

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 878**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2010 PCT/EP2010/070246**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.07.2011 WO11080141**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2010 E 10803585 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2515877**

54 Título: **Implante removible, degradable, para la liberación prolongada de un compuesto activo**

30 Prioridad:

21.12.2009 US 288373 P

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

13.02.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**SCHACHTER, DEBORAH M.;
BAERT, LIEVEN ELVIRE COLETTE;
KRAUS, GUENTER;
ZHANG, QIANG y
CHUN, IKSOO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 600 878 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

Implante removible, degradable, para la liberación prolongada de un compuesto activo.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un dispositivo polimérico de medicamento de liberación lenta, implantable, que se introduce fácilmente en el espacio subcutáneo, se retira si surge la necesidad y se degrada cuando la función de suministro de fármaco se completa. Se puede incorporar uno o múltiples fármacos. El dispositivo introduce un grado de flexibilidad en el caso de que la carga del fármaco y las propiedades del polímero seleccionadas para la matriz se puedan adaptar de manera individual para el fármaco para satisfacer las necesidades específicas del paciente.

Antecedentes de la invención

10 Se han conocido en la técnica dispositivos de suministro de fármacos implantables. El dispositivo se implanta de manera quirúrgica en el cuerpo de un paciente humano o veterinario y el fármaco se libera de una manera eficaz. Dichos sistemas de suministro de fármacos implantables son útiles en particular para suministrar fármacos a velocidades prolongadas durante periodos de tiempo prolongados. Ejemplos de implantes de suministro de fármacos de este tipo incluyen Norplant[®], Lupron Depot[®] y Gliadel Wafer[®].

15 En los sistemas de suministro de fármacos implantables conocidos en la técnica, el principio activo está embebido en un material de matriz que se conforma en una forma cilíndrica de tamaño suficientemente pequeño para permitir la implantación subcutánea vía una aguja hueca. Una desventaja asociada a dichos sistemas de suministro es que hay un tiempo de retardo entre el implante y el suministro del fármaco debido a que los fluidos corporales tienen que penetrar en el implante y empezar a descomponer la matriz polimérica. Esto también conduce con frecuencia a irregularidades en el patrón de liberación.

20 Además, ninguno de dichos sistemas ha sido diseñado para suministrar dos o más fármacos de manera simultánea. La utilidad de un sistema de suministro de fármacos implantable aumentaría drásticamente cuando esto se tuviera disponible. A veces una condición patológica se estudia con más eficacia cuando el tratamiento incluye dos o más agentes activos que pueden actuar juntos de un modo más completo, sinérgico o más complementario. Un ejemplo de esto sería el tratamiento o la prevención de infección en el caso de que se liberen miembros de dos diferentes clases de antibióticos de un sistema de medicamento de liberación lenta único. La actividad de cada antibiótico fija como objetivo diferentes cepas bacterianas y de este modo proporciona un tratamiento más completo. Otro ejemplo de utilidad sería en el suministro de analgésicos. La liberación prolongada de medicación para el dolor puede proporcionar periodos de tiempo sin dolor largos para el paciente, que es una mejora significativa durante las concentraciones en plasma de picos y valles del fármaco inherentes en el tratamiento oral. Sin embargo, la liberación prolongada de múltiples analgésicos que presentan mecanismos de acción separados puede dar como resultado un tratamiento del dolor significativamente mejorado.

35 Un ejemplo incluso más concluyente para un medicamento de liberación lenta multi-fármaco se puede encontrar en el tratamiento de enfermedades infecciosas, por ejemplo, VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) y VHB (Virus de la Hepatitis B). El tratamiento habitual para VIH requiere un "cóctel" de al menos tres fármacos. El tratamiento de liberación prolongada para VIH puede contribuir de manera significativa a la adhesión al tratamiento (reduciendo la carga de medicamentos) y reducir el riesgo de desarrollo de resistencia a principios activos terapéuticos. El valor para este tratamiento aumentaría más si la formulación de liberación prolongada implantable contuviera todos los componentes del cóctel de fármacos en vez de que tenga una liberación prolongada y los otros permanezcan como un tratamiento oral. Otras enfermedades infecciosas que se beneficiarían de este tipo de tratamiento son malaria, gripe, tuberculosis y Hepatitis C. Un medicamento de liberación lenta multi-fármaco también se podía usar en un ajuste pre-exposición para poblaciones de alto riesgo, por ejemplo, profilaxis de pre-exposición para infección por VIH.

45 Disociar la formulación de los dos principios activos en procedimientos separados puede mejorar sustancialmente la estabilidad, aumentar la carga de fármaco de cada uno e introduce flexibilidad de composición en el caso de que se pueda formular que un fármaco se libere más rápido o más lento o se aumente o disminuya un fármaco en dosificación dependiendo del estado del paciente.

50 La capacidad para retirar el dispositivo después del implante es importante puesto que muchos de los fármacos usados en las aplicaciones de liberación prolongada son potentes y pueden causar reacciones graves incluso potencialmente mortales. Incluso comprimir las micropartículas o gránulos entre sí en una unidad como se describe en la patente de EE.UU. 2001/0026804 no garantiza que el dispositivo sea removible puesto que una vez que el dispositivo está en contacto con medio fisiológico los gránulos o las micropartículas se separarán pronto unas de otras haciendo imposible que se elimine completamente.

55 La patente de EE.UU. 2004/0082937 describe un dispositivo implantable para la liberación controlada de una hormona. El dispositivo comprende un sustrato con una pluralidad de depósitos que contienen cada uno un sistema de liberación que es eléctricamente controlable. La patente de EE.UU. 2006/0269475 describe una estructura multicapa polimérica con un patrón especial microfabricado predeterminado que comprende depósitos y canales

predeterminados que contienen el fármaco. La estructura multicapa polimérica es biodegradable, pero presenta una duración de la vida más prolongada que la duración del tratamiento que se suministra. El patrón geométrico de la estructura polimérica controla el suministro del tratamiento mientras que persiste durante el suministro del tratamiento. El dispositivo se prepara en capas que se fusionan entre sí a elevada temperatura, que puede causar una deformación significativa de la forma del depósito, que conduce a cambios significativos en la carga completa del fármaco en el dispositivo o velocidad de liberación del fármaco. Además, esta propuesta de vacío o canal para cargar el dispositivo con el fármaco presenta una capacidad limitada para el fármaco.

La patente internacional WO 02/30482 describe implantes de área con elementos detectables por ultrasonidos. La patente internacional WO 2009/046299 describe un medicamento de liberación lenta de fármaco implantable para suministro de fármaco intratecal para tratamiento del dolor. La patente de EE.UU. 5705270 describe microcápsulas preparadas de polisacáridos reticulables, policones y/o lípidos. La patente de EE.UU. 2008/0081064 describe un dispositivo médico implantable con aberturas para suministro de agentes bioactivos. La patente de EE.UU. 2004/0086517 describe un dispositivo de inmunomodulación implantable útil para modular una respuesta inmunitaria en mamíferos.

Breve descripción de las figuras.

Figura 1.

Poli(dioxanona) extruida y tubo mecanizado por láser. El diámetro de los agujeros es 50 micrómetros, el número de filas de agujeros es 40, el número de agujeros por fila es 60. El número total de agujeros es 2.400. La longitud total del tubo es 30 mm y la longitud total del tubo que contiene agujeros es 20 mm. El diámetro interno del tubo es 3 mm.

Figura 2.

Sección transversal de un tubo de poli(dioxanona) que ha sido electrohilada. El espesor de pared es 500 micrómetros. El diámetro interno es 2 mm.

Figura 3.

Superficie de un tubo de poli(dioxanona) que ha sido electrohilada. Las fibras se orientan de manera aleatoria y el tamaño de las aberturas formadas por red de fibras está en el intervalo de 1 - 20 micrómetros.

Figura 4.

Micrografías ópticas de micropartículas que contienen 70% (p/p) de TMC278 y 30% (p/p) de PLGA 50/50 1A. El aumento es X 100.

Figura 5.

Micrografía óptica de micropartículas que contienen 70% (p/p) de TMC 114 y 30% (p/p) de PLGA 50/50 2A. El aumento es x 500.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un implante farmacéutico, removible, degradable, para la liberación prolongada de uno o más fármacos en un individuo, en el que el implante farmacéutico está constituido por un tubo que comprende una pared externa hecha de un polímero degradable que rodea completamente una cavidad, en el que la pared externa presenta una pluralidad de aberturas y en el que la cavidad contiene una o más series de micropartículas, micropartículas que contienen un agente activo o una combinación de dos o más agentes activos, en el que el tamaño de las micropartículas se selecciona de manera que la mayoría de las micropartículas no puede pasar por las aberturas y en el que la velocidad de degradación del polímero que compone el tubo es menor que la velocidad de degradación de las micropartículas.

El tubo está compuesto por un polímero degradable. Las micropartículas contienen un principio activo o una asociación de dos o más principios activos y se conciben de manera que liberen el principio activo en el contacto con fluidos corporales. El polímero degradable del que se hace el tubo se selecciona de manera que no se degrade sustancialmente antes de que la liberación del principio o los principios activos de las micropartículas se complete sustancialmente. La selección del tipo de micropartículas y sus cantidades relativas se prevén sobre las necesidades específicas del individuo paciente.

Como se usa en la presente memoria, el término degradable o biodegradable significa degradable por el individuo, en particular animal, más en particular ser humano, que soporta el implante de la presente invención. El procedimiento de degradación en el individuo puede ser, por ejemplo, un procedimiento enzimático o hidrolítico.

En una realización, el tubo contiene dos o más series de micropartículas, conteniendo cada serie un principio activo diferente. Esto permite un sistema multi-medicamento de liberación lenta en el caso de que se requiera que se

administre una asociación de fármacos. En una realización específica, el sistema multi-medicamento de liberación lenta contiene al menos dos, y en particular tres, agentes anti-VIH y el implante se usa en tratamiento anti-VIH, que se basa en la administración de una asociación de agentes anti-VIH.

5 Así, una realización de la presente invención se refiere a un implante farmacéutico, removible, degradable, para la liberación prolongada de un fármaco en un individuo, en el que el implante farmacéutico está compuesto de un tubo que comprende una pared externa hecha de un polímero degradable que rodea completamente una cavidad, en el que la pared externa presenta una pluralidad de aberturas y en el que la cavidad contiene una o más series de micropartículas, micropartículas que contienen dicho fármaco y en el que el tamaño de las micropartículas se selecciona de manera que la mayoría de las micropartículas no pueda pasar por las aberturas. En particular, la
10 cavidad contiene una serie de micropartículas, micropartículas que contienen el fármaco.

