aparente ($t_{1/2}$) se obtendrá de k_e .

35 Los criterios de inclusión son: ratas macho, que pesan aproximadamente 250 g y perros macho, que pesan aproximadamente 10-20 kg.

Las variables dependientes son:

- variables farmacodinámicas de ambos fármacos.
- variables farmacocinéticas y perfiles de concentración en plasma de ambos fármacos.

40

Ejemplo 10

Un estudio de diseño de grupo abierto, paralelo, de ciclofosfamida y taxotere en ratas o perros, planeado

45 Estudio n.º 7

El fin es investigar la farmacocinética y farmacodinámica de ciclofosfamida y taxotere proporcionados en una combinación de dosis de 50-1500 mg/m² y 5-150 mg/m² como un implante de liberación controlada durante un tratamiento de al menos un día a catorce días. Se usan ciclofosfamida y taxotere para tratamiento del cáncer.

50

La hipótesis es que la seguridad y eficacia del tratamiento de implante de liberación controlada local usado para el tratamiento del cáncer puede obtenerse usando una combinación de ciclofosfamida y taxotere. Una inyección intraprostática puede aumentar el efecto en cáncer de próstata debido a mejor disponibilidad en el tumor.

55 El objetivo es evaluar la seguridad y eficacia de diferentes dosis de una combinación de ciclofosfamida y taxotere para un tratamiento de liberación controlada local mejorada del cáncer.

El diseño de estudio será el siguiente: un diseño de grupo abierto, en paralelo, estudio de hallazgo de dosis (fase preclínica) de una combinación de ciclofosfamida y taxotere se realizará en 28 animales macho (ratas o perros).

60

65 Se proporcionará una combinación de farmacodinámica de ciclofosfamida (50-1500 mg/m²) y taxotere (5-150 mg/m²) como un implante de liberación controlada durante un tratamiento de al menos un día a catorce días. La composición se realiza a partir de una mezcla de los siguientes polvos: 20-750 mg de ciclofosfamida + 2-80 mg de taxotere 2,25 g de sulfato cálcico dihidrato + 5,0 g de sulfato cálcico semihidrato se mezclarán con solución: 3,5 ml de solución acuosa (con ácido acético 1 % y metil celulosa 1 %).

Se tomarán muestras de sangre para determinación de ciclofosfamida y taxotere en predosis y 6 horas y después una vez a la semana después de la administración de los fármacos del estudio. Las muestras de sangre se toman de una vena periférica. Cada muestra de sangre se centrifuga y se toman muestras de plasma en un tubo separado y todas las muestras se mantienen congeladas (-70 °C) hasta su análisis.

5 En cada día del estudio se proporcionará a los animales el fármaco en el estado en ayunas. La administración del fármaco se realiza de acuerdo con un procedimiento convencional en el laboratorio en el que se realiza el estudio. El sistema de suministro de fármaco de implante se insertará localmente en el tejido prostático, a través del recto, mediante agujas estériles con guía de ultrasonidos rectal. Los animales estarán anestesiados durante el
10 procedimiento de inserción.

El efecto del tratamiento se controlará con respecto tanto a los efectos secundarios como a la evaluación de efectos locales. Las variables farmacodinámicas, tales como histopatología local y efectos macroscópicos (peso/volumen) se analizarán por evaluación de farmacodinámica convencional.

15 Las variables farmacocinéticas para cada fármaco se calcularán usando análisis no compartimental y WinNonlin 4.0 (Pharsight Corp., Mountain View, CA, Estados Unidos). Las concentraciones en plasma pico máximas ($C_{máx}$) y los momentos en los que se produjeron los picos máximos ($t_{máx}$) derivarán directamente del perfil de concentración en plasma-tiempo. La semivida de eliminación terminal aparente ($t_{1/2}$) se obtendrá de k_e .

20 Los criterios de inclusión son: ratas macho, que pesan aproximadamente 250 g y perros macho, que pesan aproximadamente 10-20 kg.

Las variables dependientes son:

- 25
- variables farmacodinámicas de ambos fármacos.
 - variables farmacocinéticas y perfiles de concentración en plasma de ambos fármacos.

