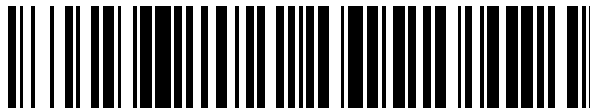


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 420**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2012 PCT/US2012/061701**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13063125**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2012 E 12780396 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2770983**

54 Título: **Composiciones implantables de administración de fármacos y procedimientos de tratamiento de las mismas**

30 Prioridad:

**24.10.2011 US 201161550653 P**  
**08.08.2012 US 201261680856 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.09.2017**

73 Titular/es:

**BRAEBURN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**47 Hulfish Street**  
**Princeton, NJ 08542, US**

72 Inventor/es:

**SCHWARZ, ALEXANDER;**  
**BOSE, SAGARIKA;**  
**QUANDT, HARRY;**  
**KUZMA, PETR;**  
**CAIZZA, RICHARD;**  
**BAI, STEPHEN;**  
**KIRBY, MARK TODDMAN y**  
**TZANIS, EVANGELOS LOUCAS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 632 420 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

Composiciones implantables de administración de fármacos y procedimientos de tratamiento de las mismas

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a composiciones de administración de fármacos basada en depósito que son implantables en un sujeto para administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un fármaco, por ejemplo, a una velocidad del orden pseudocero, durante periodos prolongados *de tiempo* (por ejemplo, al menos un mes, un año, etc.).

**Antecedentes de la invención**

10 Las composiciones de fármacos vienen en muchas formas diferentes y se pueden administrar a un paciente por varias vías diferentes, tales como soluciones o suspensiones orales, parenteral, tópica, intravenosa, subcutánea, intranasal, etc. Dependiendo del agente activo y el tratamiento deseados, pueden ser preferentes diferentes vías de administración.

15 Algunas enfermedades y afecciones pueden ser de larga duración, que requieren tratamiento durante muchas semanas, meses o incluso años. Típicamente, puede ser necesario que un paciente que toma una forma farmacéutica oral tradicional (por ejemplo, comprimidos o cápsulas) tome la dosis oral al menos una vez al día a lo largo de la duración del tratamiento. Por ejemplo, puede ser necesario que un paciente tome una dosis oral dos veces al día durante un año o más. El problema con los tratamientos que requieren una dosificación continua durante un periodo de tiempo largo es que a menudo el paciente puede no cumplir la ingesta de los medicamentos. En otras palabras, el paciente se puede olvidar, creer que el tratamiento no es necesario o cansarse de tener que tomar muchas pastillas durante un periodo de tiempo extremadamente largo. Por consiguiente, se necesitan tratamientos que puedan aliviar estos problemas de cumplimiento, al tiempo que sigan proporcionando un tratamiento eficaz y eficiente al paciente.

20 Como ejemplo, el cumplimiento de los medicamentos para cáncer de mama ha constituido un problema. El cáncer de mama es el principal cáncer potencialmente mortal que afecta a mujeres y todos los años se diagnostican 200.000 casos nuevos de cáncer de mama. En EE.UU. hay 2,5 millones de mujeres vivas con antecedentes de cáncer de mama, de los que el 75 % son positivos para receptores estrogénicos (ER+) y positivos para receptores de progesterona (PR+), y el 88 % están en periodo posmenopáusico. El tratamiento típico es intervencionista (por ejemplo, quimioterapia/radiación/cirugía), seguido de tratamiento adyuvante (por ejemplo, utilizado con o después del tratamiento principal), cuando sea adecuado. Después del tratamiento intervencionista, a casi todas las pacientes (por ejemplo, aproximadamente el 95 %) posmenopáusicas con enfermedad positiva a receptores hormonales, se les prescribe un inhibidor de aromatasa para suprimir los estrógenos y prevenir la recurrencia. En los últimos años, los inhibidores de la aromatasa han sustituido al tamoxifeno como los productos de elección en las mujeres posmenopáusicas. ARIMIDEX™ anastrozol de Astra Zeneca, FEMARA® letrozol de Novartis' y AROMASIN® exemestano de Pfizer son los principales inhibidores de la aromatasa oral en el mercado.

35 Los estudios han demostrado que existe una fatiga significativa del tratamiento entre los pacientes que se supone que deben seguir el régimen de tratamiento con inhibidores orales de la aromatasa oral, sin embargo. Los estudios han documentado el bajo cumplimiento, la baja adherencia y la baja persistencia, por ejemplo, con pacientes a los que se ha prescrito un tratamiento de cinco años con inhibidor de la aromatasa. En un estudio, Adherence to Initial Adjuvant Anastrozole Therapy Among Women With Early-Stage Breast Cancer, Partridge et al., Journal of Clinical Oncology, Volumen 26, N.º 4, 1 de febrero de 2008, que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines, la adherencia media disminuyó cada año para las mujeres con 36 meses de elegibilidad continua de 78 % a 86 % de adherencia en el primer año a de 62 % a 79 % de adherencia en el tercer año. Se definió la adherencia como la proporción de días elegibles durante los 360 días posteriores a la primera prescripción de anastrozol del paciente para la cual el paciente había solicitado recetas de anastrozol o terapia endocrina alternativa. En el estudio se descubrió que aproximadamente una de cada cuatro mujeres con cáncer de mama en etapa temprana puede cumplir de forma subóptima el tratamiento con anastrozol adyuvante durante el primer año y se observó que la adherencia disminuía con el tiempo.

45 En otro estudio, Early Discontinuation and Nonadherence to Adjuvant Hormonal Therapy in a Cohort of 8,769 Early-Stage Breast Cancer Patients, Hershman et al., Journal of Clinical Oncology, Volumen 26, N.º 27, lunes, 20 de septiembre de 2010, que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines, se descubrió que las mujeres menores de cuarenta años tenían el riesgo más alto de retirada. En particular, las mujeres en los extremos del intervalo de edad (es decir, aquellas <40 años o >75 años) no cumplieran el tratamiento. Las barreras a la adherencia pueden incluir la falta de comunicación entre el médico y el paciente, no apreciar los posibles efectos adversos y el coste, por ejemplo.

55 Como un segundo ejemplo, el cumplimiento de los medicamentos para la esquizofrenia también ha constituido un problema. La esquizofrenia es un trastorno mental complejo, que afecta tanto a mujeres como a varones. A menudo comienza en la adolescencia o en la edad adulta joven, pero también puede comenzar más tarde en la vida. Las personas con cualquier tipo de esquizofrenia pueden tener dificultad para mantener amigos y trabajar, y también pueden tener problemas con ansiedad, depresión y pensamientos o comportamientos suicidas. La esquizofrenia se

encuentra entre las diez principales causas de discapacidad en los países desarrollados de todo el mundo, y hasta 51 millones de personas en todo el mundo sufren esquizofrenia. Aunque no hay cura para la esquizofrenia, la tasa de éxito del tratamiento con medicamentos antipsicóticos y terapias psicosociales puede ser alta. La risperidona de Janssen Pharmaceuticals' RISPERDAL® es uno de los antipsicóticos orales en el mercado. Sin embargo, se estima que un 40 % de todas las recaídas sufridas por los pacientes esquizofrénicos se debe al incumplimiento relacionado con la ingesta la medicina prescrita. La recaída del paciente por el incumplimiento también puede dar lugar en el retorno de síntomas psicóticos más graves y peligrosos y el incumplimiento persistente puede empeorar el pronóstico y hacer que el paciente tenga menos probabilidades de responder a la medicación.

Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad de formas de dosificación eficaces que proporcionen cantidades terapéuticamente eficaces de un fármaco durante un largo período de tiempo, especialmente para fármacos en los que el incumplimiento es un problema importante.

### **Sumario de la invención**

Los aspectos de la presente invención incluyen composiciones de administración de fármacos basadas en un depósito, que pueden implantarse en un sujeto con el fin de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco (tal como inhibidores de aromataasa o risperidona) al sujeto durante largos períodos de tiempo (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.). La cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco se puede administrar a una velocidad de orden pseudocero. Por consiguiente, la presente invención se refiere a composiciones farmacológicas, procedimientos de tratamiento (por ejemplo, tratamiento de trastornos relacionados con estrógenos, tales como cáncer de mama, endometriosis, fibromas uterinos, baja estatura en un niño o adolescente, etc. o trastornos psicóticos, tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, autismo, etc.), procedimientos para administrar el fármaco, sistemas de administración subcutánea y kits con respecto a los mismos.

De acuerdo con una realización de la presente invención, un procedimiento para tratar un trastorno relacionado con estrógenos comprende implantar una composición de administración de fármacos a base de depósito en un sujeto para administrar por vía sistémica al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la aromataasa durante un período de tiempo de al menos un mes. La composición de administración de fármacos puede comprender al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende al menos un inhibidor de la aromataasa rodeado por un excipiente que comprende al menos un polímero. La cantidad terapéuticamente eficaz del al menos un inhibidor de la aromataasa se puede administrar a una velocidad de orden pseudocero.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, un procedimiento para tratar un trastorno relacionado con estrógenos incluye implantar una composición de administración de fármacos basada en depósito en un sujeto para administrar por vía sistémica al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de anastrozol a una velocidad de orden pseudocero durante un período de tiempo de al menos un mes. La composición de administración de fármacos basada en depósito comprende al menos una forma de dosificación sólida separada rodeada por un excipiente que comprende al menos un polímero y la al menos una forma de dosificación sólida separada comprende 75-97 % en peso (por ejemplo, aproximadamente 88 % en peso) de anastrozol o una sal farmacéuticamente eficaz del mismo según en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada y 1-25 % en peso (por ejemplo, aproximadamente 10 % en peso) de al menos un potenciador de la sorción basado en la al menos una forma de dosificación sólida separada.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, un procedimiento de administración sistémica de un inhibidor de la aromataasa a un sujeto incluye liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la aromataasa a partir de una composición basada en un depósito que comprende un excipiente polimérico de control de la velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma de dosificación separada que comprende al menos un inhibidor de la aromataasa para proporcionar al sujeto una velocidad de elución de orden pseudocero durante un periodo de tiempo de al menos un mes.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, una composición de administración de fármacos comprende un excipiente de control de la velocidad de elución del fármaco que comprende un polímero elastomérico que define un depósito y el depósito contiene al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende al menos un inhibidor de la aromataasa.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, un sistema de administración subcutánea comprende un implante de depósito elastomérico que comprende al menos una forma de dosificación sólida separada rodeada por un excipiente polimérico que controla la velocidad. La al menos una forma de dosificación sólida separada comprende al menos un inhibidor de la aromataasa (por ejemplo, anastrozol). El sistema de administración subcutánea proporciona la liberación del inhibidor de la aromataasa a una velocidad de elución adecuada para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de la aromataasa a un sujeto a un orden pseudocero durante un período de tiempo de al menos un mes.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, Un kit para introducir por vía subcutánea una composición de administración de fármacos basada en depósito que comprende un excipiente polimérico de control de la

velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende al menos un inhibidor de la aromatasas; y un implantador para insertar la composición de administración de fármacos basada en depósito debajo de la piel y, opcionalmente, instrucciones para realizar la implantación y explotación de la composición de administración de fármacos.

5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, un procedimiento para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo desde una composición de administración de fármacos implantable comprende implantar en un sujeto una composición de administración de fármacos basada en depósito para administrar por vía sistémica al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo a una velocidad de orden pseudocero durante un período de tiempo de al menos un mes. La composición de  
10 administración de fármacos comprende al menos una forma de dosificación sólida separada rodeada por un excipiente que comprende al menos un polímero y la al menos una forma de dosificación sólida separada comprende el polímero farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El polímero comprende un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que comprende segmentos blandos y duros y el contenido relativo de los segmentos blandos y duros proporcionan una velocidad de elución dentro de un intervalo objetivo de la velocidad de elución diaria promedio para el principio farmacéutico activo.  
15

De acuerdo con otra realización de la presente invención, Una composición de administración de fármacos incluye un excipiente de control de la velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende un principio farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El excipiente de control de la velocidad comprende un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que  
20 comprende segmentos blandos y duros seleccionados según el contenido relativo de los segmentos blandos y duros del polímero para obtener una velocidad de elución dentro de un intervalo objetivo de la velocidad de elución diaria promedio para el principio farmacéutico activo. La al menos una forma de dosificación sólida separada comprende al menos un potenciador de la sorción en una cantidad eficaz para modular la velocidad de elución diaria promedio del principio farmacéutico activo, para proporcionar la administración del principio farmacéutico activo a un orden pseudocero dentro del intervalo objetivo a la cantidad terapéuticamente eficaz durante un período de tiempo de al  
25 menos un mes. La cantidad de potenciador de la sorción es directamente proporcional a la velocidad de elución diaria promedio.

De acuerdo con otra realización, un procedimiento para tratar los síntomas de un trastorno psicótico comprende implantar una composición de administración de fármacos basada en depósito en un sujeto para administrar por vía  
30 sistémica al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a una velocidad de orden pseudocero durante un período de tiempo de al menos un mes, En el que la composición de administración de fármacos comprende al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un potenciador de la sorción rodeado por un excipiente que comprende un poliuretano a base de poliéter alifático o una poliéter-amida. Una  
35 velocidad de elución diaria promedio de la risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma varía en proporción directa con la cantidad de potenciador de la sorción en la composición de administración de fármacos.

De acuerdo con otra realización, un procedimiento para tratar los síntomas de un trastorno psicótico comprende implantar una composición de administración de fármacos basada en depósito en un sujeto para administrar por vía  
40 sistémica al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona a una velocidad de orden pseudocero durante un período de tiempo de al menos un mes. La composición de administración de fármacos comprende al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma rodeada por un poliuretano a base de poliéter alifático que comprende poli(óxido de tetrametileno) y 4,4'-diisocianato dicitclohexilmetano (H12MDI) polimerizado y 1,4-butanodiol. Como alternativa, la al  
45 menos una forma de dosificación sólida separada puede comprender risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma rodeada por un poliéter-amida. La al menos una forma de dosificación sólida separada comprende 75-97 % en peso de risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma según el peso de la al menos una forma de dosificación sólida separada y 1-25 % en peso de al menos un potenciador de la sorción basado en el peso de la al menos una forma de dosificación sólida separada. Una velocidad de elución diaria promedio de la risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma varía en proporción directa con la  
50 cantidad de potenciador de la sorción en la composición de administración de fármacos.

De acuerdo con otra realización, una composición de risperidona comprende un excipiente de control de la velocidad de elución del fármaco que consiste en un poliuretano a base de poliéter alifático que comprende poli(óxido de tetrametileno) y 4,4'-diisocianato dicitclohexilmetano (H12MDI) polimerizado y 1,4-butanodiol que definen un  
55 depósito. El depósito contiene al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende 75-97 % de risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma basada en el peso de la al menos una forma de dosificación sólida separada; 1-25 % en peso de al menos un potenciador de la sorción basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; y 0-5 % en peso de lubricante basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada. La composición de risperidona administra a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona a un intervalo objetivo de aproximadamente 1000 microgramos/día a aproximadamente 6000 microgramos/día.  
60

De acuerdo con otra realización de la presente invención, un sistema de administración subcutánea para administrar

un principio farmacéutico activo a un orden pseudocero comprende un implante de depósito elastomérico que comprende un excipiente de control de la velocidad que define un depósito. El excipiente de control de la velocidad comprende un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que tiene un contenido relativo de segmentos duros y de segmentos blandos para proporcionar una velocidad de elución dentro de un intervalo objetivo de la velocidad de elución diaria promedio para el principio farmacéutico activo. El depósito que contiene al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende el principio farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad eficaz de al menos un potenciador de la sorción para modular la velocidad de elución del principio farmacéutico activo para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del principio farmacéutico activo dentro del intervalo objetivo a un orden pseudocero durante un período de tiempo de al menos un mes. La cantidad de potenciador de la sorción es directamente proporcional a la velocidad de elución diaria promedio.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, un kit para introducir por vía subcutánea una composición de administración de fármacos incluye una composición de administración de fármacos basada en depósito que comprende un excipiente de control de la velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma de dosificación sólida separada y un implantador para insertar la composición de administración de fármacos basada en depósito debajo de la piel.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, un procedimiento de elegir una composición de administración de fármacos implantable comprende seleccionar un excipiente de control de la velocidad que comprende un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que comprende segmentos blandos y duros para definir un depósito basado en el contenido relativo de los segmentos blandos y duros del polímero para ajustar la velocidad de elución dentro de un intervalo objetivo de la velocidad de elución diaria promedio para un principio farmacéutico activo; y seleccionar y formular el principio farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un potenciador de la sorción con el fin de modular la velocidad de elución a una cantidad terapéuticamente eficaz del principio farmacéutico activo en orden pseudocero durante un período de tiempo de al menos un mes, en el que La cantidad de potenciador de la sorción es directamente proporcional a la velocidad de elución diaria promedio.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, un procedimiento de fabricar una composición de administración de fármacos implantable incluye: (a) seleccionar un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que comprende segmentos blandos y duros según el contenido relativo y los pesos moleculares de los segmentos blandos y duros del polímero para proporcionar una velocidad de elución dentro de un intervalo objetivo de la velocidad de elución diaria promedio para el principio farmacéutico activo; (b) formar un tubo hueco a partir del polímero elastomérico (véase, por ejemplo, la figura 2); (c) seleccionar y formular el principio farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un potenciador de la sorción con el fin de producir una velocidad de elución a una cantidad terapéuticamente eficaz del principio farmacéutico activo en orden pseudocero durante un período de tiempo de al menos un mes, en el que La cantidad de potenciador de la sorción es directamente proporcional a la velocidad de elución diaria promedio; (d) cargar la al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende el principio farmacéutico activo y el al menos un potenciador de la sorción en el tubo; Y (e) sellar ambos extremos del tubo para formar una composición de administración de fármacos basada en depósito cilíndrico sellado.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, una composición de administración de fármacos basada en depósito implantable comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que la composición da (es decir, es eficaz para proporcionar) una concentración plasmática del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, Etc.) cuando se administra por vía subcutánea a un sujeto, en la que la concentración plasmática valle del resto activo no es inferior a aproximadamente 50 % de la concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.).

Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de uno o más síntomas de un trastorno psicótico, que comprende implantar en un sujeto una composición de administración de fármacos basada en depósito, en el que la composición comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en el que la composición da una concentración plasmática del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.), en la que la concentración plasmática valle del resto activo no es inferior a aproximadamente 50 % de la concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.).

De acuerdo con otra realización de la presente invención, una composición de administración de fármacos basada en depósito implantable comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que la composición da (es decir, es eficaz para proporcionar) una concentración plasmática del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) cuando se administra por vía subcutánea a un sujeto, en la que la concentración plasmática máxima del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) no es superior a 1,5 veces la

concentración plasmática mínima del resto activo alcanzada con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona.

5 Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de uno o más síntomas de un trastorno psicótico, que comprende implantar en un sujeto una composición de administración de fármacos basada en depósito, en el que la composición comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que la composición da (es decir, es eficaz para proporcionar) una concentración plasmática del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) cuando se administra por vía subcutánea al sujeto, en la que la concentración plasmática máxima del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) no es superior a 1,5 veces la concentración plasmática mínima del resto activo alcanzada con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona.

15 De acuerdo con otra realización de la presente invención, una composición de administración de fármacos basada en depósito implantable comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que la composición da (es decir, es eficaz para proporcionar) una concentración plasmática del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) cuando se administra por vía subcutánea a un sujeto, en la que la concentración plasmática máxima del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) no es superior a aproximadamente el 50 % de la concentración plasmática máxima del resto activo alcanzada con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona. Por ejemplo, una concentración plasmática máxima del resto activo durante el al menos un mes puede no ser superior a aproximadamente el 40 % de la concentración plasmática máxima del resto activo alcanzada con la dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona.

25 Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de uno o más síntomas de un trastorno psicótico, que comprende implantar en un sujeto una composición de administración de fármacos basada en depósito, en el que la composición comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que la composición da (es decir, es eficaz para proporcionar) una concentración plasmática del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.), en la que la concentración plasmática máxima del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) no es superior a aproximadamente el 50 % de la concentración plasmática máxima del resto activo alcanzada con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona.

35 De acuerdo con otra realización de la presente invención, una composición de administración de fármacos basada en depósito implantable comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que la composición da (es decir, es eficaz para proporcionar) una concentración plasmática del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) cuando se administra por vía subcutánea a un sujeto, en la que la diferencia entre las concentraciones plasmáticas máxima y mínima del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, durante el al menos un mes, al menos dos meses o al menos tres meses) es al menos 2 veces menos que (es decir, no es superior a aproximadamente el 50 % de) la diferencia entre las concentraciones plasmáticas máxima y mínima del resto activo alcanzadas con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona.

45 Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de uno o más síntomas de un trastorno psicótico, que comprende implantar en un sujeto una composición de administración de fármacos basada en depósito, en el que la composición comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que la composición da (es decir, es eficaz para proporcionar) una concentración plasmática del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) cuando se administra por vía subcutánea a un sujeto, en el que la diferencia entre las concentraciones plasmáticas máxima y mínima del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, Etc.) es al menos 2 veces menos que (es decir, no es superior a aproximadamente el 50 % de) la diferencia entre las concentraciones plasmáticas máxima y mínima del resto activo alcanzadas con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona (en el mismo sujeto).

60 De acuerdo con otra realización de la presente invención, un kit para introducir por vía subcutánea un implante de elución de fármaco en un sujeto, incluye al menos un implante de elución de fármaco y al menos un instrumento de inserción para introducir en un sujeto por vía subcutánea el al menos un implante de elución de fármaco. En una realización, el instrumento de inserción puede incluir una cánula que tiene un núcleo y un eje hueco y un rodillo de detención que se extiende a través del núcleo y en el eje hueco, siendo la cánula desplazable de forma deslizable sobre el rodillo de detención. El núcleo puede incluir una parte de mango que se desplaza sobre un lado del eje

longitudinal del eje hueco. El eje hueco puede incluir un extremo distal abierto y una luz interior adaptada para recibir y almacenar el al menos un implante de elución de fármaco. El extremo distal del eje hueco puede incluir una punta biselada. El rodillo de detención puede incluir una parte de mango y una cara de tope dispuesta dentro del eje hueco. El eje hueco puede precargarse con el al menos un implante de elución de fármaco. La cara de tope del rodillo de detención puede estar colocada dentro del eje hueco para acoplar el al menos un implante de elución de fármaco dentro del eje hueco y evitar el movimiento del al menos un implante de elución de fármaco en una dirección proximal con respecto al rodillo de detención cuando la cánula se desliza de forma deslizable sobre el rodillo de detención en una dirección proximal con respecto al rodillo de detención. El rodillo de detención puede rotar axialmente con respecto al eje hueco entre una orientación desbloqueada, en la que la cánula puede desplazarse axialmente sobre el rodillo de detención, y una orientación bloqueada, en la que se evita que la cánula se desplace axialmente sobre el rodillo de detención.

Se puede proporcionar una primera característica de bloqueo sobre el rodillo de detención y se puede proporcionar una segunda característica de bloqueo sobre la cánula. La primera y la segunda características de bloqueo pueden estar alineadas axialmente entre sí cuando el rodillo de detención rota a la orientación desbloqueada y la primera y la segunda características de bloqueo pueden estar alineadas de forma incorrecta entre sí cuando el rodillo de detención rota a la orientación bloqueada. La primera característica de bloqueo puede incluir una ranura longitudinal que se extiende a lo largo del rodillo de detención y la segunda característica de bloqueo puede incluir un saliente que se extiende radialmente hacia dentro hacia el eje horizontal. La ranura puede estar adaptada para recibir el saliente en una disposición deslizable cuando el rodillo de detención se hace girar a la orientación desbloqueada. El al menos un implante de elución de fármaco puede estar envasado aparte del instrumento de inserción. El al menos un implante de elución de fármaco puede estar en forma de un excipiente polimérico de control de la velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma de dosificación sólida separada. El al menos un implante de elución de fármaco puede incluir una pluralidad de excipientes poliméricos de control de la velocidad, definiendo cada excipiente polimérico de control de la velocidad un depósito que contiene al menos una forma de dosificación sólida separada.

El kit puede incluir, además, al menos un instrumento de tunelización para preparar una cavidad subcutánea en un sujeto. En una realización, el instrumento de tunelización puede incluir también un eje horizontal, que corresponde a una dirección de inserción, y un eje vertical que es normal a la dirección de inserción. El instrumento de tunelización puede incluir también una cuchilla que tiene un extremo proximal y un extremo distal, teniendo la cuchilla una dimensión con respecto al eje vertical que aumenta gradualmente desde el extremo distal de la cuchilla hacia el extremo proximal de la cuchilla. El instrumento de tunelización puede incluir además un mango que tiene un extremo proximal y un extremo distal, estando el extremo distal del mango unido al extremo proximal de la cuchilla. La cuchilla puede incluir una superficie superior y una superficie inferior opuesta a la superficie superior. La superficie inferior de la cuchilla puede extenderse entre los extremos proximal y distal de la cuchilla y presentar una parte sustancialmente plana que se extiende paralelamente al eje horizontal. La superficie superior de la cuchilla puede formar una superficie inclinada que se extiende en un ángulo agudo con respecto a la parte plana de la superficie inferior de la cuchilla. El mango del instrumento de tunelización puede incluir una parte de base y una parte de agarre alargada que se extiende desde la parte de base. Una superficie inferior de la parte de base puede extenderse sustancialmente coplanar con la parte plana de la superficie inferior de la cuchilla para formar una superficie sustancialmente continua entre la cuchilla y la parte de base. La parte de agarre puede extenderse hacia arriba desde la parte de base con respecto al eje vertical del instrumento de tunelización. La parte de agarre puede incluir una empuñadura sobremoldeada que se extiende sobre la superficie superior de la parte de agarre.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, un procedimiento para colocar por vía subcutánea en un sujeto un implante de elución de fármaco incluye la etapa de realizar una incisión en el sujeto. El procedimiento también puede incluir la etapa de insertar una cánula en la incisión, incluyendo la cánula un núcleo y un eje hueco, un rodillo de detención que se extiende a través del núcleo y dentro del eje hueco y al menos un implante de elución de fármaco precargado dentro del eje hueco. El procedimiento puede incluir además la etapa de mantener el rodillo de detención en una posición fija con respecto al sujeto y retirar la cánula de la incisión y sobre el rodillo de detención para depositar al menos un implante de elución de fármaco dentro del sujeto. La etapa de insertar una cánula en la incisión puede incluir la etapa de insertar la cánula en el tejido subcutáneo. La etapa de retirar la cánula de la incisión y sobre el rodillo de detención para depositar al menos un implante de elución de fármaco dentro del paciente puede incluir la etapa de retirar parcialmente el eje hueco de la cánula de la incisión. Como alternativa, la etapa de retirar la cánula de la incisión y sobre el rodillo de detención para depositar el al menos un implante de elución de fármaco dentro del paciente puede incluir la etapa de retirar parcialmente el eje hueco de la cánula de la incisión. La etapa de retirar la cánula de la incisión y sobre el rodillo de detención para depositar al menos un implante de elución de fármaco dentro del paciente puede incluir la etapa de desplazar el implante de elución de fármaco con respecto al rodillo de detención hasta que el implante de elución de fármaco se apoya sobre un extremo distal del rodillo de detención.

El procedimiento puede incluir también la etapa de preparar una cavidad subcutánea adyacente a la incisión antes de la etapa de insertar una cánula en la incisión. La etapa de preparar una cavidad subcutánea adyacente a la incisión incluye la etapa de insertar una cuchilla en la incisión y hacer avanzar la cuchilla en el tejido subcutáneo para crear un túnel alargado mediante disección roma del tejido inmediatamente debajo del cutis del sujeto. El procedimiento puede incluir además la etapa de mover el rodillo de detención desde una posición bloqueada hasta

una posición desbloqueada, antes de la etapa de retirar la cánula de la incisión y sobre el rodillo de detención para depositar el al menos un implante de elución de fármaco dentro del paciente. La etapa de retirar la cánula de la incisión y sobre el rodillo de detención para depositar el al menos un implante de elución de fármaco dentro del paciente puede incluir la etapa de agarrar una parte de mango sobre el núcleo de la cánula y aplicar una fuerza sobre la parte de mango en una dirección alejada de la incisión. Además, la etapa de retirar la cánula de la incisión y sobre el rodillo de detención para depositar al menos un implante de elución de fármaco dentro del sujeto puede incluir la etapa de liberar solo un único implante de elución de fármaco de la cánula y depositar el único implante de elución de fármaco en el sujeto. Como alternativa, la etapa de retirar la cánula de la incisión y sobre el rodillo de detención para depositar al menos un implante de elución de fármaco dentro del sujeto puede incluir la etapa de liberar una pluralidad de implantes de elución de fármaco de la cánula y depositar la pluralidad de implantes de elución de fármaco en el sujeto.

### **Breve descripción de los dibujos**

La invención se entenderá adicionalmente con referencia a los dibujos, en los que:

la figura 1 representa el papel del excipiente en una composición de administración de fármaco basada en depósito según un aspecto de la presente invención;

la figura 2 representa la forma cilíndrica de una composición de administración de fármaco basada en depósito según un realización de la presente invención;

la figura 3 representa la diferencia entre un depósito de fármaco y un implante de matriz;

la figura 4 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde un implante de uretano a base de poliéter alifático a lo largo de aproximadamente 400 días, de acuerdo con una realización de la presente invención descrita en el ejemplo 2;

la figura 5 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde un implante de uretano alifático a base de policarbonato a lo largo de aproximadamente 100 días, de acuerdo con una realización de la presente invención descrita en el ejemplo 3;

la figura 6 es un gráfico que muestra la concentración plasmática ( $\text{ng}/\text{día}$ ) de anastrozol eluida desde un implante uretano a base de poliéter alifático en perros sabuesos, de acuerdo con una realización de la presente invención descrita en el ejemplo 4;

la figura 7 es un gráfico que muestra la elución *in vitro* de anastrozol desde implantes de uretano alifático a base de policarbonato que contienen 0 % en peso y 10 % en peso de croscarmelosa sódica, de acuerdo con realizaciones de la presente invención descritas en el ejemplo 5;

la figura 8 es un gráfico que muestra la elución *in vitro* de anastrozol desde un implante de uretano a base de poliéter alifático a lo largo de aproximadamente 400 días, de acuerdo con una realización de la presente invención;

la figura 9 es un gráfico que compara la concentración plasmática ( $\text{ng}/\text{ml}$ ) de anastrozol desde una forma de dosificación oral y un implante de acuerdo con una realización de la presente invención;

la figura 10 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que tienen cantidades diferentes de gránulos dentro del depósito;

la figura 11 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde un implante a base de poliuretano de acuerdo con una realización de la invención, que tiene un segmento blando de policarbonato;

la figura 12 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde polímeros de poliéter-bloque de poliamida de acuerdo con realizaciones de la invención, que tienen valores variables de dureza Shore;

la figura 13 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que tienen cantidades variables de un potenciador de la sorción;

la figura 14 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que contienen diferentes tipos de potenciadores de la sorción;

la figura 15 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de letrozol desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que contienen diferentes grados de poliuretano TECOFLEX® para el excipiente;

la figura 16 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde un implante de acuerdo con una realización de la invención que contiene un poliuretano CARBOTHANE® para el excipiente;



- la figura 17 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde un implante de acuerdo con una realización de la invención que contiene un poliuretano ELAST-EON™ para el excipiente;
- 5 la figura 18 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que contienen un número diferente de granulos y la correspondiente carga de API diferente;
- la figura 19 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que contienen diferentes tipos de potenciadores de la sorción;
- 10 la figura 20 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que contienen poliuretano CARBOTHANE® como excipiente y una cantidad variable del potenciador de la sorción tal como se expone en el ejemplo 13;
- la figura 21 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que contienen grosores variables de la pared, como se expone en el ejemplo 14;
- 15 la figura 22 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que contienen cantidades variables del potenciador de la sorción, como se expone en el ejemplo 15; y
- la figura 23 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de risperidona desde un implante a lo largo de aproximadamente 40 días, de acuerdo con una realización de la presente invención descrita en el ejemplo 16.
- 20 La figura 24 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que contienen cantidades variables de croscarmelosa sódica, como se expone en el ejemplo 17;
- la figura 25 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de anastrozol desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que contienen cantidades variables de poliacrilato sódico, como se expone en el ejemplo 18;
- 25 la figura 26 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de risperidona desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que contienen cantidades variables de croscarmelosa sódica, como se expone en el ejemplo 19;
- la figura 27 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de risperidona desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que contienen óxido de polietileno, poliacrilato de sodio o condroitínsulfato como potenciadores de la sorción, como se expone en el ejemplo 20;
- 30 la figura 28 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de risperidona desde un implante de acuerdo con realizaciones de la invención que contiene carboximetilcelulosa, como se expone en el ejemplo 21;
- la figura 29 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de guanfacina desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que contienen PEBAX® 2533 o PEBAX® 3533 como excipiente, como se expone en el ejemplo 23;
- 35 la figura 30 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de paliperidona desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que contienen PEBAX® 2533 o PEBAX® 3533 como excipiente, como se expone en el ejemplo 24;
- la figura 31 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de letrozol desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención que contienen PEBAX® 2533 o PEBAX® 3533 como excipiente, como se expone en el ejemplo 25;
- 40 la figura 32 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de fingolimod en base libre y fingolimod HCl desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención, como se expone en el ejemplo 27;
- la figura 33 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de tartrato de varenicilina desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención, como se expone en el ejemplo 28;
- 45 la figura 34 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de la base libre de varenicilina desde un implante de acuerdo con realizaciones de la invención, como se expone en el ejemplo 29;
- la figura 35 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de oxibutinina HCl desde implantes de acuerdo con realizaciones de la invención, como se expone en el ejemplo 30;
- 50 la figura 36 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de la base libre de oxibutinina desde un

implante de acuerdo con realizaciones de la invención, como se expone en el ejemplo 31;

la figura 37 es un gráfico que muestra la velocidad de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de risperidona desde un implante de acuerdo con realizaciones de la invención, como se expone en el ejemplo 32;

5 la figura 38 es un gráfico que muestra la concentración plasmática media del resto activo de risperidona ( $\text{ng}/\text{ml}$ ) para seis sujetos durante 24 horas, después de la administración oral de 4 mg de risperidona, como se expone en el ejemplo 33;

10 la figura 39 es un gráfico que muestra las concentraciones plasmáticas medias ( $\text{ng}/\text{ml}$ ) del resto activo total de risperidona, 9-OH-risperidona (es decir, risperidona + 9-OH-risperidona) para seis sujetos a lo largo de 90 días, después de la administración subcutánea de un implante de acuerdo con realizaciones de la invención, como se expone en el ejemplo 33;

15 la figura 40 muestra los gráficos de (i) la concentración plasmática media del resto activo de risperidona ( $\text{ng}/\text{ml}$ ) para seis sujetos a lo largo de 24 horas, Después de la administración oral de 4 mg de risperidona y (ii) las concentraciones plasmáticas medias ( $\text{ng}/\text{ml}$ ) del resto activo de risperidona (es decir, risperidona + 9-OH-risperidona) para seis sujetos a lo largo de 90 días, después de la administración subcutánea de un implante de acuerdo con realizaciones de la invención, como se expone en el ejemplo 33;

la figura 41 es una vista en perspectiva de un kit para la colocación subcutánea de un implante de elución de fármaco en un sujeto de acuerdo con realizaciones de la invención;

la figura 42 es una vista en perspectiva de un instrumento de inserción utilizado en el kit de la figura 41;

la figura 42A es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea A-A de la figura 42;

20 la figura 43 es otra vista en perspectiva del instrumento de inserción de la figura 41;

la figura 44 es una vista desde el extremo distal del instrumento de inserción de la figura 41;

la figura 45 es una vista desde el extremo proximal del instrumento de inserción de la figura 41;

la figura 46 es una vista en alzado lateral del instrumento de inserción de la figura 41;

la figura 47 es otra vista en alzado lateral del instrumento de inserción de la figura 41;

25 la figura 48 es una vista en planta desde arriba del instrumento de inserción de la figura 41;

la figura 49 es una vista en planta desde abajo del instrumento de inserción de la figura 41;

la figura 50 es una vista en sección transversal alrededor de la línea de sección B-B en las figuras 43 y 48 del instrumento de inserción de la figura 41;

30 la figura 51 es una vista en perspectiva de otro kit para la colocación subcutánea de un implante de elución de fármaco en un sujeto, de acuerdo con otro aspecto de la invención;

la figura 52 es una vista en alzado lateral de un instrumento de tunelización utilizado en el kit de la figura 51;

la figura 53 es otra vista en alzado lateral del instrumento de tunelización de la figura 51;

la figura 54 es una vista en perspectiva del instrumento de tunelización de la figura 51;

la figura 55 es otra vista en perspectiva del instrumento de tunelización de la figura 51;

35 la figura 56 es una vista en planta desde arriba del instrumento de tunelización de la figura 51;

la figura 57 es una vista desde abajo del instrumento de tunelización de la figura 51;

la figura 58 es una vista en sección transversal alrededor de la línea de sección C-C en las figuras 55 y 56 del instrumento de tunelización de la figura 51; la figura 59 es una vista desde el extremo distal del instrumento de tunelización de la figura 51;

40 la figura 60 es una vista desde el extremo proximal del instrumento de tunelización de la figura 51;

la figura 61 es un gráfico que muestra las concentraciones plasmáticas medias de anastrozol ( $\text{pg}/\text{ml}$ ) a lo largo del tiempo, después de la administración subcutánea de un implante de acuerdo con realizaciones de la invención, como se expone en el ejemplo 34; y

45 la figura 62 es un gráfico que muestra las concentraciones plasmáticas medias de estradiol ( $\text{pg}/\text{ml}$ ) a lo largo del tiempo, después de la administración subcutánea de un implante de acuerdo con realizaciones de la invención,

como se expone en el ejemplo 34.

### **Descripción detallada de la invención**

5 Los aspectos de la presente invención incluyen procedimientos de tratamiento, tales como procedimientos para tratar un trastorno relacionado con estrógenos, tales como cáncer de mama, procedimientos para tratar un trastorno psicótico, tal como esquizofrenia; procedimientos para administrar un agente farmacéutico activo desde una composición implantable en una cantidad terapéuticamente eficaz, tal como la administración un inhibidor de la aromatasa o risperidona a un paciente; composiciones de administración de fármacos basadas en depósito; sistemas de administración subcutánea; y kits para administración subcutánea.

10 Tal como se usa en el presente documento, La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere las cantidades que, cuando se administran a un sujeto en particular en vista de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o afección de dicho sujeto, tendrán un efecto terapéutico deseado, *por ejemplo*, una cantidad que curará, prevendrá, inhibirá o, al menos, detendrá parcialmente, retrasará la aparición prevendrá parcialmente una enfermedad o afección objetivo o uno o más de sus síntomas.

15 Las expresiones "principio farmacéutico activo", "API," "fármaco" o "principio activo" se pueden usar en el presente documento de forma intercambiable para hacer referencia al o los compuestos farmacéuticamente activos en la composición de administración de fármacos. Esto contrasta con otros principios en la composición de administración de fármacos, tales como excipientes, que son substancialmente o completamente farmacéuticamente inertes. Un API adecuado de acuerdo con la presente invención es aquel con el que hay o es probable que haya problemas de cumplimiento con el paciente para tratar una determinada enfermedad o afección.

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, significa aprobado por un organismo regulador, Por ejemplo, una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales y, más particularmente, en seres humanos.

25 Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a un individuo mamífero, tal como un ser humano.

Cada compuesto usado en el presente documento puede tratarse indistintamente con respecto a su fórmula química, nombre químico, abreviatura, etc. Por ejemplo, El PTMO se puede usar indistintamente con poli(óxido de tetrametileno). Adicionalmente, cada polímero descrito en el presente documento, a menos que se designe lo contrario, incluye homopolímeros, copolímeros, terpolímeros y similares.