Una realización de la presente invención se refiere a un implante farmacéutico removible, degradable, para la liberación prolongada de dos fármacos en un individuo, en la que el implante farmacéutico está compuesto por un tubo que comprende una pared exterior hecha de un polímero degradable que rodea completamente una cavidad, en el que la pared externa presenta una pluralidad de aberturas y en el que la cavidad contiene dos series de
15 micropartículas, conteniendo cada serie de micropartículas un fármaco diferente y en el que el tamaño de las micropartículas se selecciona de manera que la mayoría de las micropartículas no pueda pasar por las aberturas.

Una realización de la presente invención se refiere a un implante farmacéutico removible, degradable, para la liberación prolongada de dos o más fármacos en un individuo, en la que el implante farmacéutico está compuesto por un tubo que comprende una pared exterior hecha de un polímero degradable que rodea completamente una
20 cavidad, en el que la pared externa presenta una pluralidad de aberturas y en el que la cavidad contiene una o más series de micropartículas, micropartículas que contienen dichos fármacos, en el que una serie de micropartículas contiene todos los fármacos, contiene una asociación de dos o más fármacos pero no todos los fármacos o contiene un fármaco, y en el que el tamaño de las micropartículas se selecciona de manera que la mayoría de las micropartículas no puede pasar por las aberturas. En una realización, cuando una serie de micropartículas contiene
25 todos los fármacos, entonces preferiblemente sólo una serie de micropartículas está presente en el implante. En una realización, cada serie de micropartículas contiene un fármaco diferente.

La pared del tubo contiene aberturas para permitir que penetre el fluido fisiológico en el interior de la cavidad permitiendo de ese modo que el fluido fisiológico extraiga el fármaco o los fármacos de las micropartículas y facilite
30 adicionalmente la difusión del fluido fisiológico cargado de fármaco desde el interior del tubo al exterior. Las aberturas se forman para permitir que penetre el fluido fisiológico pero son demasiado pequeñas para que las micropartículas escapen del interior del tubo. Algunas de las micropartículas pueden salir del implante, pero el tamaño de las aberturas y el tamaño de las micropartículas se diseñan de manera que una mayoría de las micropartículas esté encerrada en la cavidad del implante. Estar una mayoría de las micropartículas encerrada en la cavidad del implante significa que al menos el 85% (p/p) de las micropartículas está encerrado en la cavidad del
35 implante; preferiblemente al menos 90 % (p/p); más preferiblemente al menos 95% (p/p); incluso más preferiblemente al menos 98% (p/p) o 99% (p/p) de las micropartículas está encerrado en la cavidad del implante. En una realización, el tamaño de las micropartículas se selecciona de manera que las micropartículas no puedan pasar por las aberturas.

En el caso de que esté presente más de una serie de micropartículas, cada serie de micropartículas puede ser
40 diseñada para que se degrade durante un intervalo de velocidades variando las propiedades del polímero usadas en la producción de cada una de las micropartículas en la serie. Esto asegura el suministro de fármaco durante un intervalo prolongado de tiempo. La velocidad de degradación del polímero que compone el tubo cilíndrico es más lenta que la velocidad de degradación de las micropartículas. Esto asegura que el implante con su contenido se pueda eliminar en el caso de casos adversos.

45 Por lo tanto, el implante degradable removible, implantable, de la presente invención actúa como un sistema de medicamento de liberación lenta que puede suministrar uno o más principios activos durante un periodo de tiempo prolongado. El implante de la invención es un tubo perforado que contiene una o más series de micropartículas, conteniendo cada serie de micropartículas uno o más agentes activos. La selección de los tipos de principios activos que se tienen que suministrar, así como la velocidad a la que se suministran se puede adaptar a las necesidades de
50 un paciente.

El tubo que reviste las micropartículas está compuesto por un polímero biodegradable, biocompatible. Es necesario seleccionar el material de composición del tubo cuidadosamente, de manera que el tubo se degrade después de que se degraden las micropartículas. Esto permite la eliminación del sistema de suministro de fármaco en el caso de un
55 caso adverso. Los polímeros biodegradables se descomponen fácilmente en pequeños segmentos cuando se exponen a tejido corporal húmedo. Los segmentos entonces son absorbidos por el cuerpo o pasan por el cuerpo. Más en particular, los segmentos biodegradados no provocan reacción a cuerpos extraños crónica, permanente, debido a que son absorbidos por el cuerpo o pasan desde el cuerpo, de manera que no se retiene traza permanente o residuo del segmento por el cuerpo. Los polímeros biodegradables también se pueden referir como polímeros bioabsorbibles y ambos términos se pueden usar de manera indistinta en el contexto de la presente invención.

Los polímeros biodegradables, biocompatibles, adecuados, comprenden poliésteres alifáticos, poli(aminoácidos), copoli(éter-ésteres), poli(oxalatos de alquileno), poliamidas, poli(iminocarbonatos), poli(ortoésteres), polioxaésteres, poliamidoésteres, polioxaésteres que contienen grupos amino, poli(anhídridos), polifosfazenos y mezclas de los mismos. Para el fin de esta invención, los poliésteres alifáticos incluyen, pero no se limitan a, homopolímeros y copolímeros de lactida (que incluye ácido d-, 1- y meso-láctico y d-, 1- y meso-lactida), glicolida (incluyendo ácido glicólico), épsilon-caprolactona, p-dioxanona (1,4 - dioxan-2-ona) y carbonato de trimetileno. En una realización, los polímeros biodegradables, biocompatibles, son copolímeros de lactida (que incluye ácido d-, 1- y meso-láctico y d-, 1- y meso-lactida) y glicolida (incluyendo ácido glicólico). En otra realización, el polímero biodegradable, biocompatible, es un homopolímero de poli(dioxanona).

En una realización, el tubo se fabrica por hilado electrostático. El hilado electrostático usa una fuerza eléctrica para transformar disoluciones poliméricas en fibras. Las fibras hiladas son excesivamente finas y se orientan de manera aleatoria en todas direcciones. Las fibras se pueden hilar en un mandril de manera que se agreguen de manera continua hasta que se desarrolle un tubo. El diámetro del mandril determina el diámetro interno del tubo, desde un punto de vista práctico de ser capaz de contener suficientes micropartículas y ser fácilmente implantable por un trocar, el diámetro del mandril debería oscilar preferiblemente desde 1 - 5 mm.

El espesor de las fibras se puede controlar por la concentración de polímero usada en la disolución que experimenta hilado electrostático. Sin embargo, se requiere una concentración de polímero mínima para fibras viables y más allá de una cierta concentración de polímero ya no es posible hilar fibras viables. Aunque el intervalo puede variar con la viscosidad inherente del polímero, un intervalo típico es 1% - 30% (p/v).

Como se mencionó anteriormente el diseño del tubo es de manera que se pueda retirar completo con su contenido en el caso de un caso adverso. La eliminación se lleva a cabo palpando el área de implante, encontrando el tubo por el tacto, haciendo una pequeña incisión en la piel adyacente al tubo y sacando el tubo fuera por la incisión. Esto requiere que el tubo presente las propiedades mecánicas para permanecer intacto durante este procedimiento. La viscosidad inherente del polímero usado para fabricar el tubo es el factor más crítico para influir en las propiedades mecánicas. El intervalo de la viscosidad inherente para conseguir propiedades mecánicas adecuadas es preferiblemente 1,5 - 2,5 dl/gramo.

La porosidad de un tubo hilado de manera electrostática (las aberturas de un tubo hilado de manera electrostática) se controla en una gran extensión por el espesor de las paredes del tubo y el diámetro de la fibra hilada. Las paredes más gruesas se preparan teniendo más fibras acumuladas sobre el mandril creando mayores espesores. Debido a la orientación aleatoria de las fibras en la red que se forma a medida que se añaden más fibras, la porosidad total del tubo disminuye. La porosidad es necesaria puesto que proporciona un medio de penetración del fluido fisiológico circundante en el tubo para facilitar la difusión del agente o los agentes activos de las micropartículas dentro. La porosidad es una medida de los espacios vacíos en un material y se define como la fracción o porcentaje del volumen total ocupado por los espacios abiertos del momento. En forma de ecuación, la porosidad es el volumen de los vacíos dividido por el volumen total expresado como una fracción, entre 0-1, o como un porcentaje, entre 0-100%. Debe haber límites para la porosidad puesto que las micropartículas deben estar contenidas en el interior del tubo. Alternativamente, la porosidad no puede ser minimizada hasta el punto de que se evite que el fluido fisiológico penetre en el interior del tubo. Idealmente, la porosidad debería oscilar de 60 a 90% y esto se puede llevar a cabo cuando se fabrican tubos con espesor de pared que oscila de 50 - 500 micrómetros. Por ejemplo, se pueden obtener poros que oscilan entre 1 - 20 micrómetros con este método. Además, el espesor de pared no debería ser tan excesivo que inhiba la flexibilidad del tubo.

Alternativamente, el tubo se puede fabricar a partir de un procedimiento de extrusión seguido por perforación por láser de agujeros (aberturas) de tamaño predeterminado en un patrón predeterminado. Como se describió anteriormente, el polímero que se usa para fabricar el tubo es biodegradable. Un polímero biodegradable preferido es uno que es blando y, por lo tanto, flexible. Los ejemplos de polímeros en este grupo preferidos son poli(caprolactona) y poli(dioxanona). Aquí, la selección de la viscosidad inherente del polímero es lo más importante. La viscosidad inherente debería ser una que proporcione que el polímero sea fácilmente extruido y fácilmente grabado por un láser en un patrón predeterminado. En la química de polímeros, la viscosidad intrínseca está relacionada con la masa molar por la ecuación de Mark-Houwink. Un método práctico para la determinación de viscosidad intrínseca es con un viscosímetro Ubbelohde. La viscosidad inherente y la viscosidad intrínseca están estrechamente relacionadas. La viscosidad intrínseca se define como viscosidad inherente en el límite de dilución infinita. En una gráfica de viscosidad inherente frente a concentración de la disolución, el intercepto y (a c= 0) es igual a la viscosidad intrínseca. Como en el caso del tubo hilado de manera electrostática el tubo debe tener suficientes propiedades mecánicas para que pueda ser extraído desde una pequeña incisión si hay un caso adverso. La viscosidad inherente del polímero influye directamente en las propiedades mecánicas del tubo. Para satisfacer todos estos criterios el intervalo de la viscosidad inherente del polímero debería oscilar preferiblemente de 0,5 a 5 dl/g.