REIVINDICACIONES

1. Un kit que comprende
 - 5 i) un primer componente que proporciona una dosis de refuerzo inicial de uno o más principios activos y/o profármacos seleccionados de fármacos antiandrógenos y/o un agente citostático; y
 - 10 ii) un segundo componente que comprende una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende uno o más principios activos seleccionados de fármacos antiandrógenos y/o un agente citostático, en un vehículo cerámico biodegradable seleccionado de sulfato cálcico, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la próstata.
2. Un kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el primer componente i) y/o el segundo componente ii) son una composición farmacéutica para administración local en la próstata.
- 15 3. Un kit de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el sulfato cálcico está en forma de polvo.
4. Un kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sulfato cálcico es semihidrato o dihidrato o una mezcla de los mismos.
- 20 5. Un kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el kit comprende además un tercer componente iii) que es una solución acuosa.
6. Un kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el fármaco antiandrógeno se selecciona de 2-hidroxi-flutamida.
- 25 7. Un kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el principio activo es un fármaco antiandrógeno tal como 2-hidroxi-flutamida en combinación con un agente citostático.
8. Un kit de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el tercer componente está mezclado con el primer y/o el
- 30 segundo componentes.
9. Un kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el componente i) está diseñado para administrarse por vía oral, por vía transdérmica, pulmonar, nasal, sublingual, rectal, por vía parenteral o se administra localmente en el tejido prostático.
- 35 10. Un kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el componente ii) está diseñado para administrarse por inyección en el tejido prostático o sus cercanías, mediante una vía transuretral, transrectal o transperineal.
- 40 11. Un kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los componentes pueden administrarse simultáneamente o el componente ii) administrarse en un plazo de 7 días después del componente i).
12. Un kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la enfermedad relacionada con la próstata se selecciona de cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna o prostatitis aguda o crónica.
- 45 13. Un kit de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad relacionada con la próstata es cáncer de próstata.