30 Tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, las expresiones "que comprende/n" y "que incluye/n" son inclusivos o abiertos y no excluyen elementos, componentes de la composición o etapas del procedimiento no citados adicionales. Por consiguiente, las expresiones "que comprende/n" y "que incluye/n" abarcan los términos más restrictivos "que consiste/n esencialmente en" y "que consiste/n en". A menos que se especifique lo contrario, todos los valores proporcionados en el presente documento incluyen hasta los puntos extremos dados, e incluidos ambos, y los valores de los constituyentes o componentes de las composiciones se expresan en porcentaje en peso de cada principio en la composición.

### **Tratamiento de un trastorno relacionado con estrógenos**

40 El tratamiento de un trastorno relacionado con estrógenos o un trastorno relacionado con los receptores de estrógenos puede incluir el tratamiento de cualquier trastorno, enfermedad o afección relacionado con estrógenos o con los receptores de estrógenos, conocidos por un experto en la materia, tales como cáncer de mama, endometriosis, fibromas uterinos (también denominados leiomiomas), baja estatura en niños o adolescentes y similares. Los trastornos relacionados con los estrógenos pueden incluir niveles altos de estrógenos o niveles normales de estrógenos que tienen que reducirse. Los trastornos de los receptores de estrógenos pueden incluir trastornos positivos para receptores de estrógenos (ER +) y/o positivos para receptores de progesterona (PR +).

45 En una realización de la presente invención, el trastorno relacionado con los estrógenos es cáncer de mama. Como se ha tratado en lo que antecede, el tratamiento del cáncer de mama puede requerir un tratamiento de larga duración, a menudo del orden de muchos años, y el cumplimiento con los medicamentos para el cáncer de mama ha sido un problema continuo. El tratamiento del cáncer de mama de acuerdo con la presente invención está dirigido a la terapia adyuvante (usada con o después del tratamiento primario, tal como quimioterapia). El tratamiento es especialmente adecuado para los pacientes que son positivos para receptores hormonales (positivos para receptores de estrógenos y/o de progesterona) y posmenopáusicos (el período de tiempo después de la menopausia).

55 Por "tratamiento", se pretende que una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de la aromatasa se administre a través de la composición de administración de fármaco, que inhiba, o al menos detenga parcialmente o prevenga parcialmente o suprima los estrógenos. Por ejemplo, el tratamiento puede incluir el tratamiento que puede suprimir o retrasar la recurrencia del cáncer de mama. El tratamiento es particularmente eficaz en que una vez que

el implante se administra al paciente, el paciente continuará recibiendo una dosis terapéuticamente eficaz para la duración prevista del implante (por ejemplo, un año). Esto contrasta con la dosis oral, que requiere el cumplimiento por parte del paciente y la administración oral continua de forma constante durante la misma duración de tiempo. El tratamiento es especialmente beneficioso para mujeres jóvenes (por ejemplo, <40 años) y mayores (por ejemplo, > 75 años) que presentan un mayor riesgo de incumplimiento y también para aquellas que puedan tener un mayor riesgo de recurrencia del cáncer de mama.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, un procedimiento para tratar un trastorno relacionado con estrógenos, tales como cáncer de mama, por ejemplo, comprende implantar una composición de administración de fármacos a base de depósito en un sujeto para administrar por vía sistémica al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la aromatasa durante un período de tiempo de al menos un mes, etc. La composición de administración de fármacos comprende al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende al menos un inhibidor de la aromatasa rodeado por un excipiente que comprende al menos un polímero.

En otra realización de la presente invención, el trastorno relacionado con estrógenos es la estatura baja en niños o adolescentes. Se ha descubierto que los estrógenos son importantes para la maduración ósea, la fusión de las placas de crecimiento y el cese del crecimiento longitudinal en niños y adolescentes. La tasa de crecimiento lineal se acelera durante la pubertad, seguida por la desaceleración y el cese del crecimiento. Los hallazgos clínicos en pacientes con insensibilidad a los estrógenos o deficiencia de estrógenos sugieren que los estrógenos son esenciales para estos cambios en la pubertad. Se cree que prolongar el período de crecimiento durante la pubertad al disminuir la acción biológica de los estrógenos y, por lo tanto, retrasar la senescencia de la placa de crecimiento, puede aumentar la altura del adulto. Por lo tanto, bloqueando la biosíntesis de estrógenos en varones con el uso de inhibidores de la aromatasa, se cree que la maduración ósea se puede retrasar con el fin de mejorar la altura final del sujeto. La estatura baja es una afección para la cual los inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol o letrozol) han sido beneficiosos para reducir signos clínicos de estrogenización y/o maduración esquelética mediada por estrógenos.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, un procedimiento de tratar la estatura baja en un niño o adolescente (por ejemplo, un niño o adolescente varón) comprende implantar una composición de administración a un sujeto de fármaco basada en depósito para administrar por vía sistémica una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol o letrozol) al sujeto durante un período de tiempo de al menos un mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, etc. La composición de administración de fármacos comprende al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende al menos un inhibidor de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol o letrozol) rodeado por un excipiente, que comprende al menos un polímero. De acuerdo con realizaciones preferidas, el tratamiento de la estatura baja en un niño o adolescente (por ejemplo, un niño o adolescente varón) con un inhibidor de la aromatasa es eficaz para aumentar la altura adulta prevista del sujeto. La altura adulta prevista de un sujeto se puede determinar examinando la edad ósea del sujeto de acuerdo con procedimientos conocidos.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, un procedimiento de administración sistémica de un inhibidor de la aromatasa a un sujeto incluye liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la aromatasa a partir de una composición basada en un depósito que comprende un excipiente polimérico de control de la velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma de dosificación separada que comprende al menos un inhibidor de la aromatasa para proporcionar al sujeto una velocidad de elución de orden pseudocero durante un periodo de tiempo de al menos un mes.

#### Tratamiento de los síntomas de un trastorno psicótico

El tratamiento de los síntomas de un trastorno psicótico (tal como esquizofrenia, trastorno bipolar o autismo) puede requerir un tratamiento duradero, a menudo del orden de muchos años, incluso durante toda la vida del paciente. El cumplimiento de los medicamentos antipsicóticos también ha constituido un problema continuo. El tratamiento de un trastorno psicótico de acuerdo con la presente invención puede estar dirigido a hombres o mujeres. Por "tratamiento", se pretende que una cantidad farmacéuticamente eficaz de risperidona se administre a través de la composición de administración de fármaco, que curará, prevendrá, inhibirá o al menos detendrá parcialmente o impedirá parcialmente o suprimirá los síntomas del trastorno psicótico. El tratamiento es particularmente eficaz en que una vez que el implante se administra al paciente, el paciente continuará recibiendo una dosis terapéuticamente eficaz a lo largo de la duración prevista del implante (por ejemplo, un año). Esto contrasta con la forma de dosificación oral, que requiere el cumplimiento por parte del paciente y la administración oral continua de forma constante durante la misma duración de tiempo.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "trastorno psicótico" o "psicosis" pueden usarse indistintamente para hacer referencia a un trastorno en el que la psicosis es un síntoma reconocido. Los síntomas de la psicosis pueden incluir, pero no se limitan a los mismos, alucinaciones, delirios, paranoia, manía, depresión, cambios emocionales, cambios de personalidad, cambios de comportamiento y falta de conocimiento de los cambios mentales. El término "antipsicótico" se refiere a los fármacos utilizados para tratar la psicosis. Entre las afecciones habituales para las cuales se prescriben antipsicóticos se incluyen esquizofrenia, manía y trastornos delirantes. Los antipsicóticos también actúan como estabilizantes del estado de ánimo, lo que los hace adecuados para el

tratamiento del trastorno bipolar (incluso cuando no hay síntomas de psicosis).

El trastorno psicótico puede incluir, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno bipolar, autismo, o cualquier variación de los mismos. La esquizofrenia puede incluir varios tipos, incluyendo el subtipo paranoico, el subtipo desorganizado, el subtipo catatónico, el subtipo indiferenciado o el subtipo residual. Por ejemplo, el subtipo paranoico (también conocido como esquizofrenia paranoide) puede incluir la presencia de alucinaciones auditivas o pensamientos delirantes prominentes sobre persecución o conspiración. El trastorno bipolar puede incluir diferentes versiones, incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado de otra manera (NOS) o trastorno bipolar con ciclos rápidos. Por ejemplo, el trastorno bipolar I puede estar caracterizado por al menos un episodio maníaco o episodio mixto (síntomas de manía y depresión simultáneamente) y uno o más episodios depresivos que duran al menos 7 días. El autismo incluye trastornos del desarrollo que aparecen en los primeros 3 años de vida y afecta el desarrollo normal en el cerebro de habilidades sociales y de comunicación.

En una realización de la presente invención, un método para tratar los síntomas de un trastorno psicótico comprende implantar una composición de administración de fármacos basada en depósito en un sujeto para administrar por vía sistémica al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a una velocidad de orden pseudocero durante un período de tiempo de al menos un mes. La composición de administración de fármacos comprende al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un potenciador de la sorción rodeado por un excipiente que comprende un poliuretano a base de poliéter alifático o una poliéter-amida. Una velocidad de elución diaria promedio de la risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma varía en proporción directa con la cantidad de potenciador de la sorción en la composición de administración de fármacos.

De acuerdo con otra realización, una composición de risperidona comprende un excipiente de control de la velocidad de elución del fármaco que consiste en un poliuretano a base de poliéter alifático que comprende poli(óxido de tetrametileno) y 4,4'-diisocianato dicitcloheximetano (H12MDI) polimerizado y 1,4-butanodiol que definen un depósito. El depósito contiene al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende 75-97 % de risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma basada en el peso de la al menos una forma de dosificación sólida separada; 1-25 % en peso de al menos un potenciador de la sorción basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; y 0-5 % en peso de lubricante basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada. La composición de risperidona administra a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona a un intervalo objetivo de aproximadamente 1000 microgramos/día a aproximadamente 6000 microgramos/día.

#### Composición de administración de fármacos basada en depósito

La composición de administración de fármacos es una composición de administración de fármacos basada en depósito. Tal como se usa en el presente documento, la "composición basada en depósito" pretende abarcar una composición que tiene un espacio hueco o depósito sustancialmente o completamente cerrado, rodeado o encajado, donde el espacio hueco o depósito está lleno, al menos en parte, con al menos una forma de dosificación sólida separada.

En una realización de la presente invención, una composición de administración de fármacos comprende un excipiente de control de la velocidad de elución del fármaco que comprende un polímero elastomérico que define un depósito y el depósito contiene al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende al menos un API.

Una composición basada en depósito, tal como se usa en el presente documento, es lo contrario a una composición basada en la matriz. Tal como se representa en la figura 3, un depósito de fármaco incluye una parte de depósito 120 y una parte de control de la velocidad (excipiente 110), mientras que un implante a base de matriz consiste solamente en el material de matriz 130 con el fármaco incorporado en la misma. En otras palabras, en un sistema de depósito, el fármaco está contenido dentro o está rodeado por algún tipo de material que controla la velocidad (por ejemplo, una pared, membrana o envoltura). En un sistema de matriz, el fármaco se combina dentro de algún tipo de matriz, a menudo polimérica, que a menudo se erosiona o degrada para administrar el principio activo al sujeto.

Por lo tanto, hay algunas distinciones importantes entre los dos tipos de sistemas. El sistema basado en depósito permite una carga de fármaco mucho mayor (por ejemplo, del orden del 98 % máximo), mientras que un sistema basado en matriz contiene una cantidad mucho menor (por ejemplo, del orden del 25 % máximo). Aunque una mayor carga de fármaco puede ser beneficiosa, también puede ser peligrosa debido al mayor riesgo de sobredosis o vertido del fármaco al sujeto si el material circundante se rompiera o se produjera una rotura del mismo. Adicionalmente, la composición basada en depósito de la presente invención permite una velocidad de orden cero o pseudocero de administración del principio activo. Un sistema basado en matriz, por el contrario, proporciona una velocidad de administración de primer orden. Una velocidad de primer orden puede caracterizarse por una velocidad de administración inicial alta, que disminuye o se reduce rápidamente con el tiempo.

Tal como se usa en el presente documento, La expresión "orden pseudocero" o "velocidad de orden pseudocero" se refiere a un orden cero, orden casi cero, Orden sustancialmente cero o a una administración controlada o sostenida

de un API. Un perfil de administración de orden cero puede caracterizarse por la administración de una cantidad constante del API por unidad de tiempo. Un perfil de administración de orden pseudocero puede caracterizarse por aproximarse a una administración de orden cero mediante la administración de una cantidad relativamente constante del API por unidad de tiempo (por ejemplo, en el 40 %, 30 %, 20 % o 10 % del valor promedio). En una velocidad del orden pseudocero, La composición puede administrar inicialmente una cantidad del API que produzca el efecto terapéutico deseado y administrar de forma gradual y continua otras cantidades del API para mantener el nivel del efecto terapéutico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, al menos un mes, seis meses o un año). Con el fin de mantener un nivel casi constante del API en el cuerpo, el API puede administrarse desde la composición a una velocidad que reemplace la cantidad de API que se esté metabolizando y/o se excretando del cuerpo. Un experto en la materia apreciará que puede haber algún periodo inicial de tiempo antes de que se alcance el equilibrio (por ejemplo, una subida antes de alcanzar el intervalo objetivo), que sigue satisfaciendo la definición de "orden pseudocero".

Sin desear quedar ligado a ninguna teoría concreta, se cree que se produce un gradiente de concentración cuando la concentración del API dentro del depósito es "infinita" (por ejemplo, el depósito actúa como un suministro infinito, pero la concentración está prácticamente limitada por la cantidad de principio activo a lo largo de la duración dada de administración) y la concentración fuera de la composición de administración del fármaco es cero (por ejemplo, el sujeto actúa como un sumidero infinito donde el principio activo está constantemente siendo extraído de la composición por el cuerpo del sujeto, tales como los sistemas circulatorio, linfático, etc.). Adicionalmente, el excipiente 110 (por ejemplo, la pared a través de la cual pasa el principio activo) se satura totalmente con el principio activo en equilibrio. Por consiguiente, este gradiente permite que el suministro "infinito" de API se adsorba en el excipiente, se disuelva y se difunda a través de la pared polimérica, y, después, se desabsorba para su liberación en el sujeto. La selección del excipiente 110 puede ayudar a proporcionar la liberación de orden pseudocero del fármaco. Sin pretender estar limitado, se cree que la administración del fármaco no depende de la desorción del excipiente.

#### 25 Forma(s) de dosificación

La composición de administración de fármaco comprende al menos una forma de dosificación que comprende al menos un API. En una realización de la presente invención, La composición de administración de fármaco comprende al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende al menos un API rodeado por un excipiente que comprende al menos un polímero.

30 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "forma de dosificación sólida separada" pretende abarcar cualquier forma de dosificación que esté en forma de un sólido. La forma de dosificación sólida puede incluir cualquier forma sólida cohesiva (por ejemplo, formulaciones comprimidas, gránulos, comprimidos, etc.) La forma de dosificación sólida puede incluir un cuerpo o masa sólida que comprende el API, que puede prepararse de cualquier manera adecuada conocida por un experto en la materia (por ejemplo, comprimido, sedimentado, extrudido).

35 Las formas de dosificación sólidas son "separadas" en cuanto a que hay una o más formas de dosificación contenidas dentro del depósito. En otras palabras, la forma de dosificación sólida separada incluye una o más formulaciones sólidas que están separadas y son diferentes del excipiente polimérico de control de la velocidad. En una realización de ejemplo, la(s) forma(s) de dosificación sólidas separadas no llenan todo el depósito o cavidad (por ejemplo, las formas de dosificación sólidas son sustancialmente esféricas y el depósito es sustancialmente cilíndrico). Por ejemplo, la forma de dosificación sólida no tiene que extruirse junto con el excipiente circundante, de tal manera que la forma de dosificación sólida llena toda la cavidad.

40 Las formas de dosificación sólidas separadas puede tener cualquier forma adecuada y cualquier cantidad adecuada. En una realización de la presente invención, las formas de dosificación sólidas separadas tienen una forma sustancialmente esférica. La (s) forma (s) de dosificación sólida(s) separada(s) pueden ser "sustancialmente esféricas" en cuanto a que las formas de dosificación sólidas son esféricas o casi esféricas en cuanto a que la longitud del radio más largo es aproximadamente igual al radio más corto de la forma de dosificación. Por ejemplo, la forma de la forma de dosificación no puede desviarse de una esfera perfecta en más de aproximadamente un 10 %. En otra realización, las formas de dosificación sólidas separadas comprenden más de un gránulo (por ejemplo, 2-9 gránulos). El número de formas de dosificación sólidas separadas puede ser proporcional a la velocidad de elución.

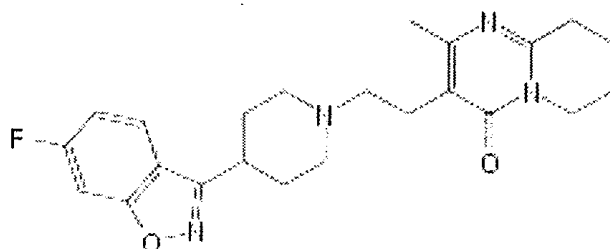
50 En otras palabras, un número mayor de formas de dosificación puede dar como resultado una velocidad de elución promedio más alta que un número más pequeño de formas de dosificación. Por lo tanto, puede ser preferible incluir más formas de dosificación sólidas separadas para dar una velocidad de elución más alta (por ejemplo, 7-9 gránulos).

55 La forma de dosificación sólida separada puede comprender uno o más principios farmacéuticos activos. Un API adecuado de acuerdo con la presente invención es aquel con el que hay o es probable que haya problemas de cumplimiento para tratar una determinada enfermedad o afección.

En una realización, la forma de dosificación sólida separada comprende al menos un inhibidor de la aromataasa. Tal como se usa en el presente documento, "inhibidores de la aromataasa" incluyen sustancias que inhiben la enzima aromataasa (sintetasa de estrógenos), que es responsable de convertir los andrógenos en estrógenos. Los

inhibidores de la aromatasas pueden tener una estructura química esteroidea o no esteroidea. Un experto versado en la materia puede seleccionar cualquier inhibidor de la aromatasas adecuado. Entre los inhibidores de la aromatasas particularmente adecuados se pueden incluir, por ejemplo, anastrozol, letrozol, exemestano, sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos. En una realización de ejemplo, el inhibidor de la aromatasas es anastrozol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La cantidad de inhibidor de la aromatasas no está particularmente limitada, pero puede ser, preferentemente, del orden de aproximadamente 75-97 % en peso de la forma de dosificación sólida o de 85-95 % en peso de la forma de dosificación sólida (por ejemplo, de aproximadamente 88 % en peso).

En otra realización, la forma de dosificación sólida separada comprende risperidona y, opcionalmente, otro(s) principio(s) farmacéutico(s) activo(s). la risperidona es un agente antipsicótico también conocido como 4-[2-[4-(6-fluorobenzodioxol-3-yl)-1-piperidil]etil]-3-metil-2,6-diazabicyclo[4.4.0]deca-1,3-dien-5-ona y puede tener la siguiente fórmula general:



La referencia a "risperidona" en el presente documento puede incluir risperidona *per se*, metabolitos activos de la misma (por ejemplo, 9-hidroxi-risperidona (paliperidona)), y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. La cantidad de risperidona no está particularmente limitada, pero puede ser, preferentemente, del orden de aproximadamente 75-97 % en peso de la forma de dosificación sólida o de 85-95 % en peso de la forma de dosificación sólida (por ejemplo, de aproximadamente 88 % en peso).

La forma de dosificación sólida separada también se puede administrar con al menos otro u otros principios farmacéuticos activos. En el caso de la risperidona, por ejemplo, la administración de otros principios activos puede mejorar o potenciar el tratamiento del trastorno psicótico. En el caso del tratamiento del trastorno bipolar (tal como, trastorno bipolar I), por ejemplo, el al menos otro principio farmacéutico activo puede comprender litio o valproato.

La forma de dosificación sólida separada puede comprender también un potenciador de la sorción. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "potenciador de la sorción" pretende abarcar compuestos que mejoran la administración del API desde la composición de administración de fármaco. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría concreta, los potenciadores de la sorción pueden mejorar la administración del API desde la composición de administración de fármaco extrayendo agua u otros fluidos en el depósito del sujeto, disgregando o fragmentando la o las formas de dosificación sólida separadas y/o permitiendo que el API entre en contacto o permanezca en contacto con las paredes internas del excipiente. Tal mecanismo puede representarse, por ejemplo, en la figura 1. La figura 1 representa el excipiente de control la velocidad 110. El API, situado en el depósito en el lado izquierdo del diagrama, es absorbido 112 desde el depósito hasta el excipiente. A continuación, el API atraviesa el excipiente 110. Después, el API se desorbe 114 del excipiente al sujeto.

Un experto versado en la materia puede seleccionar cualquier potenciador o potenciadores de la sorción adecuados. El o los potenciadores de sorción particularmente adecuados pueden incluir, por ejemplo, polímeros cargados negativamente, tales como croscarmelosa sódica, almidón de carboximetil sodio, glicolato sódico de almidón, derivados de ácido acrílico sódico, sulfato de condroitina, ácido poliglútamico, ácido poliaspártico y combinaciones de los mismos. En una realización de ejemplo, el potenciador de la sorción es croscarmelosa sódica. La cantidad del potenciador de la sorción puede estar presente en el orden de aproximadamente 1-25 % en peso de la forma de dosificación sólida, de aproximadamente 2-12 % en peso de la forma de dosificación sólida, de aproximadamente 5-10 % en peso de la forma de dosificación sólida (por ejemplo, de aproximadamente 5 % o de aproximadamente 10 % en peso de la forma de dosificación sólida).

La cantidad de potenciador de la sorción puede ser proporcional a la velocidad de elución. En otras palabras, un porcentaje en peso mayor del potenciador de la sorción en la composición de fármaco puede dar lugar a una velocidad de elución promedio más alta que un porcentaje en peso menor. Por lo tanto, puede ser preferible incluir un mayor porcentaje en peso del potenciador de la sorción, para dar una velocidad de elución más alta (por ejemplo, 8-25 % en peso).

La forma de dosificación sólida separada puede comprender también otros principios, siempre y cuando no afecten negativamente a la velocidad de elución. Otros principios adecuados pueden incluir, por ejemplo, lubricantes, excipientes, conservantes, etc. Se puede usar un lubricante en el proceso de granulación o formación de comprimidos para formar la o las formas de dosificación sólidas separadas, como reconocerá un experto versado en

la materia. Entre los lubricantes adecuados se pueden incluir, pero no se limitan a los mismos, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico, polietilenglicol y similares. La cantidad de principios adicionales no está particularmente limitada, pero es, preferentemente, del orden de menos de aproximadamente 5 % en peso de la forma de dosificación sólida y, más preferentemente, de menos de aproximadamente 3 % en peso de la forma de dosificación sólida, particularmente preferentemente de aproximadamente 2 % o menos de la forma de dosificación sólida.

En una realización de la presente invención, La al menos una forma de dosificación sólida separada comprende: 75-97 % en peso de inhibidor de la aromatasas (por ejemplo, Anastrozol) según el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; 1-25 % en peso de al menos un potenciador de la sorción basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; y 0-5 % en peso de lubricante basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada. Por ejemplo, 85-95 % en peso de inhibidor de la aromatasas basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; 5-20 % en peso de croscarmelosa sódica basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; y 0-5 % en peso de ácido esteárico basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada. Preferentemente, cada componente de la composición de administración de fármaco se proporciona en una cantidad eficaz para el tratamiento de un trastorno relacionado con estrógenos, tales como cáncer de mama.

En otra realización de la presente invención, La al menos una forma de dosificación sólida separada comprende: 75-97 % en peso de risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; 1-25 % en peso de al menos un potenciador de la sorción basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; y 0-5 % en peso de lubricante basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada. Por ejemplo, 85-95 % en peso (por ejemplo, 88 % en peso de risperidona basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; 5-20 % en peso (por ejemplo, 10 % en peso de croscarmelosa sódica basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; y 0-5 % en peso (por ejemplo, 2 % en peso) de ácido esteárico basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada. De acuerdo con otra realización, la al menos una forma de dosificación sólida separada comprende 89,25 % de risperidona, aproximadamente 10 % de croscarmelosa sódica y aproximadamente 0,75 % de estearato de magnesio. Preferentemente, cada componente de la composición de administración de fármaco se proporciona en una cantidad eficaz para el tratamiento de un trastorno psicótico.

#### Excipiente

La forma o formas de dosificación sólidas separadas están rodeadas por un excipiente. En otras palabras, la forma o formas de dosificación sólidas separadas están sustancialmente o completamente rodeadas, Encajadas o encerradas por el excipiente. En la presente invención, no hay agujeros o poros en el excipiente para permitir la salida del API o la entrada de fluidos corporales, a diferencia de un sistema osmótico, que requiere un agujero para permitir la administración del API. Además, no hay acumulación (o esta es despreciable) de presión dentro de una composición de administración de fármaco de acuerdo con la presente invención, a diferencia de un sistema osmótico, que requiere presión para forzar la salida del API del dispositivo.

En una realización de la presente invención, el excipiente es sustancialmente o completamente no poroso. "Sustancialmente no poroso" puede hacer referencia a un material que tiene una porosidad o un porcentaje de huecos inferior a aproximadamente 10 %, aproximadamente 5 % o aproximadamente 1 %, por ejemplo. En particular, el excipiente es sustancialmente no poroso en el sentido de que no hay poros físicos o macroporos, lo que permitiría la salida del API de la composición de administración de fármaco. En otra realización, el excipiente es prácticamente insoluble en agua. La solubilidad es la concentración de un soluto cuando el disolvente ha disuelto todo el soluto que puede a una temperatura dada (por ejemplo, la concentración de soluto en una solución saturada en equilibrio). Tal como se usa en el presente documento, la expresión "prácticamente insoluble en agua" es consistente con la definición de la definición de la Farmacopea de Estados Unidos - Formulario Nacional (USP - NF), que proporciona más de 10.000 partes de disolvente a una parte de soluto (por ejemplo, un gramo del excipiente en más de 10.000 ml de agua).

Sin desear quedar ligado a ninguna teoría concreta, se cree que un gradiente de concentración a través del excipiente (por ejemplo, una pared, una membrana, Una capa) permite la administración continua del API. Tal como se representa en la figura 1, la sorción 112 del API se produce desde el depósito sobre el excipiente 110 que controla la velocidad. A continuación, el API se disuelve y satura completamente el excipiente 110, se difunde a través de él y, después, el API se desorbe 114 del excipiente al sujeto. Por consiguiente, este gradiente permite que el suministro "infinito" de API se adsorba en el excipiente, se difunda a su través y se desorba al sujeto, que, basado en el excipiente seleccionado, puede ayudar a proporcionar la liberación de orden pseudocero del fármaco. Por lo tanto, el excipiente también puede denominarse en el presente documento excipiente de control de la velocidad de elución del fármaco o de control de la velocidad. El "excipiente de control de la velocidad" pretende abarcar materiales que controlan la velocidad de elución del API. En otras palabras, un excipiente polimérico, que cuando encierra la composición de administración de fármaco, proporciona una velocidad de administración diferente, a saber, una velocidad controlada de administración (por ejemplo, orden pseudocero) en comparación con la administración de un API desde una composición idéntica sin un excipiente de control de la velocidad.



El excipiente define la forma del depósito. El depósito puede tener cualquier tamaño y forma adecuados. En una realización de ejemplo, el excipiente tiene forma sustancialmente cilíndrica. Tal como se usa en el presente documento, los términos "cilíndrico" o "de forma cilíndrica" pueden usarse indistintamente para decir que al menos sustancialmente tiene la forma de un cilindro. Tal como se usa en el presente documento, el término "cilindro" incluye y se refiere a, pero no está limitado a los mismos: cilindros circulares, que tienen una sección transversal circular; cilindros elípticos, que tienen una sección transversal elíptica; cilindros generalizados, que tienen cualquier forma en sección transversal; cilindros oblicuos, en los que las superficies de los extremos no son paralelas entre sí y/o no son normales con respecto al eje del cilindro; y análogos cónicos y troncocónicos de los mismos. De acuerdo con un aspecto de la invención, un tubo hueco puede incluir un área de sección transversal sustancialmente consistente y dos extremos circulares de tamaño sustancialmente igual. La forma cilíndrica define la forma del excipiente que define el depósito (por ejemplo, La parte externa de la composición de administración de fármaco). Una realización del excipiente de forma cilíndrica se representa, por ejemplo, en la figura 2. Preferentemente, las dimensiones del tubo cilíndrico hueco deben ser lo más precisas posible (por ejemplo, una forma y una dimensión consistentes a lo largo de la longitud del tubo, en particular, una sección transversal circular consistente). El depósito puede tener cualquier tamaño adecuado dependiendo del principio activo y de la localización de la administración. Por ejemplo, la composición puede tener un tamaño variable de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 4 mm de diámetro (por ejemplo, De aproximadamente 2,7 mm de diámetro) y de aproximadamente 6 mm a aproximadamente 50 mm de longitud, por ejemplo de aproximadamente 45 mm de longitud.

El excipiente comprende además al menos un polímero. Un experto versado en la materia puede seleccionar cualquier polímero adecuado, siempre y cuando el polímero permita la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la API al sujeto, por ejemplo, a una velocidad del orden pseudocero, durante el período de tiempo previsto que el implante reside en un paciente. En una realización, el polímero comprende un elastómero termoplástico. Tal como se usa en el presente documento, "termoplásticos", "elastómeros termoplásticos (TPE)" o "cauchos termoplásticos" se pueden usar para designar una clase de copolímeros o una mezcla física de polímeros (por ejemplo, un plástico y un caucho), que consisten en materiales con propiedades tanto termoplásticas como elastoméricas. La reticulación en polímeros elastoméricos termoplásticos puede incluir un enlace de dipolo o de hidrógeno más débil o la reticulación se produce en una de las fases del material. La clase de copolímero puede incluir, por ejemplo, copolímeros de bloque estirénicos, mezclas de poliolefina, aleaciones elastoméricas, poliuretanos termoplásticos, copoliéster termoplástico y poliamidas termoplásticas.

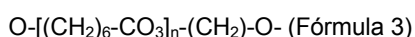
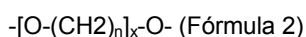
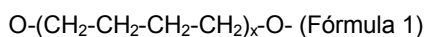
Tal como se usa en el presente documento, se pretende que "elastómero" o "polímero elastomérico" abarque polímeros (homopolímeros, copolímeros, terpolímeros, oligómeros y mezclas de los mismos) que tienen propiedades elastoméricas (por ejemplo, la tendencia a volver a su forma original después de la extensión). En otras palabras, el esqueleto polimérico puede contener una o más subunidades elastoméricas (por ejemplo, un segmento o bloque blando elastomérico). En una realización, el polímero elastomérico comprende poliuretano, poliéter, poliamida, policarbonato, polisilicona, o copolímeros de los mismos. Por lo tanto, el polímero elastomérico puede incluir polímeros a base de poliuretano, polímeros a base de poliéter, polímeros a base de polisilicona, polímeros a base de policarbonato o combinaciones de los mismos.

El polímero puede formarse por cualquier medio o técnica adecuados conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, el polímero puede estar formado a partir de monómeros, precursores de polímeros, prepolímeros, polímeros, etc. Los precursores de polímeros pueden incluir sustancias monoméricas, así como oligoméricas, capaces de reaccionar o curarse para formar polímeros. Los polímeros se pueden sintetizar usando cualquier componente adecuado.

En una realización de la presente invención, el polímero comprende poliuretanos (por ejemplo, que comprende un enlace uretano,  $-RNHCOOR'$ ). Los poliuretanos pueden incluir poliuretanos a base de poliéter, poliuretanos a base de policarbonato, poliuretanos a base de poliamida, poliuretanos a base de polisilicona, o similares. Los poliuretanos pueden formarse, por ejemplo, a partir de polioles (por ejemplo, que comprende dos o más grupos funcionales hidroxilo o alcohol,  $-OH$ ), isocianatos (por ejemplo, que comprende un grupo isocianato,  $-N=C=O$ ), y, prolongadores de cadena opcionales, catalizadores y otros aditivos.

Entre los polioles adecuados se pueden incluir, por ejemplo, polioles de poliéter, polioles a base de policarbonato, y similares, que pueden incluir dioles, trioles, etc. Los polioles de poliéter pueden incluir, por ejemplo, polialquilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polibutilenglicoles), polioles de poli(óxido de etileno) (por ejemplo, dioles y trioles de polioxietileno), dioles y trioles de polioxipropileno, y similares. Entre los polioles alternativos se pueden incluir, por ejemplo, 1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,12-dodecanodiol y similares.

Por ejemplo, el segmento o segmentos de poliol pueden estar representados por una o más de las siguientes fórmulas:



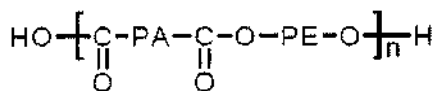
La fórmula (1) puede representar un poliol a base de poliéter adecuado, que puede ser representativo de un poliol para producir poliuretanos TECOFLEX®. La fórmula (2) puede representar un poliol a base de poliéter adecuado, que puede ser representativo de un poliol para producir poliuretanos TECOPHILIC®. La fórmula (3) puede representar un poliol a base de policarbonato adecuado, que puede ser representativo de un poliol para producir poliuretanos CARBOTHANE® (todos los cuales se pueden obtener de la Corporación Lubrizol con oficinas en Wickliffe, Ohio). Los polioles también pueden incluir mezclas de uno o más tipos de segmentos de poliol.

Entre los isocianatos adecuados se pueden incluir, por ejemplo, isocianatos alifáticos y cicloalifáticos, tales como diisocianato de 1,6-hexametileno (HDI), 1-isocianato-3-isocianatometil-3,5,5-trimetilciclohexano (diisocianato de isoforona, IPDI) y 4,4'- diisocianato dicitclohexilmetano (H12MDI).

Entre los prolongadores de cadena adecuados se pueden incluir, por ejemplo, etilenglicol, 1,4-butanodiol (1,4-BDO o BDO), 1,6-hexanodiol, ciclohexano-dimetanol e hidroquinona bis (2-hidroxietil)éter (HQEE).

En una realización de la presente invención, el polímero comprende un poliuretano a base de poliéter. Por ejemplo, el polímero puede ser un poliuretano alifático a base de poliéter que comprende poli(óxido de tetrametileno) y 4,4'-diisocianato dicitclohexilmetano (H12MDI) polimerizado y 1,4-butanodiol. Un tipo de ejemplo de poliuretanos a base de poliéter adecuados incluye polímeros TECOFLEX® disponibles en la Corporación Lubrizol. Por ejemplo, Los polímeros TECOFLEX® incluyen un copolímero de bloque alifático con un segmento duro que consiste en 4,4'-diisocianato dicitclohexilmetano (H12MDI) polimerizado y 1,4-butanodiol, y un segmento blando que consiste en macrodiol poli (óxido de tetrametileno). En una realización, el polímero TECOFLEX® comprende poliuretano TECOFLEX® EG-93A. En otra realización, el polímero TECOFLEX® comprende poliuretano TECOFLEX® EG-80A.

En otra realización de la presente invención, el polímero comprende poliéter-amidas (por ejemplo, poli(éter-amidas de bloque), *por ejemplo*, PEBA, PEB, TPE-A y conocidos comercialmente como poliéter-amidas PEBAX® que se pueden obtener en Arkema Chemicals Inc., con sede en Filadelfia, PA). La síntesis puede llevarse a cabo, por ejemplo, en estado fundido mediante policondensación entre bloques de poliéter (por ejemplo, un diol, tal como polioxialquilenglicoles) y bloques de poliamida (por ejemplo, bloques de amida terminados en ácido carboxílico, tales como bloques dicarboxílicos), que da como resultado un copolímero termoplástico. Las moléculas de cadena larga pueden consistir en numerosos bloques en los que la poliamida proporciona rigidez y el poliéter proporciona flexibilidad al polímero. Por lo tanto, las poliéter-amidas pueden consistir en cadenas lineales de bloques de poliamida (PA) dura unidas covalentemente a bloques de poliéter (PE) blando mediante grupos éster. Las poliéter-amidas también pueden sintetizarse a través de un catalizador (por ejemplo, Ti(OR)<sub>4</sub> metálico), que facilita la policondensación en estado fundido de los bloques de poliéter y poliamida. La fórmula estructural general de estos copolímeros de bloques se puede representar como sigue:



(Fórmula 4)

El bloque de poliamida puede incluir diversas amidas, que incluyen nilones (tales como nylon 6, nylon 11, nylon 12, etc.). El bloque de poliéter también puede incluir diversos poliéteres, tales como óxido de politetrametileno (PTMO), óxido de polipropileno (PPO), polietilenglicol (PEG), poli(óxido de hexametileno), óxido de polietileno (PEO) y similares. La relación entre los bloques de poliéter y poliamida puede variar de 80:20 a 20:80 (PE:PA). A medida que aumenta la cantidad de poliéter, puede dar lugar a un material más flexible y más blando.

Por ejemplo, el elastómero termoplástico se puede seleccionar del grupo que consiste en poliuretanos TECOFLEX®, poliuretanos CARBOTHANE®, poliéter-amidas PEBAX® y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el elastómero puede incluir poliuretano TECOFLEX® EG-93A, poliuretano TECOFLEX® EG-80A, poliuretano TECOFLEX® EG-85A, poliéter-amida PEBAX® 2533, poliéter-amida PEBAX® 3533, poliuretano CARBOTHANE® PC-3585A y combinaciones de los mismos.

Se describen poliuretanos TECOFLEX® y poliuretanos CARBOTHANE®, por ejemplo, en el folleto de Lubrizol para Engineered Polymers for Medical & Healthcare de 2011, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad, a todos los efectos. Por ejemplo, los poliuretanos de poliéter alifáticos TECOFLEX® pueden tener las siguientes características:

Tabla 1

Producto	Dureza	Módulo de flexión	Característica
EG80A	72A	1.000	Transparente
EG85A	77A	2.300	Transparente
EG93A	87A	3.200	Transparente

(continuación)

Producto	Dureza	Módulo de flexión	Característica
EG100A	94A	10.000	Transparente
EG60D	51D	13.000	Transparente
EG65D	60D	37.000	Transparente
EG68D	63D	46.000	Transparente
EG72D	67D	92.000	Transparente
EG80A B20/B40	73A/78A	1.200/1.500	Radiopaco
EG85A B20/B40	83A/86A	2.700/3.700	Radiopaco
EG93A B20/B40	90A/95A	5.000/4.700	Radiopaco
EG100A B20/B40	93A/98A	17.000/14.000	Radiopaco
EG60D B20/B40	55D/65D	27.000/27.000	Radiopaco
EG65D B20/B40	63D/78D	82.000/97.000	Radiopaco
EG68D B20	73D	76.600	Radiopaco
EG72D B20/B40	75D/82D	125.000/179.000	Radiopaco

Los poliuretanos de policarbonato alifáticos CARBOTHANE® pueden tener las siguientes características, por ejemplo:

5

Tabla 2

Producto	Dureza	Módulo de flexión	Característica
PC-3575A	71A	620	Transparente
PC-3585A	78A	1.500	Transparente
PC-3595A	91A	4.500	Transparente
PC-3555D	52D	24.000	Transparente
PC-3572D	71D	92.000	Transparente
PC-3575A-B20	79A	860	Radiopaco
PC-3585A-B20	81A	1.700	Radiopaco
PC-3595A-B20	90A	8.600	Radiopaco
PC-3555D-B20	54D	25.000	Radiopaco
PC-3572D-B20	TBD	141.000	Radiopaco

10

Los polímeros se pueden procesar usando cualquier técnica adecuada, tal como extrusión, moldeo por inyección, moldeo por compresión, fundición por centrifugación. Por ejemplo, el polímero puede ser extrudido o moldeado por inyección para producir tubos huecos que tienen dos extremos abiertos (véase por ejemplo, la figura 2). El tubo hueco puede cargarse con la o las formas de dosificación sólidas separadas. Los extremos abiertos se sellan para formar la composición de administración de fármaco basada en depósito. Un primer extremo abierto puede sellarse antes de llenar el tubo con la forma o formas de dosificación sólidas separadas y el segundo extremo abierto puede sellarse después de que el tubo se llene con todas las formas de dosificación sólidas separadas. El tubo puede sellarse por cualquier medio o técnica adecuados conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, los extremos pueden estar taponados, llenados con polímeros adicionales, termosellados o similares. Los tubos deben estar

15

sellados permanentemente de tal manera que la forma o formas dosificación sólidas separadas no puedan salirse. Asimismo, los extremos deben estar adecuadamente sellados de manera que no haya agujeros o aberturas que permitan la salida del principio activo una vez implantado.