Para conseguir una forma de tipo tubo el polímero se extruye desde un extrusor provisto de una boquilla diseñada de manera apropiada. Para mantener un diámetro interno constante se puede soplar una corriente de aire en el centro del tubo. Alternativamente, el tubo se puede extruir a lo largo de un mandril de un tamaño específico. Como en el caso del tubo hilado de manera electrostática, el diámetro interno puede oscilar desde 1-5 mm. El espesor de

pared mínimo es preferiblemente al menos 25 micrómetros; por debajo de este valor la pared no tendrá suficiente integridad mecánica y la manipulación del tubo sería difícil. El espesor máximo de la pared no debería exceder preferiblemente de 500 micrómetros; por encima de este valor el espacio en el interior del tubo estará limitado puesto que el diámetro total del tubo está limitado por un ajuste confortable en el espacio subcutáneo. Además, a espesores de pared grandes, la flexibilidad del tubo disminuirá comprometiendo además el confort del paciente y el aumento en la ruta de difusión puede disminuir la velocidad de difusión del principio o los principios activos desde el interior del tubo. El intervalo preferido de espesor de pared es 50 - 500 micrómetros. El diámetro externo del tubo no debería exceder preferiblemente de 5 mm; por encima de este valor el implante será demasiado grande para ajustarse de manera confortable bajo la piel.

Los poros (aberturas) se graban por la pared del tubo usando un procedimiento de grabado por láser de baja energía. El tubo precursor se monta en una unidad de tratamiento por láser y se somete a energía a partir de un haz de láser para formar un dispositivo implantable con la geometría o patrón deseado impartido luego. La baja energía es importante para prevenir el calentamiento del polímero que podía dar como resultado la reproductibilidad disminuida de la forma y el diámetro del poro o incluso conducir a una degradación del polímero. Los agujeros o poros presentan un diámetro mínimo de 10 micrómetros en la superficie exterior del tubo, el poro de diámetro más pequeño que el láser puede perforarse en un modo reproducible. El límite superior del diámetro se puede determinar por el tamaño de las partículas. Para evitar la pérdida de la mayoría de las micropartículas a través de los poros es necesario que el diámetro del poro en la superficie interna del tubo sea menor que un orden de magnitud mayor que o sea el mismo que el de las micropartículas de diámetro más pequeño en la distribución de micropartículas usada en la formulación para empaquetar el tubo. (El procedimiento de grabado por láser puede dar como resultado poros con un diámetro en la superficie externa del tubo mayor que el diámetro en la superficie interna del tubo).

El patrón de los agujeros se imparte al dispositivo por el uso de una máscara. Se coloca una máscara con la geometría o patrón deseado por encima del sustrato y un haz de láser imparte el patrón deseado sobre el sustrato. La unidad de tratamiento de láser comprende una unidad multi-movimiento coordinada que mueve el haz de láser en una dirección y el sustrato en otra dirección durante el procedimiento de grabado. El haz de láser es proyectado por la máscara y extirpa el material bioabsorbible, impartiendo así al dispositivo la geometría o diseño que corresponde a la máscara. Se puede usar un gas inerte en el entorno de corte por láser que minimice o elimine, los efectos relacionados con la humedad y el oxígeno durante el corte por láser del material. Preferiblemente, el haz de láser se dirige además por una lente antes de que alcance el material precursor. La lente intensifica el haz e imparte con más precisión el patrón o la geometría deseada al sustrato. También se puede usar un homogeneizador del haz para crear energía del haz de láser más uniforme y para mantener la consistencia de energía del haz del láser a medida que el haz alcanza el sustrato. La energía del haz se puede controlar para reducir el tiempo de corte por láser.

Los poros también se pueden formar incluyendo un semisólido miscible en agua, tensioactivo, polímero o sólido soluble en agua en el polímero de la pared. Los poros se forman cuando la sustancia miscible o soluble en agua se lixivia en el contacto con medio acuoso. El procedimiento de lixiviación para formar los poros se puede hacer previamente al implante o alternativamente, puede tener lugar justo después del implante cuando el medio fisiológico se pone en contacto con la superficie del tubo. Las sustancias miscibles o solubles en agua adecuadas incluyen fosfolípidos, ácidos grasos, Tweens, los PEG.

Las micropartículas cargadas de fármaco se preparan para rellenar el interior del tubo. Por micropartícula cargada de fármaco se quiere decir una partícula que comprende un fármaco embebido físicamente en un polímero y con un tamaño de partícula menor que 1.000 micrómetros. Las micropartículas pueden ser microesferas, microcápsulas o microgránulos. Por microesfera se quiere decir una micropartícula sustancialmente esférica donde el fármaco se disuelve uniformemente o se retiene en el polímero. Por microcápsula se quiere decir una partícula sustancialmente esférica donde el fármaco se recubre con un polímero. Por microgránulo se quiere decir una micropartícula conformada de manera irregular en la que el principio activo se disuelve uniformemente o se retiene en el polímero.

La distribución de tamaño de partícula de las micropartículas oscila preferiblemente entre aproximadamente 1 y 1.000 micrómetros, más preferiblemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 micrómetros e incluso más preferiblemente entre aproximadamente 25 y aproximadamente 250 micrómetros. El tamaño de las micropartículas o distribución de tamaño de partícula se puede medir o determinar por técnicas conocidas por el experto, tales como por ejemplo por difracción o microscopía de láser. Como se indicó anteriormente, el tamaño de micropartícula está ligado preferiblemente al tamaño de las aberturas del tubo, de manera que los dos se coordinan para confinar las micropartículas dentro del tubo.

Para minimizar el intervalo de la distribución de tamaño de partícula de las micropartículas, las micropartículas se pueden tamizar antes de ser incorporadas a los implantes de la presente invención. El tamizado de las micropartículas se puede realizar usando por ejemplo los tamices de malla típicos conocidos para el experto.

Las micropartículas cargadas de fármaco se pueden preparar usando cualquiera de un gran número de procedimientos conocidos. Un procedimiento preferido, preferido debido a que proporciona micropartículas con altas cargas de fármaco es el método de disco giratorio tal como el procedimiento descrito en la patente de EE.UU. 7261529. Para alojar tanto fármaco en el espacio más pequeño posible, minimizando el tamaño último del implante, es altamente recomendado conseguir cargas de al menos 10% (p/p). Se prefieren cargas de fármaco de 60 - 80%

(p/p). Para preparar las micropartículas, el polímero está típicamente en disolución en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen acetona, acetato de etilo, cloroformo, cloruro de metileno. El fármaco está típicamente en disolución o suspensión en el disolvente adecuado.

5 Otro método para preparar las micropartículas cargadas de fármaco es el método de emulsión. Para preparar micropartículas usando un método de emulsión, se añade el agente activo a una disolución de polímero orgánico en un estado sólido o de disolución. La agitación rápida o sonicación dispersa de manera uniforme el agente activo por toda la disolución polimérica. La disolución orgánica se vierte con posterioridad en una disolución acuosa que contiene tensioactivo para formar gotitas de polímero dentro de la fase acuosa y mediante agitación de manera continua se evapora el disolvente orgánico. La mezcla se transfiere después a un tanque grande de agua y se continúa el mezclamiento para extraer el disolvente restante y se endurecen las gotitas en micropartículas. Las micropartículas cargadas de fármaco pueden ser recogidas por filtración.

10 El término fármaco quiere decir que incluye todas las sustancias que afectan a alguna respuesta biológica. El término fármaco incluye fármacos útiles para cualquier mamífero incluyendo, pero no limitándose a, seres humanos. El término fármaco incluye, pero no se limitan a, las siguientes clases de fármacos: fármacos terapéuticos, fármacos preventivos y fármacos de diagnóstico. Los ejemplos de fármacos que se pueden incorporar en la matriz polimérica son analgésicos narcóticos, sales de oro, corticosteroides, hormonas, anti-palúdicos, derivados de indol, fármacos para el tratamiento de la artritis, antibióticos, fármacos de azufre, fármacos anti-tumorales, fármacos para el control de adicciones, fármacos para el control del peso, fármacos para regular el tiroides, analgésicos, fármacos anti-hipertensivos, agentes antiinflamatorios, anti-tusivos, anti-epilépticos, antidepresivos, agentes antiaritmicos, vasodilatadores, diuréticos anti-hipertensivos, agentes anti-diabéticos, anticoagulantes, agentes anti-tuberculosos, agentes para tratar la psicosis, agentes para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, agentes para tratar trastornos o síndromes del sistema nervioso central, agentes anti-VIH, agentes anti-tuberculosis, agentes para el tratamiento de la hepatitis, agentes para el tratamiento de la hepatitis. La lista anterior no está destinada a ser completa y es simplemente representativa de la amplia variedad de fármacos que pueden ser incorporados a las micropartículas.

25 En la presente memoria, los términos fármaco, principio activo, agente activo, ingrediente activo, compuesto, compuesto activo, se usan de manera indistinta.

Una clase preferida de fármacos son aquellos usados en el tratamiento o la prevención de VIH, en particular en el tratamiento de VIH. Estos incluyen (por sus siglas en inglés) inhibidores de proteasa (los PI), inhibidores de la transcriptasa inversa no de nucleósidos (los NNRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos (los NRTI y los NtRTI). Otras clases son inhibidores de entrada incluyendo inhibidores de fusión e inhibidores de integrasa. Para tratamiento de VIH se prefiere una denominada asociación de Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (HAART, por sus siglas en inglés). Estos comprenden típicamente una cadena principal de dos inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos asociados a un NNRTI o a un PI. El PI se asocia con frecuencia a un denominado "reforzador" tal como ritonavir.

30 Una realización se refiere a un implante que contiene una serie de micropartículas que comprende el NNRTI rilpivirina (también referido como "TMC278"), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como la sal de ácido clorhídrico. Se prefiere rilpivirina (= base libre). Una realización se refiere a un implante en el que una serie de micropartículas contiene un NRTI y otra serie de micropartículas contiene un NNRTI.

40 Una realización se refiere a un implante en el que una serie de micropartículas contiene un NNRTI y otra serie de micropartículas contiene un PI.

Otra clase preferida de fármacos es aquella que se usa en el tratamiento de la hepatitis C. Estos incluyen ribavirina, interferón, inhibidores de proteasa de VHC (Virus de la Hepatitis C), inhibidores de polimerasa de VHC. También se prefieren aquí asociaciones.

45 Una realización se refiere a un implante en el que las micropartículas contienen al menos un fármaco seleccionado de un inhibidor de VIH o un inhibidor de VHC.