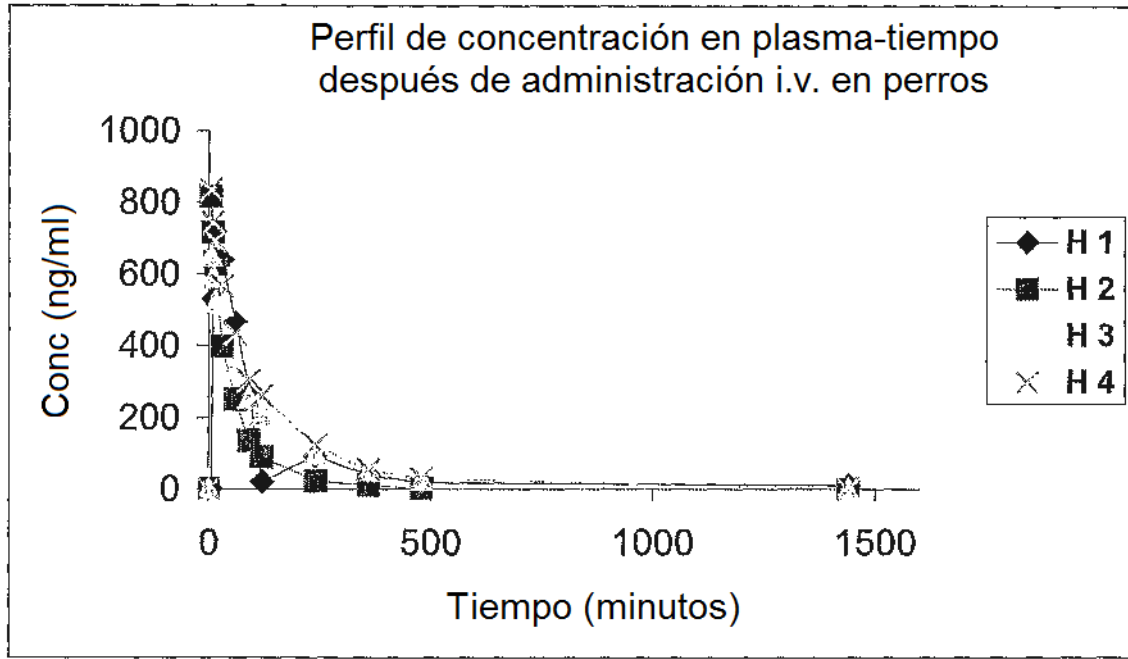


Fig. 1

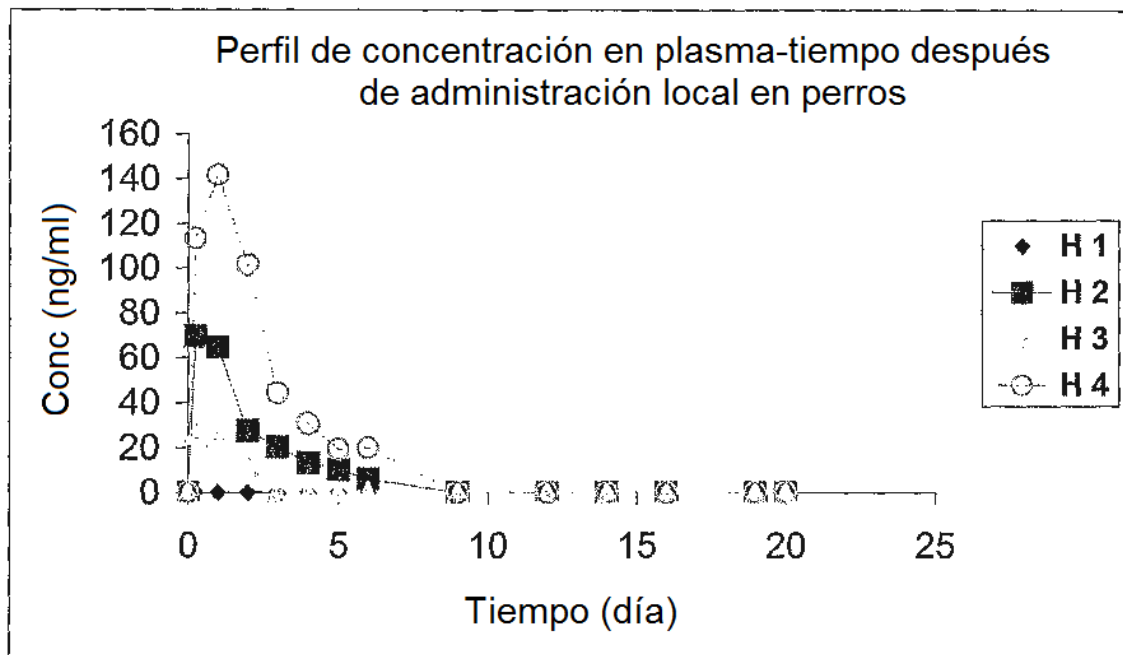


Fig. 2

Perfil de concentración en plasma promedio-tiempo después de administración local de un implante de liberación controlada en ovejas macho