5 El grosor de la pared del excipiente puede seleccionarse para proporcionar la velocidad de elución deseada. El grosor de la pared puede ser inversamente proporcional a la velocidad de elución. Por lo tanto, un grosor mayor de la pared puede dar lugar a una menor velocidad de elución. El excipiente puede formar una pared que tiene un grosor promedio de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mm, o de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,3 mm (por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mm, aproximadamente 0,2 mm, o aproximadamente 0,3 mm). La figura 21 muestra un ejemplo de velocidades de elución de anastrozol desde implantes que tienen grosores de la pared variables (es decir, 0,15 mm, 0,2 mm y 0,25 mm, respectivamente).

15 En una realización de la presente invención, la composición de administración de fármaco no requiere erosión o degradación del excipiente *in vivo* con el fin de administrar el API en una cantidad terapéuticamente eficaz. Como alternativa, el excipiente no es sustancialmente erosionable y/o no es sustancialmente degradable *in vivo* durante vida prevista de la composición implantable. Tal como se usa en el presente documento, "erosión" o "erosionable" se usan indistintamente para querer decir que pueden degradarse, desmontarse y/o digerirse, *por ejemplo*, por acción de un entorno biológico. Un compuesto que no es "sustancialmente erosionable" no se degrada, desmonta y/o digiere sustancialmente en el tiempo (por ejemplo, durante toda la vida del implante). Como alternativa, el material puede ser "no sustancialmente erosionable" o "no requiere erosión" *in vivo* con el fin de proporcionar la administración del API. En otras palabras, el compuesto puede erosionarse con el tiempo, pero el API no se libera sustancialmente debido a la erosión del material. Con respecto a "degradación" o "degradable", se pretende que signifique que pueden disolverse o descomponerse parcial o totalmente, *por ejemplo*, en tejido vivo, tal como tejido humano. Los compuestos degradables pueden degradarse mediante cualquier mecanismo, tal como hidrólisis, catálisis y acción enzimática. Por consiguiente, un compuesto que "no es sustancialmente degradable" no se disuelve ni descompone sustancialmente con el tiempo (por ejemplo, durante toda la vida del implante) *in vivo*. Como alternativa, el material puede ser "no sustancialmente degradable" o "no requiere erosión" con el fin de proporcionar la administración del API. En otras palabras, el compuesto puede degradarse con el tiempo, pero el API no se libera sustancialmente debido a la erosión del material.

### Implantación

30 El procedimiento para tratar un trastorno relacionado con estrógenos incluye implantar una composición de administración de fármaco basada en depósito en un sujeto. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a un individuo mamífero, tal como un ser humano. Dependiendo del API en cuestión, el sujeto puede variar. En el caso del tratamiento de un trastorno relacionado con estrógenos, el sujeto, probablemente, sería una mujer humana. En particular, el sujeto puede ser una mujer posmenopáusica. En el caso del tratamiento de un trastorno psicótico, el sujeto puede incluir un ser humano varón o mujer.

40 La composición de administración de fármaco puede implantarse en el sujeto en cualquier área adecuada del sujeto usando cualquier medio y técnicas adecuados conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, la composición puede implantarse por vía subcutánea, *por ejemplo*, en la parte posterior del brazo o la parte superior de la espalda (por ejemplo, en la región escapular). Tal como se usa en el presente documento, los términos "subcutáneo" o "por vía subcutánea" o "administración subcutánea" significan depositar directamente en o por debajo de la piel, una capa de grasa subcutánea o intramuscularmente. La composición de administración de fármaco puede administrarse por vía subcutánea usando cualquier equipo o técnicas adecuadas. En una realización, la composición de administración de fármaco se coloca subcutáneamente en el brazo del sujeto. Pueden utilizarse también sitios alternativos de administración subcutánea, siempre y cuando se administre al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable del API de acuerdo con la presente invención. Preferentemente, la composición de administración de fármaco no debe migrar significativamente desde el sitio de implantación. Los procedimientos para implantar o colocar de otro modo las composiciones en el cuerpo son bien conocidos en la técnica. La retirada y/o sustitución también se puede llevar a cabo utilizando herramientas y procedimientos adecuados conocidos en la técnica.

50 Una vez implantada, la composición de administración de fármaco basada en depósito puede administrar al sujeto sistémicamente una cantidad terapéuticamente eficaz del API a una velocidad de orden pseudocero durante una larga duración (por ejemplo, un período de tiempo de al menos un mes). Tal como se usa en el presente documento, el término "sistémico" o "sistémicamente" se refiere a la introducción del API en el sistema circulatorio, vascular y/o linfático (por ejemplo, el cuerpo entero). Esto contrasta con un tratamiento localizado en el que el tratamiento solo se proporcionaría a un área limitada y localizada dentro del cuerpo. Por lo tanto, el API se administra al sujeto sistemáticamente al sujeto implantando la composición de administración de fármaco por vía subcutánea.

60 Una cantidad terapéuticamente eficaz del API se administrar al sujeto a una velocidad de orden pseudocero. El orden pseudocero se refiere a un orden cero, orden casi cero, orden sustancialmente cero o a una administración controlada o sostenida del API. Un perfil de administración de orden pseudocero puede caracterizarse por aproximarse a una administración de orden cero mediante la administración de una cantidad relativamente constante del API por unidad de tiempo (por ejemplo, dentro de aproximadamente el 30% del valor promedio). Por lo tanto, la

composición puede administrar inicialmente una cantidad del API que produzca el efecto terapéutico deseado y administrar de forma gradual y continua otras cantidades del API para mantener el nivel del efecto terapéutico a lo largo de la duración prevista (por ejemplo, aproximadamente un año). Con el fin de mantener un nivel casi constante del API en el cuerpo, el API puede administrarse desde la composición a una velocidad que reemplace la cantidad de API que se esté metabolizando y/o se excretando del cuerpo.

Sin desear quedar ligado a ninguna teoría concreta, se cree que la composición de fármaco basada en depósito funciona administrando el principio activo (por ejemplo, inhibidor de la aromatasas) a través de la membrana o pared del excipiente. En otras palabras, el principio activo se difunde a través del excipiente, *por ejemplo*, tal como se representa en la figura 1. Por lo tanto, la sorción 112 del principio activo se produce desde el depósito sobre el excipiente de control de la velocidad 110. El principio activo satura completamente el excipiente 110 en equilibrio y el principio activo se difunde a través del excipiente y luego se desorbe 114 del excipiente al sujeto a una velocidad de orden pseudocero.

La cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo puede administrarse al sujeto en un intervalo objetivo entre un valor máximo y un valor mínimo de la velocidad de elución diaria promedio para el API. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "velocidad de elución" se refiere a una velocidad de administración del API, que, en una realización, se basa en la velocidad de la dosis oral multiplicada por la biodisponibilidad oral fraccionada, que se puede representar de la siguiente manera:

$$\text{Dosis oral} \times \text{biodisponibilidad oral fraccionada \%} = \text{velocidad de elución objetivo (mg/día)}$$

La velocidad de elución puede ser una velocidad promedio, *por ejemplo*, Basada en el promedio medio para un periodo de tiempo dado, tal como un día (es decir, la velocidad de elución diaria promedio). Por lo tanto, una velocidad de elución diaria o una velocidad de elución diaria promedio se puede expresar como la dosis oral diaria objetivo multiplicada por la biodisponibilidad oral. Por ejemplo, cabría esperar que una dosis diaria deseada de 1 mg/día para un fármaco que tiene un 85 % de biodisponibilidad oral administraría aproximadamente 850 microgramos al día.

Los valores máximos y mínimos se refieren a una velocidad de elución promedio máxima y una velocidad de elución diaria promedio mínima, respectivamente. El valor mínimo requerido para una dosis farmacéuticamente eficaz puede correlacionarse con un valor mínimo para una versión de dosificación oral del API o determinarse a partir del mismo (por ejemplo, basado en las concentraciones en sangre/plasma para formulaciones orales). De forma similar, el valor máximo requerido puede correlacionarse con un valor máximo para una versión de dosificación oral del API o determinarse a partir del mismo (por ejemplo, la concentración máxima en sangre/plasma cuando se administra por primera vez una dosis oral o una cantidad farmacéuticamente tóxica). En otras palabras, el intervalo objetivo es un intervalo entre las velocidades de elución diarias promedio máxima y mínima, respectivamente, que se pueden determinar basándose en las concentraciones en sangre/plasma para formas de dosificación oral equivalentes que contienen el mismo principio activo. La tabla 3 proporciona dos ejemplos de inhibidores de la aromatasas (anastrozol y letrozol), incluyendo las velocidades de elución objetivo calculadas y los valores máximos y mínimos para la velocidad de elución diaria promedio.

Tabla 3

API	Dosis oral	Biodisponibilidad	Velocidad de elución objetivo	Velocidad de elución diaria promedio mínima	Velocidad de elución diaria promedio máxima
Anastrozol	1 mg/día	80-85 %	800 - 850 µg/día	100 µg/día	10.000 µg/día
Letrozol	2,5 mg/día	99 %	2.500 µg/día	100 µg/día	10.000 µg/día

En una realización de la presente invención, el anastrozol se administra al sujeto en un intervalo objetivo de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000 microgramos/día (por ejemplo, de aproximadamente 300 a aproximadamente 1500 microgramos/día o de aproximadamente 500 a aproximadamente 1100 microgramos al día). El letrozol también se puede administrar a un sujeto en un intervalo objetivo de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000 microgramos/día (por ejemplo, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 5000 microgramos/día o de aproximadamente 1500 a aproximadamente 3500 microgramos/día).

La tabla 4 proporciona cuatro ejemplos de diferentes dosis de risperidona, incluyendo las velocidades de elución objetivo calculadas y los valores máximos y mínimos propuestos para la velocidad de elución diaria promedio.

Tabla 4

API	Dosis oral	Biodisponibilidad	Velocidad de elución objetivo	Velocidad de elución diaria promedio mínima	Velocidad de elución diaria promedio máxima
Risperidona	2 mg/día	70 %	1400 µg/día	700 µg/día	2100 µg/día
Risperidona	4 mg/día	70 %	2800 µg/día	2100 µg/día	3500 µg/día
				µg/día	µg/día
Risperidona	6 mg/día	70 %	4200 µg/día	3500 µg/día	4900 µg/día
Risperidona	8 mg/día	70 %	5600 µg/día	4900 µg/día	6300 µg/día

En una realización de la presente invención, la risperidona se administra al sujeto en una amplia ventana terapéutica, por ejemplo, en un intervalo objetivo de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000 microgramos/día. Para una dosis de 2 mg/día, el intervalo objetivo puede ser de aproximadamente 700 a aproximadamente 2100 µg/día, de aproximadamente 900 a aproximadamente 1900 µg/día, de aproximadamente 1100 a aproximadamente 1700 µg/día, de aproximadamente 1200 a aproximadamente 1600 µg/día o de aproximadamente 1300 a aproximadamente 1500 µg/día. Para una dosis de 4 mg/día, el intervalo objetivo puede ser de aproximadamente 2100 a aproximadamente 3500 µg/día, de aproximadamente 2300 a aproximadamente 3300 µg/día, de aproximadamente 2500 µg/día a aproximadamente 3100 µg/día, de aproximadamente 2600 µg/día a aproximadamente 3000 µg/día o de aproximadamente 2700 µg/día a aproximadamente 2900 µg/día. Para una dosis de 6 mg/día, el intervalo objetivo puede ser de aproximadamente 3500 a aproximadamente 4900 µg/día, de aproximadamente 3700 a aproximadamente 4700 µg/día, de aproximadamente 3900 µg/día a aproximadamente 4500 µg/día, de aproximadamente 4000 µg/día a aproximadamente 4400 µg/día o de aproximadamente 4100 µg/día a aproximadamente 4300 µg/día. Para una dosis de 8 mg/día, el intervalo objetivo puede ser de aproximadamente 4900 a aproximadamente 6300 µg/día, de aproximadamente 5100 a aproximadamente 6100 µg/día, de aproximadamente 5300 µg/día a aproximadamente 5900 µg/día, de aproximadamente 5400 µg/día a aproximadamente 5800 µg/día o de aproximadamente 5500 µg/día a aproximadamente 5700 µg/día.

El procedimiento de ensayo expuesto en los ejemplos para determinar las velocidades de elución para los principios activos respectivos incluyeron la colocación de los implantes en un baño de elución consistente en 50 ml de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC en las duraciones dadas.

La composición de administración del fármaco es de larga duración. En otras palabras, El API se entrega al sujeto (por ejemplo, a una velocidad de orden pseudocero) durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el API se administra al sujeto durante al menos aproximadamente un mes (aproximadamente un mes o más), al menos aproximadamente tres meses (aproximadamente tres meses o más), al menos aproximadamente seis meses (aproximadamente seis meses o más), al menos aproximadamente un año (aproximadamente un año o más) o cualquier período de tiempo dentro de esos intervalos. Se puede preferir una duración de un año porque las pacientes mujeres suelen acudir a una consulta anual con el médico. Por consiguiente, el implante podría retirarse y/o sustituirse anualmente, lo que coincide con las visitas anuales preexistentes.

Antes de la implantación, la composición de administración de fármacos puede someterse a cualquier procesamiento adecuado, tal como esterilización (tal como por radiación gamma), tratamiento térmico, moldeo y similares. Adicionalmente, la composición de administración de fármaco puede acondicionarse o cebarse mediante técnicas conocidas en la materia. Por ejemplo, la composición de administración de fármaco puede colocarse en un medio (por ejemplo, un medio acuoso, tal como solución salina). El medio, la temperatura de cebado y el período de cebado pueden controlarse para optimizar la administración del principio activo después de la implantación.

#### Eficacia del tratamiento de los trastornos relacionados con los estrógenos

Los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento pueden tratar, retrasar el inicio o inhibir la recurrencia de la enfermedad o afección. Una cantidad farmacéuticamente eficaz o terapéutica de principio activo debe administrarse suficiente para afectar o producir la terapia deseada. Para el caso de los inhibidores de la aromatasa como principios activos, la administración de una cantidad de inhibidor de la aromatasa eficaz para inhibir o retardar la aparición o recurrencia de un trastorno relacionado con los estrógenos, tales como cáncer de mama (por ejemplo, niveles de estrógenos más bajos), si se desea. Un médico podría determinar la eficacia del tratamiento

(es decir, conocer que el inhibidor de la aromatasa funcionaba para tratar el cáncer de mama) utilizando técnicas conocidas por un experto versado en la materia. Los inhibidores de la aromatasa pueden ser particularmente eficaces para tratar el cáncer de mama en una mujer humana posmenopáusica. Esto puede ser especialmente cierto para una mujer femenina posmenopáusica que ha sufrido al menos un tratamiento para cáncer de mama antes de recibir el inhibidor de la aromatasa. El médico podría determinar la eficacia terapéutica del inhibidor de la aromatasa en el tratamiento del trastorno relacionado con estrógenos (por ejemplo, cáncer de mama), por ejemplo, evaluando *in vitro* (por ejemplo, cultivos celulares) o *in vivo* (por ejemplo, dentro del cuerpo de un sujeto) procedimientos conocidos en la materia, que miden en qué medida las concentraciones séricas de estradiol (por ejemplo, niveles de estrógeno) están disminuidas en un sujeto.

Por ejemplo, un procedimiento para evaluar la eficacia de inhibidor o inhibidores de la aromatasa en el tratamiento de un trastorno relacionado con estrógenos, tales como cáncer de mama, comprende medir las concentraciones séricas medias de estradiol en un sujeto en el tiempo. En otras palabras, la eficacia del inhibidor de la aromatasa para reducir las concentraciones séricas de estradiol de un sujeto puede comprender una reducción de la concentración sérica media en al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 50 % o al menos aproximadamente 70 % en aproximadamente 24 horas, o en varios días (por ejemplo, aproximadamente 7 días o aproximadamente 14 días) después de la implantación, y continuando, por ejemplo, durante el período de tiempo que el implante reside en un paciente. Adicionalmente, las concentraciones séricas de estradiol de un sujeto comprenden, preferentemente, una reducción de la concentración sérica media en al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 50 % o al menos aproximadamente un 70 % a lo largo de la duración del implante.

Un procedimiento para evaluar la efectividad del inhibidor o inhibidores de la aromatasa en el tratamiento de la baja estatura en niños o adolescentes puede comprender examinar la edad ósea de un sujeto de acuerdo con procedimientos conocidos con el fin de predecir la altura adulta del sujeto antes del tratamiento con el inhibidor de la aromatasa. Después del tratamiento con el inhibidor de la aromatasa, la edad ósea del sujeto puede examinarse de nuevo para determinar si la altura prevista del adulto ha aumentado, lo que indicaría que el inhibidor de la aromatasa ha sido eficaz en lo que respecta a aumentar la altura adulta prevista del sujeto. Otro procedimiento puede comprender la monitorización de la aceleración de la edad ósea del sujeto antes, durante y después del tratamiento con un inhibidor de la aromatasa.

Asimismo, un experto en la materia apreciaría que el régimen de tratamiento para tratar un trastorno relacionado con estrógenos, tal como cáncer de mama, con un inhibidor de la aromatasa (o anastrozol, específicamente), puede depender de diversos factores, incluyendo el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y el estado médico del paciente, y consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del principio activo concreto empleado. Por lo tanto, el régimen de tratamiento utilizado realmente puede variar ampliamente de un sujeto a otro.

### 35 Tratamiento de trastornos relacionados con estrógenos con anastrozol

Aunque las realizaciones de la invención se han descrito con respecto a los inhibidores de aromatasa en general, el tratamiento de trastornos relacionados con estrógenos o trastornos de receptores de estrógenos (especialmente cáncer de mama) puede ser particularmente eficaz con anastrozol seleccionado como principio activo o uno de los agentes farmacéuticos activos. Tal como se representa en la figura 4, las velocidades de elución de anastrozol están a una velocidad de orden pseudocero durante más de 400 días. De forma similar, la figura 8 representa velocidades de elución *in vitro* de anastrozol desde una composición que comprende un excipiente de poliuretano a base de poliéter a una elución de orden pseudocero durante más de un año. La figura 9 muestra las concentraciones plasmáticas (ng/ml) *in vivo* durante más de 280 días. La figura 9 también incluye la concentración plasmática para una dosis oral de anastrozol (ARIMIDEX™ es una forma oral de anastrozol vendida por Astra Zeneca).

En una realización de acuerdo con la presente invención, un procedimiento para tratar un trastorno relacionado con estrógenos (tal como cáncer de mama) incluye implantar una composición de administración de fármaco basada en depósito en un sujeto para administrar por vía sistémica al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de anastrozol durante un período de tiempo de al menos un mes. Por ejemplo, la administración se puede producir a una velocidad de orden pseudocero. La composición de administración de fármaco basada en depósito comprende al menos una forma de dosificación sólida separada rodeada por un excipiente que comprende al menos un polímero y la al menos una forma de dosificación sólida separada comprende 75-97 % en peso (por ejemplo, aproximadamente 88 % en peso) de anastrozol o una sal farmacéuticamente eficaz del mismo según el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada y 1-25 % en peso (por ejemplo, aproximadamente 10 % en peso) de al menos un potenciador de la sorción basado en la al menos una forma de dosificación sólida separada. En una realización, el polímero es un polímero TECOFLEX® (por ejemplo, poliuretano TECOFLEX® EG-93A).

Un médico podría determinar la eficacia del tratamiento (es decir, conocer que el anastrozol funcionaba para tratar el cáncer de mama) utilizando técnicas conocidas por un experto versado en la materia mencionadas anteriormente. Por ejemplo, se pueden verificar las concentraciones séricas de estradiol para determinar la eficacia del tratamiento. La eficacia terapéutica del anastrozol puede evaluarse *in vitro* o *in vivo* para medir la cantidad de reducción de las concentraciones séricas de estradiol en un sujeto. Por ejemplo, as concentraciones séricas medias de estradiol en

un sujeto pueden evaluarse con el tiempo y la eficacia del anastrozol en la reducción de las concentraciones séricas de estradiol del sujeto puede comprender una reducción de la concentración sérica media en al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 50 % o al menos aproximadamente un 70 % dentro de un período limitado después de la implantación y durante toda la vida de la composición implantada.

## 5 Eficacia del tratamiento de trastornos psicóticos

Los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento pueden tratar, retrasar el inicio o inhibir la recurrencia de la enfermedad o afección. Una cantidad farmacéuticamente eficaz o terapéutica de principio activo debe administrarse suficiente para afectar o producir la terapia deseada. En el caso de la risperidona, se desea administrar una cantidad de risperidona eficaz para inhibir, estabilizar o retardar el inicio o la recurrencia de afecciones psicóticas, tal como esquizofrenia o síntomas de la misma. Un médico podría determinar la eficacia del tratamiento (es decir, conocer que la risperidona funcionaba para tratar el trastorno psicótico) utilizando técnicas conocidas por un experto versado en la materia.

Por ejemplo, después de que un sujeto ha comenzado un régimen de risperidona, un clínico puede usar una escala de evaluación que evalúa los síntomas psiquiátricos de la esquizofrenia, por ejemplo, para determinar si ha habido una mejora en esos síntomas con el tiempo. La escala breve de evaluación psiquiátrica (BPRS) es un inventario de múltiples puntos de psicopatología general que se puede utilizar para evaluar los efectos del tratamiento con risperidona, por ejemplo, en un paciente con esquizofrenia. El grupo de psicosis BPRS (desorganización conceptual, comportamiento alucinatorio, desconfianza y contenido de pensamiento inusual) se considera un subconjunto particularmente útil para evaluar a los pacientes esquizofrénicos. Otra evaluación tradicional, la Impresión Clínica Global (CGI), refleja la impresión de un observador experto que está completamente familiarizado con las manifestaciones del trastorno psicótico (por ejemplo, esquizofrenia), sobre el estado clínico general del paciente. Además, se puede emplear la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) y la Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS). La mejora de los síntomas de un sujeto, medida por un médico de acuerdo con cualquiera de las evaluaciones mencionadas anteriormente u otras evaluaciones usadas en la técnica para evaluar los síntomas de un trastorno psicótico, se puede usar para indicar si la cantidad de risperidona que se está usando es eficaz. Por ejemplo, la eficacia de la risperidona en el tratamiento de los síntomas psicóticos de un sujeto (por ejemplo, esquizofrenia) puede comprender una mejora de al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 20 % o al menos aproximadamente un 30 % a la puntuación de BPRS, CGI, PANSS y/o SANS durante un periodo de entre aproximadamente 4 semanas y aproximadamente 8 semanas después del comienzo de un régimen con risperidona (por ejemplo, después de la implantación).

De forma similar, pueden usarse varios procedimientos para evaluar la eficacia de la risperidona en el tratamiento de la manía bipolar. Por ejemplo, después de que un sujeto ha comenzado un régimen de risperidona, un clínico puede usar una escala de evaluación que evalúa los síntomas psiquiátricos de la manía bipolar, para determinar si ha habido una mejora en esos síntomas con el tiempo. Un instrumento de evaluación que puede usarse para evaluar síntomas maníacos es la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS), una escala de 11 puntos de evaluación por el médico que tradicionalmente se utiliza para evaluar el grado de sintomatología maníaca (irritabilidad, comportamiento disruptivo/agresivo, sueño, estado de ánimo elevado, habla, actividad aumentada, interés sexual, trastorno del lenguaje/pensamiento, contenido del pensamiento, aspecto e intuición) en un intervalo de 0 (sin rasgos de manía) a 60 (puntuación máxima). La mejora de los síntomas de un sujeto, medida por un médico de acuerdo con la escala YMRS u otras evaluaciones usadas en la técnica para evaluar los síntomas de manía bipolar, se puede usar para indicar si la cantidad de risperidona que se está usando es eficaz para tratar la manía bipolar. Por ejemplo, la eficacia de risperidona en el tratamiento de los síntomas de la manía bipolar de un sujeto puede comprender una mejora de al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 20 % o al menos aproximadamente un 30 % a la puntuación de YMRS durante un periodo de aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 8 semanas después del inicio de un régimen con risperidona (por ejemplo, después de la implantación).

También pueden usarse varios procedimientos para evaluar la eficacia de la risperidona en el tratamiento del autismo. Por ejemplo, después de que un sujeto ha comenzado un régimen de risperidona, un clínico puede usar una escala de evaluación que evalúa los síntomas del autismo, para determinar si ha habido una mejora en esos síntomas con el tiempo. Los instrumentos de evaluación que pueden usarse para evaluar los síntomas del autismo incluyen la subescala de irritabilidad de la Lista de Comportamiento Aberrante (ABC-I) y la escala de Cambio de la Impresión Global del Clínico (CGI-C). La subescala ABC-I, por ejemplo, mide los síntomas emocionales y conductuales del autismo, incluyendo la agresión hacia los demás, la autolesión deliberada, los berrinches y los estados de ánimo rápidamente cambiantes. La mejora de los síntomas de un sujeto, medida por un clínico de acuerdo con ABC-I, CGI-C u otras evaluaciones usadas en la materia para evaluar los síntomas de autismo, se puede usar para indicar si la cantidad de risperidona que se está usando es eficaz para tratar el autismo. Por ejemplo, la eficacia de risperidona en el tratamiento de los síntomas de autismo de un sujeto puede comprender una mejora de al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 20 % o al menos aproximadamente un 30 % a la puntuación del paciente en las escalas ABC-I o CGI-C durante un periodo de aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 12 semanas después del inicio de un régimen con risperidona (por ejemplo, después de la implantación).



La actividad terapéutica de la risperidona puede estar mediada por una combinación de antagonismo de los receptores de dopamina de tipo 2 (D2) y de serotonina de tipo 2 (SHT2). Por lo tanto, la eficacia terapéutica de la risperidona en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico/psicótico puede evaluarse, como alternativa, mediante procedimientos *in vitro* o *in vivo* conocidos en la técnica que miden el efecto de la risperidona sobre los receptores de dopamina de tipo 2 (D2) y/o de serotonina tipo 2 (SHT2).

Asimismo, un experto en la materia apreciaría que el régimen de tratamiento para tratar un trastorno psicótico con risperidona puede depender de varios factores, incluyendo el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y el estado médico del paciente, y consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del principio activo concreto empleado. Por lo tanto, el régimen de tratamiento utilizado realmente puede variar ampliamente de un sujeto a otro.

#### Sistemas de administración subcutánea y kits

En un aspecto de la presente invención, un sistema de administración subcutánea comprende un implante de depósito elastomérico que comprende al menos una forma de dosificación sólida separada rodeada por un excipiente polimérico que controla la velocidad. La al menos una forma de dosificación sólida separada comprende al menos un API (por ejemplo, inhibidor de la aromatasas). El sistema de administración subcutánea proporciona la liberación del API a una velocidad de elución adecuada para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz del API a un sujeto a un orden pseudocero durante un período de tiempo de al menos un mes. En otro aspecto de la presente invención, un kit para introducir por vía subcutánea una composición de administración de fármacos basada en depósito que comprende un excipiente polimérico de control de la velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende al menos un API; y un implantador para insertar la composición de administración de fármaco basada en depósito debajo de la piel.

La composición de administración de fármaco puede implantarse en el sujeto en cualquier área adecuada del sujeto usando cualquier medio y técnicas adecuados conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, la composición puede implantarse por vía subcutánea, por ejemplo, en la parte posterior del brazo, depositando directamente en o debajo de la piel. una capa de grasa subcutánea o intramuscularmente.

La composición de administración de fármaco puede administrarse por vía subcutánea usando cualquier equipo o técnicas adecuadas, por ejemplo, un implantador conocido por un experto versado en la materia. Los kits pueden comprender la composición de administración de fármaco precargada en el implantador o la composición de administración de fármaco puede ser cargada por el médico u otro usuario. El implantador puede ser un dispositivo de implantación, tal como una jeringuilla, una cánula, un trocar o catéter, que puede insertarse en una incisión realizada en el punto de administración del sujeto. Los dispositivos de implantación y los procedimientos de implantación adecuados incluyen el trocar y los procedimientos descritos en los documentos US 7.214.206 y US 7.510.549, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad, a todos los efectos. Otros procedimientos adecuados para implantar o colocar de otro modo las composiciones en el cuerpo, *por ejemplo*, por un médico, son bien conocidos en la materia. La retirada y/o sustitución también se puede llevar a cabo utilizando herramientas y procedimientos adecuados conocidos en la técnica. Los kits también pueden comprender otros equipos bien conocidos en la materia, tales como bisturíes, pinzas, herramientas de sutura, fluido de hidratación y similares.

#### Composiciones implantables de administración de fármacos con el (los) excipiente(s) polimérico(s)

Aunque las realizaciones de la invención se han descrito anteriormente con respecto a inhibidores de la aromatasas y risperidona en general, el procedimiento de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo a partir de una composición de administración de fármaco implantable puede expandirse a otros principios farmacéuticos activos adecuados y ciertos procedimientos de tratamiento basado en la selección de ciertos parámetros. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría concreta, se cree que seleccionando polímeros específicos con ciertos contenidos o relaciones entre segmentos duros y blandos, se pueden conseguir ciertas velocidades de elución deseadas. Además, mediante la adición de ciertos potenciadores de la sorción en ciertas cantidades con el API a las formulaciones de dosificación sólidas separadas dentro del depósito, las velocidades de elución pueden modificarse o modularse adicionalmente (por ejemplo, ("sintonizarse" o "marcarse") desde la composición de administración de fármaco a los valores farmacéuticamente eficaces deseados.

De acuerdo con un aspecto de la invención, un procedimiento para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo desde una composición de administración de fármacos implantable comprende implantar en un sujeto una composición de administración de fármacos basada en depósito para administrar por vía sistémica al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo a una velocidad de orden pseudocero durante un período de tiempo de al menos un mes. La composición de administración de fármacos comprende al menos una forma de dosificación sólida separada rodeada por un excipiente que comprende al menos un polímero y la al menos una forma de dosificación sólida separada comprende el principio farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El polímero comprende un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que comprende segmentos blandos y duros y el contenido relativo de los segmentos blandos y duros proporcionan una velocidad de elución dentro de un intervalo objetivo entre un valor máximo y

mínimo de una velocidad de elución diaria promedio deseada para el principio farmacéutico activo.

De acuerdo con una realización de la presente invención, Una composición de administración de fármacos incluye un excipiente de control de la velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende un principio farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 El excipiente de control de la velocidad comprende un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que comprende segmentos blandos y duros seleccionados según el contenido relativo de los segmentos blandos y duros del polímero para obtener una velocidad de elución dentro de un intervalo objetivo de la velocidad de elución diaria promedio para el principio farmacéutico activo. La al menos una forma de dosificación sólida separada comprende al menos un potenciador de la sorción en una cantidad eficaz para modular la velocidad de elución diaria promedio del principio farmacéutico activo, para proporcionar la administración del principio farmacéutico activo a un orden pseudocero dentro del intervalo objetivo a la cantidad terapéuticamente eficaz durante un período de tiempo de al menos un mes. La cantidad de potenciador de la sorción puede ser directamente proporcional a la velocidad de elución diaria promedio.

15 De acuerdo con otra realización de la presente invención, un procedimiento de elegir una composición de administración de fármacos implantable comprende seleccionar un excipiente de control de la velocidad que comprende un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que comprende segmentos blandos y duros para definir un depósito basado en el contenido relativo de los segmentos blandos y duros del polímero para ajustar la velocidad de elución dentro de un intervalo objetivo de la velocidad de elución diaria promedio para un principio farmacéutico activo; y seleccionar y formular el principio farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un potenciador de la sorción con el fin de modular la velocidad de elución para alcanzar una cantidad terapéuticamente eficaz del principio farmacéutico activo en orden pseudocero durante un período de tiempo de al menos un mes, en el que la cantidad de potenciador de la sorción puede ser directamente proporcional a la velocidad de elución diaria promedio.

#### Selección del polímero

25 El excipiente comprende al menos un polímero que tiene segmentos blandos y duros. Tal como se usa en el presente documento, el término "segmento" puede hacer referencia a cualquier parte del polímero que incluye una unidad monomérica, o un bloque del polímero, o una secuencia del polímero, etc. Los "segmentos blandos" pueden incluir una fase blanda del polímero, que es amorfa con una temperatura de transición vítrea por debajo de la temperatura de uso (por ejemplo, gomosa). Los "segmentos duros" pueden incluir una fase dura del polímero que es cristalina a la temperatura de uso o amorfa con una temperatura de transición vítrea por encima de la temperatura de uso (por ejemplo, vítrea). La temperatura de uso puede incluir un intervalo de temperaturas, incluidas la temperatura ambiente (aproximadamente 20-25 °C) y la temperatura corporal (aproximadamente 37 °C). Sin desear quedar ligado a ninguna teoría concreta, el segmento blando puede proporcionar el mayor impacto sobre la sorción sobre el excipiente y el segmento duro puede afectar a la difusión sobre o a través del excipiente. Véase, por ejemplo, la figura 1 que muestra la sorción 112 del API desde el depósito al excipiente 110 y la desorción 114 del API desde el excipiente al sujeto. Un experto versado en la materia puede seleccionar cualquier polímero adecuado que comprenda segmentos duros y blandos, siempre y cuando el polímero permita la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del API al sujeto a una velocidad de orden pseudocero durante el periodo de tiempo previsto del implante. En una realización de la presente invención, el excipiente polimérico seleccionado es hidrofóbico.

40 En una realización, el polímero es un elastómero termoplástico o polímero elastomérico, que abarca polímeros (homopolímeros, copolímeros, terpolímeros, oligómeros y mezclas de los mismos) que tienen propiedades elastoméricas y que contienen una o más subunidades elastoméricas (por ejemplo, un segmento o bloque blando elastomérico). Los elastómeros termoplásticos pueden incluir copolímeros (por ejemplo, copolímeros de bloque estirénicos, mezclas de poliolefina, aleaciones elastoméricas, poliuretanos termoplásticos, copoliéster termoplástico y poliamidas termoplásticas) o una mezcla física de polímeros (por ejemplo, un plástico y un caucho), que consisten en materiales con propiedades tanto termoplásticas como elastoméricas, por ejemplo, que comprenden un enlace de dipolo o de hidrógeno más débil o reticulación en una de las fases del material. El polímero elastomérico puede comprender poliuretanos, poliéteres, poliamidas, policarbonatos, polisiliconas o copolímeros de los mismos. Por lo tanto, el polímero puede incluir polímeros elastoméricos que comprende polímeros a base de poliuretano, polímeros a base de poliéter, polímeros a base de polisilicona, polímeros a base de policarbonato o combinaciones de los mismos. En una realización de ejemplo, el polímero comprende un polímero a base de poliuretano o un polímero de poliéter-bloque-poliamida.

55 Un experto versado en la materia puede seleccionar los segmentos duros y blandos adecuados del polímero. Un experto en la técnica apreciará que aunque se describen ciertos tipos de polímeros en el presente documento, los segmentos duros y blandos pueden derivarse de monómeros, polímeros, porciones de polímeros, etc. En otras palabras, los polímeros enumerados pueden cambiarse o modificarse durante la polimerización, pero los polímeros o porciones de dichos polímeros en forma polimerizada constituyen los segmentos duros y blandos del polímero final.

60 Entre los ejemplos de segmentos blandos adecuados se incluyen, pero no se limitan a los mismos, los derivados de (poli)éteres, policarbonatos, (poli)siliconas, o similares. Por ejemplo, los segmentos blandos pueden derivarse de polímeros de óxido de alquileño seleccionados del grupo que consiste en poli(óxido de tetrametileno) (PTMO),

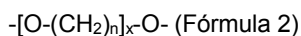
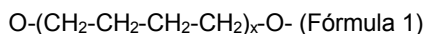
polietilenglicol (PEG), poli(óxido de propileno) (PPO), poli(óxido de hexametileno) y combinaciones de los mismos. El segmento blando también puede derivarse de segmentos blandos de policarbonato (obtenibles en Lubrizol) o segmentos blandos de silicona (obtenibles en Aortech).

5 Entre los ejemplos de segmentos duros adecuados se incluyen, pero no se limitan a los mismos, los derivados de poliuretanos o poliamidas. Por ejemplo, los segmentos duros pueden derivarse de isocianatos y amidas, tales como nilones, derivados de nylon (tales como nylon 6, nylon 11, nylon 12, etc.), bloques de amida terminados en ácido carboxílico, y similares.

10 El polímero puede formarse por cualquier medio o técnica adecuados conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, el polímero puede estar formado a partir de monómeros, precursores de polímeros, prepolímeros, polímeros, etc. Los precursores de polímeros pueden incluir sustancias monoméricas, así como oligoméricas, capaces de reaccionar o curarse para formar polímeros. Los polímeros se pueden sintetizar usando cualquier componente adecuado.

15 En una realización de la presente invención, el polímero comprende poliuretanos (por ejemplo, que comprende un enlace uretano, -RNHCOOR'). Los poliuretanos pueden incluir poliuretanos a base de poliéter, poliuretanos a base de policarbonato, poliuretanos a base de poliamida, poliuretanos a base de polisilicona, o similares, como se ha tratado con detalle anteriormente.

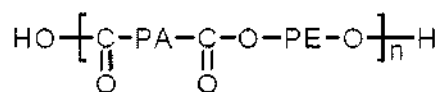
20 Los poliuretanos pueden contener tanto segmentos blandos como segmentos duros. Los segmentos blandos pueden derivarse de polioles, incluyendo polioles de poliéter, polioles a base de policarbonato, y similares. Por ejemplo, los segmentos blandos pueden derivarse de polioles de poliéter, tales como polialquilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polibutilenglicoles), polioles de poli(óxido de etileno) (por ejemplo, dioles y trioles de polioxietileno), dioles y trioles de polioxipropileno, y similares. Los segmentos blandos pueden derivarse de polioles, tales como 1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,12-dodecanodiol y similares. En la figura 11 se proporciona una velocidad de elución para una composición que comprende un poliuretano de segmento blando de policarbonato. El segmento blando derivado de los polioles puede estar representado por las siguientes fórmulas o mezclas de los mismos, por ejemplo:



30 Los segmentos duros pueden derivarse de isocianatos, Tales como isocianatos alifáticos y cicloalifáticos, tales como diisocianato de 1,6-hexametileno (HDI), 1-isocianato-3-isocianatometil-3,5,5-trimetilciclohexano (diisocianato de isoforona, IPDI) y 4,4'- diisocianato dicitclohexilmetano (H12MDI).

35 En otra realización de la presente invención, el polímero puede comprender un poliuretano a base de poliéter. Por ejemplo, el polímero puede ser un poliuretano alifático a base de poliéter que comprende poli(óxido de tetrametileno) como el segmento blando y 4,4'-diisocianato dicitclohexilmetano (H12MDI) polimerizado y 1,4-butanodiol como el segmento duro. Un polímero adecuado incluye TECOFLEX®, un copolímero de bloque alifático con un segmento duro que consiste en 4,4'-diisocianato dicitclohexilmetano (H12MDI) polimerizado y 1,4-butanodiol, y un segmento blando que consiste en macrodiol poli (óxido de tetrametileno).