El polímero usado para fabricar las micropartículas es un polímero biocompatible, biodegradable. Polímeros biodegradables, biocompatibles, adecuados, comprenden: poliésteres alifáticos, poli(aminoácidos), copoli(éster-ésteres), poli(oxalatos de alquileo), poliamidas, poli(iminocarbonatos), poli(ortoésteres), polioxaésteres, poliamidoésteres, polioxaésteres que contienen grupos amino, poli(anhídridos), polifosfazenos y mezclas de los mismos. Para el fin de esta invención, los poliésteres alifáticos incluyen, pero no se limitan a, homopolímeros y copolímeros de lactida (que incluye ácido d-, 1- y meso-láctico y d-, 1- y meso-lactida), glicolida (incluyendo ácido glicólico), épsilon-caprolactona, p-dioxanona (1,4 - dioxan-2-ona) y carbonato de trimetileno (1, 3-dioxan-2-ona). En una realización, los polímeros biodegradables, biocompatibles, son copolímeros de lactida (que incluye ácido d-, 1- y meso-láctico y d-, 1- y meso-lactida) y glicolida (incluyendo ácido glicólico). En otra realización, el polímero biodegradable, biocompatible, es un copolímero de lactida y glicolida con un mol por ciento de lactida que oscila de 85% a 50%.

En una realización de la presente invención, las micropartículas contienen además del polímero y uno o más fármacos, un tensioactivo. Se utilizan tensioactivos para mejorar la humectabilidad de los componentes hidrófobos y son típicamente moléculas anfipáticas que contienen grupos tanto hidrófilos como lipófilos. El valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB, por sus siglas en inglés) se usa como una medida de la relación de estos grupos. Es un valor
5 entre 0-60 que define la afinidad de un tensioactivo por agua o aceite. Los valores HLB se calculan para tensioactivos no iónicos usando los pesos moleculares de las porciones hidrófila e hidrófoba de la molécula, y estos tensioactivos presentan valores que oscilan de 0-20. Los valores HLB que se asocian a tensioactivos iónicos no se calculan sino más bien se les proporciona un valor basándose en su comportamiento de tensioactivo relativo o de comparación.

10 Tensioactivos con valores HLB >10 presentan una afinidad por agua (hidrófilos) y los tensioactivos con valores HLB <10 presentan una afinidad por aceite (lipófilos).

Los tensioactivos incluyen tensioactivos no iónicos y tensioactivos iónicos. Los tensioactivos iónicos incluyen tensioactivos catiónicos, aniónicos y zwitteriónicos tales como las sales de ácido graso por ej., oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsarcosinato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, miristato de sodio, palmitato de sodio, estato de sodio, ricinoleato de sodio y similares; tales como sales biliares por ej., colato de sodio, taurocolato de sodio, glicocolato de sodio y similares; tales como fosfolípidos por ej., huevo/lecitina de soja, lecitina hidroxilada, lisofosfatidilcolina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina y similares; tales como ésteres de ácido fosfórico por ej., polioxietileno-10 oleiléterfosfato de dietanolamónio, productos de esterificación de alcoholes grasos o etoxilados de alcohol graso con ácido fosfórico o anhídrido; tales como carboxilatos por ejemplo
15 monoglicéridos succinilados, estearilfumarato de sodio, hidrogenosuccinato de estearoilpropilenglicol, ésteres de ácido tartárico mono/diacetilado de mono- y diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono- y diglicéridos, lacto ésteres de glicerilo de ácidos grasos, ésteres lactílicos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato de calcio/sodio, estearoil-lactilato de calcio/sodio, sales de alginato, alginato de propilenglicol, éter carboxilatos y similares; tales como sulfatos y sulfonatos por ej., alquilsulfatos etoxilados, alquilbencenosulfatos, alfa-olefinsulfonatos, acilsetionatos, acilauratos, alquilgliceriletersulfonatos, octilsulfosuccinato de disodio, undecilenamido-MEA-sulfosuccinato de disodio y similares; tales como tensioactivos catiónicos por ej., bromuro de hexadeciltrimonio, bromuro de decil trimetilamonio, bromuro de cetil trimetilamonio, cloruro de dodecilamonio, sales de alquilbencildimetilamonio, sales de diisobutil fenoxietoxidimetil bencilamonio, sales de alquilpiridinio, betainas (lauril-betaína), aminas etoxiladas (polioxietileno-15 cocoamina) y similares.

20 Tensioactivos preferidos en la presente invención son tensioactivos no iónicos.

Tensioactivos no iónicos adecuados que se pueden usar en la presente invención comprenden:

a) Monoésteres grasos de polietilenglicol que comprenden ésteres de: ácido láurico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido ricinoico y similares con PEG 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 32, 40, 45, 50, 55, 100, 200, 300, 400, 600 y similares, por ejemplo laurato o estearato de PEG-6, oleato o laurato de PEG-7, laurato u oleato o estearato de PEG-8, oleato o estearato de PEG-9, laurato u oleato o estearato de PEG-10, laurato u oleato o estearato o ricinoleato de PEG-12, estearato u oleato de PEG-15, laurato u oleato o estearato de PEG-20, estearato de PEG-25, laurato u oleato o estearato de PEG-32, estearato de PEG-30, laurato u oleato o estearato de PEG-40, estearato de PEG-45, estearato de PEG-50, estearato de PEG-55, oleato o estearato de PEG-100, oleato de PEG-200, oleato de PEG-400, oleato de PEG-600; (los tensioactivos que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Cithrol, Algon, Kessco, Lauridac, Mapeg, Cremophor, Emulgante, Nikkol, Myrj, Crodet, Albunol, Lactomul)
35

b) Diésteres grasos de polietilenglicol que comprenden diésteres de: ácido láurico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico y similares con PEG-8, 10, 12, 20, 32, 400 y similares, por ejemplo dilaurato o diestearato de PEG-8, dipalmitato de PEG-10, dilaurato o diestearato o dioleato de PEG-12, dilaurato o diestearato o dioleato de PEG-20 dilaurato o diestearato o dioleato de PEG-32, dioleato o diestearato de PEG-400; (los tensioactivos que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Mapeg, Polyalso, Kessco, Cithrol)
45

c) Mezclas de mono- y diésteres grasos de polietilenglicol tales como, por ejemplo, mono y dilaurato de PEG 4-150, mono y dioleato de PEG 4-150, mono y diestearato de PEG 4-150 y similares; (los tensioactivos que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Kessco)
50

d) Ésteres grasos de polietilenglicol y glicerol tales como, por ejemplo, glicerillaurato o glicerilestearato o gliceriloleato de PEG-20, glicerillaurato o gliceriloleato de PEG-30, glicerillaurato de PEG-15, glicerillaurato de PEG-40 y similares; (los tensioactivos que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Tagat, Glycerox L, Capmul),
55

e) Los productos de transesterificación de alcohol-aceite que comprenden ésteres de alcoholes o polialcoholes tales como: glicerol, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, pentaeritritol y similares con aceites naturales y/o hidrogenados o vitaminas solubles en aceite tales como aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, un aceite vegetal comestible por ej.,

- aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de almendra de palma, aceite de hueso de albaricoque, aceite de almendra y similares, tales como aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o glicéridos de maíz o glicéridos de almendra PEG-20, aceite de ricino PEG-23, aceite de ricino hidrogenado o trioleato PEG-25, aceite de ricino PEG-35, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado PEG-30, aceite de ricino PEG-38, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o aceite de almendra de palma PEG-40, aceite de ricino hidrogenado PEG-45, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado PEG-50, aceite de ricino PEG-56, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o glicéridos de maíz o glicéridos de almendra PEG-60, aceite de ricino hidrogenado PEG-80, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado PEG-100, aceite de ricino PEG-200, glicéridos caprílicos/cápricos PEG-8, glicéridos caprílicos/cápricos PEG-6, lauroil macrogol-32 glicérido, estearoil macrogol glicérido, succinato de tocoferilo PEG-1000 (TPGS); (los tensioactivos que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Emalex, Cremophor, Emulgante, Eumulgin, Nikkol, Thornley, Simulsol, Cerex, Crovol, Labrasol, Softigen, Gelucire, Vitamina E TPGS),
- f) ácidos grasos poliglicerizados que comprenden poliglicerol ésteres de ácidos grasos tales como por ejemplo laurato u oleato o estearato de poliglicerilo-10, mono y dioleato de poliglicerilo-10, poliricinoleato de poliglicerilo y similares; (los tensioactivos que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Nikkol Decaglyn, Caprol o Polymuls)
- g) Derivados de esteroles que comprenden derivados de polietilenglicol de esteroles tales como PEG-24 colesterol éter, PEG-30 colestanol, PEG-25 fitoesterol, PEG-30 esteroles de soja y similares; (los tensioactivos que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Solulan™ o Nikkol BPSH)
- h) Ésteres grasos de polietilenglicol y sorbitán tales como por ejemplo laurato de sorbitán PEG-10, monolaurato de sorbitán o triestearato de sorbitán o monooleato de sorbitán o trioleato de sorbitán o monoioestearato de sorbitán o monopalmitato de sorbitán o monoestearato de sorbitán PEG-20, monolaurato de sorbitán PEG-4, monooleato de sorbitán PEG-5, monooleato de sorbitán o monolaurato de sorbitán o monoestearato de sorbitán PEG-6, monoestearato de sorbitán PEG-8, tetraoleato de sorbitán PEG-30, oleato de sorbitán o tetraoleato de sorbitán PEG-40, tetraestearato de sorbitán PEG-60, monolaurato de sorbitán PEG-80, hexaoleato de sorbitol PEG (Atlas G-1086) y similares; (los tensioactivos que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Emalex, Atlas)
- i) Polietilenglicol alquil éteres tales como por ejemplo PEG-10 oleil éter o cetil éter o estearil éter, PEG-20 oleil éter o cetil éter o estearil éter, PEG-9 lauril éter, PEG-23 lauril éter (laureth-23), PEG-100 estearil éter y similares; (los tensioactivos que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Volpo, Brij)
- j) Ésteres de azúcar tales como por ejemplo diestearato/monoestearato de sacarosa, monoestearato o monopalmitato o monolaurato de sacarosa y similares; (los tensioactivos que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como éster Sucro, Crodesta, Monolaurato de sacarosa)
- k) Polietilenglicol alquilfenoles tales como por ejemplo nonilfenol PEG-10-100 (serie Tritón X), PEG-15-100 ocilfenol éter (serie Tritón N) y similares;
- l) Copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámeros) tales como, por ejemplo, poloxámero 108, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 288 y similares; (los tensioactivos que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Synperonic PE, Pluronic, Emkalyx, Lutrol™, Supronic, Monolan, Pluracare, Plurodac)

Tensioactivos más preferidos son tensioactivos no iónicos con valores HLB de 20 o menor. Un tensioactivo adecuado es F108 (BASF).