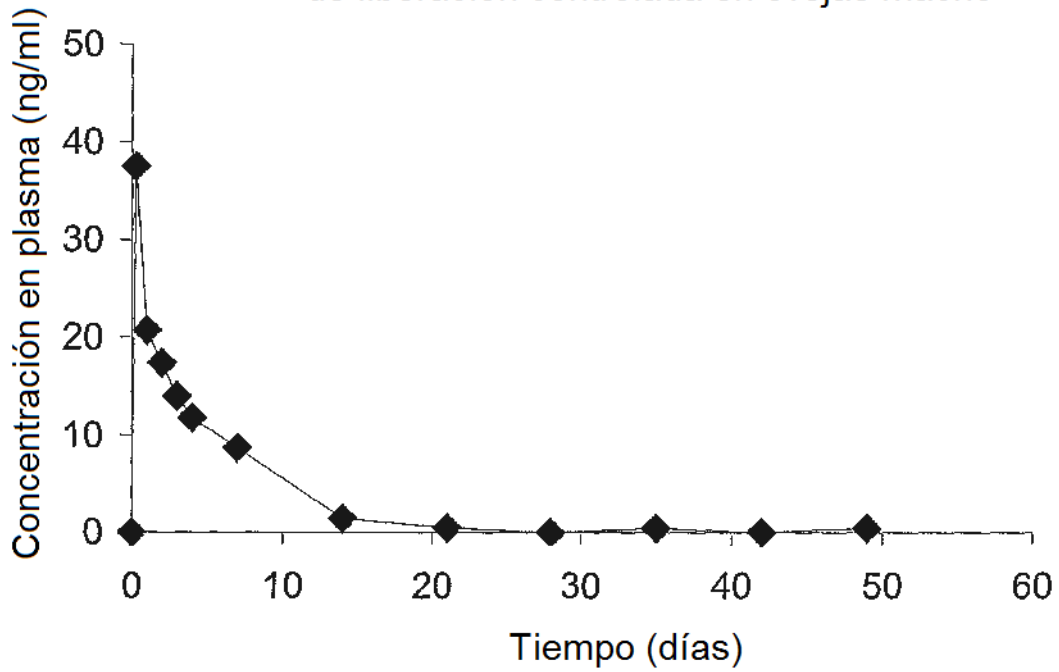


Fig. 3

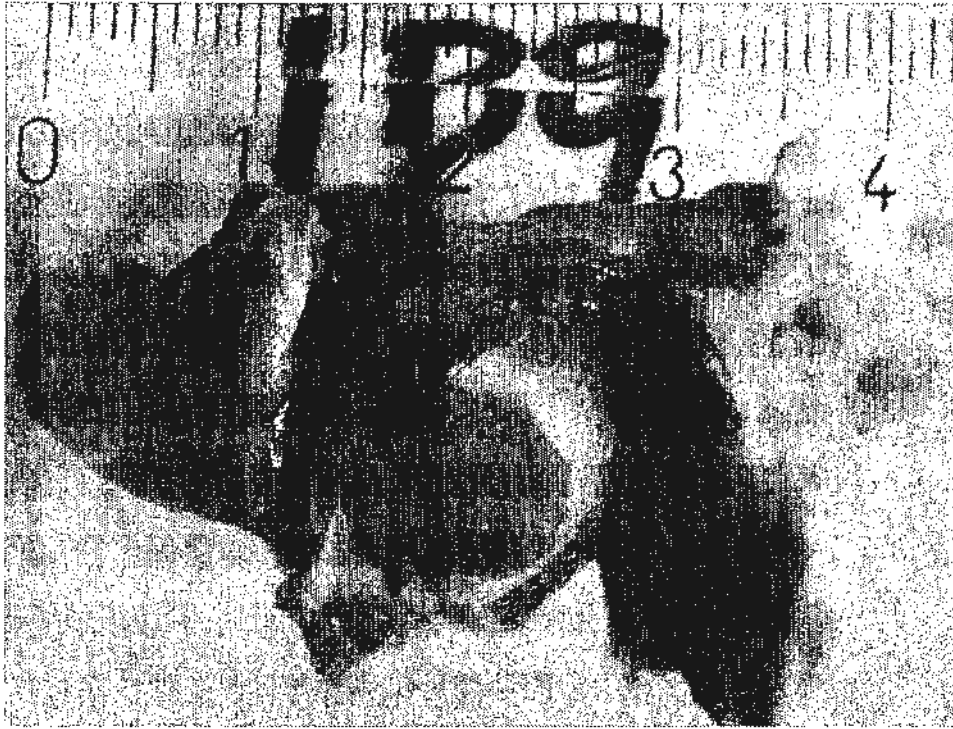


Fig. 4

Perfil de concentración en plasma promedio-tiempo después de implantación en próstata en perros

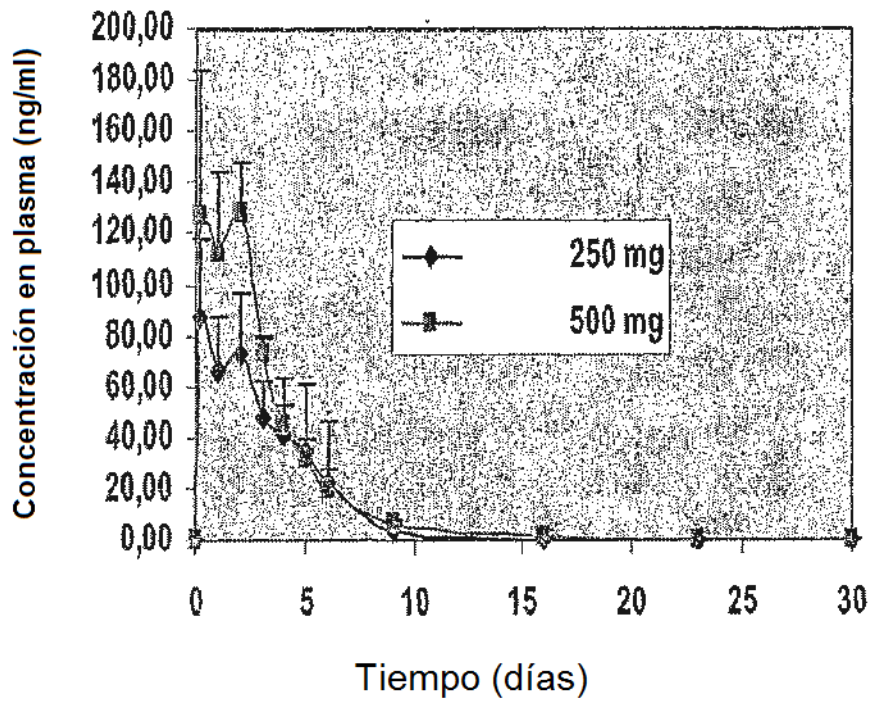


Fig. 5