40 En otra realización de la presente invención, el polímero comprende poliéter-amidas (por ejemplo, poli(éter-amidas de bloque), por ejemplo, PEBA, PEB, TPE-A, y comercialmente conocido como PEBAX® poliéter-amidas). El segmento duro puede comprender los bloques de poliamida (por ejemplo, bloques de amida terminados en ácido carboxílico, tales como bloques dicarboxílicos) y los segmentos blandos pueden comprender los bloques de poliéter (por ejemplo, un diol, tal como polioxialquilenglicoles). La fórmula estructural general de estos copolímeros de bloques se puede representar como sigue:



(Fórmula 4)

45 en la que PA representa el segmento duro y PE representa el segmento blando. El bloque de poliamida puede incluir diversas amidas, que incluyen nilones (tales como nylon 6, nylon 11, nylon 12, etc.). El bloque de poliéter también puede incluir diversos poliéteres, tales como poli(óxido de tetrametileno)(PTMO), polietilenglicol (PEG), poli(óxido de propileno) (PPO), poli(óxido de hexametileno), óxido de polietileno (PEO) y similares. La relación entre los bloques de poliéter y poliamida puede variar de 80:20 a 20:80 (PE:PA). A medida que aumenta la cantidad de poliéter, puede dar lugar a un material más flexible y más blando.

50

En una realización, el polímero elastomérico se selecciona del grupo que consiste en poliuretanos TECOFLEX®, poliuretanos CARBOTHANE®, poliéter-amidas PEBAX® y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el polímero elastomérico puede incluir poliuretano TECOFLEX® EG-93A, poliuretano TECOFLEX® EG-80A, poliuretano TECOFLEX® EG-85A, poliéter-amida PEBAX® 2533, poliéter-amida PEBAX® 3533, poliuretano CARBOTHANE® PC-3585A y combinaciones de los mismos.

El contenido relativo de los segmentos blandos y duros proporcionan una velocidad de elución dentro de un intervalo objetivo de la velocidad de elución diaria promedio para el principio farmacéutico activo. El contenido relativo de los segmentos blandos y duros se refiere a la cantidad o contenido de segmentos blandos a segmentos duros en el polímero. El contenido relativo también puede definirse como una relación de segmentos blandos y segmentos duros (por ejemplo, al menos aproximadamente 2:1 o al menos aproximadamente 4:1 de segmentos blandos a duros). Por ejemplo, el contenido blando puede ser un 50 % o más, un 60 % o más, un 70 % o más o un 80 % o más con respecto al contenido duro. En una realización, el contenido relativo es aproximadamente 70 % de segmentos blandos y aproximadamente 30 % de segmentos duros o al menos aproximadamente 2,3:1 de blandos: duros (por ejemplo, poliéter-amida PEBAX® 2533). En otra realización, el contenido relativo es de aproximadamente 80 % de segmentos blandos y de aproximadamente 20 % de segmentos duros o al menos aproximadamente 4:1 de blandos:duros (por ejemplo, poliéter-amida PEBAX® 3533).

La relación entre segmentos blandos y duros puede variar dependiendo de la velocidad de elución deseada. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría concreta, se cree que los segmentos blandos pueden contribuir a la sorción del API en el excipiente y/o el segmento duro puede contribuir a la velocidad de difusión (por ejemplo, la rapidez con la que se difunde el principio activo a través del excipiente). La velocidad de difusión a través del excipiente probablemente no importa mucho, sin embargo, una vez que el implante alcanza el equilibrio (por ejemplo, una velocidad de elución constante o casi constante). Por lo tanto, puede ser deseable tener una proporción más alta de segmentos blandos en relación con los segmentos duros (por ejemplo, al menos aproximadamente 2:1, al menos aproximadamente 3:1 o al menos aproximadamente 4:1). El contenido relativo de los segmentos blandos y duros también se puede considerar directamente proporcional sobre los pesos moleculares de los segmentos blandos y duros. En otras palabras, para una proporción dada, un polímero de mayor peso molecular para el segmento blando da como resultado un mayor contenido relativo de segmentos blandos con respecto a los segmentos duros.

Los pesos moleculares de cada uno de los segmentos blandos y duros pueden seleccionarse dependiendo de los segmentos blandos y duros específicos seleccionados. En particular, el tamaño (por ejemplo, el peso molecular) del segmento blando puede afectar a la velocidad de elución. Por ejemplo, los pesos moleculares del bloque blando (por ejemplo, poliéter) pueden oscilar entre aproximadamente 1000-12.000 dalton (los dalton pueden usarse indistintamente con g/mol para el peso molecular). Para el caso de PTMO como segmento blando, los pesos moleculares pueden oscilar entre aproximadamente 1000 y 3000 dalton. En algunos casos, se puede preferir un peso molecular más alto (por ejemplo, aproximadamente 2000 - 2900 dalton) con el fin de elevar la elución, en comparación con menos de aproximadamente 1000 dalton. Para el caso de PPO como segmento blando, el peso molecular puede oscilar entre aproximadamente 2000 y 12.000 dalton y, de nuevo, se puede preferir un peso molecular más alto para elevar las velocidades de elución. Para el caso de las amidas de bloque-poliéter, el peso molecular del bloque de poliéter puede variar de aproximadamente 400 a aproximadamente 3000 dalton y el del bloque de poliamida puede variar de aproximadamente 500 a aproximadamente 5000 dalton. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría concreta, se cree que aumentando el peso molecular de segmentos blandos en el polímero se reduce el contenido de segmentos duros proporcionando una mejor disolución y difusión del API a través del excipiente.

La dureza Shore D o la dureza Shore de los segmentos poliméricos también pueden tener un impacto sobre las velocidades de elución. En algunos casos, la dureza Shore puede ser inversamente proporcional a la velocidad de elución (por ejemplo, una dureza Shore más alta da lugar a una velocidad de elución más baja). Por ejemplo, en el caso de las amidas de bloque-poliéter, una dureza Shore de 35 proporciona una velocidad de elución más baja en comparación con una dureza Shore de 25. Esto se representa, por ejemplo, en la figura 12, que muestra las velocidades de elución para una composición de anastrozol que comprende poliéter-amida PEBAX® 2533 (una dureza Shore de 25) y poliéter-amida PEBAX® 3533 (una dureza Shore de 35).

En una realización de la presente invención, el excipiente es sustancialmente o completamente no poroso, en que el polímero tiene porosidad o porcentaje de huecos menor que aproximadamente 10 %, aproximadamente 5 % o aproximadamente 1 %, por ejemplo. En particular, el excipiente es sustancialmente no poroso en el sentido de que no hay poros físicos o macroporos que permitan la salida del API de la composición de administración de fármaco. En otra realización, el excipiente es prácticamente insoluble en agua, lo que equivale a un gramo en > 10.000 ml de agua. En otra realización de la presente invención, la composición de administración de fármaco no requiere erosión o degradación del excipiente *in vivo* con el fin de administrar el API en una cantidad terapéuticamente eficaz. Como alternativa, el excipiente no es sustancialmente erosionable y/o no es sustancialmente degradable *in vivo* durante vida prevista de la composición implantable (por ejemplo, el API no se libera debido a la erosión o degradación del material *in vivo*).

El excipiente de control de la velocidad puede comprender un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que comprende segmentos blandos y duros seleccionados según el contenido relativo de los segmentos blandos y duros

del polímero para obtener una velocidad de elución dentro de un intervalo objetivo de la velocidad de elución diaria promedio para el principio farmacéutico activo. Una cantidad terapéuticamente eficaz del API se administra al sujeto a una velocidad de orden pseudocero dentro de un intervalo objetivo entre un valor máximo y mínimo de una velocidad de elución diaria promedio deseada para el principio farmacéutico activo. El orden pseudocero se refiere a un orden cero, orden casi cero, orden sustancialmente cero o a una administración controlada o sostenida del API. La composición puede administrar inicialmente una cantidad del API que produzca el efecto terapéutico deseado y administrar de forma gradual y continua otras cantidades del API para mantener el nivel del efecto terapéutico a lo largo de la duración prevista tratamiento (por ejemplo, aproximadamente un año).

Como se ha indicado anteriormente, el excipiente define la forma del depósito, que puede tener cualquier tamaño y forma adecuados. En una realización de ejemplo, el excipiente tiene forma sustancialmente cilíndrica. Una realización de un excipiente de forma cilíndrica se representa, por ejemplo, en la figura 2. El depósito puede tener cualquier tamaño adecuado dependiendo del principio activo y de la localización de la administración, por ejemplo, una relación de aproximadamente 1:1,5 a 1:5 de entre el diámetro y la longitud.

El grosor de la pared del excipiente también puede seleccionarse para proporcionar la velocidad de elución deseada. El grosor de la pared puede ser inversamente proporcional a la velocidad de elución. Por lo tanto, un grosor mayor de la pared puede dar lugar a una menor velocidad de elución. El excipiente puede formar una pared que tiene un grosor promedio de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mm, o de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,3 mm (por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mm, aproximadamente 0,2 mm, o aproximadamente 0,3 mm). La figura 21 muestra un ejemplo de velocidades de elución de anastrozol desde implantes que tienen grosores de la pared variables (es decir, 0,15 mm, 0,2 mm y 0,25 mm, respectivamente).

Los polímeros se pueden procesar usando cualquier técnica adecuada, tal como extrusión, moldeo por inyección, moldeo por compresión, fundición por centrifugación. En una realización, un procedimiento de fabricar una composición de administración de fármacos implantable incluye: (a) seleccionar un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que comprende segmentos blandos y duros según el contenido relativo y los pesos moleculares de los segmentos blandos y duros del polímero para proporcionar una velocidad de elución dentro de un intervalo objetivo de la velocidad de elución diaria promedio para el principio farmacéutico activo; (b) formar un tubo hueco a partir del polímero elastomérico (véase, por ejemplo, la figura 2); (c) seleccionar y formular el principio farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un potenciador de la sorción con el fin de producir una velocidad de elución a una cantidad terapéuticamente eficaz del principio farmacéutico activo en orden pseudocero durante un período de tiempo de al menos un mes, en el que La cantidad de potenciador de la sorción es directamente proporcional a la velocidad de elución diaria promedio; (d) cargar la al menos una forma de dosificación sólida separada que comprende el principio farmacéutico activo y el al menos un potenciador de la sorción en el tubo; Y (e) sellar ambos extremos del tubo para formar una composición de administración de fármacos basada en depósito cilíndrico sellado. El tubo puede sellarse por cualquier medio o técnica adecuados conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, los extremos pueden estar taponados, llenados con polímeros adicionales, termosellados o similares. Los tubos deben estar sellados permanentemente de tal manera que las formas de dosificación sólidas separadas no puedan salirse. Asimismo, los extremos deben estar adecuadamente sellados de manera que no haya agujeros o aberturas que permitan la salida del principio activo una vez implantado.

#### principios farmacéuticos activos

Los principios farmacéuticos activos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen principios farmacéuticos activos en formas de dosificación orales en las que el cumplimiento supone un problema, se necesita un tratamiento a largo plazo y/o una dosis constante (por ejemplo, de orden cero), por ejemplo, para minimizar los efectos secundarios. En otras palabras, se pueden seleccionar principios activos para el tratamiento de enfermedades y afecciones que son duraderas (por ejemplo, que requieren tratamiento durante muchas semanas, meses o incluso años). Las enfermedades y afecciones pueden incluir, pero no se limitan a los mismos, el tratamiento de trastornos relacionados con estrógenos (por ejemplo, cáncer de mama, baja estatura en niños o adolescentes, trastornos psicóticos (por ejemplo, esquizofrenia, trastorno bipolar), hiperplasia prostática benigna, vejiga hiperactiva, enfermedad de Parkinson, relajante muscular, abandono del hábito de fumar, enfermedad de Alzheimer, anemia falciforme, hipertensión arterial pulmonar, enfermedades autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, Lupus), y similares.

Los principios activos adecuados se pueden seleccionar basándose en las formas de dosificación orales tradicionales, que requieren dosificación continuada durante un largo período de tiempo, especialmente cuando el paciente puede no cumplir con la toma de los medicamentos. Por ejemplo, el principio farmacéutico activo se puede seleccionar del grupo que consiste en anastrozol, exemestano, dutasterida, oxibutinina, letrozol, selegilina, tolterodina, tizanidina, vareniclina, rivastigmina, rasagilina, asenapina, paliperidona, aripiprazol, rotigotina, ácido fólico, vardenafilo, fingolimod, laquinimod, risperidona, nicergolina, guanfacina y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos (por ejemplo, HCl, tartrato, mesilato, maleato, palmitato y similares). El principio farmacéutico activo se puede seleccionar, de forma alternativa, del grupo que consiste en anastrozol, exemestano, dutasterida, oxibutinina, letrozol, selegilina, tolterodina, vareniclina, rivastigmina, asenapina, paliperidona, aripiprazol, rotigotina, ácido fólico, vardenafilo, fingolimod, laquinimod, risperidona, nicergolina, guanfacina y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos (por ejemplo, HCl, tartrato, mesilato, maleato, palmitato y similares). Por ejemplo, las sales

farmacéuticamente aceptables pueden incluir, pero no se limitan a las mismas, oxibutinina HCl, selegilina HCl, tartrato de tolterodina, tartrato de rivastigmina y maleato de asenapina. En una realización de la presente invención, el API seleccionado es hidrófobo.

5 De acuerdo con una realización de la presente invención, el principio farmacéutico activo es la base libre de fingolimod. Como se describe en los ejemplos que figuran a continuación, se ha demostrado que la base libre de fingolimod tiene mayores velocidades de elución *in vitro*, en comparación con fingolimod HCl. De acuerdo con una realización, la al menos una forma de dosificación sólida separada comprende 75-97 % en peso (por ejemplo, aproximadamente 88 %) en peso de la base libre de fingolimod basada en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; 1-25 % en peso (por ejemplo, aproximadamente 10 %) en peso de al menos un potenciador de la sorción basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; y 0-5 % en peso (por ejemplo, aproximadamente 2 %) de lubricante basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada.

15 De acuerdo con otra realización de la presente invención, el principio farmacéutico activo es la base libre de vareniclina. Como se describe en los ejemplos que figuran a continuación, se ha demostrado que la base libre de vareniclina tiene velocidades de elución *in vitro* más altas y estables, en comparación con el tartrato de vareniclina. De acuerdo con una realización, la al menos una forma de dosificación sólida separada comprende 75-97 % en peso (por ejemplo, aproximadamente 88 %) en peso de la base libre de vareniclina basada en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; 1-25 % en peso (por ejemplo, aproximadamente 10 %) en peso de al menos un potenciador de la sorción basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; y 0-5 % en peso (por ejemplo, aproximadamente 2 %) de lubricante basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada.

25 De acuerdo con otra realización de la presente invención, el principio farmacéutico activo se selecciona del grupo que consiste en oxibutinina HCl y la base libre de oxibutinina. Como se describe en los ejemplos que figuran a continuación, tanto la oxibutinina HCl como la base libre de oxibutinina mostraron velocidades de elución adecuadas *in vitro*. También se observó que la oxibutinina HCl y la base libre de oxibutinina demostraron velocidades de elución adecuadas *in vitro* dependiendo del tipo de polímero utilizado. Por ejemplo, la oxibutinina HCl tenía velocidades de administración adecuadas de los implantes TECOFLEX® EG-80A y TECOFLEX® EG-85A, mientras que la base libre de oxibutinina tenía velocidades de administración adecuadas de los implantes de TECOFLEX® EG-93A, TECOPHILIC® HP-60D-05 y TECOPHILIC® HP-60D-10. De acuerdo con una realización, la al menos una forma de dosificación sólida separada comprende 75-97 % en peso (por ejemplo, aproximadamente 88 %) en peso de la base libre de oxibutinina basada en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; 1-25 % en peso (por ejemplo, aproximadamente 10 %) en peso de al menos un potenciador de la sorción basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; y 0-5 % en peso (por ejemplo, aproximadamente 2 %) de lubricante basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada.

35 Para el tratamiento de trastornos relacionados con estrógenos, el principio activo puede incluir inhibidores de la aromatasas, tales como anastrozol, letrozol, exemestano, etc. Para el tratamiento de trastornos psicóticos, incluyendo esquizofrenia, el principio activo puede incluir risperidona, asenapina (por ejemplo, maleato de asenapina), paliperidona, etc. Para el tratamiento del trastorno bipolar, el principio activo puede incluir risperidona, aripiprazol, etc. Para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, el principio activo puede incluir dutasterida, etc. Para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, el principio activo puede incluir oxibutinina HCl, base de oxibutinina, tolterodina (por ejemplo, tartrato de tolterodina), etc. Para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, el principio activo puede incluir inhibidores de la monoamina oxidasa B, tales como selegilina (por ejemplo, selegilina HCl) o rotigotina, etc. Para proporcionar un relajante muscular, el principio activo puede incluir tizanidina, etc. Para dejar de fumar, el principio activo puede incluir vareniclina, etc. Para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, el principio activo puede incluir rivastigmina (por ejemplo, tartrato de rivastigmina), Etc. Para el tratamiento de la anemia falciforme, el principio activo puede incluir ácido fólico, etc. Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, el principio activo puede incluir vardenafilo, etc. Para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn o lupus, el principio activo puede incluir fingolimod, laquinimod, etc.

#### Potenciador(es) de la sorción y la forma de dosificación separada

50 En otro aspecto de la presente invención, la al menos una forma de dosificación sólida separada, dentro del depósito, puede también comprender al menos un potenciador de la sorción en una cantidad eficaz para modular la velocidad de elución diaria promedio del principio farmacéutico activo, para proporcionar la administración del principio farmacéutico activo a un orden pseudocero dentro del intervalo objetivo a la cantidad terapéuticamente eficaz durante un período de tiempo de al menos un mes. Tal como se usa en el presente documento, los términos "modular" o "modulación" pueden usarse para describir un cambio en la actividad de la composición de administración de fármaco. Esto puede equivaler a un cambio en la velocidad de elución (por ejemplo, un aumento o una disminución en una velocidad o intervalo de elución dado).

60 Los potenciadores de la sorción pueden incluir compuestos que mejoran la administración del API de la composición de administración de fármaco. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría concreta, los potenciadores de la sorción pueden mejorar la administración del API desde la composición de administración de fármaco extrayendo agua u

otros fluidos en el depósito del sujeto, disgregando o fragmentando la o las formas de dosificación sólida separadas y/o permitiendo que el API entre en contacto o permanezca en contacto con las paredes internas del excipiente. Tal mecanismo puede representarse, por ejemplo, en la figura 1.

5 La cantidad de potenciador de la sorción no está particularmente limitada, pero, cuando está presente, es, preferentemente, del orden de aproximadamente 1-25 % en peso de la forma de dosificación sólida, más preferentemente de aproximadamente 5-20 % en peso de la forma de dosificación sólida y, más preferentemente, aproximadamente 10 % en peso. La cantidad de potenciador de la sorción puede ser directamente proporcional a la velocidad de elución. En otras palabras, un porcentaje en peso mayor del potenciador de la sorción en la composición de puede dar lugar a una velocidad de elución promedio más alta que un porcentaje en peso menor. 10 Por lo tanto, puede ser preferible incluir un mayor porcentaje en peso del potenciador de la sorción, para dar una velocidad de elución más alta (por ejemplo, aproximadamente 8 - 25 % en peso o aproximadamente 10 - 20 % en peso). La figura 13 representa las velocidades de elución para una composición de anastrozol que comprende 0 % de potenciador de la sorción y 10 % del potenciador de la sorción (por ejemplo, croscarmelosa), respectivamente. Tal como se muestra en la Figura 13, la composición de anastrozol que comprende un 10 % de potenciador de la 15 sorción proporcionó una velocidad de elución de orden pseudocero durante más de 80 días.

Un experto versado en la materia puede seleccionar cualquier potenciador o potenciadores de la sorción adecuados. El o los potenciadores de sorción particularmente adecuados pueden incluir, por ejemplo, polímeros cargados negativamente, tales como croscarmelosa sódica, almidón de carboximetil sodio, glicolato sódico de almidón, derivados de ácido acrílico sódico (por ejemplo, poliacrilato de sodio), ácido poliacrílico reticulado (por ejemplo, CARBOPOL®), sulfato de condroitina, ácido poli-D-glutámico, ácido poli-aspártico, carboximetil celulosa de sodio, 20 polímeros neutros, tales como polietilenglicol, óxido de polietileno, polivinilpirrolidona y combinaciones de los mismos. En una realización de ejemplo, el potenciador de la sorción es croscarmelosa sódica. La cantidad de potenciador de la sorción no está particularmente limitada, pero, cuando está presente, es, preferentemente, del orden de aproximadamente 1-25 % en peso de la forma de dosificación sólida, de aproximadamente 2-20 % en peso de la forma de dosificación sólida, de aproximadamente 2-12 % en peso de la forma de dosificación sólida, de 25 aproximadamente 5-10 % en peso de la forma de dosificación sólida (por ejemplo, de aproximadamente 5 % o de aproximadamente 10 % en peso de la forma de dosificación sólida). La selección del potenciador de la sorción específico puede tener un impacto en la velocidad de elución. La figura 14 representa las velocidades de elución para una composición de anastrozol que comprende un potenciador de la sorción al 10 % de tres tipos diferentes: 30 almidón de carboximetil sódico (EXPLATAB® obtenible en JRS PHARMA GmbH & Co.KG con oficinas en Rosenberg, Alemania), glicolato de almidón sódico (VIVASTAR® P también obtenible en JRS PHARMA GmbH & Co.KG), y polivinilpirrolidona (POLYPLASDONE® ULTRA 10 disponible en Ashland Inc. con oficinas en Wayne, New Jersey), respectivamente. Tal como se muestra en la figura 14, las composiciones de anastrozol que comprenden un 10 % de almidón de carboximetil sódico o glicolato de almidón sódico proporcionaron una velocidad de elución de 35 orden pseudocero durante más de 80 días.

En una realización de la presente invención, La al menos una forma de dosificación sólida separada comprende: 75-97 % en peso del API basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; 1-25 % en peso de al menos un potenciador de la sorción basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; y 0-5 % en peso de lubricante basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada. Por ejemplo, 85-95 % en peso (por ejemplo, Aproximadamente 88 % en peso) del API basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; 5-20 % en peso (por ejemplo, 40 aproximadamente 10 % en peso) de al menos un potenciador de la sorción (por ejemplo, croscarmelosa sódica) basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; y 0-5 % en peso (por ejemplo, 2%) de lubricante (por ejemplo, ácido esteárico) basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada. En otro ejemplo, la al menos una forma de dosificación sólida separada comprende 89,25 % de API, aproximadamente 10 % de al menos un potenciador de la sorción (por ejemplo, croscarmelosa sódica) y aproximadamente 0,75 % de lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio). Preferentemente, cada componente de la composición de administración de fármaco se proporciona en una cantidad eficaz para el tratamiento de la enfermedad o afección que se está tratando.

50 La cantidad terapéuticamente eficaz del API puede administrarse al sujeto en un intervalo objetivo de la velocidad de elución diaria promedio para el API. La velocidad de elución objetivo (mg/día) se basa en la velocidad de la dosis oral multiplicada por la biodisponibilidad oral fraccionada. La velocidad de elución puede ser una velocidad promedio, por ejemplo, basada en el promedio medio para un periodo de tiempo dado, tal como un día (es decir, la velocidad de elución diaria promedio). La velocidad de elución diaria promedio del principio farmacéutico activo puede variar en 55 proporción directa con la cantidad de potenciador de la sorción en la composición de administración de fármaco (por ejemplo, más potenciador de la sorción puede proporcionar una velocidad de elución diaria promedio más alta).

Como se ha tratado en lo que antecede, el valor o valores mínimos para una velocidad de elución diaria promedio puede correlacionarse con el valor mínimo para una versión de dosificación oral del API (por ejemplo, basado en las concentraciones en sangre/plasma para formulaciones orales). De forma similar, el o los valores máximos pueden correlacionarse con un valor máximo para una versión de dosificación oral del API (por ejemplo, la concentración máxima en sangre/plasma cuando se administra por primera vez una dosis oral o una cantidad farmacéuticamente tóxica). En otras palabras, el intervalo objetivo está entre las velocidades de elución máxima y mínima,

respectivamente, que se pueden determinar basándose en las concentraciones en sangre/plasma para formas de dosificación oral equivalentes que contienen el mismo principio activo. La tabla 5 proporciona ejemplos de API adecuados, incluidos la velocidad de elución objetivo calculada y los valores objetivo máximos y mínimos.

Tabla 5

API	Dosis oral	Biodisponibilidad	Velocidad de elución objetivo	Velocidad de elución mínima	Velocidad de elución máxima
Anastrozol	1 mg/día	80-85 %	800 µg/día	100 µg/día	1.500 µg/día
Risperidona	2, 4, 6, y 8 mg/día	~ 70 %	1400 -5600 µg/día	1000 µg/día	6000 µg/día
Dutasterida	0,5 mg/día	~ 60%	300 µg/día	100 µg/día	1.000 µg/día
Oxibutinina HCl	5, 10, 15, 20 mg/día	~ 6 %	300, 600 y 900 µg/día	100 µg/día	1.500 µg/día
base de oxibutinina	5, 10, 15, 20 mg/día	~ 6 %	300, 600 y 900 µg/día	100 µg/día	1.500 µg/día
Letrozol	2,5 mg/día	99 %	2.000 - 2.500 µg/día	100 µg/día	10.000 µg/día
Selegilina HCl	Bucal 1,25 mg/día	90 %	1.100 - 1.400 µg/día	100 µg/día	3.000 µg/día
Tartrato de tolterodina	1 y 2 mg/día	~ 75 %	750 y 1.500 µg/día	100 µg/día	5.000 µg/día
Tartrato de rivastigmina	2x al día 1,5 - 6 mg/día	35 %	1.000 - 4.200 µg/día	100 µg/día	10.000 µg/día
Maleato de asenapina	Sublingual 5 y 10 mg, 2x al día	35 %	1.750 - 3.500 µg/día	100 µg/día	10.000 µg/día
Paliperidona	1,5; 3; 6 y 9 mg/día	28 %	425; 850; 1.700 y 2.550 µg/día	100 µg/día	10.000 µg/día
Aripiprazol	2, 5, 10, 15, 20 y 30 mg/día	85 %	1.700 -12.750 µg/día	1000 µg/día	15.000 µg/día
Rotigotina	2, 4 y 6 mg transdérmica	Transdérmica 35 %	700; 1.400 y 2.100 µg/día	100 µg/día	5.000 µg/día
Ácido fólico	1 mg/día	60 %	600 µg/día	100 µg/día	1.500 µg/día
Vardenafilo HCl	5 mg 2x día	15%	1.500 µg/día	100 µg/día	5.000 µg/día
Fingolimod HCl	0,5 mg/día	93 %	450 µg/día	100 µg/día	2.000 µg/día

5

El número y la forma de la forma o formas de dosificación separadas se pueden optimizar para proporcionar las velocidades de elución deseadas. Por ejemplo, las formas de dosificación sólidas separadas pueden tener una forma adecuada para no llenar toda la cavidad del depósito. En una realización, la al menos una forma de dosificación separada tiene una forma sustancialmente esférica en que las formas de dosificación sólidas son esféricas o casi esféricas. Por ejemplo, la forma de la forma de dosificación no puede desviarse de una esfera perfecta en más de aproximadamente un 10 %. El número de formas de dosificación separadas puede seleccionarse de modo que proporcione una velocidad de elución dada. Las formas de dosificación sólidas separadas pueden comprender más de un gránulo (por ejemplo, 2-9 gránulos). El número de formas de dosificación sólidas separadas puede ser directamente proporcional a la velocidad de elución o está relacionado con la misma. En otras palabras, un número

10



mayor de formas de dosificación puede dar como resultado una velocidad de elución promedio más alta que un número más pequeño de formas de dosificación. Por lo tanto, puede ser preferible incluir más formas de dosificación sólidas separadas para dar una velocidad de elución más alta (por ejemplo, 7-9 gránulos). Véase, por ejemplo, La figura 10 que muestra las velocidades de elución ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) para anastrozol con depósitos que contienen 7 o 9 gránulos, donde una composición que contiene 9 gránulos produjo un perfil de elución más alto que una composición que contiene 7.

#### Administración subcutánea de risperidona *in vivo*

Los procedimientos para dosificar eficazmente los fármacos antipsicóticos implican una gran variabilidad e impredecibilidad en la respuesta individual. Hay muchos efectos secundarios adversos asociados con los fármacos antipsicóticos, tales como los síntomas extrapiramidales, de modo que las estrategias de dosificación a menudo se basan en la prevención de estos efectos. Esto a menudo conduce a extensos períodos de ensayo y error, así como el sufrimiento del paciente, mientras que los médicos buscan estrategias óptimas de dosificación, particularmente para las formas de dosificación oral. Además, los mecanismos de acción de los fármacos antipsicóticos no se entienden del todo.

Los solicitantes han descubierto que cuando una composición de administración de fármaco que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se implanta en un sujeto de acuerdo con realizaciones de la presente invención, el perfil de concentración plasmática del resto activo resultante en el sujeto es significativamente diferente del perfil de la concentración plasmática del resto activo alcanzado por una dosis oral de risperidona en el mismo sujeto o en uno o más sujetos diferentes. Por ejemplo, el perfil de concentración plasmática de resto activo conseguido con una composición de administración de fármaco implantable de acuerdo con realizaciones de la presente invención puede compararse con el perfil de la concentración plasmática alcanzado con una o más dosis orales de risperidona como se mide en el mismo sujeto, en un sujeto diferente, o como se mide en dos o más sujetos diferentes. Para perfiles de concentración plasmática obtenidos con una o más dosis orales de risperidona, según se miden en dos o más sujetos diferentes, el perfil de la concentración plasmática puede representarse, por ejemplo, como un promedio de una o más mediciones. A pesar de la diferencia en los perfiles de la concentración plasmática, las composiciones implantables de risperidona de la presente invención permanecen terapéuticamente eficaces en el tratamiento de uno o más síntomas de un trastorno psicótico.

Tal como se usa en el presente documento, una "concentración plasmática de resto activo" de risperidona se refiere a las concentraciones plasmáticas sumadas de risperidona y su metabolito activo 9-OH-risperidona. Una concentración plasmática "pico" se refiere a la concentración plasmática más alta observada durante un periodo de tiempo especificado. Una concentración plasmática "valle" se refiere a la concentración plasmática más baja observada durante un periodo de tiempo especificado.

Como se ha descrito, por ejemplo, en el Ejemplo 33 a continuación, se ha observado que las composiciones implantables de la presente invención son eficaces para proporcionar una diferencia mucho menor entre las concentraciones plasmáticas pico y valle del resto activo de risperidona un periodo prolongado (por ejemplo, durante al menos 30 días, de al menos 60 días o al menos 90 días, al menos seis meses o al menos un año) cuando se compara con la diferencia entre las concentraciones plasmáticas pico y valle del resto activo proporcionadas por una dosis oral diaria (por ejemplo, 4 mg) de risperidona durante un día. También se ha descubierto que las composiciones implantables de la presente invención pueden proporcionar una concentración plasmática pico del resto activo durante un período de tiempo prolongado que es sustancialmente equivalente, o no significativamente mayor que, la concentración plasmática valle del resto activo obtenida por la dosis oral durante un día.

A diferencia del pico significativo en una concentración plasmática del resto activo proporcionada por una forma de dosificación oral en horas desde la administración (véase, *por ejemplo*, la figura 38, que muestra que no se observó una concentración plasmática pico del resto activo de aproximadamente 50 ng/ml en aproximadamente 3 horas después de la administración), las composiciones implantables de la presente invención proporcionan concentraciones plasmáticas del resto activo que generalmente permanecen estables a lo largo del tiempo sin un pico significativo después de la administración del implante (véase, *por ejemplo*, la figura 39, que muestra que no se observó una concentración plasmática pico del resto activo de solo aproximadamente 20 ng/ml hasta aproximadamente 4 semanas después de la administración). Aunque las composiciones implantables de risperidona de la presente invención no proporcionan una concentración plasmática pico del resto activo inmediatamente después de la administración (por ejemplo, en 3 horas, en 6 horas, en 12 horas, en 18 horas o en 24 horas), y las concentraciones plasmáticas pico del resto activo son menores en comparación con las proporcionadas por las formas de dosificación oral, las composiciones de la presente invención permanecen terapéuticamente eficaces en el tiempo.

De acuerdo con una realización de la presente invención, una composición de administración de fármacos basada en depósito implantable comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que la composición da (es decir, es eficaz para proporcionar) una concentración plasmática del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) cuando se administra por vía subcutánea a un sujeto, en la que la concentración plasmática valle del resto activo no es inferior a aproximadamente 50 % de la

concentración plasmática máxima del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.). De acuerdo con realizaciones concretas, la concentración plasmática valle del resto activo puede ser no inferior a aproximadamente el 60% o no inferior a aproximadamente el 70 % de la concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes. Por ejemplo, si una concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes es aproximadamente 20 ng/ml, la concentración del resto activo se mantiene entre aproximadamente 10 ng/ml (aproximadamente 50 % de 20 ng/ml) a aproximadamente 20 ng/ml durante el transcurso de al menos un mes (es decir, la concentración valle del resto activo no disminuye por debajo de aproximadamente 10 ng/ml). De acuerdo con otro ejemplo, si una concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes es aproximadamente 30 ng/ml, la concentración del resto activo se mantiene entre aproximadamente 15 ng/ml (aproximadamente 50 % de 30 ng/ml) a aproximadamente 30 ng/ml durante al menos un mes. De acuerdo con otro ejemplo, si una concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes es aproximadamente 40 ng/ml, la concentración del resto activo se mantiene entre aproximadamente 20 ng/ml (aproximadamente 50 % de 40 ng/ml) a aproximadamente 40 ng/ml durante al menos un mes.

De acuerdo con realizaciones concretas, la formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma comprende al menos una forma de dosificación sólida separada. La al menos una forma de dosificación sólida separada puede comprender, por ejemplo, 75-97 % en peso de risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; 1-25 % en peso de al menos un potenciador de la sorción basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; y 0-5 % en peso de lubricante basado en el peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada. Por ejemplo, la al menos una forma de dosificación sólida separada puede comprender aproximadamente 88 % en peso de risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, aproximadamente 10 % en peso de croscarmelosa sódica y aproximadamente 2 % en peso de ácido esteárico basado en el peso total de al menos una forma de dosificación sólida separada. De acuerdo con otro ejemplo, la al menos una forma de dosificación sólida separada puede comprender aproximadamente 89,25 % en peso de risperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, aproximadamente 10 % en peso de croscarmelosa sódica y aproximadamente 0,75 % en peso de estearato de magnesio basado en el peso total de al menos una forma de dosificación sólida separada.

Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de uno o más síntomas de un trastorno psicótico, que comprende implantar en un sujeto una composición de administración de fármacos basada en depósito, en el que la composición comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en el que la composición da una concentración plasmática sistémica del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.), en el que la concentración plasmática valle del resto activo no es inferior a aproximadamente 50 % de la concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.). Dicho de otro modo, un procedimiento para la administración subcutánea de una cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona a un sujeto comprende proporcionar al sujeto una concentración plasmática sistémica terapéuticamente eficaz del resto activo de risperidona durante al menos un mes, en el que la concentración plasmática valle del resto activo no es inferior a aproximadamente 50 % de la concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes.

Por ejemplo, tal como se ha tratado anteriormente, la concentración plasmática valle del resto activo puede ser no inferior a aproximadamente el 60 % de la concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes. Como alternativa, la concentración plasmática valle del resto activo puede ser no inferior a aproximadamente el 70 % de la concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes. Dicho de otro modo, la composición da una relación de la concentración plasmática pico-valle del resto activo en un sujeto que no excede de aproximadamente 2:1 durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.). Por ejemplo, la composición puede dar una relación de la concentración plasmática pico-valle del resto activo entre aproximadamente 1,4:1 a aproximadamente 2:1 durante al menos un mes.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, una composición de administración de fármacos basada en depósito implantable comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que la composición da (es decir, es eficaz para proporcionar) una concentración plasmática del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) cuando se administra por vía subcutánea a un sujeto, en la que la concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) no es superior a 1,5 veces la concentración plasmática mínima del resto activo alcanzada con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona. Por ejemplo, si la concentración plasmática valle del resto activo alcanzada por una dosis oral de risperidona una vez al día es de aproximadamente 20 ng/ml, la concentración plasmática pico del resto activo alcanzada por la composición implantable no es superior a aproximadamente  $1,5 \times 20 \text{ ng/ml} = 30 \text{ ng/ml}$  durante al menos un mes. Como otro ejemplo, si la concentración plasmática valle del resto activo alcanzada por una dosis oral de risperidona una vez al día es de aproximadamente 30 ng/ml, la concentración plasmática pico del resto activo alcanzada por la composición implantable no es superior a aproximadamente  $1,5 \times 30 \text{ ng/ml} = 45 \text{ ng/ml}$

durante al menos un mes.

Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de uno o más síntomas de un trastorno psicótico, que comprende implantar en un sujeto una composición de administración de fármacos basada en depósito, en el que la composición comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que la composición da (es decir, es eficaz para proporcionar) una concentración plasmática del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) cuando se administra por vía subcutánea al sujeto, en la que la concentración plasmática máxima del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) no es superior a 1,5 veces la concentración plasmática mínima del resto activo alcanzada con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona. Dicho de otro modo, un procedimiento para la administración subcutánea de una cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona a un sujeto comprende proporcionar al sujeto una concentración plasmática sistémica terapéuticamente eficaz del resto activo de risperidona durante al menos un mes, en la que la concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes no es superior al 50 % de la concentración plasmática valle del resto activo en el sujeto que recibe una dosis oral una vez al día de risperidona.

Por ejemplo, a composición puede alcanzar una concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes que no es más de aproximadamente 1,25 veces, o no más de aproximadamente 1,1 veces la concentración plasmática valle del resto activo alcanzada por una dosis oral de una vez al día de risperidona. Como alternativa, la composición puede alcanzar una concentración plasmática pico del resto activo durante al menos un mes que es equivalente, o sustancialmente equivalente, A la concentración plasmática valle del resto activo alcanzada por una dosis oral de risperidona una vez al día.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, una composición de administración de fármacos basada en depósito implantable comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que la composición da (es decir, es eficaz para proporcionar) una concentración plasmática del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) cuando se administra por vía subcutánea a un sujeto, en la que la concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) no es superior a aproximadamente el 50 % de la concentración plasmática máxima del resto activo alcanzada con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona. Por ejemplo, si la concentración plasmática pico del resto activo alcanzada por una dosis oral de risperidona una vez al día es de aproximadamente 50 ng/ml, la concentración plasmática pico del resto activo alcanzada por la composición implantable durante el al menos un mes no es más que aproximadamente 25 ng/ml. En otra realización, una concentración plasmática máxima del resto activo durante el al menos un mes puede no ser superior a aproximadamente el 40 % de la concentración plasmática máxima del resto activo alcanzada con la dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona. Por ejemplo, si la concentración plasmática pico del resto activo alcanzada por una dosis oral de risperidona una vez al día es de aproximadamente 50 ng/ml, la concentración plasmática pico del resto activo alcanzada por la composición implantable durante el al menos un mes no es más que aproximadamente 20 ng/ml.

De acuerdo con otras realizaciones, la concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) no es superior a aproximadamente el 60% de la concentración plasmática máxima del resto activo alcanzada con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona (por ejemplo, si la concentración plasmática pico del resto activo alcanzada por una dosis oral de risperidona una vez al día es de aproximadamente 50 ng/ml, la concentración plasmática pico del resto activo alcanzada por la composición implantable durante el al menos un mes no es más que aproximadamente 30 ng/ml); o no más que aproximadamente el 70 % de la concentración plasmática pico del resto activo alcanzada con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona (por ejemplo, si la concentración plasmática pico del resto activo alcanzada por una dosis oral de risperidona una vez al día es de aproximadamente 50 ng/ml, la concentración plasmática pico del resto activo alcanzada por la composición implantable durante el al menos un mes no es más que aproximadamente 35 ng/ml). De acuerdo con realizaciones concretas, la concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, está entre aproximadamente 40 % y aproximadamente 70 % (por ejemplo, aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 %) de la concentración plasmática pico del resto activo alcanzada con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona.

Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de uno o más síntomas de un trastorno psicótico, que comprende implantar en un sujeto una composición de administración de fármacos basada en depósito, en el que la composición comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que la composición da (es decir, es eficaz para proporcionar) una concentración plasmática del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.), en la que la concentración plasmática pico del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) no es superior a aproximadamente el 50 % de la concentración

5 plasmática máxima del resto activo alcanzada con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona. Dicho de otro modo, un procedimiento para la administración subcutánea de una cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona a un sujeto comprende proporcionar al sujeto una concentración plasmática sistémica terapéuticamente eficaz del resto activo durante al menos un mes, en el que la concentración plasmática pico del resto activo en el sujeto durante el al menos un mes no es superior a aproximadamente el 50 % de la concentración plasmática pico del resto activo en el sujeto después de recibir una dosis oral una vez al día de risperidona.

10 De acuerdo con otra realización de la presente invención, una composición de administración de fármacos basada en depósito implantable comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que la composición da (es decir, es eficaz para proporcionar) una concentración plasmática del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) cuando se administra por vía subcutánea a un sujeto, en la que la diferencia entre las concentraciones plasmáticas máxima y mínima del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, durante el al menos un mes, al menos dos meses o al menos tres meses) es al menos 2 veces menos que (es decir, no es superior a aproximadamente el 50 % de) la diferencia entre las concentraciones plasmáticas máxima y mínima del resto activo alcanzadas con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona. Por ejemplo, si la diferencia entre las concentraciones plasmáticas pico y valle del resto activo alcanzadas por una dosis oral de risperidona una vez al día es de aproximadamente 30 ng/ml, la diferencia entre las concentraciones plasmáticas pico y valle del resto activo alcanzadas con la composición implantable durante el al menos un mes no es más que aproximadamente 15 ng/ml.

15 Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de uno o más síntomas de un trastorno psicótico, que comprende implantar en un sujeto una composición de administración de fármacos basada en depósito, en el que la composición comprende una formulación que comprende risperidona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que la composición da (es decir, es eficaz para proporcionar) una concentración plasmática del resto activo sistémica terapéuticamente eficaz durante al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, etc.) cuando se administra por vía subcutánea a un sujeto, en el que la diferencia entre las concentraciones plasmáticas máxima y mínima del resto activo durante el al menos un mes (por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año, Etc.) es al menos 2 veces menos que (es decir, no es superior a aproximadamente el 50 % de) la diferencia entre las concentraciones plasmáticas máxima y mínima del resto activo alcanzadas con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona (en el mismo sujeto). Dicho de otro modo, un procedimiento para la administración subcutánea de una cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona a un sujeto comprende proporcionar al sujeto una concentración plasmática sistémica terapéuticamente eficaz del resto activo de risperidona durante al menos un mes, en el que la diferencia en las concentraciones plasmáticas pico-valle del resto activo en el sujeto durante al menos un mes es al menos 2 veces menos (es decir, no es superior a aproximadamente el 50 % de) que la diferencia entre las concentraciones plasmáticas pico-valle del resto activo en el sujeto después de recibir una dosis oral una vez al día de risperidona.

20 Por ejemplo, la diferencia entre las concentraciones plasmáticas pico y valle del resto activo durante al menos un mes puede ser al menos 3 veces menos (es decir, aproximadamente 3,75 veces menos) que la diferencia entre las concentraciones plasmáticas pico y valle del resto activo alcanzadas con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona. Por ejemplo, si la diferencia entre las concentraciones plasmáticas pico y valle del resto activo alcanzadas por una dosis oral de risperidona una vez al día es de aproximadamente 30 ng/ml, la diferencia entre las concentraciones plasmáticas pico y valle del resto activo alcanzadas con la composición implantable durante el al menos un mes no es más que aproximadamente 10 ng/ml (al menos 3 veces menos que aproximadamente 30 ng/ml). Como alternativa, la diferencia entre las concentraciones plasmáticas pico y valle del resto activo durante al menos un mes puede ser al menos 4 veces o al menos 5 veces (es decir, aproximadamente 6 veces) menos que la diferencia entre las concentraciones plasmáticas pico y valle del resto activo alcanzadas con una dosis oral una vez al día (por ejemplo, una dosis de 4 mg) de risperidona.

#### Composiciones de administración de fármaco, sistemas de administración subcutánea y kits

25 Como se ha indicado anteriormente, la composición de administración de fármaco es de larga duración y el API puede administrarse al sujeto a una velocidad de orden pseudocero durante un período prolongado de tiempo (por ejemplo, al menos aproximadamente un mes (aproximadamente un mes o más), al menos aproximadamente tres meses (aproximadamente tres meses o más), al menos aproximadamente seis meses (aproximadamente seis meses o más), al menos aproximadamente un año (aproximadamente un año o más) o cualquier período de tiempo dentro de esos intervalos).

30 De acuerdo con una realización de la presente invención, un sistema de administración subcutánea para administrar un principio farmacéutico activo a un orden pseudocero comprende un implante de depósito elastomérico que comprende un excipiente de control de la velocidad que define un depósito. El excipiente de control de la velocidad comprende un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que tiene un contenido relativo de segmentos duros y de segmentos blandos para proporcionar una velocidad de elución dentro de un intervalo objetivo de la velocidad de elución diaria promedio para el principio farmacéutico activo. El depósito que contiene al menos una forma de

dosificación sólida separada que comprende el principio farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad eficaz de al menos un potenciador de la sorción para modular la velocidad de elución del principio farmacéutico activo para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del principio farmacéutico activo dentro del intervalo objetivo a un orden pseudocero durante un período de tiempo de al menos un mes. La cantidad de potenciador de la sorción puede ser directamente proporcional a la velocidad de elución diaria promedio.

La composición de administración de fármaco puede implantarse en el sujeto en cualquier área adecuada del sujeto usando cualquier medio y técnicas adecuados conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, la composición puede implantarse por vía subcutánea, por ejemplo, en la parte posterior del brazo o la parte superior de la espalda (por ejemplo, la región escapular), depositando directamente en o debajo de la piel, una capa de grasa subcutánea o intramuscularmente.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, un kit para introducir por vía subcutánea una composición de administración de fármacos incluye una composición de administración de fármacos basada en depósito que comprende un excipiente de control de la velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma de dosificación sólida separada y un implantador para insertar la composición de administración de fármacos basada en depósito debajo de la piel y, opcionalmente, instrucciones para la implantación y explantación de la composición de administración de fármaco. El excipiente de control de la velocidad comprende un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que comprende segmentos blandos y duros y el contenido relativo de los segmentos blandos y duros del polímero se seleccionan para obtener una velocidad de elución dentro de un intervalo objetivo de la velocidad de elución diaria promedio para el principio farmacéutico activo. La al menos una forma de dosificación sólida separada comprende un principio farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un potenciador de la sorción en una cantidad eficaz para modular la velocidad de elución del principio farmacéutico activo, para proporcionar la administración del principio farmacéutico activo a un orden pseudocero dentro del intervalo objetivo a la cantidad terapéuticamente eficaz durante un período de tiempo de al menos un mes y la cantidad del potenciador de la sorción puede ser directamente proporcional a la velocidad de elución diaria promedio.

La composición de administración de fármaco puede administrarse por vía subcutánea usando cualquier equipo o técnicas adecuadas, *por ejemplo*, un implantador conocido por un experto versado en la materia. Los kits pueden comprender la composición de administración de fármaco precargada en el implantador o la composición de administración de fármaco puede ser cargada por el médico u otro usuario. El implantador puede ser un dispositivo de implantación, tal como una jeringuilla, una cánula, un trocar o catéter, que puede insertarse en una incisión realizada en el punto de administración del sujeto. Los dispositivos de implantación y los procedimientos de implantación adecuados incluyen el trocar y los procedimientos descritos en los documentos US 7.214.206 y US 7.510.549, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad, a todos los efectos. Otros procedimientos adecuados para implantar o colocar de otro modo las composiciones en el cuerpo, *por ejemplo*, por un médico, son bien conocidos en la materia. La retirada y/o sustitución también se puede llevar a cabo utilizando herramientas y procedimientos adecuados conocidos en la técnica. Los kits también pueden comprender otros equipos bien conocidos en la materia, tales como bisturíes, pinzas, herramientas de sutura, fluido de hidratación y similares.

#### Realizaciones de kits y procedimientos de uso de los mismos

Tal como se usa en el presente documento, los términos "proximal" y "distal" se refieren, respectivamente, a las direcciones más cercanas y más alejadas del cirujano que implanta el implante que eluye el fármaco. Con fines de claridad, la parte distal del instrumento de inserción se inserta en un sujeto y la parte proximal del instrumento permanece fuera del sujeto. Para el marco de referencia en las figuras, las flechas marcadas con "P" se refieren, generalmente, a la dirección proximal y las flechas marcadas con "D" se refieren, generalmente, a la dirección distal con respecto a la orientación de los artículos representados en las figuras.

Con referencia a la figura 41, se muestra un kit 10 para colocar por vía subcutánea un implante que eluye el fármaco en un sujeto de acuerdo con una realización de ejemplo de la invención. El kit 10 incluye un implante de elución de fármaco 100 y un instrumento de inserción 200 para colocar por vía subcutánea el implante de elución de fármaco en un sujeto. El instrumento de inserción 200 se envasa con el implante 100 precargado en el instrumento de inserción 200. Aunque el instrumento de inserción 200 se muestra con un solo implante de elución de fármaco 100, el instrumento puede cargarse previamente con dos o más implantes de elución de fármaco para su implantación en un sujeto. Además, pueden proporcionarse uno o más implantes de elución de fármaco 100 en el kit 10 que están envasados por separado del instrumento de inserción 200.

Con referencia a las figuras 42 -50, el instrumento de inserción 200 incluye una cánula 210 que tiene un eje hueco 230 en el que la cánula 210 se conecta a una parte del núcleo frontal 223 de una parte de mango 224 del instrumento de inserción 200. La cánula y, por lo tanto, el eje hueco 230 tiene un eje longitudinal 240 y forma un agujero interior o luz 232 que se extiende a través del eje hueco. La cánula 210 tiene un extremo distal afilado 234 que puede estar cubierto por una funda protectora 231, que se muestra en la figura 42, cuando el instrumento de inserción 200 no está en uso. El instrumento de inserción 200 incluye también un rodillo de detención 250 que puede extenderse a través de (i) una parte de núcleo trasero 220 de la parte de mango 224, (ii) la parte de mango

224, (iii) la parte del núcleo frontal 223 de la parte de mango 224 y (iv) en el eje hueco 230. La cánula 210 puede desplazarse de forma deslizante sobre el rodillo de detención 250, como se describirá con mayor detalle.

De acuerdo con realizaciones de la invención, la parte de mango 224 puede estar formada por una serie de construcciones diferentes. Por ejemplo, la parte de mango 224 se puede construir a partir de dos partes moldeadas por inyección 220a y 220b. Las partes 220a y 220b pueden conectarse entre sí con, por ejemplo, una pluralidad de pasadores (no mostrados) que se acoplan con una pluralidad correspondiente de conectores 228 (mostrados en la figura 50). Cuando las partes 220a y 220b están conectadas entre sí, forman colectivamente la parte del núcleo trasero 220 y la parte del núcleo frontal 223 de la parte de mango 224 y la parte de mango 224. Como será fácilmente evidente para los expertos en la materia, son posibles otras construcciones para la parte de mango 224. La parte del núcleo frontal 223 está adaptada para recibir la cánula 210 y el rodillo de detención 250 en su interior. La parte de mango 224 está desplazada a un lado del eje longitudinal 240 del eje hueco 230, formando una extensión lateral que puede agarrar el usuario. Un par de pestañas 221 se proyectan hacia fuera desde la parte de mango 224 para acoplarse con los dedos de un usuario.

El extremo distal 234 del conducto hueco 230 proporciona un paso a la luz 232. La luz 232 está adaptada para recibir y almacenar el implante de elución de fármaco 100 dentro del eje hueco 230. El implante de elución de fármaco 100 se puede cargar en la luz 232 insertando el implante a través del extremo distal abierto 234 y dentro del eje hueco 230. En esta disposición, el fabricante puede precargar implante de elución de fármaco 100 puede precargarse en el instrumento de inserción 200 después de ensamblar el instrumento 200. Como alternativa, el usuario puede cargar el implante de elución de fármaco 100 en el instrumento de inserción 200.

Con referencia a la figura 50, el instrumento de inserción 200 se muestra en un estado listo para usar, con el implante de elución de fármaco 100 precargado en el eje hueco 230 de la cánula 210. El rodillo de detención 250 incluye un extremo proximal 252 y un extremo distal 254. El extremo proximal 252 del rodillo de detención 250 incluye una perilla o parte de mango 256. El extremo distal 254 del rodillo de detención 250 incluye una cara de tope 259. La cara de tope 259 está dispuesta dentro del eje hueco 230 en proximidad cercana al implante de elución de fármaco 100.

La cánula 210 puede desplazarse de forma deslizante sobre el rodillo de detención 250, como se ha indicado anteriormente. El instrumento de inserción 200 tiene dos ajustes, uno que permite el desplazamiento axial de la cánula 210 sobre el rodillo de detención 250 y otro que evita el desplazamiento axial. Los ajustes son controlados por la orientación relativa del rodillo de detención 250 con respecto a la cánula 210. El rodillo de detención 250 puede rotar axialmente con relación al eje longitudinal 240 del eje hueco 230 entre una orientación desbloqueada y una orientación bloqueada. En la orientación desbloqueada, se permite que la cánula 210, el núcleo frontal 223 y el núcleo trasero 220 se deslicen sobre el rodillo de detención 250. En la orientación bloqueada, se evita que la cánula 210, el núcleo frontal 223 y el núcleo trasero 220 se deslicen sobre el rodillo de detención 250.

El rodillo de detención 250 incluye una primera característica de bloqueo definida por dos ranuras longitudinales 236, como se ve mejor en la figura 42A. Las ranuras 236 se extienden a lo largo de una parte de la longitud del rodillo de detención 250. La parte de mango 224 incluye una segunda característica de bloqueo definida por un par de salientes 216 situados en el núcleo trasero 220, como se ve mejor en la figura 50. Cada saliente 216 se extiende radialmente hacia dentro hacia el eje horizontal 240 del eje hueco 230. Cuando se rota el rodillo de detención 250 en la orientación bloqueada, las ranuras 236 no están en alineación radial con los salientes 216. Como tales, los salientes 216 se acoplan al rodillo de detención 250, impidiendo que la cánula 210 se deslice sobre el rodillo de detención hacia el extremo proximal 252 del rodillo de detención. Cuando se gira el rodillo de detención 250 a la orientación desbloqueada, las ranuras 236 están colocadas en alineación radial con los salientes 216. Cada ranura 236 está dimensionada para recibir uno de los salientes 216. Por lo tanto, en la posición desbloqueada, cada saliente 216 se recibe dentro de una ranura 236, lo que permite que la cánula 210 se deslice sobre el rodillo de detención 250 hacia el extremo proximal 252 del rodillo de detención 250. El rodillo de detención 250 puede incluir marcas espaciadas sobre el mismo a para indicar la distancia que se ha desplazado la cánula 210 proximalmente con respecto al extremo proximal 252 del rodillo de detención 250.

El instrumento de inserción 200 se envasa en el kit 10 con el implante de elución de fármaco 100 precargado en la cánula 210. En realizaciones alternativas, el kit puede estar provisto de un instrumento de inserción 200 y un implante de elución de fármaco 100, con el implante envasado por separado del instrumento (es decir, el instrumento está contenido en un envase del kit y el implante está contenido en un envase aparte que contiene el instrumento). Esta opción de envasado permite al usuario retirar el implante de elución de fármaco de su envase, inspeccionar el implante y cargar el implante en el instrumento inmediatamente antes de insertar el implante en el paciente. Esta opción también proporciona al usuario la flexibilidad para sustituir el implante proporcionado en el kit por otro implante que pueda ser más adecuado. Se pueden utilizar envases separados con kits que contienen varios implantes múltiples que tienen propiedades diferentes. En tales kits, los diferentes implantes se pueden envasar individualmente y el usuario puede seleccionar y abrir el implante apropiado y cargar dicho implante en el instrumento.

Los kits de acuerdo con la invención pueden contener uno o más implantes que difieren entre sí en términos de la composición de fármaco que contienen u otra característica. Por ejemplo, el kit 10 está provisto de un solo implante

de elución de fármaco 100. El implante 100 consiste en un excipiente polimérico de control de la velocidad, definiendo el excipiente un depósito que contiene al menos una forma de dosificación sólida separada. Otras realizaciones del kit pueden proporcionarse con dos o más implantes que consisten en excipientes poliméricos de control de la velocidad. Aunque las figuras muestran esquemáticamente un único implante 100 precargado en el instrumento de inserción 200, otras realizaciones de acuerdo con la invención pueden presentar instrumentos de inserción precargados con dos o más implantes 100. Los kits de acuerdo con realizaciones de la invención pueden estar provistos de un instrumento de inserción precargado con uno o más implantes, y uno o más implantes envasados por separado que no están precargados en el instrumento de inserción. Cualquier número, tipo o combinación de implantes e instrumentos, ya sea envasados juntos o por separado, se pueden proporcionar en kits de acuerdo con realizaciones de la invención. Por lo tanto, se pueden implantar múltiples implantes con diferentes efectos terapéuticos en un único procedimiento de administración.

En algunos casos, es deseable preparar una cavidad subcutánea debajo del cutis, antes de insertar el instrumento de inserción 200 en el sujeto. La cavidad subcutánea proporciona un hueco que es lo suficientemente grande como para recibir toda la longitud del eje hueco de la cánula, lo que facilita el depósito del implante en el lugar apropiado. Por esta razón, los kits de acuerdo con realizaciones de la invención pueden incluir, opcionalmente, un instrumento separado para preparar una cavidad subcutánea en un sujeto. Con referencia a la figura 51, se muestra un kit 10' alternativo de acuerdo con realizaciones de la invención. El kit 10' incluye el mismo instrumento de inserción 200 precargado con un implante de elución de fármaco 100 como se muestra en las figuras anteriores. El kit 10' incluye también un segundo instrumento, denominado instrumento de tunelización 300, para preparar una cavidad subcutánea en un sujeto. Además, el kit 10' incluye otro implante de elución de fármaco 100' que se envasa por separado de los instrumentos.

Con referencia a las figuras 52 -60, el instrumento de tunelización 300 tiene un perfil alargado caracterizado por un eje horizontal H que es paralelo a una dirección de inserción I y un eje vertical V que es normal al eje horizontal. El instrumento de tunelización 300 incluye una cuchilla 310 y un mango 350 unido a la cuchilla. La cuchilla 310 tiene un extremo proximal 312 y un extremo distal 314. El mango 350 también tiene un extremo proximal 352 y un extremo distal 354. En la presente realización, el extremo distal 354 del mango 350 está unido al extremo proximal 312 de la cuchilla 310 mediante un par de tornillos 311. Como será fácilmente evidente para los expertos en la materia, la cuchilla 310 puede estar unida al mango 350 por cualquier otro medio conocido en la materia. Cuando la hoja 310 es vista desde un lado, tal como se muestra en la Figura 52, la altura vertical o dimensión de la cuchilla 310 con respecto al eje vertical V aumenta gradualmente desde el extremo distal 314 hacia el extremo proximal 312. La cuchilla 310 incluye una superficie superior 316 y una superficie inferior 318 opuesta a la superficie superior. La superficie inferior 318 se extiende entre los extremos proximal y distal 312, 314 de la cuchilla 310 e incluye una parte sustancialmente plana 322 que se extiende paralela al eje horizontal H. La superficie superior 316 de la cuchilla 310 forma una superficie inclinada 324. La superficie inclinada 324 se extiende en un ángulo agudo  $\theta$  (como se ve mejor en la figura 53) con respecto a la parte plana 322. Con referencia a la figura 56, la cuchilla 310 tiene un perfil ahusado con una anchura máxima en el extremo proximal 312. La anchura de la cuchilla 310 se estrecha hasta una anchura mínima en el extremo distal 314. Cada lado de la cuchilla 310 sigue una curva gradual. La cuchilla 310 puede estar cubierta por una funda protectora 315, tal como se muestra en la figura 55, cuando el instrumento de tunelización 300 no está en uso.

El mango 350 incluye una parte base 356 y una parte de agarre alargada 358 que se extiende desde la parte base. La parte base 356 incluye una superficie superior 362 y una superficie inferior 364 opuesta a la superficie superior. La superficie inferior 364 se extiende sustancialmente coplanar con la parte plana 322 de la cuchilla 310 para formar una superficie sustancialmente continua entre la cuchilla 310 y la parte base 356. La parte de agarre 358 se extiende hacia arriba desde la parte base 356 con respecto al eje vertical V y presenta una superficie superior 366 y una superficie inferior 368. Un agarre sobremoldeado 372 se extiende sobre la superficie superior 366 de la parte de agarre 358 y la superficie superior 362 de la parte base 362. El agarre sobremoldeado 372 puede estar formado por caucho u otro material que proporcione un área amortiguada suave para agarrar el instrumento.

A continuación se describirá un procedimiento para la colocación subcutánea de un implante de elución de fármaco en un sujeto de acuerdo con realizaciones de la invención con referencia a los instrumentos en el kit 10'. En este ejemplo, el procedimiento se utiliza para colocar por vía subcutánea el implante en el brazo de un sujeto humano. El procedimiento comienza colocando al paciente de modo que el cirujano tenga acceso al lugar en el que va a colocarse el implante. Por ejemplo, el paciente puede colocarse acostado sobre su espalda, con un brazo flexionado y girado para dar al cirujano acceso al lado interno del brazo. A continuación, se localiza el sitio de inserción sobre el brazo. Un posible sitio de inserción se localiza aproximadamente a medio camino entre el hombro y el codo del paciente, y en el pliegue entre el bíceps y el tríceps. Una vez seleccionado el sitio de inserción, se limpia el área alrededor del sitio y se administra un anestésico local. usando un bisturí estéril, el cirujano realiza una incisión en el sitio de inserción en una dirección transversal al eje largo del brazo. La longitud de la incisión debe ser lo más corta posible, pero lo suficientemente larga como para permitir la inserción de la cuchilla 310 del instrumento de tunelización 300 en la incisión y debajo de la piel. En realizaciones alternativas, el implante de elución de fármaco puede colocarse sin la ayuda de un instrumento de tunelización. En tales casos, la longitud de la incisión debe ser lo más corta posible, pero lo suficientemente larga como para permitir la inserción de la cánula 210 del instrumento de inserción 200 en la incisión y debajo de la piel.

Para los casos en los que se utiliza un instrumento de tunelización 300, el instrumento de tunelización 300 se retira de su envase (si no se ha hecho ya) y se coloca cerca de la incisión, con la parte plana 322 de la cuchilla 310 apoyada o colocada justo por encima de la piel y el extremo distal 314 de la cuchilla alineado con la incisión. La superficie inferior 364 de la parte base 356 del mango 350 también debe estar apoyada o colocada justo por encima de la piel, de manera que la parte plana 322 de la cuchilla 310 esté sustancialmente paralela al eje largo del brazo del paciente. El extremo distal 314 de la cuchilla 310 se inserta a continuación a través de la incisión y se introduce inmediatamente por debajo del cutis hasta el tejido subcutáneo. A medida que la cuchilla 310 avanza dentro del brazo, la parte de la cuchilla que entra en el brazo se hace gradualmente más ancha y más ancha en las direcciones horizontal y vertical debido a la geometría de la cuchilla 310 expuesta anteriormente para expandir la cavidad creada por la cuchilla, de modo que se forma un hueco o túnel mediante disección roma. Durante la inserción, el cirujano mantiene, preferentemente, la trayectoria de la inserción justo debajo del cutis y levanta visiblemente la piel con la cuchilla 310 hasta que se crea un túnel subcutáneo de longitud y anchura suficientes. A continuación, se retira la cuchilla 310 del brazo del paciente. Para los kits de uso único, el instrumento de tunelización 300 puede desecharse.

A continuación, se extrae el instrumento de inserción 200 de su envase (si no se ha hecho ya). Como se ha indicado anteriormente, el instrumento de inserción 200 se envasa en el kit 10' con el implante de elución de fármaco 100 precargado en la cánula 210. El instrumento de inserción 200 se envasa, preferentemente, con el rodillo de detención 250 fuera de la parte de mango 224 y en la posición bloqueada como se muestra en la figura 41. Antes de usar, el cirujano puede desear comprobar que el instrumento de inserción 200 está acoplado al rodillo de detención 250 girado a la posición bloqueada, para evitar que la cánula 210 avance inadvertidamente sobre el rodillo de detención 250. El cirujano puede determinar si el rodillo de detención 250 está bloqueado de varias maneras. Por ejemplo, el cirujano puede intentar deslizar la cánula 210 sobre el rodillo de detención 250 para ver si el rodillo de detención está bloqueado o desbloqueado. Además, o como alternativa, el cirujano puede comprobar marcas visibles en el instrumento de inserción 200 para determinar si el rodillo de detención 250 está bloqueado o desbloqueado. En el ejemplo ilustrado, la parte del núcleo trasero 220 tiene una primera marca 222 en forma de una pequeña línea horizontal (como se ve mejor en las figuras 46 y 47). El rodillo de detención 250 tiene una segunda marca 251 y una tercera marca 253 en forma de dos líneas horizontales que están radialmente desplazadas una de otra en el perímetro del rodillo de detención (como se ve mejor en la figura 46). El rodillo de detención 250 puede girar con relación al núcleo 220 a una primera orientación que alinea la segunda marca 251 con la primera marca 222. Esta primera orientación corresponde a la posición bloqueada. El rodillo de detención 250 también puede girar con relación al núcleo 220 a una segunda orientación que alinea la tercera marca 253 con la primera marca 222. Esta segunda orientación corresponde a la posición desbloqueada. En realizaciones preferidas, el instrumento incluye un mecanismo que proporciona una realimentación táctil al cirujano cuando el rodillo de detención 250 se hace girar a las posiciones bloqueada y desbloqueada. Por ejemplo, el instrumento puede incluir un pestillo de resorte interno que engancha un retén dentro del núcleo para hacer un chasquido audible después de girar el rodillo de detención a la posición bloqueada y/o a la posición desbloqueada. La segunda y tercera marcas también pueden estar codificadas por color (por ejemplo, líneas verdes y rojas) para sugerir qué orientación es la posición desbloqueada y qué orientación es la posición bloqueada.

Una vez confirmada la posición bloqueada, el extremo distal 234 de la cánula 210 se inserta en la incisión y se hace avanzar en el tejido subcutáneo. La cánula 210 se hace avanzar en el túnel hasta que un extremo distal 229 del núcleo 220 llega a la incisión. En esta etapa, el eje hueco 230 y, por tanto, el implante 100, está situado en el túnel. A continuación, se gira el rodillo de detención 250 hasta la posición desbloqueada en preparación para retirar la cánula 210 de la incisión. La posición desbloqueada se puede confirmar mediante un chasquido audible o mediante referencia visual usando la primera marca 222 y la tercera marca 253. El cirujano aplica una suave presión hacia abajo sobre la parte superior del rodillo de detención 250, preferentemente en o cerca del extremo proximal 252, para fijar la posición del rodillo de detención con respecto al brazo del paciente. Una vez fijado el rodillo de detención 250, el cirujano sostiene el rodillo de detención 250 en la posición fija con una mano y agarra la parte de mango 224 del instrumento de inserción 200 con la otra mano. A continuación, el cirujano aplica una fuerza de tracción sobre la parte de mango 224 en una dirección alejada de la incisión para retirar la cánula 210 de la incisión. Esto puede realizarse en un solo movimiento rápido para retirar la cánula 210 del túnel mientras se deja el implante 100 en su lugar en el túnel. Dependiendo de la longitud del implante 100 respecto a la longitud de la cánula 210 y otros factores, el implante puede liberarse completamente del eje hueco 230 cuando la cánula 210 se retira parcialmente de la incisión (es decir, cuando se retira una parte de la cánula 210 del túnel, mientras la parte restante de la cánula 210 permanece todavía en el túnel). En otros escenarios, el implante 100 puede liberarse completamente del eje hueco 230 solo después de que se ha retirado completamente toda la cánula 210 de la incisión (es decir, no queda ninguna parte de la cánula 210 en el túnel).

Dependiendo de factores tales como la fricción, el implante 100 puede recorrer una pequeña distancia con la cánula 210 cuando la cánula se retira del túnel. En el caso en el que el implante 100 se desplace con la cánula 210, el implante puede desplazarse lo suficiente para entrar en contacto con la cara de tope 259 del rodillo de detención 250. La cara de tope 259 permanece fija dentro del túnel a medida que se retira la cánula 210, lo que impide que se tire del implante del túnel cuando se retira la cánula 210 y se extrae de la incisión.

En otra realización, el implante 100 puede liberarse del siguiente modo. Una vez confirmada la posición bloqueada, el extremo distal 234 de la cánula 210 se inserta en la incisión y se hace avanzar en el tejido subcutáneo. La cánula



210 se hace avanzar en el túnel hasta que el extremo distal 234 de la cánula 210 se encuentra en la posición deseada de liberación del implante en el túnel. En esta etapa, el rodillo de detención 250 se hace girar a continuación hasta la posición desbloqueada en preparación para hacer avanzar el implante 100 hacia el extremo distal 234 de la cánula 210. Similar a la realización anterior, la posición desbloqueada se puede confirmar mediante un chasquido audible o mediante referencia visual usando la primera marca 222 y la tercera marca 253. El cirujano empuja seguidamente el rodillo de detención 250 distalmente, haciendo avanzar así el implante 100 en el eje hueco 230 hacia el extremo distal 234 de la cánula 210. Una vez que el implante está en el extremo distal 234, el cirujano aplica una suave presión hacia abajo sobre la parte superior del rodillo de detención 250, preferentemente en o cerca del extremo proximal 252, para fijar la posición del rodillo de detención con respecto al brazo del paciente. Una vez fijado el rodillo de detención 250, el cirujano sostiene el rodillo de detención 250 en la posición fija con una mano y agarra la parte de mango 224 del instrumento de inserción 200 con la otra mano. A continuación, el cirujano aplica una fuerza de tracción sobre la parte de mango 224 en una dirección alejada de la incisión para retirar la cánula 210 de la incisión. El movimiento de la parte de mango 224 y, por lo tanto, de la cánula 210 de esta manera mientras se mantiene el rodillo de detención 250 y, por lo tanto, el implante 100, inmóvil, hace que el implante 100 sea liberado del eje hueco 230 y hacia el sujeto.

Una vez que se retira la cánula 210 del túnel, el cirujano puede comprobar la posición del implante 100 dentro del túnel. El cirujano puede confirmar la colocación correcta del implante 100 mediante palpación e inspección de la incisión. Una vez confirmada la colocación correcta, el cirujano u otro profesional médico debe cubrir el sitio de la inserción con gasa estéril, aplicar presión al sitio de la inserción y seguir cualquier otro procedimiento postoperatorio que se requiera.

Para retirar el implante 100, se realiza una incisión transversal al eje largo del brazo adyacente a un extremo del implante. La incisión debe ser de un tamaño adecuado para permitir que las puntas de un hemostato entren en el túnel. Las puntas del hemostato se insertan en la incisión y se colocan en lados opuestos del implante 100 en una posición para agarrar el implante. A continuación, se coge el implante 100 y se saca cuidadosamente del hueco. Una vez retirado el implante 100, el cirujano u otro profesional médico debe cubrir el sitio de la inserción con gasa estéril, aplicar presión al sitio de la inserción y seguir cualquier otro procedimiento postoperatorio que se requiera.

Muchos elementos ilustrados en las realizaciones ilustradas son elementos decorativos. El aspecto de cada elemento decorativo no está dictado por ninguna función que pueda realizar la característica. Más bien, el aspecto de cada característica decorativa se selecciona sobre la base de consideraciones estéticas. Estos elementos decorativos pueden tener una gran variedad de formas, colores, dimensiones y texturas de superficie que se seleccionan individualmente o en combinación, para conseguir un aspecto deseado del producto. Por ejemplo, la forma, los contornos y las dimensiones relativas de las pestañas 221 en el instrumento de inserción 200 no tienen que ser como se muestra en las figuras 41-49, que muestran las pestañas como elementos en forma de media luna. Las pestañas 221 pueden ser mayores o menores, y/o tener otras formas, tales como formas triangulares o rectangulares, sin cambiar ningún aspecto funcional del instrumento de inserción 200. Otros aspectos decorativos del instrumento de inserción 200 incluyen, pero no se limitan a los mismos, el perímetro circular de la parte de mango 224 (que puede tener cualquier forma), el borde común entre el perímetro circular de la parte de mango y el perímetro de cada pestaña, las transiciones redondas entre la parte de mango y el núcleo frontal 223, la posición axial descentrada de la parte de mango con respecto al núcleo frontal 223 y las diferencias de longitud y diámetro entre las diversas partes del núcleo y el rodillo de detención. La herramienta de tunelización 300 también tiene muchas características decorativas, incluyendo, pero sin limitaciones, las curvaturas compuestas en la superficie superior 366 de la parte de agarre 358, las curvaturas compuestas sobre la superficie inferior 368 de la parte de agarre, el perfil en forma de reloj de arena de la parte de agarre (figura 56), los lados curvados y las esquinas redondeadas del agarre sobremoldeado 372 (figuras 52 y 53), la forma en U de la sección de base 356 (figuras 54-56) y la textura de la superficie de contraste entre el agarre sobremoldeado 372 y la parte de agarre 358. Estos aspectos decorativos de las realizaciones, que son solo algunos de los aspectos decorativos mostrados en las realizaciones, no influyen en los aspectos utilitarios de los instrumentos o en los fines funcionales de ninguna parte y, por lo tanto, pueden reemplazarse por un número infinito de otros diseños decorativos.

### **Ejemplos**

Las realizaciones de la presente invención pueden entenderse adicionalmente con referencia a los ejemplos proporcionados a continuación.

#### **Ejemplo 1: Anastrozol + potenciador de la sorción**

Se siguió el procedimiento general siguiente para la fabricación de un implante que contenía un API (anastrozol, en este ejemplo). El tubo se recibió en rollos de longitud continua y se cortó a una longitud de inicio apropiada usando una cuchilla de afeitar de un solo filo (o un bisturí de tamaño adecuado). Un extremo de cada sección de tubo se selló térmicamente, impartiendo un cierre semiesférico a la punta de la sección de tubo.

Se preparó una forma de dosificación sólida separada del siguiente modo. Anastrozol(88 % en peso), croscarmelosa sódica (10 % en peso) y ácido esteárico (2 % en peso) se mezclaron previamente en un mezclador Turbula, se batieron, se trituraron, Se pasaron a través de un tamiz de 500 micrómetros y se recogieron en un tamiz de 212

micrómetros, para conseguir un tamaño de partícula de entre 212 y 500 micrómetros. La mezcla de anastrozol se compactó usando una prensa de comprimidos de punzón único.

5 A continuación, los gránulos de anastrozol se colocaron anualmente dentro de cada sección sellada del tubo. Cada sección de tubo que contenía gránulos se selló como se ha descrito anteriormente, que impartió un sellado semiesférico a la punta abierta de la sección de tubo y selló completamente el implante. La esterilización se realizó mediante irradiación gamma de los implantes.

#### **Ejemplo 2: Anastrozol + poliuretano a base de poliéter**

10 Se fabricó un implante de fármaco como se describe en el Ejemplo 1 usando un poliuretano alifático a base de poliéter (poliuretano TECOFLEX® EG-93A) como el material del tubo. Las dimensiones del implante fueron: una longitud total del implante de aproximadamente 45 mm, un diámetro exterior (DE) de 4,0 mm, un diámetro interno (DI) de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Nueve gránulos de la mezcla de anastrozol se colocaron después dentro del tubo. Se utilizó un total de aproximadamente 370 mg de anastrozol por implante. Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de solución salina al 0,9 % (50 ml) a 37 °C. Los intercambios regulares de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 400 días. La figura 4 es un gráfico que representa la velocidad de elución de anastrozol desde un implante de uretano a base de poliéter alifático a lo largo de aproximadamente 400 días.

#### **Ejemplo 3: Anastrozol + poliuretano a base de policarbonato**

20 Se fabricó un implante de fármaco como se describe en el Ejemplo 1 usando un poliuretano alifático a base de policarbonato (poliuretano CARBOTHANE® PC-3585A) como el material del tubo. Las dimensiones del implante fueron: una longitud total del implante de aproximadamente 45 mm, un diámetro exterior (DE) de 4,0 mm, un diámetro interno (DI) de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Se utilizó un total de aproximadamente 370 mg de anastrozol por implante para la mezcla de anastrozol. Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de solución salina al 0,9 % (50 ml) a 37 °C. Los intercambios regulares de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante aproximadamente 100 días. La figura 5 representa la velocidad de elución de anastrozol desde un implante de uretano a base de policarbonato a lo largo de aproximadamente 100 días.

#### **Ejemplo 4: Ensayos *in vivo* del implante**

30 Se administraron a tres perros sabuesos dosis orales de ARIMIDEX® Anastrozol durante 2 semanas para establecer los niveles pico y valle de anastrozol en perros sabuesos. Estas curvas se muestran en la figura 6 en el lado izquierdo del gráfico. Los niveles pico fueron de aproximadamente 37 ng/ml y los niveles valle fueron de aproximadamente 7 ng/ml. Después de un período de lavado de 1 semana, Se implantó a los mismos sabuesos, que sirvieron como sus propios controles, un implante de anastrozol hecho según el ejemplo 2, que contenía aproximadamente 375 mg de anastrozol, fabricado con material de poliuretano TECOFLEX® EG-93A.

35 El análisis de las muestras de plasma hasta 335 días de implantación indicó que el anastrozol eluía del implante de anastrozol. Después de un tiempo de retardo inicial de aproximadamente 1 semana, los niveles plasmáticos de anastrozol estaban constantemente por encima de los niveles valle para el período evaluado, como se muestra en la figura 6. Al final del experimento, se retiraron los implantes fueron retirados y los niveles de anastrozol volvieron a niveles indetectables en el plazo de una semana.

#### **Ejemplo 5: Potenciador de la sorción (crocarmelosa sódica) + excipiente de poliuretano a base de policarbonato**

40 Se prepararon implantes con cantidades variables de crocarmelosa sódica de acuerdo con el Ejemplo 1 usando un poliuretano alifático a base de policarbonato (poliuretano CARBOTHANE® PC-3585A) como el material del tubo. En el implante D, se omitió la crocarmelosa sódica y se sustituyó por anastrozol adicional. Por lo tanto, la composición del implante D era anastrozol al 98 %, en lugar del 88 %. El implante E contenía 10 % en peso de crocarmelosa sódica, tal como se describe en el ejemplo 1.

45 A continuación, se analizaron los implantes D y E para determinar la elución *in vitro*, tal como se describe en el ejemplo 2. De media, menos de 200 µg/día de anastrozol eluyeron del implante D. En comparación, el implante E eluyó, en promedio, más de 500 µg/día de anastrozol después de 20 días desde la implantación. Los resultados se ilustran gráficamente en la figura 7. Por lo tanto, la figura 7 representa la elución *in vitro* de anastrozol desde implantes de uretano a base de policarbonato que contienen 0 % y 10 % en peso de crocarmelosa sódica.

50

#### **Ejemplo 6: Variación de potenciador de la sorción**

55 Se prepararon implantes de acuerdo con el ejemplo 1, pero con los siguientes potenciadores de la sorción a 10 % en peso en lugar del 10 % en peso de crocarmelosa sódica: carboximetil almidón sódico (EXPLOTAB®), almidón glicolato sódico (VIVASTAR® P) y polivinilpirrolidona (POLYPLASDONE® ULTRA 10), respectivamente. La figura 14 representa las velocidades de elución para una composición de anastrozol que comprende 10 % de potenciador de

la sorción de los tres tipos diferentes. Tal como se muestra en la figura 14, las composiciones de anastrozol que comprenden un 10 % de almidón de carboximetil sódico o glicolato de almidón sódico proporcionaron una velocidad de elución de orden pseudocero durante más de 80 días.