Para facilitar la carga de las micropartículas en los tubos se puede usar un hidrogel como aglutinante para unir entre sí las diferentes series de micropartículas previamente a la carga de las micropartículas en los tubos. Los aglutinantes se pueden seleccionar cuidadosamente no sólo para unir sino para servir como un medio para introducir humedad en el interior del tubo facilitando la difusión de fármacos en particular cuando las micropartículas están compuestas de fármacos hidrófobos. Además, el aglutinante se puede elegir para mejorar verdaderamente la solubilidad de compuestos deficientemente solubles en agua formulados en las micropartículas. Esto se puede llevar a cabo por ejemplo proporcionando un entorno de pH bajo para los compuestos que son más solubles a pH bajo. Alternativamente, el aglutinante puede ser un polímero que se auto-emulsione en un sistema hidratado proporcionando un entorno de tensioactivo para fármacos deficientemente solubles en agua incorporados en las micropartículas. Algunos ejemplos de aglutinantes incluyen albúmina, caseína, ceras, almidón, almidón reticulado, azúcares simples, glucosa, polisacarosa, alcohol polivinílico, gelatina, celulosas modificadas, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, acetato de celulosa, alginato sódico, ácido hialurónico, derivados de ácido hialurónico, polivinilpirrolidona, ésteres de anhídrido polimaléico, poliortoésteres, polietilamina, glicoles, polietilenglicol, metoxipolietilenglicol, etoxipolietilenglicol, poli(óxido de etileno), anhídrido poli(1,3 bis(p-carboxifenoxi)propano-co-sebácico, N,N-dietilaminoacetato, copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropileno, poli(ácido acrílico) y

derivados de poli(ácido acrílico), goma guar, goma de algarrobo, quitinas, polímeros o agentes auto-emulsionantes. Una cantidad eficaz de aglutinante es una con suficiente viscosidad para unir las partículas, pero con un contenido en sólidos bajo para minimizar la cantidad de espacio que requiere en el interior del tubo.

5 En una realización de la presente invención, el propio hidrogel contiene uno o más fármacos además de uno o más fármacos presentes en las micropartículas. Esto facilita obtener altas concentraciones iniciales en plasma de uno o más fármacos.

10 Las micropartículas o mezcla de micropartículas/hidrogel se puede introducir en los tubos por técnicas manuales o por técnicas automáticas. Las técnicas manuales incluyen la transferencia de mezcla mediante espátula al tubo. Las técnicas automáticas incluyen el uso de máquinas de carga convencionales usadas en la industria farmacéutica.

15 Para cerrar el tubo para rodear completamente la cavidad, los extremos de los tubos se pueden sellar térmicamente. Esto se puede llevar a cabo por ejemplo usando cauterización quirúrgica a baja temperatura de Bovie. Previamente a la aplicación de calor, se inserta primero un trozo pequeño de material de tubo en la sección terminal del tubo que se sella y después se aplica calor al área final local para hacer fundir el material; el extremo se puede apretar después a mano para formar un sello. Un extremo del tubo se sella primero y después se carga el tubo con el contenido designado. Después de eso, el extremo abierto se puede sellar de la misma manera. Hay muchas otras formas posibles de sellar los extremos. Por ejemplo, se puede usar un sellador térmico regular en el caso de que la sección terminal del tubo que se tiene que sellar se coloque en medio de dos bordes del sellador. El sellado se lleva a cabo aplicando calor y presión al mismo tiempo. Los extremos también se pueden sellar con cola usando un adhesivo adecuado; se puede colocar una pequeña cantidad del adhesivo en el interior del tubo en el área de la punta y después se aplica presión para comprimir el borde del extremo. Típicamente es necesario un tiempo de espera predeterminado para formar un cierre sólido.

20 El implante puede presentar cualquier forma incluyendo, pero no limitándose a, un disco, esfera o cilindro pero preferiblemente el implante es un cilindro. El tamaño del cilindro puede estar entre 1 y 5 mm de diámetro y 0,5 y 5 cm de longitud, más preferiblemente entre 1 y 4 mm de diámetro y 1 y 5 cm de longitud. Es particularmente útil en tratamientos anti-virus tales como tratamiento anti-VIH y tratamiento anti-hepatitis.

Ejemplos

Ejemplo 1

30 Se preparó una disolución de aglutinante usando poli(ácido acrílico) (PAA) (Aldrich) de peso molecular 1,25 millones de kilodaltons. Se prepararon tres concentraciones de disolución de hidrogel usando agua desionizada para disolver el poli(ácido acrílico). Las concentraciones fueron 5% (p/p), 0,5% (p/p), 0,25% (p/p). Aunque se obtuvieron mezclas de micropartículas con los 3 hidrogeles, la mezcla más fácil de trabajar en términos de no ser demasiado viscosa para hacer difícil la dispersión de micropartículas en el hidrogel y en términos de que el hidrogel no gotee demasiado para una carga fácil en el tubo fue la de 0,5% (p/p). Se midió el pH de cada hidrogel usando papel de pH, el pH del hidrogel al 5% estaba entre 2 - 3, los otros dos hidrogeles midieron 3.

40 Se puede preparar la mezcla de partícula/hidrogel de manera que sea una parte hidrogel y 2 partes micropartículas y minimizar de esta manera el espacio en el tubo que se requiere por el gel y maximizar el espacio interno para las micropartículas. Las micropartículas constituidas por 70% (p/p) de TMC278 y 30% (p/p) de poli(ácido láctico coglicólico) (PLGA) (DLG 5050 1A Surmodics Pharmaceuticals, Birmingham, AL) se prepararon usando el método de disco giratorio. En general, para preparar partículas usando el método de disco giratorio, se selecciona un disco de tamaño específico y se monta en un motor con una velocidad de rotación ajustable para controlar la velocidad del disco. El polímero se disuelve en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetona, y se añade el fármaco a la disolución de polímero y se agita. Se alimenta la mezcla resultante al disco a una velocidad específica. A medida que gira el disco, la fuerza centrípeta forma gotitas o partículas al borde externo del disco. Las partículas se dirigen a un cono de secado que se fija previamente con un gradiente de temperaturas. El disolvente se retira de las partículas en esta etapa de secado produciendo que las partículas se endurezcan o solidifiquen y se recogen las partículas.

50 En este ejemplo, se preparó una disolución de PLGA al 4% (p/v) en acetona. La velocidad del disco (Southwest Research Institute, San Antonio, TX) fue 968 rad/s (9.250 rpm), el tamaño del disco fue 7,62 cm, la velocidad de alimentación fue 45 g/min, la temperatura de la salida de tipo como osciló de 45 - 48°C. Se añadió el TMC278 a la disolución de PLGA y se agitó durante aproximadamente 15 - 20 minutos antes de ser alimentado al disco. La distribución de tamaño de partícula se midió usando un Malvern Mastersizer (Malvern Instruments, Ltd, Worcestshire, RU. Resultados: el d_{10} fue 29 micrómetros, el d_{50} fue 48 micrómetros y el d_{90} fue 69 micrómetros.

55 Se prepararon los tubos por giro electrostático de 120 mg/ml de poli(dioxanona) en hexafluoroisopropanol. El diámetro interno del tubo fue 3 mm y el espesor de pared fue 500 micrómetros. La longitud del tubo usado fue 2,54 cm. El análisis por microscopía electrónica de barrido (JEOL JSM 5900LV, Toquio, Japón) de los tubos indicó que las aberturas (poros) en la red formada por las fibras orientadas de manera aleatoria estaban en el intervalo de 1 -

20 micrómetros. Inicialmente, un extremo de los tubos fue sellado térmicamente. El sellado térmico se llevó a cabo usando una cauterización quirúrgica a baja temperatura Bovie. Previamente a la aplicación de calor, se insertó primero un trozo pequeño del material del tubo en la sección final del tubo que se tenía que sellar y después se aplicó calor al área final local para hacer fundir el material; se apretó después el extremo a mano para formar un cierre. Después de que se selló el extremo, se pesó el tubo junto con un trozo pequeño de material del tubo que se añadió al otro extremo del tubo cuando este extremo se selló por calor (se anotó la masa del tubo vacío) y se cargó con posterioridad con la mezcla de micropartícula/hidrogel usando una espátula. La carga fue seguida por sellado térmico del segundo extremo del tubo usando el mismo procedimiento que se indicó en líneas generales anteriormente (con la adición del trozo pequeño). Se pesó el tubo sellado. La diferencia en peso entre el tubo cargado o no cargado es igual a la masa del contenido. Los detalles del contenido de cada tubo se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Tubos hilados de manera electrostática con mezcla de micropartícula/PAA.

Muestra ID	Concentración de gel (p/p)	pH de gel	Masa de contenido en tubo (mg) (mezcla micropartícula/hidrogel)	Masa de TMC278 en tubo (mg)
3895-42-1	5%	2-3	45,12	16
3895-42-2	0,5	3	59,83	21
3895-42-3	0,25	3	36,1	17

Se pusieron las muestras en un sistema de muestreo del Método I usando una máquina para ensayos de disolución Hanson (Hanson Research Corp., Chatsworth, CA) usando recipientes de elución de 500 ml. El medio fue 500 ml de agua destilada y se tomaron muestras los días 1, 3, 7, 10 y 14. Los datos de liberación se resumen en la Tabla 2. Los experimentos se realizaron a 37°C.

Tabla 2: Elución de TMC278 de geles de poli(ácido acrílico) en tubos de electrohilado.

Tiempo (Día)	3895-42-1 microgramos eluidos / % de carga total	3895-42-2 microgramos eluidos / % de carga total	3895-42-3 microgramos eluidos / % de carga total
1	434 / 2,7	444 / 2,1	429 / 2,5
3	445 / 2,8	398 / 1,9	408 / 2,4
7	443 / 2,8	388 / 1,8	400 / 2,3
10	443 / 2,8	402 / 1,9	381 / 2,2
14	448 / 2,8	399 / 1,9	406 / 2,4

La solubilidad de TMC278 aumenta drásticamente a pH = 2. Los experimentos de solubilidad demuestran que la solubilidad en agua es 950 veces mayor a pH de 2 relativo a pH de 7. El uso de un gel aglutinante ácido que pueda disminuir con eficacia el pH, puede aumentar la velocidad de elución de TMC278 de la matriz polimérica. Aumentar la concentración del polímero ácido en el gel puede reducir el pH incluso más (Tabla 1). Como se ilustra en la Tabla 2, dispersar las micropartículas de TMC278 en un gel al 5% (p/p) de poli(ácido acrílico) donde el pH está entre 2 y 3, da como resultado una cantidad mayor de TMC278 que eluye de las micropartículas relativas a micropartículas de TMC278 dispersadas en los hidrogeles menos concentrados, donde el pH es 3.

Ejemplo 2

Se preparó un gel al 3% (p/v) de carboximetilcelulosa (CMC; Hercules, 7H3SFPH) en PBS. Cuando se prepara en agua la viscosidad del gel sería 300 – 600 kg/m.s (3.000 – 6.000 cps). Sin embargo, la viscosidad del polímero cae por 2/3 cuando se prepara en una disolución de sal debido a su sensibilidad a la fuerza iónica y por lo tanto se

mezcla fácilmente con las micropartículas. Las micropartículas constituidas por 70% (p/p) de TMC278 y 30% (p/p) de poli(ácido láctico co-glicólico) (PLGA) (DLG 5050 1A, Surmodics Pharmaceuticals, Birmingham, AL) se prepararon usando el método de disco giratorio. En pocas palabras, se preparó una disolución de polímero al 4% (p/v) en acetona. La velocidad y el tamaño del disco fueron 968 rad/s (9.250 rpm) y 7,62 cm, respectivamente. La velocidad de alimentación fue 45 g/min y la temperatura de salida del cono osciló de 45 - 48°C. Se añadió el TMC278 a la disolución de PLGA y se agitó durante aproximadamente 15 - 20 minutos antes de ser alimentado al disco. La distribución de tamaño de partícula se midió usando un Malvern Mastersizer (Malvern Instruments, Ltd, Worcestshire, RU). Los resultados indicaron el d_{10} a 29 micrómetros, el d_{50} a 48 micrómetros y el d_{90} a 69 micrómetros. Se mezcló una muestra de 2 mg de las micropartículas con 2 ml del gel al 3% de CMC. La carga total de TMC278 en esta mezcla fue 2,25% (p/p).

Se usó poli(ácido láctico co-glicólico) con una relación molar de 85/15 de lactida/glicolida para preparar el tubo. Se extruyó el tubo usando una línea de extrusión comercial de escala pequeña, constituida por un extrusor de un solo husillo de 2,54 cm (1") (Davis Standard), un canal de enfriamiento de agua, un extractor y un cortador. También se usó un sistema de medida de diámetro de láser en línea para controlar el diámetro y la redondez del tubo. En el procedimiento de extrusión, la materia bruta en forma de resina se alimentó desde una tolva montada arriba al cilindro del extrusor donde el tornillo de rotación forzó la resina adelante al cilindro que se calentó a la temperatura de fusión deseada. En las tres zonas de calentamiento del extrusor se ajustó y se mantuvo un perfil de temperatura adecuado. Esto permitió que fundiera la resina de plástico gradualmente a medida que se empujaba por el cilindro (menor riesgo de sobrecalentamiento que puede producir degradación del polímero).

En el extremo frontal del cilindro, el plástico fundido dejó el tornillo y se desplazó por un paquete de tamices para eliminar los contaminantes en la masa fundida que también ayudó a establecer una contrapresión más estable. Después de pasar por la placa rompedora el plástico fundido entró en la boquilla. La boquilla era tubular con un mandril en el centro para crear una estructura anular para la creación de perfil tubular. Se inyectó una cantidad pequeña de aire en el interior del tubo de polímero por la punta del mandril (caudal de aire controlado por un controlador de flujo de aire). La masa extruida en la forma de tubo fue empujada por un rodillo de caucho aguas abajo por un canal de agua de enfriamiento donde se enfrió el tubo y solidificó. Aguas abajo del extractor había un cutter donde se cortó el tubo extruido con el tamaño final a la longitud predeterminada y se recogió. Se instaló un sistema de medida del diámetro de láser en línea después del canal de enfriamiento y antes del extractor para medir en línea continua y controlar las dimensiones del tubo extruido.

Se perforó el tubo extruido con agujeros de 10 micrómetros usando un láser. Se usó un patrón de 20 filas X 20 columnas de agujeros para perforar el tubo de polímero. El diámetro interior del tubo fue 1,5 mm y el diámetro externo fue 1,6 mm. Se cortó una muestra de 2,54 cm del tubo y se selló por calor en un extremo (según el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 1). Se transfirió una muestra de 33,67 mg de la mezcla de micropartículas/gel de CMC al tubo perforado usando una espátula y se selló por calor el segundo extremo del tubo como se describió anteriormente.

Se puso la muestra en un sistema de muestreo del Método I en una Máquina para ensayos de Disolución Hanson (Chatsworth, CA) usando recipientes de 500 ml. El medio fue 500 ml de agua destilada. Se tomaron muestras los días 1, 3, 7, 10 y 14. Los datos emitidos se resumen en la Tabla 3. Los experimentos se realizaron a 37°C.

Tabla 3: Liberación de TMC278 de micropartícula en un tubo perforado.

Día	Cantidad acumulada de TMC278 (microgramos) liberados	Liberación acumulada de TMC278; (Porcentaje de Carga total)
1	58	7,6
3	59	7,8
7	112	14,7
10	125	16,4
14	138	18,2

Ejemplo 3

Se preparó un gel al 0,5% (p/p) de poli(ácido acrílico) (Aldrich) en agua y se mezclaron 400 mg del gel con 960 mg de partículas de TMC278. Las micropartículas estaban constituidas por 70% (p/p) de TMC278 y 30% (p/p) de

5 poli(ácido láctico co-glicólico) (DLG 5050 1A, Surmodics Pharmaceuticals, Birmingham, AL) y se prepararon según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y 2). La distribución de tamaño de partícula de las micropartículas se midió como se describió anteriormente; d_{10} fue 29, d_{50} = 48 y d_{90} fue 68 micrómetros. Se empaquetó la mezcla en un tubo de poli(dioxanona) que se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Se perforó el tubo usando tecnología láser como se describió anteriormente. El tubo tenía 30 mm de largo, las secciones de 5 mm de cada borde no estaban perforadas. Las perforaciones en la longitud de 30 mm en la sección media estaban dispuestas en 40 filas de agujeros y 2.400 agujeros por fila. El diámetro de cada agujero fue 50 micrómetros. La masa del tubo antes del llenado fue 102,01 mg. La masa del tubo después del llenado fue 190,64 mg (la concentración calculada de TMC278 en el tubo es 43,4 mg).

10 Se prepararon dos muestras más de este modo, y la masa de la mezcla de micropartícula/gel en el tubo fue 53,7 mg y 46,3 mg, respectivamente. El análisis HPLC confirmó el contenido de 39,2 y 32,1 mg de TMC278 en los tubos respectivos.

Ejemplo 4

15 Se prepararon tubos hilados de manera electrostática de poli(dioxanona) usando una disolución polimérica de 120 mg/ml en hexafluoroisopropanol. El espesor de pared del tubo fue 500 micrómetros. Se preparó una mezcla de micropartículas usando micropartículas con una distribución de tamaño de partícula de d_{10} = 29, d_{50} = 48 y d_{90} = 68 micrómetros. La composición de las micropartículas fue 70% (p/p) de TMC278 y 30% (p/p) de PLGA 50/50 (0,1 dl/g). Se mezcló una muestra de 1.200 mg de micropartículas con 500 mg de un gel acuoso al 0,5% de poli(ácido acrílico).
20 La masa del tubo de 2 cm de largo antes de la carga fue 82,8 mg y 203,0 mg después de la carga.

Ejemplo 5

La mezcla de micropartículas descrita en el Ejemplo 4 se usó para cargar un tubo hilado de manera electrostática que se preparó a partir de una disolución de polidioxanona de 150 mg/ml, como se preparó en el Ejemplo 1. El espesor de pared del tubo fue 200 micrómetros. La masa del tubo de 2 cm antes de la carga fue 29,0 mg y después
25 de la carga fue 129,3 mg.

Ejemplo 6

La mezcla de micropartículas descrita en el Ejemplo 4 se usó para cargar un tubo hilado de manera electrostática que se preparó a partir de una disolución de polidioxanona de 60 mg/ml, como se preparó en el Ejemplo 1. El espesor de pared del tubo fue 500 micrómetros. La masa del tubo de 2 cm antes de la carga fue 55,4 mg y después
30 de la carga fue 151,9 mg.

Ejemplo 7

Se prepararon dos series diferentes de micropartículas que contenían TMC278. Se preparó una serie de micropartículas usando disolución de acetona de poli(ácido láctico co-glicólico) al 4% (p/v) (DLG 5050 2A, Surmodics Pharmaceuticals, Birmingham, AL). Se prepararon las micropartículas usando método de disco giratorio como se describe en el Ejemplo 1. La velocidad del disco fue 785 rad/s (7.500 rpm) y el tamaño del disco fue 7,62 cm. La velocidad de alimentación fue 45 g/min y la temperatura de salida de cono fue 45 - 48°C. La mayoría de las partículas formadas estaba en el intervalo de 50 - 75 micrómetros y la carga de TMC278 en las partículas fue 70% (p/p). La segunda serie de micropartículas se preparó a partir de poli(ácido láctico co-glicólico) al 4% (p/v) (DLG 5050 1A, que contenía 2,5% (p/p) de oligómeros de lactida-glicolida (5050 DLG 1CA, Surmodics Pharmaceuticals, Birmingham, AL) en disolución de acetona. La carga de TMC278 en la segunda serie de micropartículas fue también 70% p/p. Estas también se prepararon usando un método de disco giratorio. La velocidad del disco fue 968 rad/s (9.250 rpm), la velocidad de alimentación fue 50-55 g/min y la temp. de salida de cono fue 45°C. Se mezcló una muestra de 519 mg de gel acuoso de poli(ácido acrílico) al 0,5% con 606 mg de las micropartículas de TMC278 preparadas a partir del polímero de DLG 5050 2A y 599 mg de partículas de TMC278 preparadas con el DLG 5050 1A con DLG 1CA añadido. Se cargó un tubo perforado de poli(dioxanona) como se describe en el Ejemplo 3 con la mezcla de micropartículas. La masa del tubo vacío fue 85,01 mg y la masa del tubo cargado con la mezcla de micropartículas fue 211 mg.
35
40
45