5 También se pueden ensayar variaciones adicionales de los potenciadores de la sorción, incluyendo los tipos de glicolato de almidón sódico (por ejemplo, VIVASTAR® PSF y EXPLOTAB® CLV) y polivinilpirrolidona (por ejemplo, POLYPLASDONE® ULTRA, POLYPLASDONE® XL y POLYPLASDONE® XL 10).

#### **Ejemplos 7: Poliuretanos con segmento blando de poliéter para la administración de letrozol**

10 Los implantes de fármaco se prepararon como se describe en el ejemplo 1, pero utilizando poliuretano TECOFLEX® EG-80A y poliuretano TECOFLEX® EG-85A, poliuretanos con un segmento blando de poliéter, como material de tubo y letrozol, como el inhibidor de la aromatasa. Las dimensiones del implante fueron una longitud total del implante de aproximadamente 45 mm, un DE de 4,0 mm, un DI de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Se cargó un total de aproximadamente 370 mg de letrozol en los implantes con 10 % en peso de croscarmelosa y 2 % en peso de ácido esteárico. Los implantes se esterizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de 50 ml de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 120 días. El gráfico se muestra en la figura 15.

#### **Ejemplo 8: Poliuretano con segmento blando de policarbonato para la administración de anastrozol**

20 El implante de fármaco se fabricó como se describe en el ejemplo 1 usando poliuretano CARBOTHANE® MPD00311D, un poliuretano con un segmento blando de policarbonato, como material de tubo y anastrozol, como inhibidor de la aromatasa. Las dimensiones del implante fueron una longitud total del implante de aproximadamente 45 mm, un DE de 4,0 mm, un DI de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Se cargó un total de aproximadamente 370 mg de anastrozol en el implante con 10 % en peso de croscarmelosa y 2 % en peso de ácido esteárico. El implante se esterilizó mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de 50 ml de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 100 días. El gráfico se muestra en la figura 16.

#### **Ejemplo 9: Poliuretano con segmento blando de polisilicona para la administración de anastrozol**

25 El implante de fármaco se fabricó como se describe en el ejemplo 1 usando poliuretano ELAST-EON™, un poliuretano con un segmento blando de polisilicona, como material de tubo y anastrozol, como inhibidor de la aromatasa. Las dimensiones del implante fueron una longitud total del implante de aproximadamente 45 mm, un DE de 4,0 mm, un DI de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Se cargó un total de aproximadamente 370 mg de anastrozol en el implante con 10 % en peso de croscarmelosa y 2 % en peso de ácido esteárico. El implante se esterilizó mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de 50 ml de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante aproximadamente 50 días. El gráfico se muestra en la figura 17.

#### **Ejemplo 10: Poliamida con segmento blando de poliéter para la administración de anastrozol**

35 Los implantes de fármaco se fabricaron como se describe en el ejemplo 1 usando dos tipos de poliéter-amida PEBAX®, una poliamida con un segmento blando de poliéter que tiene diferentes valores de dureza Shore, como material de tubo y anastrozol, como inhibidor de la aromatasa. Los dos primeros números indican la dureza Shore (es decir, La poliéter-amida PEBAX® 2533 tiene una dureza Shore de 25 y la poliéter-amida PEBAX® 3533 tiene una dureza Shore de 35). Las dimensiones del implante fueron una longitud total del implante de aproximadamente 25 mm, un DE de 4,0 mm, un DI de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Se cargó un total de aproximadamente 200 mg de anastrozol en los implantes con 10 % en peso de croscarmelosa y 2 % en peso de ácido esteárico. Los implantes se esterizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de 50 ml de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 11 semanas. El gráfico se muestra en la figura 12.

#### **Ejemplo 11: Influencia de la carga del API en la administración de fármaco**

45 Los implantes se fabricaron como se describe en el Ejemplo 1 con tubo de poliuretano TECOFLEX® EG-93A, pero en esta serie de implantes se varió la cantidad del API (anastrozol) de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 540 mg por implante. Los implantes se dimensionaron en consecuencia para acomodar el número de gránulos. Los implantes se esterizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de 50 ml de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 70 días indican una liberación lineal de anastrozol con una mayor carga en el implante. El gráfico se muestra en la figura 18.

#### **Ejemplo 12: Variación del potenciador de la sorción**

55 Los implantes se fabricaron como se describe en el Ejemplo 1 con tubo de poliuretano TECOFLEX® EG-93A y usando anastrozol, como el inhibidor de la aromatasa. Los dos tipos de potenciadores de la sorción fueron almidón

de carboximetilo sódico (EXPLATAB®) y glicolato de almidón sódico (VIVASTAR® P). Las dimensiones del implante fueron una longitud total del implante de aproximadamente 45 mm, un DE de 4,0 mm, un DI de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Se cargó un total de aproximadamente 370 mg de anastrozol en los implantes con 10 % en peso de potenciador de la sorción y 2 % en peso de ácido esteárico. Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de 50 ml de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 16 semanas. El gráfico se muestra en la figura 19.

**Ejemplo 13: Influencia de la concentración del potenciador de la sorción en la administración de fármaco a partir de poliuretano con segmento blando de policarbonato**

Los implantes se fabricaron como se describe en el ejemplo 1 con tubo de CARBOTHANE PC-3585A y anastrozol como inhibidor de la aromatasas. En una serie de implantes, se omitió el excipiente de croscarmelosa sódica y se sustituyó por más fármaco anastrozol, de modo que la composición final del implante fue 98 % de anastrozol en lugar de 88 % como en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la figura 20.

**Ejemplo 14: Influencia del grosor de la pared sobre las velocidades de elución de anastrozol**

Los implantes de fármaco se fabricaron como se describe en el ejemplo 1 usando poliuretano TECOFLEX® EG-93A, un poliuretano con un segmento blando de poliéter, como material de tubo y anastrozol como inhibidor de la aromatasas. Las dimensiones del implante fueron una longitud total del implante de aproximadamente 45 mm, un DE de 4,0 mm y el grosor de la pared se varió de 0,15 mm a 0,25 mm. Se cargó un total de aproximadamente 370 mg de anastrozol en el implante, con 10 % de croscarmelosa y un 2 % de ácido esteárico. Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de 50 ml de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 14 semanas. El gráfico se muestra en la figura 21.

**Ejemplo 15: Influencia de la concentración del potenciador de la sorción sobre las velocidades de elución de anastrozol**

Los implantes de fármaco se fabricaron como se describe en el ejemplo 1 usando poliuretano TECOFLEX® EG-93A, un poliuretano con un segmento blando de poliéter, como material de tubo y anastrozol como inhibidor de la aromatasas. Las dimensiones del implante fueron una longitud total del implante de aproximadamente 45 mm, un DE de 4,0 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Se cargó un total de aproximadamente 370 mg de anastrozol en el implante, con 2 % en peso de ácido esteárico y concentraciones variables de croscarmelosa, de 10 % a 5 % y 0 %. Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de 50 ml de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 11 semanas. El gráfico se muestra en la figura 22.

**Ejemplo 16: Risperidona con y sin potenciador de la sorción**

Se siguió el procedimiento general siguiente para la fabricación de un implante que contenía un API (risperidona, en este ejemplo). El tubo se recibió en rollos de longitud continua y se cortó a una longitud de inicio apropiada usando una cuchilla de afeitar de un solo filo (o un bisturí de tamaño adecuado). Un extremo de cada sección de tubo se selló térmicamente y se impartió un cierre semiesférico en la punta de la sección de tubo. Se usó poliuretano TECOFLEX® EG-80A en este ejemplo como el excipiente polimérico.

Se preparó una forma de dosificación sólida separada del siguiente modo. Risperidona (88 % en peso), croscarmelosa sódica (10 % en peso) y ácido esteárico (2 % en peso) se mezclaron previamente en un mezclador Turbula, se batieron, se trituraron. Se pasaron a través de un tamiz de 500 micrómetros y se recogieron en un tamiz de 212 micrómetros, para conseguir un tamaño de partícula de entre 212 y 500 micrómetros. Para el implante A, se cargó un total de aproximadamente 370 mg de risperidona en el implante con 10% de croscarmelosa y 2 % de ácido esteárico. Para la comparación de la elución, el implante B también se preparó sin la croscarmelosa (es decir, 98 % en peso de risperidona), con una cantidad total de risperidona de aproximadamente 400 mg.

La mezcla de risperidona se compactó usando una prensa de comprimidos de punzón único. A continuación, los gránulos de risperidona se colocaron anualmente dentro de cada sección sellada del tubo. Cada sección de tubo que contenía gránulos se selló y se imprimió un sello semiesférico en la punta abierta de la sección de tubo y selló completamente el implante.

Las dimensiones del implante fueron una longitud total de aproximadamente 45 mm, un diámetro exterior (DE) de 4,0 mm, un diámetro interno (DI) de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de solución salina al 0,9 % (200 ml) a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC y los resultados se muestran en la figura 23. Cabe destacar que se alcanzaron velocidades de elución diarias significativamente más altas con un potenciador de la sorción, en comparación con un implante sin el potenciador de la sorción.

**Ejemplo 17: Implantes de anastrozol con croscarmelosa sódica**

Se fabricaron gránulos que contenían fármaco como se describe en el ejemplo 1 y a la mezcla de fármaco se añadió el potenciador polimérico de la sorción croscarmelosa sódica. Se colocaron nueve gránulos de una mezcla de fármaco con diversas concentraciones de anastrozol y croscarmelosa, siendo el resto ácido esteárico al 2 % como lubricante, en un tubo de poliuretano (TECOFLEX® EG - 93A). Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución consistente en 50 ml de solución salina a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 13 semanas. El gráfico se muestra en la figura 24. Como se puede ver en la figura 24, incluso el porcentaje más pequeño del potenciador polimérico de la sorción aumentó la administración de fármaco en comparación con ningún potenciador de la sorción añadido (véase la figura 22 para comparación). A la concentración más pequeña de croscarmelosa del 2 %, la elución fue de aproximadamente 250 µg/día, mientras que la concentración más alta de croscarmelosa del 10 % alcanzó una velocidad de elución de aproximadamente 850 µg/día, permitiendo el control de la administración de fármaco mediante la adición de varios niveles de potenciador de la sorción.

#### **Ejemplo 18: Implante de anastrozol con poliacrilato sódico**

Se fabricaron gránulos que contenían fármaco como se describe en el ejemplo 1 y a la mezcla de fármaco se añadió el potenciador polimérico de la sorción poliacrilato sódico. Se colocaron nueve gránulos de una mezcla de fármaco con diversas concentraciones de anastrozol y poliacrilato sódico, siendo el resto ácido esteárico al 2 % como lubricante, en un tubo de poliuretano (TECOFLEX® EG - 93A). Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución consistente en 50 ml de solución salina a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 17 semanas. El gráfico se muestra en la figura 25. Como se puede ver en la figura 25, el potenciador polimérico de la sorción poliacrilato sódico aumentó la administración de fármaco en comparación con ningún potenciador de la sorción añadido (véase la figura 22 para comparación). El incremento de la cantidad de poliacrilato sódico del 10 % de la mezcla de fármaco al 14 % de la mezcla de fármaco aumentó la velocidad de administración del fármaco.

#### **Ejemplo 19: Implantes de risperidona con croscarmelosa sódica**

Se fabricaron gránulos que contenían fármaco como se describe en el ejemplo 1 y a la mezcla de fármaco se añadió el potenciador polimérico de la sorción croscarmelosa sódica. Se colocaron nueve gránulos de una mezcla de fármaco con diversas concentraciones de risperidona y croscarmelosa, siendo el resto ácido esteárico al 2 % como lubricante, en un tubo de poliuretano (TECOFLEX® EG-80A). Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución consistente en 500 ml de solución salina a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 11 semanas. El gráfico se muestra en la figura 26. Como se puede ver en la figura 26, incluso el porcentaje más pequeño del potenciador polimérico de la sorción aumentó la administración de fármaco en comparación con ningún potenciador de la sorción añadido (véase la figura 23 para comparación). A la concentración más pequeña de croscarmelosa del 2 %, la elución fue de aproximadamente 1.450 µg/día la semana 2, antes de disminuir lentamente a aproximadamente 850 µg/día la semana 11, mientras que la concentración más alta de croscarmelosa del 12 % alcanzó una velocidad de elución de aproximadamente 1.800 µg/día la semana 2, antes de disminuir lentamente a aproximadamente 1.400 µg/día la semana 11, permitiendo el control de la administración de fármaco mediante la adición de varios niveles de potenciadores de la sorción.

#### **Ejemplo 20: Implante de risperidona con óxido de polietileno, poliacrilato sódico o sulfato de condroitina**

Se fabricaron gránulos de fármaco como se describe en el ejemplo 1 y se añadieron potenciadores poliméricos de la sorción óxido de polietileno, poliacrilato sódico o sulfato de condroitina a la mezcla de fármaco. Se colocaron nueve gránulos de una mezcla de fármaco con 88 % de risperidona y 10 % de potenciador polimérico de la sorción, siendo el resto ácido esteárico al 2 % como lubricante, en un tubo de poliuretano (TECOFLEX® EG-80A). La carga total de risperidona fue 390 mg. Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución consistente en 500 ml de solución salina a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 7 semanas. El gráfico se muestra en la figura 27. Como se puede ver en la figura 27, el potenciador polimérico de la sorción aumentó la administración de fármaco en comparación con ningún potenciador de la sorción añadido (véase la figura 23 para comparación). Diferentes potenciadores de la sorción demostraron una mejora diferente de la velocidad de elución, permitiendo el control de la administración del fármaco.

#### **Ejemplo 21: Implante de risperidona con carboximetilcelulosa sódica**

Se fabricaron gránulos que contenían fármaco como se describe en el ejemplo 1 y a la mezcla de fármaco se añadió el potenciador polimérico de la sorción carboximetilcelulosa sódica. La carboximetilcelulosa sódica tenía un grado de sustitución de aproximadamente 0,7 y una viscosidad baja (carboximetilcelulosa sódica Aqualon®, 7L2). Se colocaron nueve gránulos de una mezcla de fármaco con 88 % de risperidona y 10 % de carboximetil celulosa sódica, siendo el resto ácido esteárico al 2 % como lubricante, en un tubo de poliuretano (TECOFLEX® EG-80A). La carga total de risperidona fue 390 mg. Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución consistente en 500 ml de solución salina a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 10 semanas. El gráfico se muestra en la figura 28. Como se

puede ver en la figura 28, el potenciador polimérico de la sorción aumentó la administración de fármaco en comparación con ningún potenciador de la sorción añadido (véase la figura 23 para comparación) y el perfil de elución es similar al de la croscarmelosa sódica.

#### **Ejemplo 22: Implantes de fármaco usando polímeros de poliéter - bloque - amida (PEBAX®)**

5 El siguiente procedimiento general se siguió para analizar varios API con polímeros de poliéter-bloque-amida. El tubo se recibió en rollos de longitud continua y se cortó a una longitud de inicio apropiada usando una cuchilla de afeitar de un solo filo (o un bisturí de tamaño adecuado). Un extremo de cada sección de tubo se selló térmicamente y se impartió un cierre semiesférico en la punta de la sección de tubo.

10 El API y un potenciador de la sorción, por ejemplo, croscarmelosa sódica, se mezclaron previamente en una mezcladora Turbula. Se añade ácido esteárico como lubricante y la mezcla se mezcla de nuevo en una mezcladora Turbula. La mezcla de fármaco final estándar fue 88 % de API, 10 % de potenciador de la sorción y 2 % de polvo de ácido esteárico.

15 La mezcla de API se compactó usando una prensa de comprimidos de punzón único. Los gránulos de fármaco se colocaron anualmente dentro de cada sección sellada del tubo. La sección abierta de cada sección de tubo que contenía gránulos se selló a continuación en un sello semiesférico. La esterilización se realizó mediante irradiación gamma de los implantes.

#### **Ejemplo 23: Administración de base libre de guanfacina desde implantes PEBAX®**

20 Los implantes de fármaco se fabricaron como se describe en el ejemplo 26 usando PEBAX® 2533 y PEBAX® 3533 como el material del tubo y la base libre de guanfacina como un API. Las dimensiones del implante fueron una longitud total del implante de aproximadamente 50 mm, un DE de 4,0 mm, un DI de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Se cargó un total de aproximadamente 375 mg de guanfacina en el implante con 10 % de croscarmelosa y 2 % de ácido esteárico. Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de 200 ml de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 50 días. El gráfico se muestra en la figura 29.

#### **Ejemplo 24: Administración de paliperidona desde implantes de PEBAX®**

30 Los implantes de fármaco se fabricaron como se describe en el ejemplo 26 usando PEBAX® 2533 y PEBAX® 3533 como el material del tubo y paliperidona como un API. Las dimensiones del implante fueron una longitud total del implante de aproximadamente 40 mm, un DE de 4,0 mm, un DI de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Se cargó un total de aproximadamente 250 mg de paliperidona en el implante con 10 % de croscarmelosa y 2 % de ácido esteárico. El implante se esterilizó mediante irradiación gamma y se colocó en un baño de elución de 200 ml de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 70 y 110 días, respectivamente. El gráfico se muestra en la figura 30.

#### **Ejemplo 25: Administración de letrozol desde implantes de PEBAX®**

35 Los implantes de fármaco se fabricaron como se describe en el ejemplo 26 usando PEBAX® 2533 y PEBAX® 3533 como el material del tubo y letrozol como un API. Las dimensiones del implante fueron una longitud total del implante de aproximadamente 50 mm, un DE de 4,0 mm, un DI de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Se cargó un total de aproximadamente 350 mg de letrozol en el implante con 15% de croscarmelosa y 2 % de ácido esteárico, una variación de la mezcla estándar. Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de 600 ml de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante más de 70 días, respectivamente. El gráfico se muestra en la figura 31.

#### **Ejemplo 26: Administración de fingolimod, vareniclina y oxibutinina desde implantes de poliuretano**

45 Se siguió el procedimiento general siguiente para analizar diferentes formas de base y sal de fingolimod, vareniclina y oxibutinina del API con diversos implantes de poliuretano. El tubo se recibió en rollos de longitud continua y se cortó a una longitud de inicio apropiada usando una cuchilla de afeitar de un solo filo (o un bisturí de tamaño adecuado). Un extremo de cada sección de tubo se selló térmicamente y se impartió un cierre semiesférico en la punta de la sección de tubo.

50 El API y un potenciador de la sorción, por ejemplo, croscarmelosa sódica, se mezclaron previamente en una mezcladora Turbula. Se añadió un lubricante y la mezcla se mezcló de nuevo en una mezcladora Turbula. La mezcla de fármaco estándar fue 88 % de API, 10 % de potenciador de sorción y 2 % de lubricante.

La mezcla de fármaco se compactó usando una prensa de comprimidos de punzón único. Los gránulos de fármaco se colocaron anualmente dentro de cada sección sellada del tubo. La sección abierta de cada sección de tubo que contenía gránulos se selló a continuación en un sello semiesférico. La esterilización se realizó mediante irradiación gamma de los implantes.

**Ejemplo 27: Administración de fingolimod desde implantes de poliuretano**

Los implantes de fármaco se fabricaron como se describe en el ejemplo 26 usando poliuretano TECOFLEX® EG-80A o poliuretano TECOFLEX® EG-93A como materiales del tubo y clorhidrato de fingolimod o la base libre de fingolimod como el API. Las dimensiones del implante fueron una longitud total del implante de aproximadamente 40 mm, un DE de 4,0 mm, un DI de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Se cargó un total de aproximadamente 250 mg de fingolimod en el implante con 10 % de croscarmelosa y 2 % de ácido esteárico. Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de 800 ml de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante hasta 30 semanas. El gráfico se muestra en la figura 32. La administración del fármaco desde los implantes fue aproximadamente 7 veces mayor con la base libre de fingolimod desde los mismos polímeros en comparación con el clorhidrato de fingolimod.

**Ejemplo 28: Administración de tartrato de vareniclina desde implantes de poliuretano**

Los implantes de fármaco se fabricaron como se describe en el ejemplo 26 usando poliuretanos TECOFLEX® EG-80A, TECOFLEX® EG-85A, TECOFLEX® EG-93A, TECOFLEX® EG-100A, TECOFLEX® EG-65D o TECOFLEX® EG-68D como los materiales de tubo y tartrato de vareniclina como el API. Las dimensiones del implante fueron una longitud total del implante de aproximadamente 50 mm, un DE de 4,0 mm, un DI de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Se cargó un total de aproximadamente 350 mg de tartrato en el implante con 10 % de croscarmelosa y 2 % de ácido esteárico. Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de 200 ml de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante hasta 11 semanas. El gráfico se muestra en la figura 33. No se liberó ningún fármaco desde los implantes usando tartrato de vareniclina (para los implantes de TECOFLEX® EG-93A, TECOFLEX® EG-100A, TECOFLEX® EG-65D y TECOFLEX® EG-68D) o solo después de una larga fase de incubación se liberó el fármaco pero sin ningún control sobre la administración, como indican las velocidades de administración crecientes para TECOFLEX® EG-80A y TECOFLEX® EG - 85A.

**Ejemplo 29: Administración de base libre de vareniclina desde implantes de poliuretano**

El implante de fármaco se fabricó como se describe en el ejemplo 26 usando poliuretano TECOFLEX® EG-93A como el material del tubo y la base libre de vareniclina como un API. Las dimensiones del implante fueron una longitud total del implante de aproximadamente 40 mm, un DE de 4,0 mm, un DI de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Se cargó un total de aproximadamente 250 mg de la base libre de vareniclina en el implante con 10 % de croscarmelosa y 2 % de ácido esteárico. El implante se esterilizó mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución de 100 ml de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC durante hasta 11 semanas. El gráfico se muestra en la figura 34. En contraste con la sal de tartrato de vareniclina, en la que no se liberó fármaco desde TECOFLEX® EG-93A, la forma de base libre de vareniclina se liberó a aproximadamente 1.750 µg/día.

**Ejemplo 30: Administración de clorhidrato de oxibutinina desde implantes de poliuretano**

Los implantes de fármaco se fabricaron como se describe en el ejemplo 26 usando poliuretanos TECOFLEX® EG-80A, TECOFLEX® EG-85A, TECOFLEX® EG-93A, TECOPHILIC® HP-60D-05 y TECOPHILIC® HP-60D-10 como los materiales de tubo y clorhidrato de oxibutinina como el API. Las dimensiones del implante fueron una longitud total del implante de aproximadamente 50 mm, un DE de 4,0 mm, un DI de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Se cargó un total de aproximadamente 375 mg de clorhidrato de oxibutinina en los implantes con 10 % de croscarmelosa y 2 % de ácido esteárico. Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución consistente en solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC. El gráfico se muestra en la figura 35. El oxibutinina HCl no eluyó desde los implantes de TECOFLEX® EG-93A, TECOPHILIC® HP-60D-05 y TECOPHILIC® HP-60D-10 (datos no mostrados), mientras que los implantes de TECOFLEX® EG-80A y TECOFLEX® EG-85A demostraron velocidades de administración adecuadas.

**Ejemplo 31: Administración de base libre de oxibutinina desde implantes de poliuretano**

Los implantes de fármaco se fabricaron como se describe en el ejemplo 26 usando poliuretanos TECOFLEX® EG-80A, TECOFLEX® EG-85A, TECOFLEX® EG-93A, TECOPHILIC® HP-60D-05 y TECOPHILIC® HP-60D-10 como los materiales de tubo y la base libre de oxibutinina como el API. Las dimensiones del implante fueron una longitud total del implante de aproximadamente 50 mm, un DE de 4,0 mm, un DI de 3,6 mm y un grosor de la pared de 0,2 mm. Se cargó un total de aproximadamente 370 mg de la base libre de oxibutinina en el implante con 10 % de croscarmelosa y 2 % de ácido esteárico. Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma y se colocaron en un baño de elución consistente en solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC. El gráfico se muestra en la figura 36. Al contrario que el oxibutinina HCl, la base libre de oxibutinina salió esencialmente de los implantes de TECOFLEX® EG-80A y TECOFLEX® EG-85A como si no existiera una membrana de control de la velocidad (datos no mostrados), mientras que los implantes de TECOFLEX® EG-93A, TECOFILICO® HP-60D-05, y TECOPHILIC® Los implantes HP-60D-10 proporcionaron

velocidades de administración adecuadas y controlables.

### Ejemplo 32: Realización del implante de risperidona

Se siguió el procedimiento general siguiente para la fabricación de un implante que contenía risperidona como el API. El tubo se recibió en rollos de longitud continua y se cortó a una longitud de inicio apropiada usando una  
5 cuchilla de afeitar de un solo filo (o un bisturí de tamaño adecuado). Un extremo de cada sección de tubo se selló térmicamente y se impartió un cierre semiesférico en la punta de la sección de tubo.

La risperidona y la croscarmelosa sódica se mezclaron previamente en una mezcladora Turbula. Se añade ácido esteárico como lubricante y la mezcla se mezcló de nuevo en una mezcladora Turbula. La mezcla de fármaco final fue 89,25 % de risperidona, 10 % de croscarmelosa sódica y 0,75 % de estearato de magnesio.

10 La mezcla de risperidona se compactó usando una prensa de comprimidos de punzón único, de modo que cada comprimido pesaba aproximadamente 67 mg. Se colocaron manualmente ocho gránulos de fármaco de risperidona dentro de cada sección sellada de tubo para un total de aproximadamente 480 mg de risperidona por implante. La sección abierta de cada sección de tubo que contenía gránulos se selló a continuación en un sello semiesférico. La esterilización se realizó mediante irradiación gamma del implante. El implante se introdujo en un baño de elución  
15 consistente en solución salina al 0,9 % a 37 °C. Los intercambios semanales de los medios de elución se analizaron mediante HPLC. El gráfico se muestra en la figura 37.

### Ejemplo 33: Implante de risperidona *in vivo*

El siguiente procedimiento general se siguió para un estudio clínico de un implante de risperidona en seres humanos. Seis sujetos esquizofrénicos se estabilizaron con una dosis oral diaria de risperidona de 4 mg. Antes de la  
20 inserción del implante, se evaluaron para cada sujeto las concentraciones plasmáticas de risperidona, 9-OH-risperidona y del resto activo (es decir, las concentraciones sumadas de risperidona + 9-OH-risperidona) después de una dosis oral de 4 mg de risperidona; se obtuvo también un perfil de concentración-tiempo de 24 horas completo el día 1 después de una dosis oral de risperidona de 4 mg para acceder a los valores de C<sub>max</sub> de risperidona, OH-risperidona y el resto activo. Se muestra un gráfico de la concentración plasmática media (ng/ml) del resto activo  
25 risperidona para seis sujetos durante 24 horas, después de la administración oral de 4 mg de risperidona en la figura 38.

El implante de risperidona utilizado en este estudio se fabricó mediante el siguiente procedimiento general. El tubo se recibió en rollos de longitud continua y se cortó a una longitud de inicio apropiada usando una cuchilla de afeitar  
30 de un solo filo (o un bisturí de tamaño adecuado). Un extremo de cada sección de tubo se selló térmicamente mediante el siguiente procedimiento: se cargó una sección de tubo en un dispositivo de sujeción ajustado apropiadamente de una máquina de sellado y se inició un ciclo de sellado como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1, que impartió un cierre semiesférico en la punta de la sección de tubo. Se usó poliuretano TECOFLEX®  
EG-80A como el excipiente polimérico.

Se preparó una forma de dosificación sólida separada premezclando risperidona (88 % en peso), croscarmelosa sódica (10 % en peso) y ácido esteárico (2 % en peso) en un mezclador Turbula. La mezcla de fármaco se compactó  
35 usando una prensa de comprimidos de punzón único. Los gránulos de fármaco se colocaron anualmente dentro de cada sección sellada del tubo. La sección abierta de cada sección de tubo que contenía gránulos se selló a continuación en un sello semiesférico. La esterilización se realizó mediante irradiación gamma de los implantes. Se cargó un total de aproximadamente 375 mg de risperidona en el implante con 10 % de croscarmelosa y 2 % de ácido  
40 esteárico.

El día de la implantación, a cada sujeto se le administró una dosis oral de 2 mg de risperidona para compensar cualquier posible retraso en la administración de risperidona desde el implante. Después de la implantación, se obtuvieron muestras de sangre diariamente durante las primeras 2 semanas y, después, semanalmente hasta la  
45 explantación para el bioanálisis. Las concentraciones promedio cronometradas (C<sub>prom</sub>) de risperidona, 9-OH-risperidona y resto activo después de la implantación se evaluaron a partir del día 3 después de la implantación hasta inmediatamente antes de la explicación. El implante permaneció *in situ* durante 30 días en el primer sujeto, mientras que para los 5 sujetos restantes, los implantes permanecieron *in situ* durante 90 días. El día de la explantación, se administró a los sujetos una dosis oral de 2 mg de risperidona, y, comenzando un día después del  
50 explante, se retornó a su régimen de dosificación oral original de 4 mg de risperidona. Se evaluó la risperidona residual que permanecía en los implantes después de la explantación y, basándose en la diferencia entre el contenido inicial y residual de risperidona en el implante, se estimó que la velocidad promedio de administración diaria de risperidona era de aproximadamente 1,45 mg/día, que se correlacionó bien con la velocidad de elución de  
55 1,3-1,5 mg/día medida previamente *in vitro* y 1,5 mg/día medidos *in vivo* en perros durante 28 semanas. Se muestra un gráfico de las concentraciones plasmáticas medias (ng/ml) de risperidona, 9-OH-risperidona y del resto activo total (es decir, risperidona + 9-OH-risperidona) (ng/ml) para los seis sujetos desde el día 3 al día 90, después de la implantación, en la figura 39. Una comparación del gráfico de la figura 38 (concentración plasmática media del resto activo risperidona durante 24 horas después de la administración oral de 4 mg de risperidona) y el gráfico del resto activo en la figura 39 (concentración plasmática media del resto activo del día 3 al día 90 después de la



implantación) se muestra en la figura 40.

Como se muestra en los gráficos de las figuras 38, 39 y 40, las concentraciones plasmáticas del resto activo para el implante oscilaron desde aproximadamente 12 ng/ml hasta aproximadamente 20 ng/ml pico, para una diferencia de aproximadamente 8 ng/ml desde el pico hasta el valle. Por lo tanto, la concentración plasmática del resto activo no fue inferior a aproximadamente  $12/20 = 60\%$  de la concentración plasmática pico del resto activo mientras los implantes estaban en su sitio. La relación pico-valle tras la implantación fue de aproximadamente  $20/12 = 1,7$ . Las concentraciones plasmáticas del resto activo en el implante oscilaron desde aproximadamente 12 ng/ml hasta aproximadamente 17 ng/ml pico durante 60 días (desde aproximadamente el día 30 hasta aproximadamente el día 90), para una diferencia de aproximadamente 5 ng/ml desde el pico a la depresión durante 60 días. Por lo tanto, la concentración plasmática del resto activo estaba dentro de aproximadamente  $12/17 = 70\%$  de la concentración plasmática pico del resto activo durante de aproximadamente 30 días a aproximadamente 60 días. La relación de pico-valle a lo largo de aproximadamente 30 días a aproximadamente 60 días fue aproximadamente  $17/12 = 1,4$ . Por el contrario, las concentraciones plasmáticas del resto activo para la dosis oral de 4 mg oscilaron desde aproximadamente 20 ng/ml hasta aproximadamente 50 ng/ml pico a lo largo de 1 día, para una diferencia de aproximadamente 30 ng/ml desde el pico al valle durante 1 día. Por lo tanto, la concentración plasmática valle del resto activo fue de aproximadamente  $20/50 = 40\%$  de la concentración plasmática pico del resto activo durante 1 día. La relación pico-valle durante un día fue de aproximadamente  $50/20 = 2,5$ .

La concentración plasmática pico del resto activo para el implante durante aproximadamente 90 días (aproximadamente 20 ng/ml) fue aproximadamente equivalente a la concentración plasmática valle del resto activo para la dosis oral durante 1 día (aproximadamente 20 ng/ml). La concentración plasmática pico del resto activo para el implante durante aproximadamente 90 días (aproximadamente 20 ng/ml) fue aproximadamente el 40 % de la concentración plasmática pico del resto activo para la dosis oral durante 1 día (aproximadamente 50 ng/ml).

La diferencia en los niveles plasmáticos pico-valle para el implante durante aproximadamente 30 días a aproximadamente 60 días (aproximadamente 5 ng/ml) fue aproximadamente 6 veces menor que la diferencia en los niveles plasmáticos pico-valle para la dosis oral durante 1 día (30 ng/ml). La diferencia en los niveles plasmáticos pico-valle para el implante durante aproximadamente 90 días (aproximadamente 8 ng/ml) fue aproximadamente 3,75 veces menor que la diferencia en los niveles plasmáticos pico-valle para la dosis oral durante 1 día (30 ng/ml).

#### **Ejemplo 34: Implante de anastrozol *in vivo***

El siguiente procedimiento general se siguió para un estudio clínico de un implante de anastrozol en seres humanos. Se realizó un estudio clínico de fase I con diseño abierto, de dos grupos, dosis fija y repetida en hasta 12 mujeres posmenopáusicas, con el fin de investigar la farmacocinética y la farmacodinámica de seguridad y tolerabilidad del anastrozol después de la administración durante 2-4 semanas de una forma de dosificación oral de anastrozol (es decir, un comprimido oral que contenía 1 mg de anastrozol, tomado una vez al día) o después de la administración de un implante subcutáneo de anastrozol durante 6 semanas de acuerdo con realizaciones de la presente invención. Se incluyó a seis sujetos en la cohorte 1 y a seis sujetos en la cohorte 2. Se aleatorizó a los sujetos a recibir una forma de dosificación oral de anastrozol o un implante subcutáneo de anastrozol primero. A continuación, los sujetos cambiaron los tratamientos después de un lavado de 2 semanas. Se recolectaron datos farmacocinéticos y farmacodinámicos densos a horas programadas. Los datos de anastrozol y de estrógenos se evaluaron utilizando NONMEM™ (NONLINEM Mixed Effects Modeling™) versión 7 nivel 2.0, propiedad de ICON Development Solutions. Se utilizaron técnicas estándar de construcción y evaluación de modelos.

El implante de anastrozol utilizado en este estudio se fabricó mediante el siguiente procedimiento general. El tubo se recibió en rollos de longitud continua y se cortó a una longitud de inicio apropiada usando una cuchilla de afeitar de un solo filo (o un bisturí de tamaño adecuado). Un extremo de cada sección de tubo se selló térmicamente mediante el siguiente procedimiento: se cargó una sección de tubo en un dispositivo de sujeción ajustado apropiadamente de una máquina de sellado y se inició un ciclo de sellado como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1, que impartió un cierre semiesférico en la punta de la sección de tubo. Se usó poliuretano TECOFLEX® EG-93A como el excipiente polimérico.

Se preparó una forma de dosificación sólida separada mezclando previamente anastrozol (88 % en peso), croscarmelosa sódica (10 % en peso) y ácido esteárico (2 % en peso) en un mezclador Turbula. La mezcla de fármaco se compactó usando una prensa de comprimidos de punzón único. Los gránulos de fármaco se colocaron anualmente dentro de cada sección sellada del tubo. La sección abierta de cada sección de tubo que contenía gránulos se selló a continuación en un sello semiesférico. La esterilización se realizó mediante irradiación gamma de los implantes. Se cargó un total de aproximadamente 375 mg de anastrozol en cada implante con 10 % de croscarmelosa y 2 % de ácido esteárico. Cada implante tenía una longitud de aproximadamente 50 mm, un diámetro exterior (DE) de aproximadamente 4,0 mm, un diámetro interno de aproximadamente 3,6 mm y un grosor de la pared de aproximadamente 0,2 mm.

La farmacocinética del anastrozol se describió bien mediante un modelo lineal de un compartimento con eliminación de primer orden. Basándose en el modelado de PKPD, la cantidad de tiempo desde la administración hasta el estado de equilibrio fue de aproximadamente 2 semanas (véase la Figura 61, que muestra las concentraciones

5 plasmáticas medias de anastrozol (pg/ml) con el tiempo). El efecto del anastrozol sobre la formación de estrógenos se describió bien con un modelo de efecto indirecto con efecto inhibidor sigmoidal inhibidor. La curva de respuesta a la concentración de anastrozol en estrógeno fue poco profunda (coeficiente de Hill 0,455) con un valor bajo para la concentración que alcanzó una respuesta semimáxima (anastrozol CE50 0,565 ng/L) (véase la figura 62, que muestra las concentraciones plasmáticas medias de estradiol (pg/ml) con el tiempo). El término concentración semimáxima eficaz (CE50) se refiere a la concentración de un fármaco que produce el 50 % de la respuesta máxima después de un período de tiempo especificado. Debido a la baja

10 CE50, la reducción de estrógenos después de la administración de anastrozol oral y el implante subcutáneo de anastrozol fueron comparables, a pesar de las concentraciones más bajas logradas con el implante subcutáneo de anastrozol. Estos resultados indican que el implante subcutáneo de anastrozol era eficaz para suprimir las concentraciones séricas de estradiol en pacientes humanos. Basándose en los resultados de PKPD, se espera que el implante subcutáneo de anastrozol mantenga suficientes niveles de anastrozol con la consiguiente supresión de estrógenos durante al menos 1 año, ya que aproximadamente 6,8 % del anastrozol presente en el implante subcutáneo de anastrozol se absorbió después de 6 semanas *in situ* (determinado según los niveles sanguíneos de anastrozol y la cantidad de anastrozol que quedó en el implante una vez retirado).

15

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de administración de fármaco basada en depósito para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con estrógenos mediante implantación en un sujeto, en la que la composición de administración de fármaco administra al sujeto sistémicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la aromatasa durante un período de tiempo de al menos un mes, preferentemente 3 meses.
- 10 2. Una composición de administración de fármaco, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición de administración de fármaco comprende al menos una forma de dosificación sólida separada, preferentemente una forma de dosificación sustancialmente esférica, que comprende al menos un inhibidor de la aromatasa rodeado por un excipiente que comprende al menos un polímero, preferentemente un elastómero termoplástico o un polímero elastomérico, que define, preferentemente, un depósito que, preferentemente, tiene forma cilíndrica.
- 15 3. Una composición de administración de fármaco, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz del al menos un inhibidor de la aromatasa se administra a una velocidad de orden pseudocero, preferentemente por vía subcutánea.
- 20 4. Una composición de administración de fármaco, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el elastómero termoplástico comprende polímeros a base de poliuretano, polímeros a base de poliéter, polímeros a base de polisilicona, polímeros a base de policarbonato o combinaciones de los mismos.
- 25 5. Una composición de administración de fármaco, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el polímero comprende un poliuretano a base de poliéter, preferentemente un poliuretano a base de poliéter alifático que comprende poli(óxido de tetrametileno) y 4,4'-diisocianato dicitclohexilmetano (H12MDI) polimerizado y 1,4-butanodiol.
- 30 6. Una composición de administración de fármaco, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el excipiente que comprende al menos un polímero forma una pared que tiene un grosor promedio de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 0,5 mm, en la que el excipiente preferentemente no es sustancialmente erosionable y no sustancialmente degradable *in vivo*.
- 35 7. Una composición de administración de fármaco, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición de administración de fármaco no requiere erosión o degradación del excipiente *in vivo* para liberar el inhibidor de la aromatasa en la cantidad terapéuticamente eficaz.
- 40 8. Una composición de administración de fármaco, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el trastorno relacionado con los estrógenos es cáncer de mama, endometriosis, fibromas uterinos o baja estatura en un niño o adolescente.
- 45 9. Una composición de administración de fármaco, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de la aromatasa se administra al sujeto en un intervalo objetivo de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000 microgramos/día.
- 50 10. Una composición de administración de fármaco, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el al menos un inhibidor de la aromatasa tiene una estructura química no esteroidea, preferentemente se selecciona del grupo que consiste en anastrozol, letrozol y combinaciones y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
11. Una composición de administración de fármaco para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la al menos una forma de dosificación sólida separada comprende:
- 75-97 % en peso de anastrozol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en base al peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada;
- 1-25 % en peso, preferentemente de 2-12 % en peso, de al menos un potenciador de la sorción en base al peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada; y
- 0-5 % en peso de lubricante en base al peso total de la al menos una forma de dosificación sólida separada.
12. Una composición de administración de fármaco, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el al menos un potenciador de la sorción se selecciona del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, almidón de carboximetil sodico, glicolato sódico de almidón, derivados de ácido acrílico sódico, sulfato de condroitina, ácido poli- glutámico, ácido poli-aspártico y combinaciones de los mismos.
13. Una composición de administración de fármaco, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el polímero elastomérico es, preferentemente, sustancialmente no poroso, y en la que el polímero elastomérico comprende, preferentemente, segmentos blandos derivados de poliéteres, preferentemente de polímeros de óxido de alquileo seleccionados del grupo que consiste en poli(óxido de tetrametileno) (PTMO), polietilenglicol (PEG), poli(óxido de propileno) (PPO), poli(óxido de hexametileno) y combinaciones de los mismos,

policarbonatos o polisiliconas.