Ejemplo 8

Se prepararon dos series diferentes de micropartículas, una serie contenía TMC278, un potente inhibidor de la transcriptasa inversa no de nucleósidos para el tratamiento de VIH. La segunda serie contenía TMC 114, un inhibidor de proteasa para el tratamiento de VIH, conocido también como darunavir. Las micropartículas de TMC278 se prepararon usando el método de disco giratorio como se describió anteriormente. Para estas partículas, se preparó disolución de acetona de poli(lactida co-glicolida) (5050 DLG 1A, Surmodics Pharmaceuticals, Birmingham, AL) al 4% (p/v) con poli(lactida co-glicolida) oligómera al 7,5% (p/v) (5050 DLG 1CA, Surmodics Pharmaceutical, Birmingham, AL) añadida. La carga de TMC278 relativa al polímero fue 70% (p/p). Los tamaños de partícula oscilaron de 20 - 75 micrómetros.
50
55

La segunda serie de micropartículas se preparó disolviendo TMC114 en disolución de acetona de poli(lactida co-glicolida) al 4% (p/v) (5050 DLG 1A, Surmodics Pharmaceuticals, Birmingham, AL). Se alimentó la disolución de fármaco-polímero sobre un disco de 7,62 cm que giraba a 995 rad/s (9.500 rpm), a una velocidad de alimentación de 45 g/min. La temperatura de salida de la cámara del disco (temperatura de salida del cono) fue 42 - 45°C y la carga de TMC 114 en las micropartículas fue 70% (p/p). Se preparó una mezcla de las micropartículas preparando un gel acuoso de poli(ácido acrílico) al 0,5% (p/p) y mezclando 507 mg del gel con 502 mg de las micropartículas de TMC78 y 507 mg de las micropartículas de TMC 114. La mezcla de micropartículas se empaquetó en un tubo extruido y perforado de poli(dioxanona) (véase el Ejemplo 3). El patrón de perforaciones y el tamaño de las perforaciones se describen en el Ejemplo 3. Como se observó anteriormente, el tubo se selló por calor inicialmente en un extremo, se cargó con mezcla y se selló por calor en el otro extremo. Se prepararon cinco muestras diferentes y se midió la velocidad de elución de los dos fármacos (Tabla 4). El medio usado para medir la velocidad de elución fue metanol al 90% (v/v) y agua al 10% (v/v) debido a la extrema insolubilidad de TMC278 en agua.

Tabla 4: Liberación acumulada de TMC114 y TMC278 de micropartículas secuestradas en tubos extruidos y perforados de poli(dioxanona).

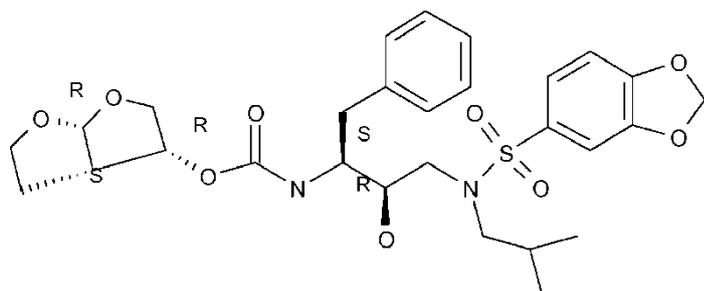
Muestra #	Masa de mezcla de micropartículas/gel (mg)	TMC 114 día 1 (mg)	TMC 114 3 días (mg)	TMC 114 día 7 (mg)	TMC278 día 1 (mg)	TMC278 día 3 (mg)	TMC278 día 7 (mg)
3998-8-1	62,93	3,0	16	22	7,1	13,1	21,4
3998-8-2	80,71	3,5	20	33	8,5	15,7	35,5
3998-8-3	72,88	4,0	19	19	8,4	16,5	19,5
3998-8-4	74,96	4,0	22	28	9,8	16,8	25,4
3998-8-58-5	66,77	3,8	22	22	9,3	14,8	19,7

Ejemplo 9

Ensayo *in vivo* de tubo hilado de manera electrostática que contiene dos series de micropartículas.

Se hilaron de manera electrostática tubos de disolución de hexafluoroisopropanol de polidioxanona 100 mg/ml ($V_{HFIP} = 1,99$ dl/g). Se usó un mandril de 4 mm para proporcionar un diámetro interno consistente de 4 mm. La velocidad rotacional del mandril fue 42 rad/s (400 rpm), el intervalo de voltaje de carga fue 20 / -10 kV y el caudal de bombeo fue 10 ml/hora. El espesor de la pared resultante fue 500 micrómetros. Los diámetros de la fibra fueron 1 - 2 micrómetros y el tamaño de poro promedio formado de la red de fibras fue 20 micrómetros cuando se determina por Microscopía de Barrido Electrónico.

Las micropartículas se prepararon mediante el método de disco giratorio usando una disolución de polímero/acetona con una concentración oscilando de 3 - 4% (p/p). Se prepararon dos series de micropartículas. La composición fijada como objetivo de una serie fue TMC278 al 70% (p/p) y PLGA 50/50 al 30% (p/p) (Lakeshore Biomaterials $V_{HFIP} = 0,79$ dl/g). La composición fijada como objetivo de la otra serie de micropartículas fue 70% (p/p) de compuesto 1 (=compuesto 14 de la patente internacional WO 01/25240) y PLGA 50/50 al 30% (p/p) (Lakeshore Biomaterials $V_{HFIP} = 0,18$ dl/g). Este compuesto 1 tiene la siguiente estructura y se referirá de ahora en adelante como compuesto 1:



La velocidad del disco osciló de 764 – 785 rad/s (7.300 – 7.500 rpm), las temperaturas de entrada y salida del cono fueron 56 - 57°C y 33,5°C, respectivamente. La carga de TMC278 y compuesto 1 en las respectivas micropartículas se midió por HPLC y TMC278 y las concentraciones de compuesto 1 fueron 65% (p/p) y 35% (p/p), respectivamente. La diferencia entre la concentración fijada como objetivo y la real para el compuesto 1 ilustra la mayor dificultad en la encapsulación de compuesto 1.

El intervalo de tamaño de micropartícula fue determinado colocando una muestra seleccionada de manera aleatoria sobre la platina de un microscopio óptico y usando una regla para medir los diversos tamaños de las micropartículas en la muestra seleccionada de manera aleatoria. El intervalo de tamaño resultante de las micropartículas de TMC278 fue 10 - 100 micrómetros y el de las micropartículas de compuesto 1 fue 20 - 100 micrómetros.

La mezcla de los dos tipos de micropartículas se llevó a cabo transfiriendo las dos series de micropartículas a un matraz de fondo redondo de vidrio de 50 ml y mezclando con un mezclador de destilado de cabeza provisto de una varilla de agitación de vidrio y paleta de teflón. Las micropartículas se mezclaron secas a 10 rad/s (100 rpm) durante 30 minutos (determinado previamente que era un tiempo de mezcla suficiente para conseguir una mezcla reproducible homogénea de ambas micropartículas). Se introdujeron aproximadamente 133 mg de la mezcla de micropartículas en los tubos preparados de manera electrostática usando una espátula.

Se implantaron los tubos preparados en el espacio subcutáneo en la espalda de cuatro ratas macho Sprague-Dawley que pesaron entre 250 - 350 gramos. La dosis de TMC278 fue 139 mg/kg y la dosis de compuesto 1 fue 64 mg/kg. Se muestreó la vena de la cola en instantes de tiempo predeterminados. Se centrifugaron inmediatamente las muestras de sangre para extraer el plasma, se analizó en el plasma el compuesto 1 y TMC278 por LC/MS/MS. El límite inferior de cuantificación fue 0,4 ng/ml y 2 ng/ml para TMC278 y compuesto 1, respectivamente. Los valores para las concentraciones en plasma ensayadas en cada instante de tiempo para cada fármaco se tabulan en la Tabla 5.

Tabla 5: Concentraciones en plasma de TMC278 y compuesto I.

Fármaco	Animal #	3 hora ng/ml	día 1 ng/ml	día 3 ng/ml	día 7 ng/ml	día 14 ng/ml	día 28 ng/ml	día 35 ng/ml
TMC278	1	0,505	<0,4	<0,4	0,421	<0,4	<0,4	<0,4
TMC278	2	0,562	0,441	0,518	0,645	<0,4	<0,4	0,527
TMC278	3	0,462	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	0,769
TMC278	4	0,576	0,575	0,549	<0,4	0,424	0,475	0,400
compuesto 1	1	3,93	6,39	10,0	9,95	7,17	6,07	5,75
compuesto 1	2	2,37	12,6	15,1	13,6	12,7	8,86	12,0
compuesto 1	3	4,08	9,95	14,2	13,2	16,6	12,4	20,0
compuesto 1	4	4,46	10,5	15,9	13,0	9,89	10,5	11,6

Ejemplo 10

Ensayo in vivo de tubo extruido fundido perforado por láser conteniendo dos series de micropartículas.

Se extruyeron tubos con diámetro interno de 4,5 mm de polidioxanona ($VI_{HFIP} = 1,99$ dl/g) usando un extrusor de un solo husillo de 2 cm ($\frac{3}{4}$ pulg.) provisto de una boquilla de tubo. Se controlaron las dimensiones del tubo usando un sistema de medición de diámetro por láser en línea y se mantuvieron usando un extractor. Después de la extrusión se perforaron por láser los tubos. En la preparación para la perforación por láser se preparó un diseño de máscara que colocó los agujeros 260 micrómetros alejados los unos de los otros. Se usó microscopía electrónica de barrido para dimensionar el diámetro interno y externo de los agujeros. Los resultados mostraron que el diámetro externo fue promediado 100 micrómetros y que el del interno se promedió 30 micrómetros. Las micropartículas se prepararon como se describe en el Ejemplo 9. Se introdujeron aproximadamente 133 mg de la mezcla de micropartículas en los tubos.

Se implantaron los tubos preparados en el espacio subcutáneo en la espalda de cuatro ratas macho Sprague-

5 Dawley que pesaron entre 250 - 350 gramos. La dosis de TMC278 fue 139 mg/kg y la dosis de compuesto 1 fue 64 mg/kg. Se muestreó la vena de la cola en instantes de tiempo predeterminados. Se centrifugaron inmediatamente las muestras de sangre para extraer el plasma, y se analizó en el plasma el compuesto 1 y TMC278 por LC/MS/MS. El límite inferior de cuantificación para TMC278 y compuesto 1 fue 0,4 ng/ml y 2,0 ng/ml, respectivamente. Los valores para las concentraciones en plasma ensayadas en cada instante de tiempo para cada fármaco se tabulan en la Tabla 6.

Tabla 6: Concentraciones en plasma de TMC278 y compuesto I.