14. Una composición de administración de fármaco, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en forma de un kit, que comprende un implantador para insertar la composición de administración de fármaco basada en depósito debajo de la piel.

5 15. Una composición de administración de fármaco, que comprende:

un excipiente de control de la velocidad de elución de fármaco que comprende un polímero elastomérico, que define un depósito y el depósito contiene al menos una forma de dosificación sólida separada, que comprende al menos un inhibidor de la aromataasa,

10 preferentemente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

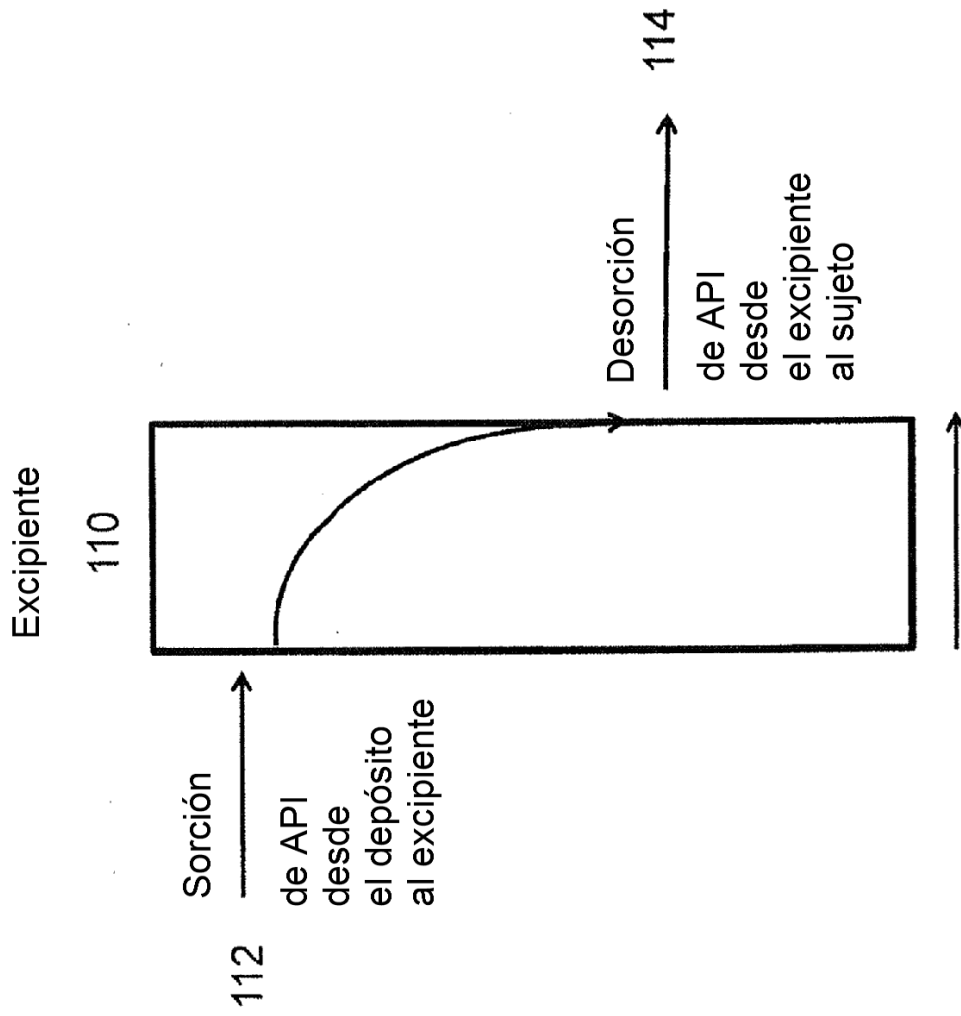


Figura 1

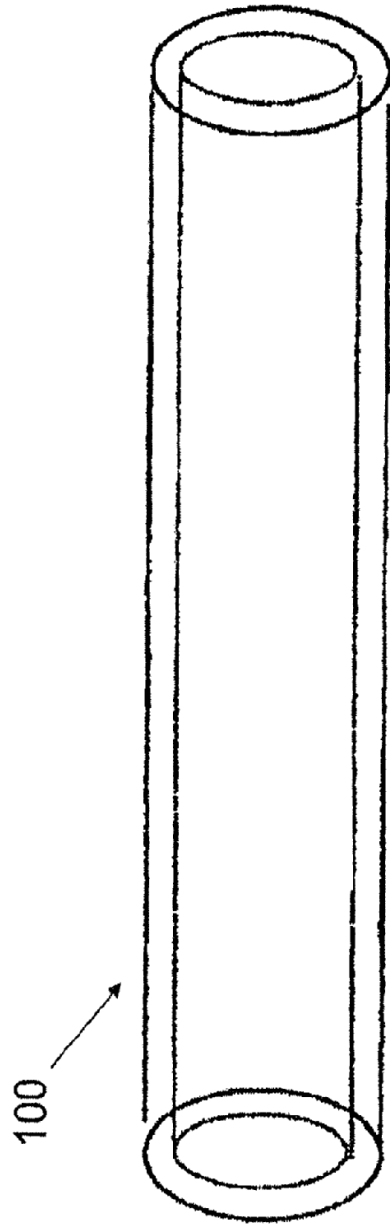


Figura 2

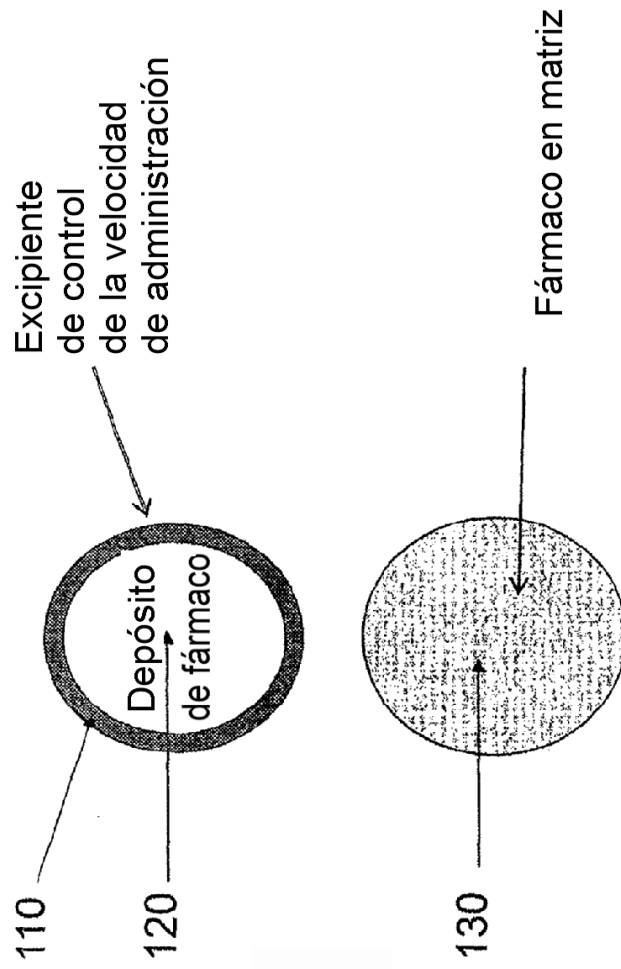


Figura 3

Anastrozol

(excipiente= uretano alifático basado en poliéter)

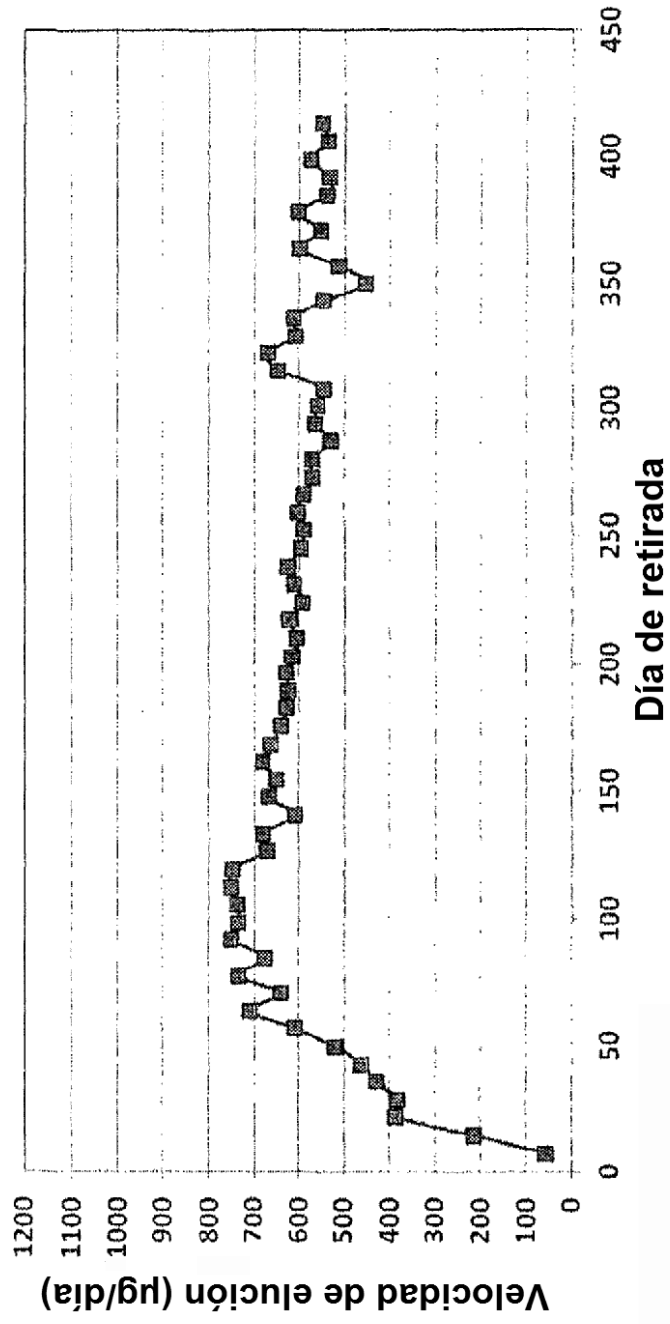


Figura 4



Anastrozol  
(excipiente= uretano alifático basado en policarbonato)

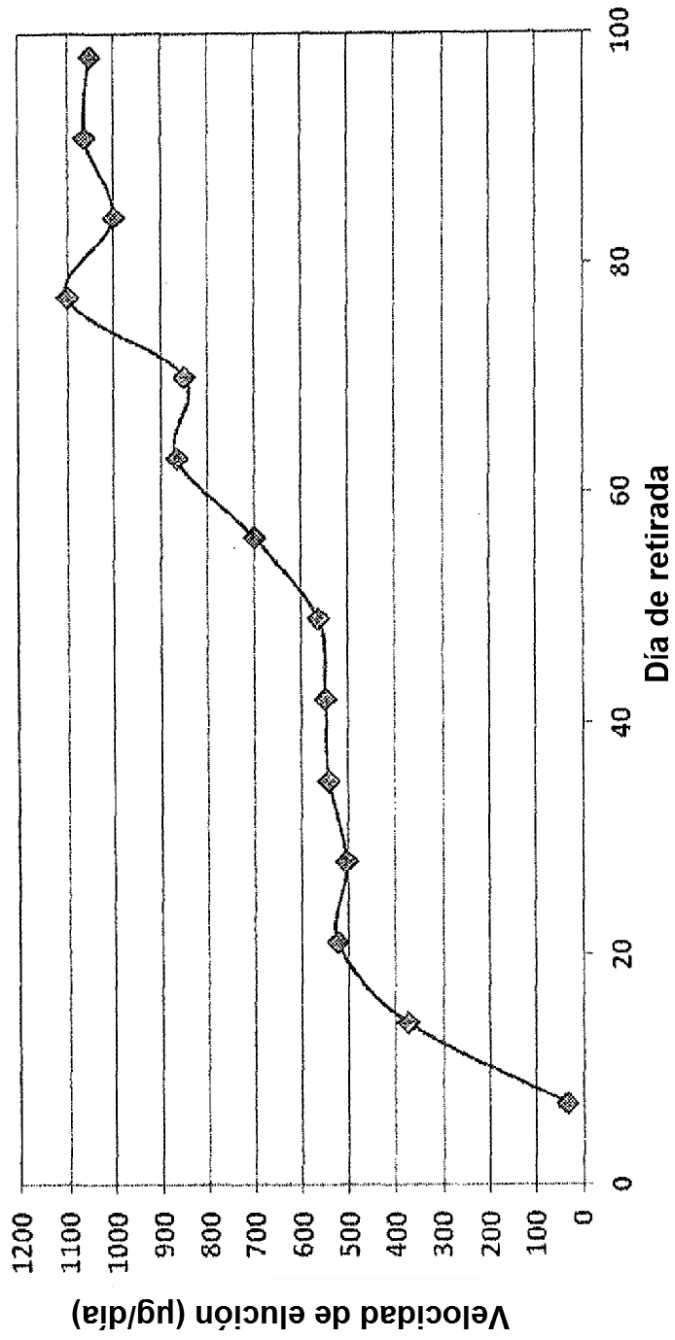


Figura 5

Concentración plasmática en perros sabuesos (dosis oral e implante)

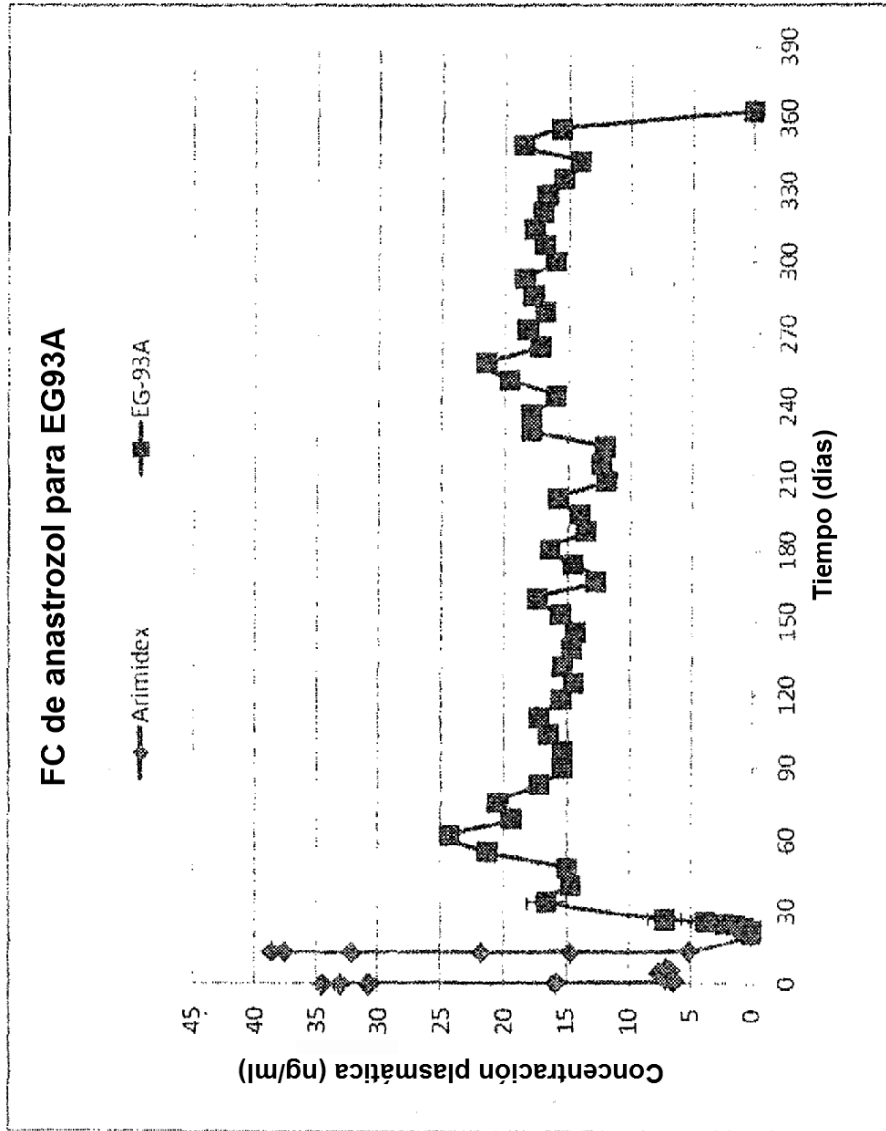


Figura 6

### Anastrozol

Elución *in vitro* para cantidades variables de potenciadores de la sorción

(excipiente= uretano alifático basado en policarbonato)