Analito	Animal #	3 horas ng/ml	día 1 ng/ml	día 3 ng/ml	día 7 ng/ml	día 14 ng/ml	día 28 ng/ml	día 35 ng/ml
TMC278	1	0,551	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4
TMC278	2	1,42	0,432	<0,4	0,4	<0,4	0,451	0,403
TMC278	3	2,51	1,22	1,14	0,695	0,425	1,36	2,11
TMC278	4	1,61	<0,4	<0,4	<0,4	0,456	0,773	0,881
compuesto 1	1	2,88	<2	<2	<2	<2	<2	<2
compuesto 1	2	16,4	4,20	3,35	3,44	2,70	4,32	3,56
compuesto 1	3	27,0	9,25	6,06	3,13	2,26	13,0	13,0
compuesto 1	4	16,5	3,71	<2	<2	3,66	4,30	2,57

Ejemplo 11

10 Ensayo *in vivo* de tubo extruido fundido perforado por láser conteniendo dos series de micropartículas formuladas con F108.

15 Se preparó el tubo extruido fundido perforado por láser como se describió anteriormente en el ejemplo 10. Se prepararon las micropartículas por el método de disco giratorio usando una disolución de polímero/acetona al 3% (p/p). Se prepararon dos series de micropartículas. La composición fijada como objetivo de una serie fue TMC278 al 70% (p/p), PLGA 50/50 al 20% (p/p) (Lakeshore Biomaterials $V_{HFIP} = 0,79$ dl/g) y F108 (BASF) al 10% (p/p). La composición fijada como objetivo de la otra serie de micropartículas fue 70% (p/p) de compuesto 1, 20% (p/p) de PLGA 50/50 (Lakeshore Biomaterials $V_{HFIP} = 0,18$ dl/g) y 10% (p/p) de F108. Se añadió el F108 a la disolución de polímero.

20 Las condiciones de velocidad del disco y temperaturas de entrada y salida del cono fueron las mismas que las usadas en los ejemplos 9 y 10. Las cargas de TMC278 y compuesto 1 en las micropartículas se midieron por HPLC, las concentraciones resultantes fueron 61% (p/p) y 50% (p/p), respectivamente.

25 El intervalo de tamaño de las micropartículas se determinó seleccionando de manera aleatoria una muestra de micropartículas y colocándolas en la platina de un microscopio óptico y usando una regla para medir los diversos tamaños de las micropartículas en la muestra seleccionada de manera aleatoria. El intervalo de tamaño de las micropartículas de TMC278 y compuesto 1 fue 10 - 100 micrómetros y 20 - 100 micrómetros, respectivamente. Las micropartículas se mezclaron como se describe en el ejemplo 9. Se introdujeron aproximadamente 133 mg de la mezcla de micropartículas en tubos usando una espátula para transferir el contenido.

30 Se implantaron los tubos preparados en el espacio subcutáneo en la espalda de cuatro ratas macho Sprague-Dawley que pesaron entre 250 - 350 gramos. La dosis de TMC278 y compuesto 1 fue 109 mg/kg y 78 mg/kg, respectivamente. Se muestreó la vena de la cola en instantes de tiempo predeterminados. Se centrifugaron inmediatamente las muestras de sangre para extraer el plasma, se analizó en el plasma el compuesto 1 y TMC278 por LC/MS/MS. El límite inferior de cuantificación para TMC278 y compuesto 1 fue 0,4 ng/ml y 2 ng/ml,

ES 2 600 878 T3

respectivamente. Los resultados de las concentraciones en plasma ensayadas para cada instante de tiempo para cada fármaco se tabulan en la Tabla 7.

Tabla 7: Concentraciones en plasma de TMC278 y compuesto I.

Fármaco	Animal #	3 hora ng/ml	día 1 ng/ml	día 3 ng/ml	día 7 ng/ml	día 14 ng/ml	día 28 ng/ml	día 35 ng/ml
TMC278	1	2,12	0,797	0,485	<0,4	0,6	2,13	2,17
TMC278	2	1,40	0,522	<0,4	<0,4	<0,4	0,539	0,744
TMC278	3	2,42	0,939	0,521	0,405	0,478	1,13	1,48
TMC278	4	1,02	<0,4	<0,4	<0,4	0,664	2,19	2,48
compuesto 1	1	59,1	6,13	3,36	<2	8,25	22,1	13,1
compuesto 1	2	26,9	2,54	<2	2,89	<2	6,03	7,25
compuesto 1	3	39,2	4,36	<2	<2	<2	12,3	10,7
compuesto 1	4	17,3	2,98	<2	<2	6,27	16,3	15,4

REIVINDICACIONES

1. Un implante subcutáneo farmacéutico, removible, degradable, para la liberación prolongada de uno o más fármacos en un individuo, en el que el implante farmacéutico está constituido por un tubo que comprende una
parece externa hecha de un polímero degradable que rodea completamente una cavidad, en el que la pared externa
5 presenta una pluralidad de aberturas y en el que la cavidad contiene una o más series de micropartículas,
micropartículas que contienen un agente activo o una asociación de dos o más agentes activos, en el que las
micropartículas se fabrican de un polímero biodegradable, biocompatible, y en el que el tamaño de las
micropartículas se selecciona de manera que la mayoría de las micropartículas no pueda pasar por las aberturas y
10 en el que la velocidad de degradación del polímero que compone el tubo es más lenta que la velocidad de
degradación de las micropartículas.
2. El implante según la reivindicación 1, en el que la cavidad contiene dos o más series de micropartículas.
3. El implante según la reivindicación 1, en el que las micropartículas están embebidas en un hidrogel.
4. El implante según la reivindicación 1, en el que el polímero degradable del tubo se selecciona de: poliésteres
alifáticos, poli(aminoácidos), copoli(eter-ésteres), poli(oxalatos de alquileno), poliamidas, poli(iminocarbonatos),
15 poli(ortoésteres), polioxaésteres, poliamidoésteres, polioxaésteres que contienen grupos amino, poli(anhídridos),
polifosfazenos y mezclas de los mismos.
5. El implante según la reivindicación 4, en el que el polímero degradable se selecciona de copolímeros de lactida,
que incluyen ácido d-, 1- y meso-láctico y d-, 1- y meso-lactida y glicolida, incluyendo ácido glicólico.
6. El implante según la reivindicación 4, en el que el polímero degradable es un homopolímero de poli(dioxanona).
7. El implante según la reivindicación 1, en el que las micropartículas se fabrican de un polímero biodegradable,
biocompatible, seleccionado de: poliésteres alifáticos, poli(aminoácidos), copoli(eter-ésteres), poli(oxalatos de
20 alquileno), poliamidas, poli(iminocarbonatos), poli(ortoésteres), polioxaésteres, poliamidoésteres, polioxaésteres que
contienen grupos amino, poli(anhídridos), polifosfazenos y mezclas de los mismos.
8. El implante según la reivindicación 7, en el que el polímero usado para fabricar las micropartículas es un polímero
biodegradable, biocompatible, seleccionado de homopolímeros y copolímeros de lactida, que incluye ácido d-, 1- y
25 meso-láctico y d-, 1- y meso-lactida, glicolida, incluyendo ácido glicólico, épsilon-caprolactona, p-dioxanona (1,4 -
dioxan-2-ona) y carbonato de trimetileno (1,3 - dioxan-2-ona).
9. El implante según la reivindicación 7, en el que el polímero usado para fabricar las micropartículas es un polímero
biodegradable, biocompatible, seleccionado de copolímeros de lactida, que incluye ácido d-, 1- y meso-láctico y d-,
30 1- y meso-lactida y glicolida, incluyendo ácido glicólico.
10. El implante según la reivindicación 7, en el que el polímero usado para fabricar las micropartículas es un
polímero biodegradable, biocompatible, seleccionado de un copolímero de lactida y glicolida con un porcentaje en
moles de lactida que oscila de 85% a 50%.
11. El implante según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el implante es un cilindro.
12. El implante según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que las micropartículas contienen al
35 menos un fármaco seleccionado de: un inhibidor del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) o un inhibidor del
Virus de la Hepatitis C (VHC).
13. El implante según la reivindicación 2, en el que una serie de micropartículas contiene un inhibidor de la
transcriptasa inversa de nucleósidos (NRTI) y otra serie de micropartículas contiene un inhibidor de la transcriptasa
40 inversa no de nucleósidos (NNRTI).
14. El implante según la reivindicación 2, en el que una serie de micropartículas contiene un inhibidor de la
transcriptasa inversa no de nucleósidos (NNRTI) y otra serie de micropartículas contiene un inhibidor de proteasa
(PI).
15. El implante según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene rilpivirina.

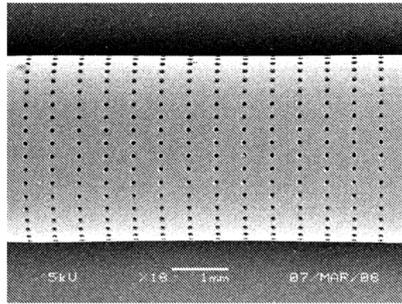


Figura 1

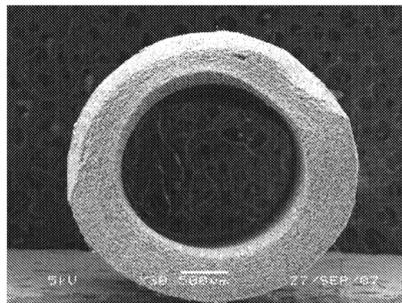


Figura 2

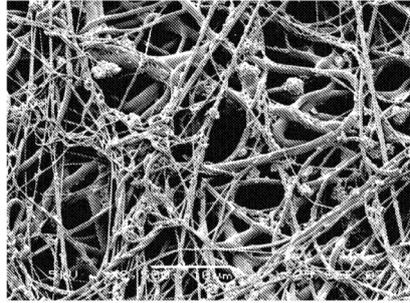


Figura 3

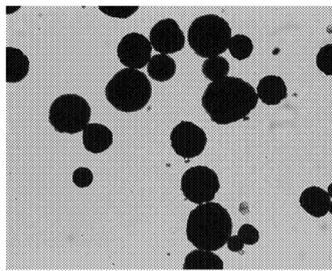


Figura 4

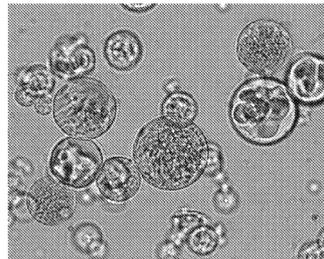


Figura 5