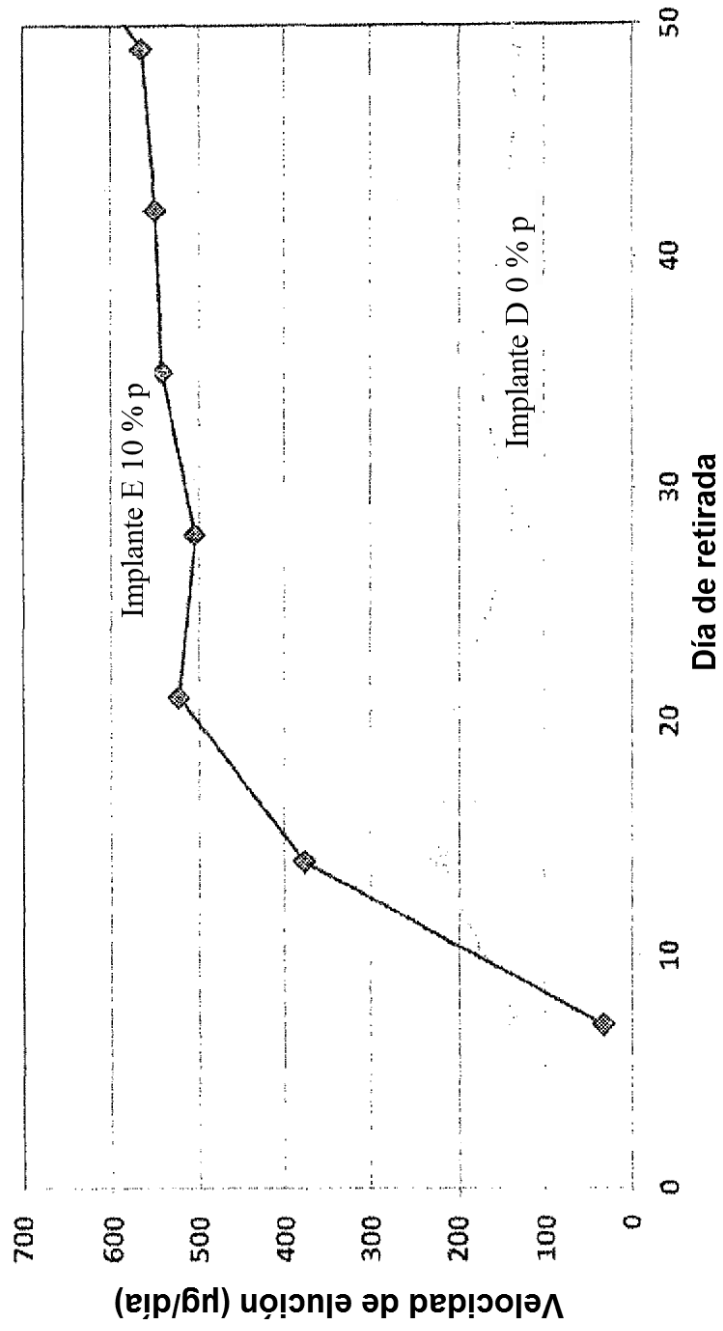


Figura 7

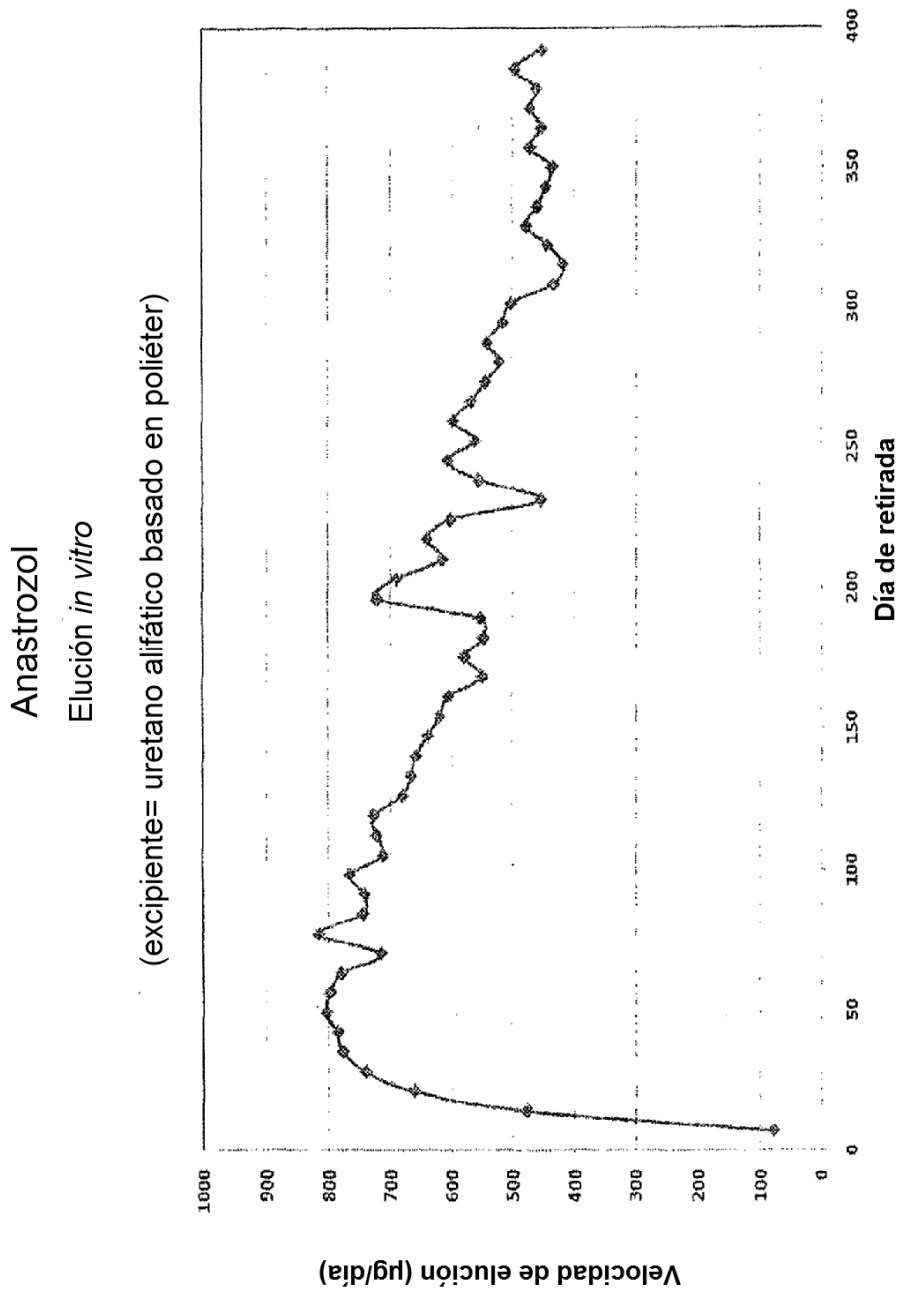


Figura 8

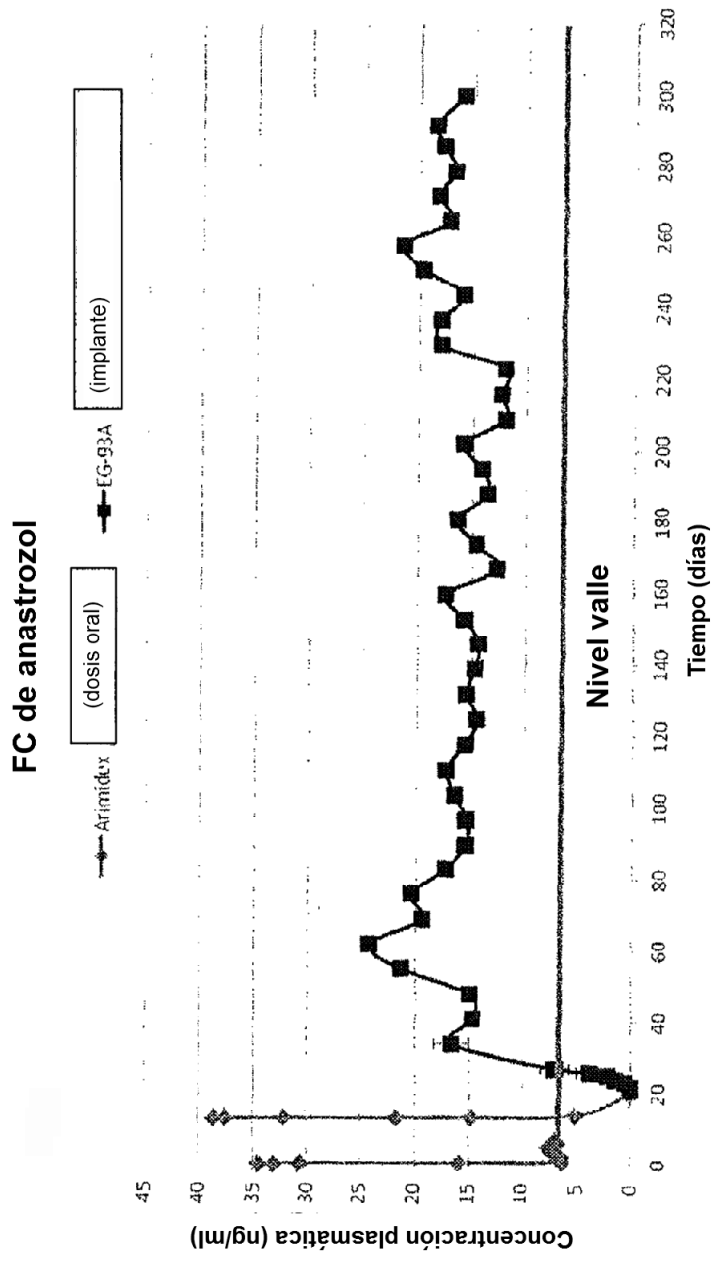


Figura 9

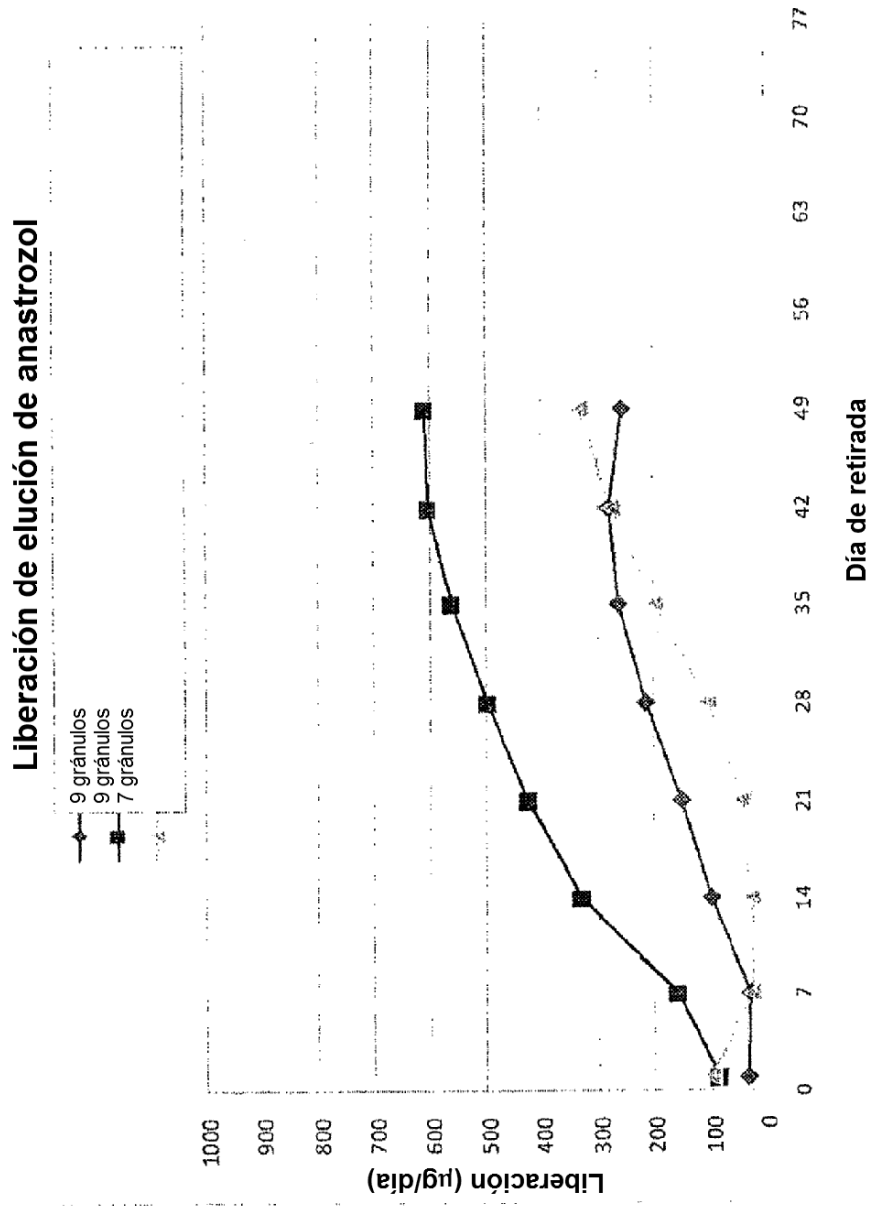


Figura 10

### Liberación de elución de anastrozol

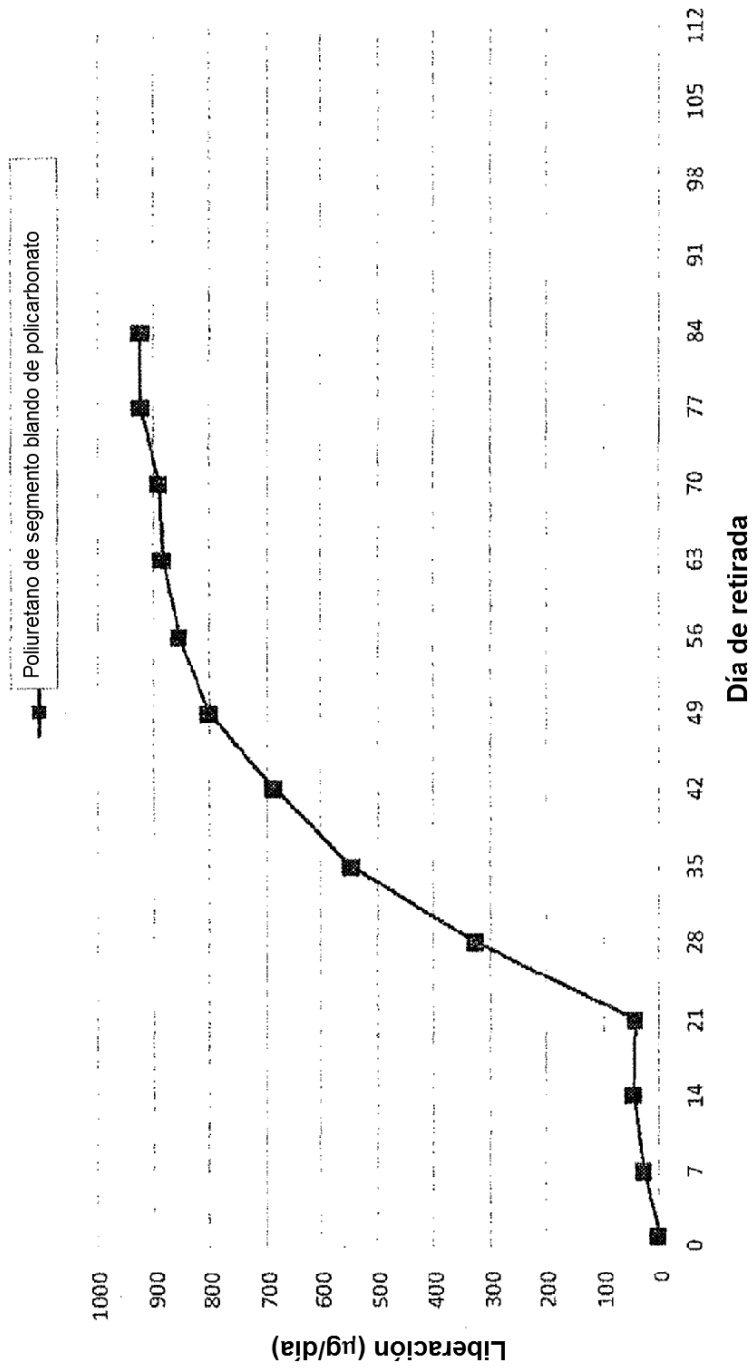


Figura 11

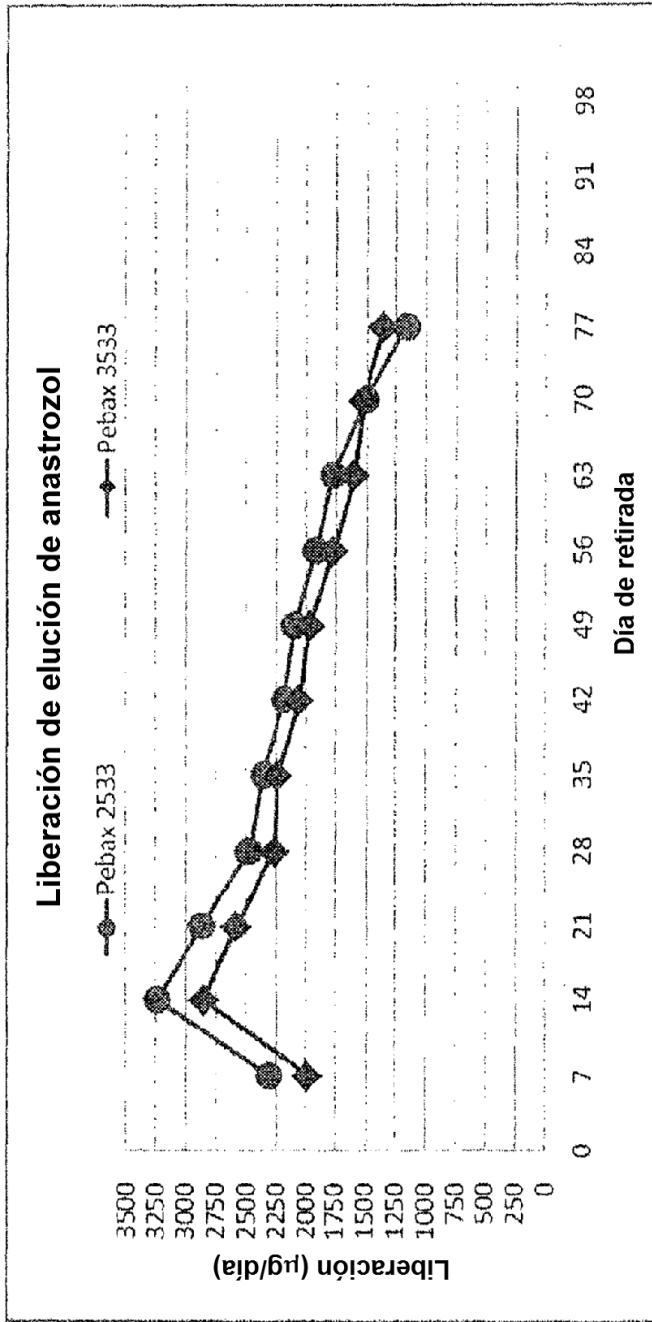


Figura 12



# Anastrozol

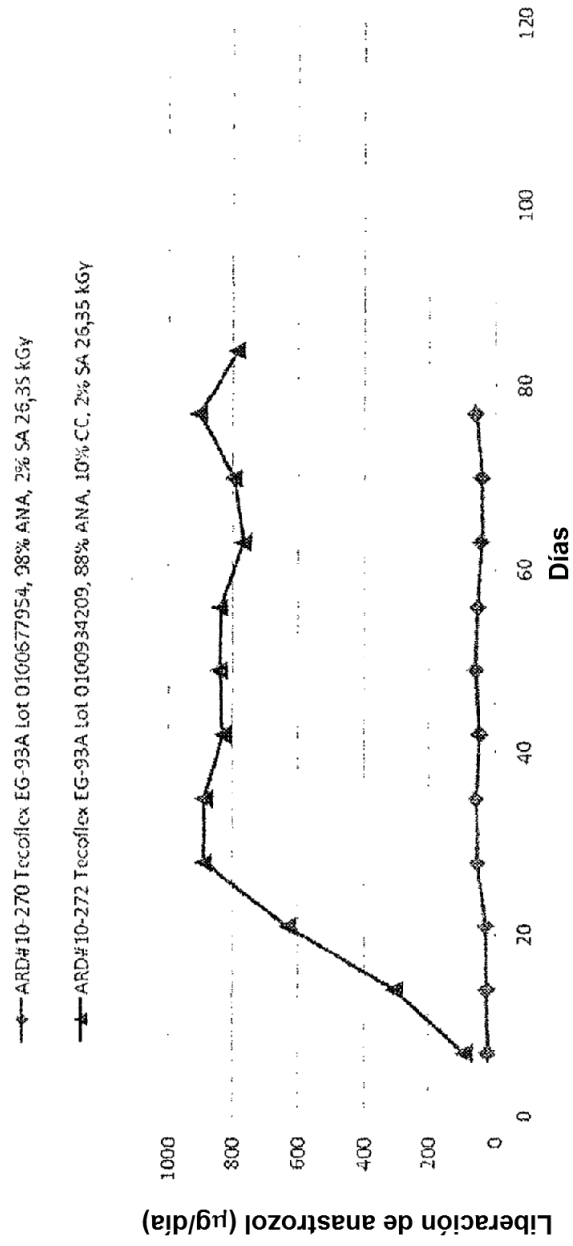


Figura 13

### Liberación de elución de anastrozol

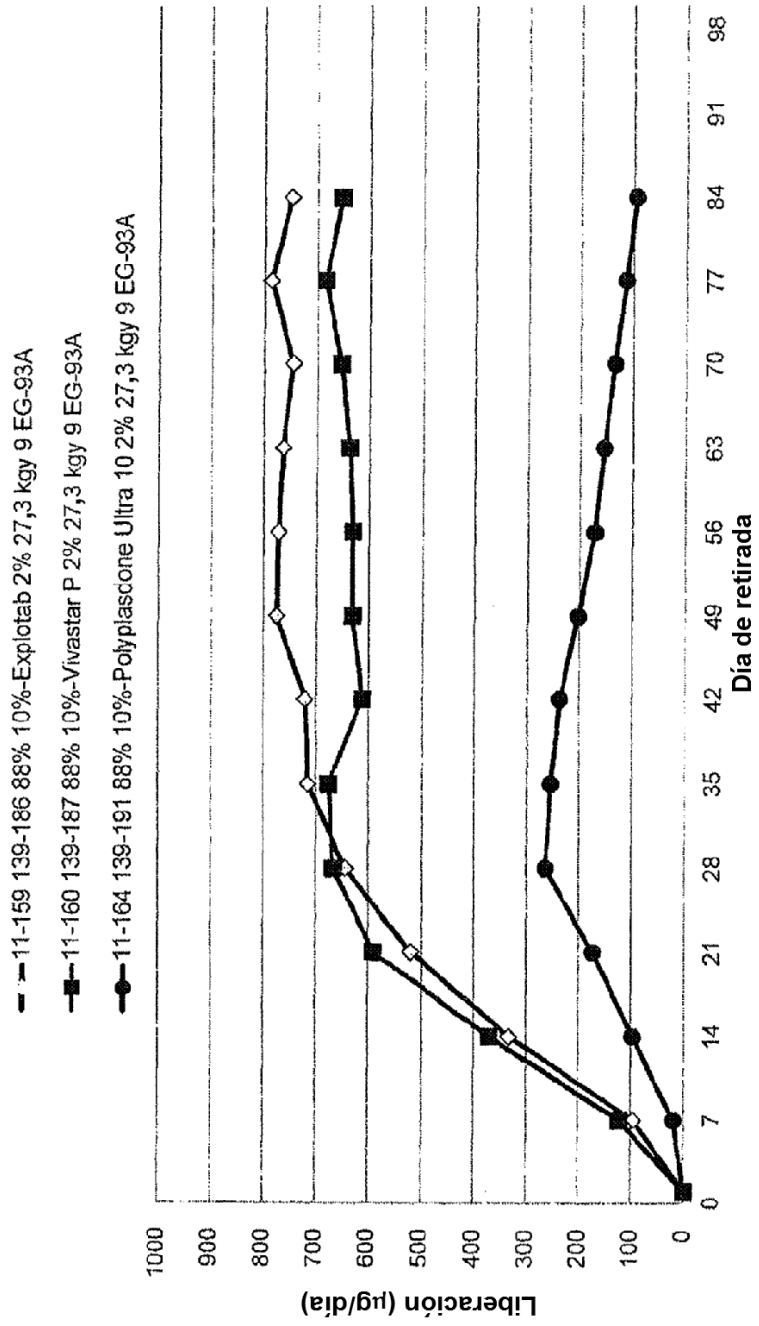


Figura 14

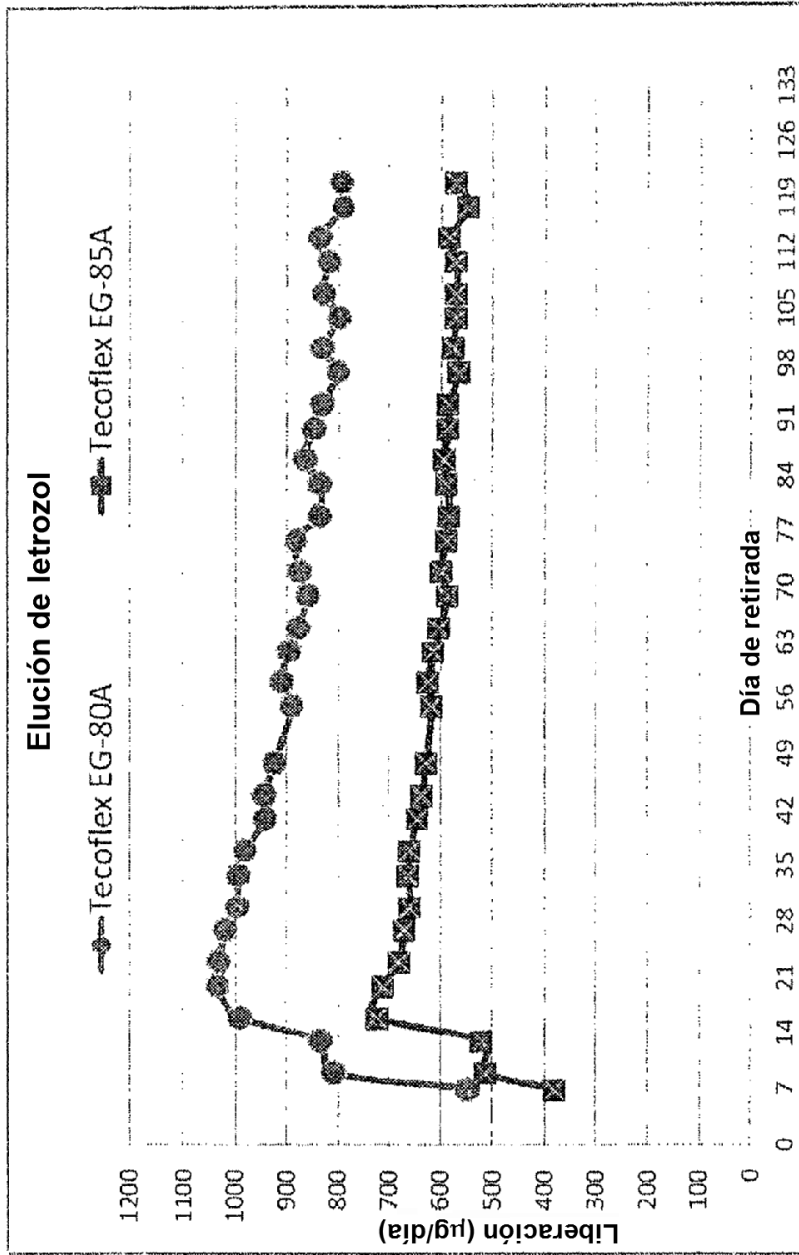


Figura 15

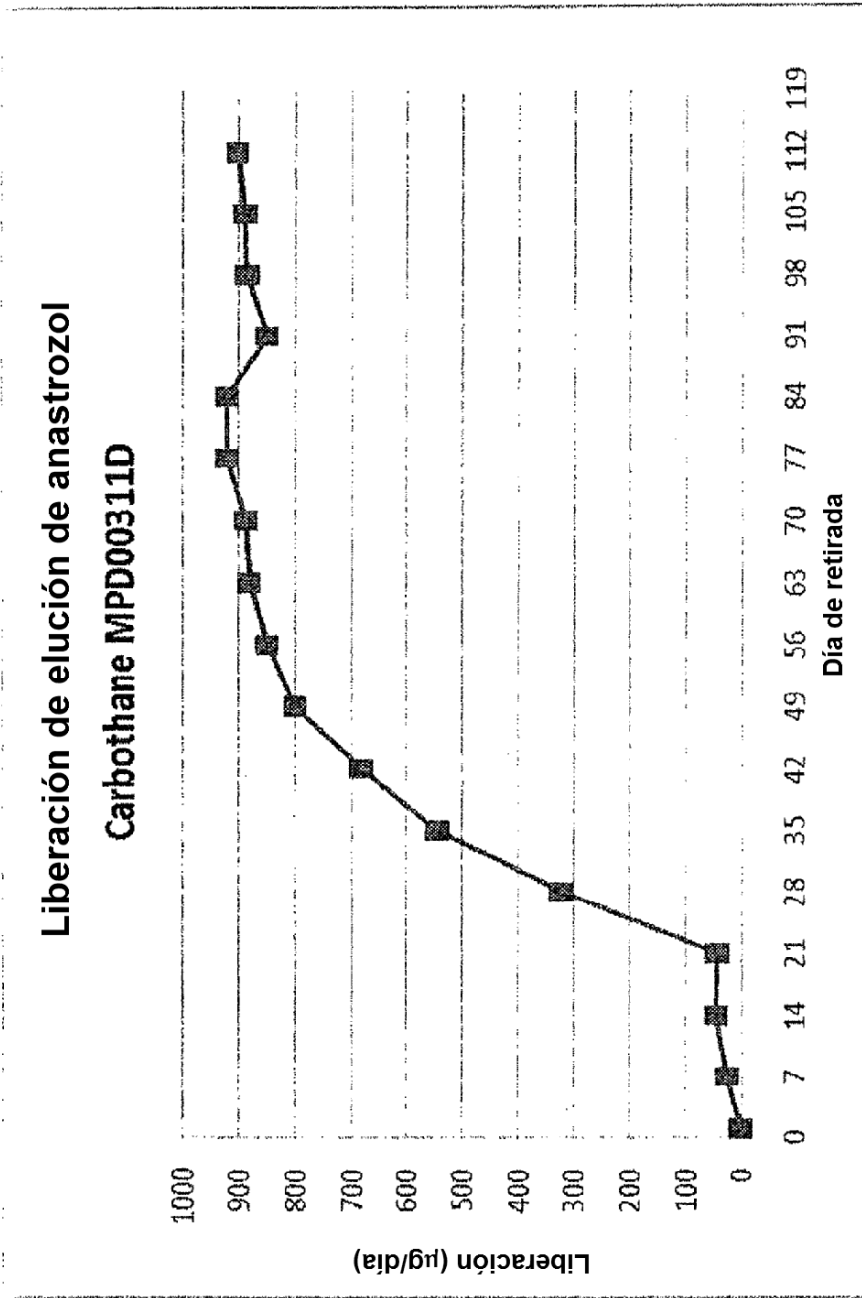


Figura 16

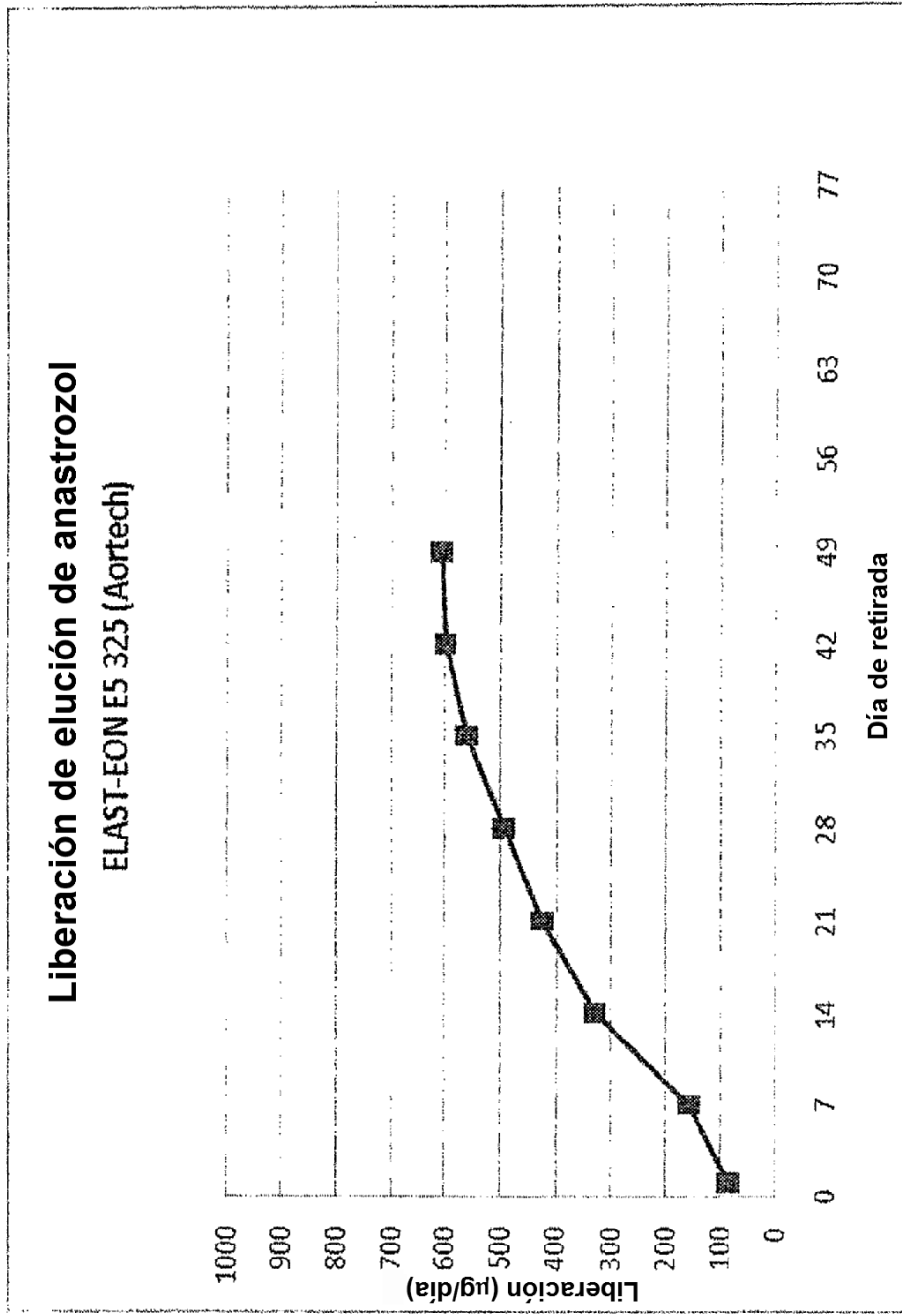


Figura 17

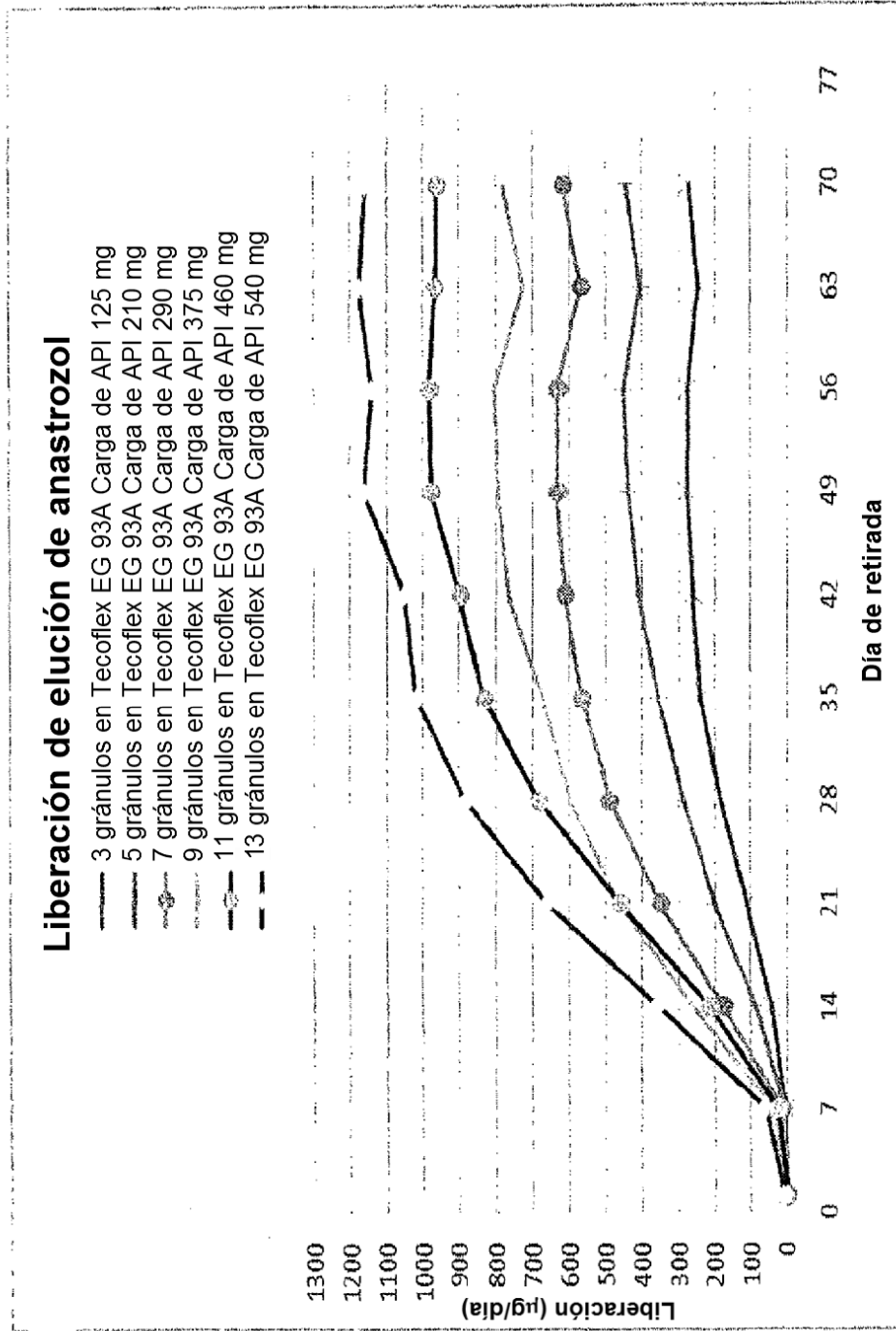


Figura 18

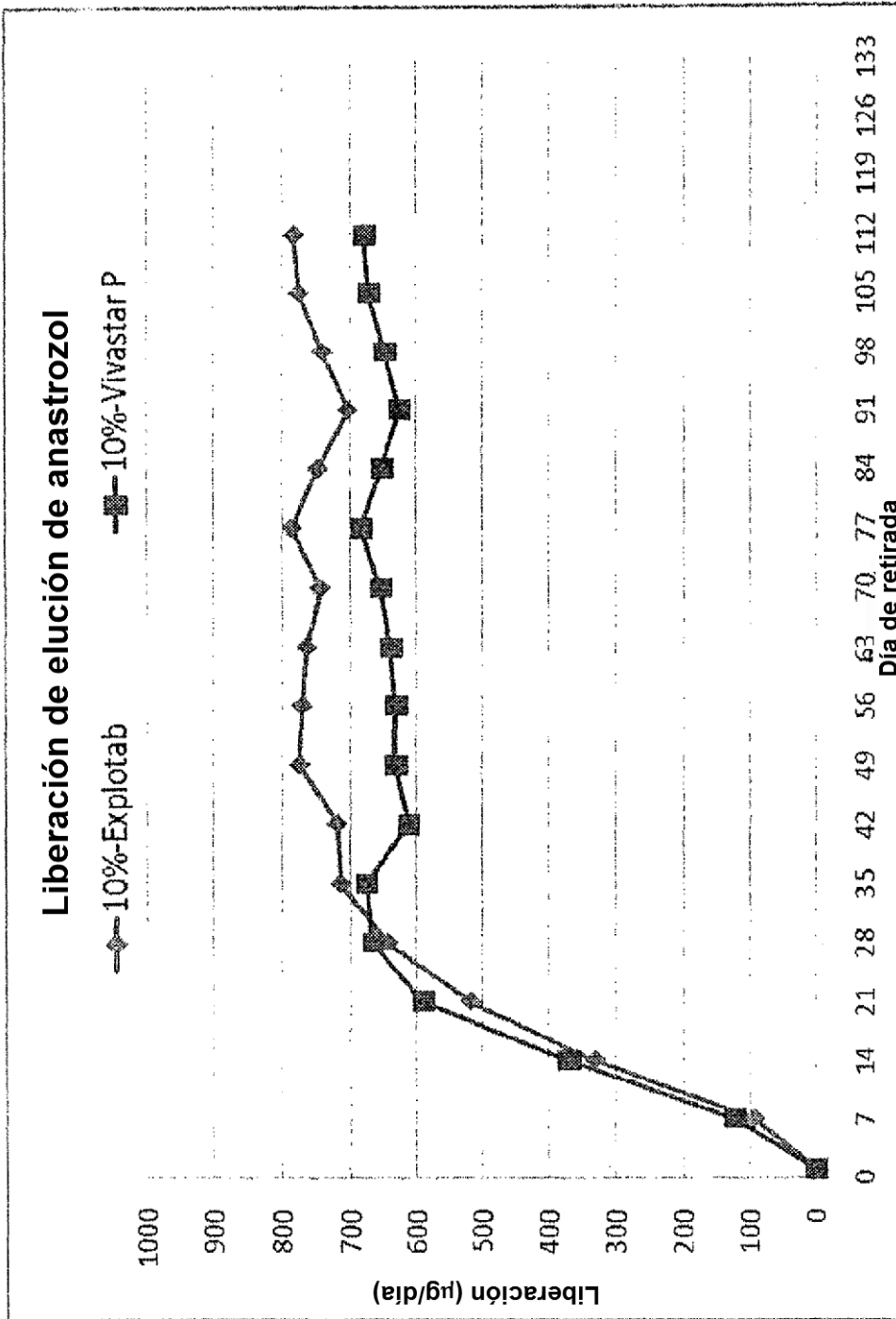


Figura 19

### Anastrozol

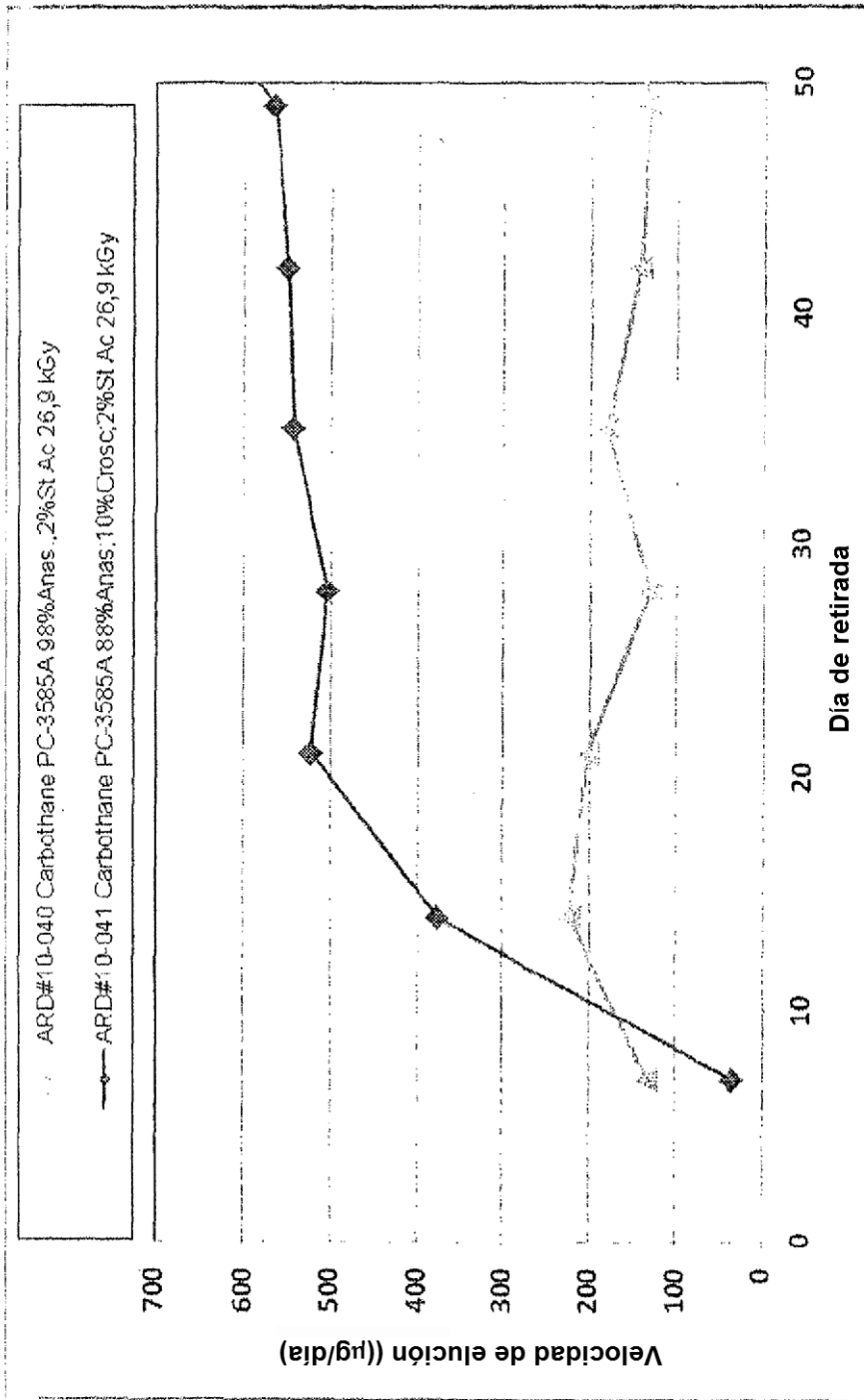


Figura 20



### Liberación de elución de anastrozol

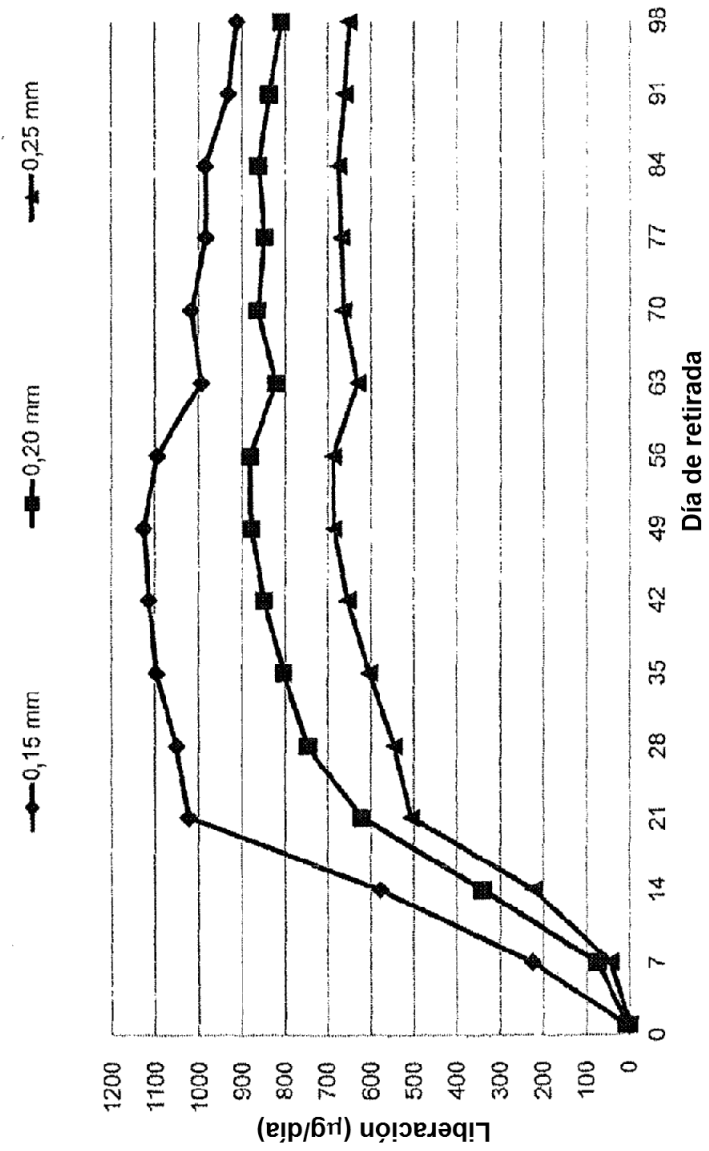


Figura 21

### Anastrozol

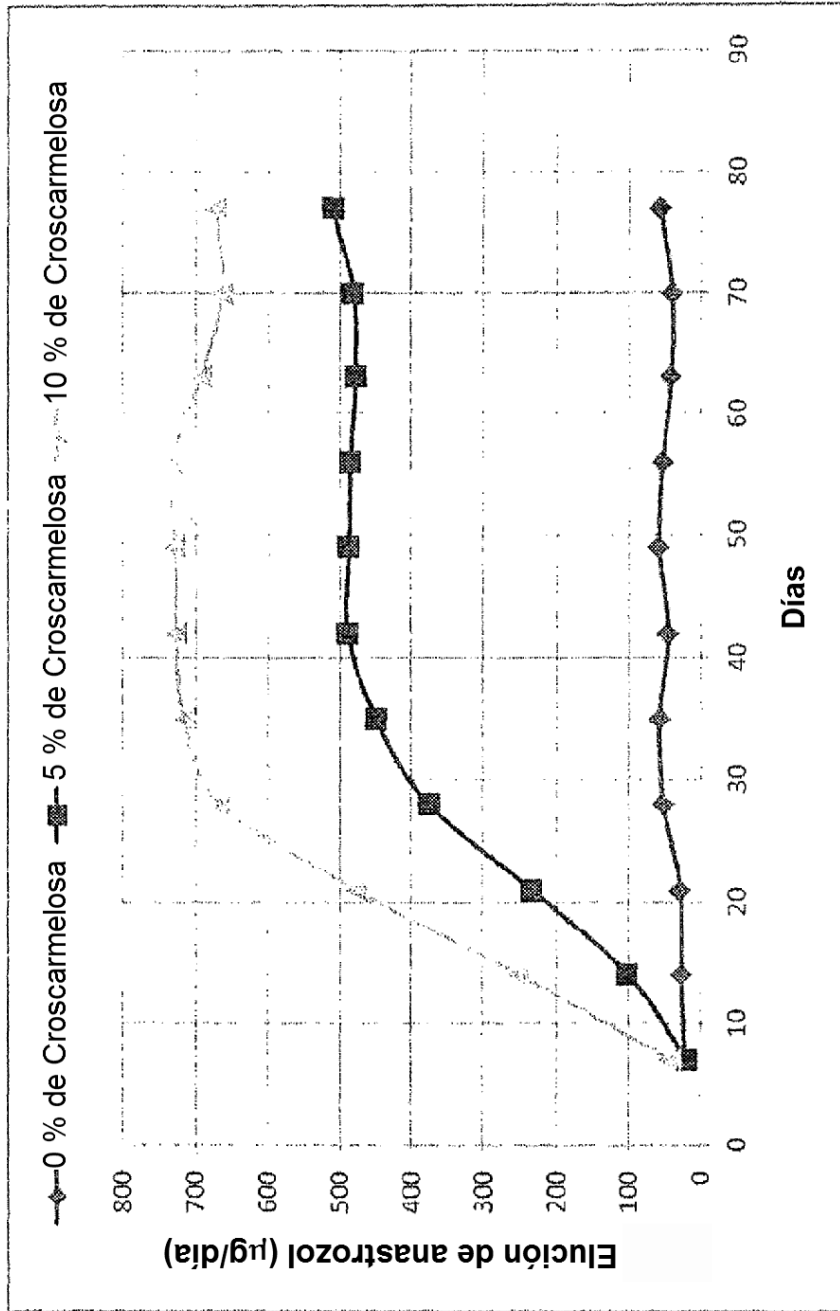


Figura 22

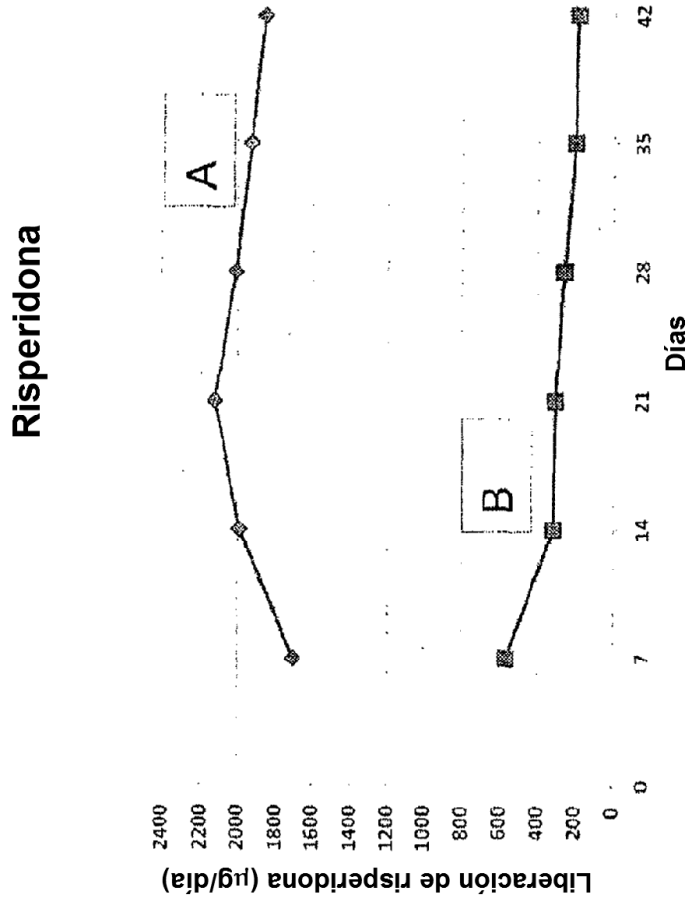


Figura 23

### Elución de anastrozol

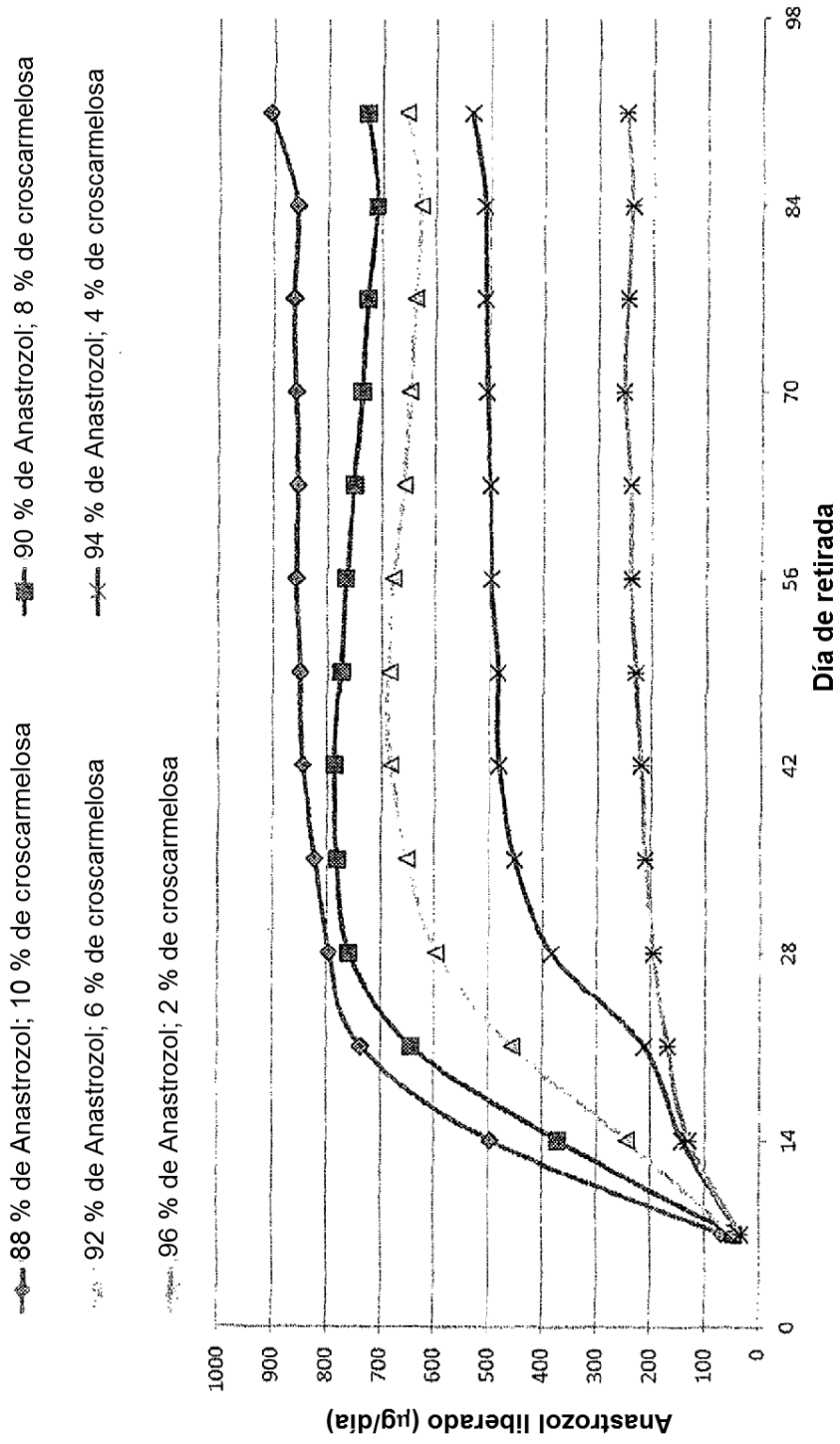


Figura 24

### Elución de anastrozol con poliacrilato sódico

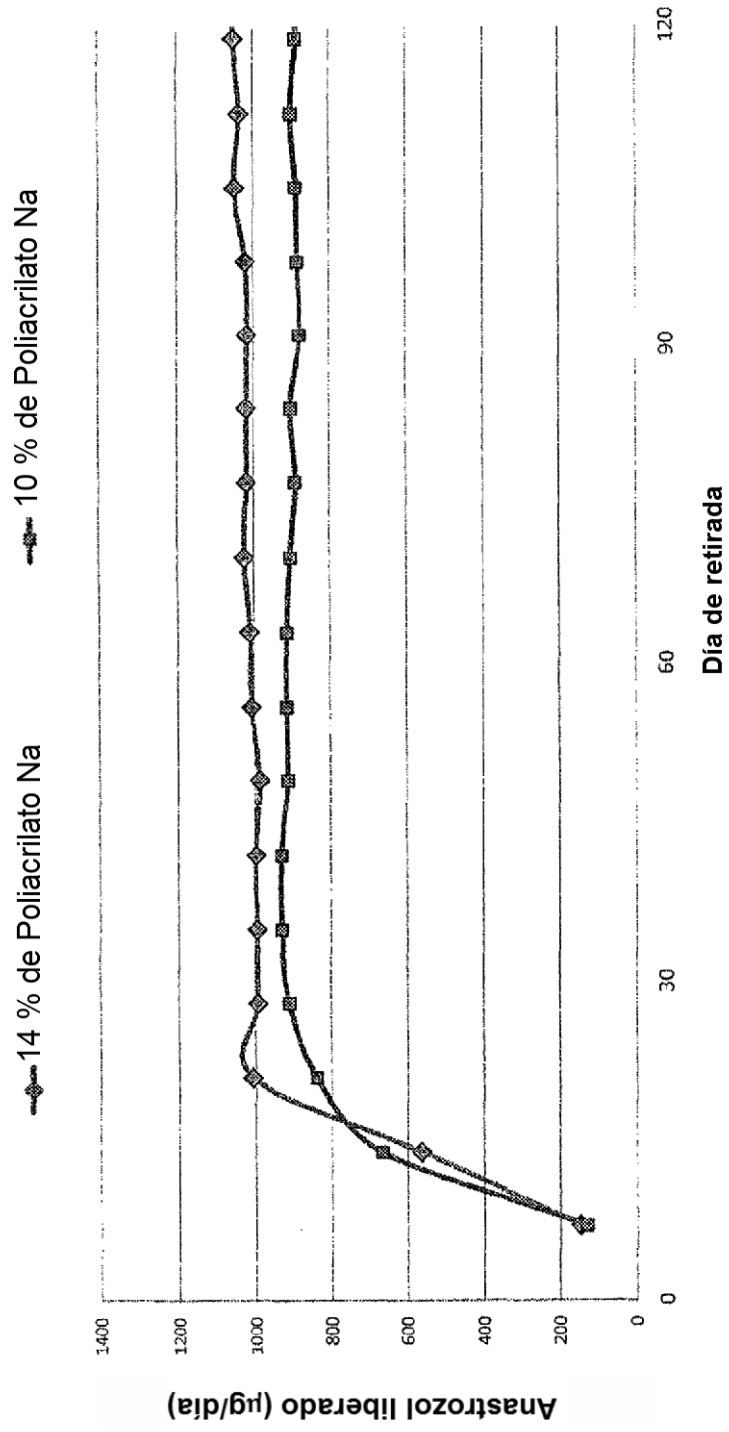


Figura 25

### Elución de risperidona

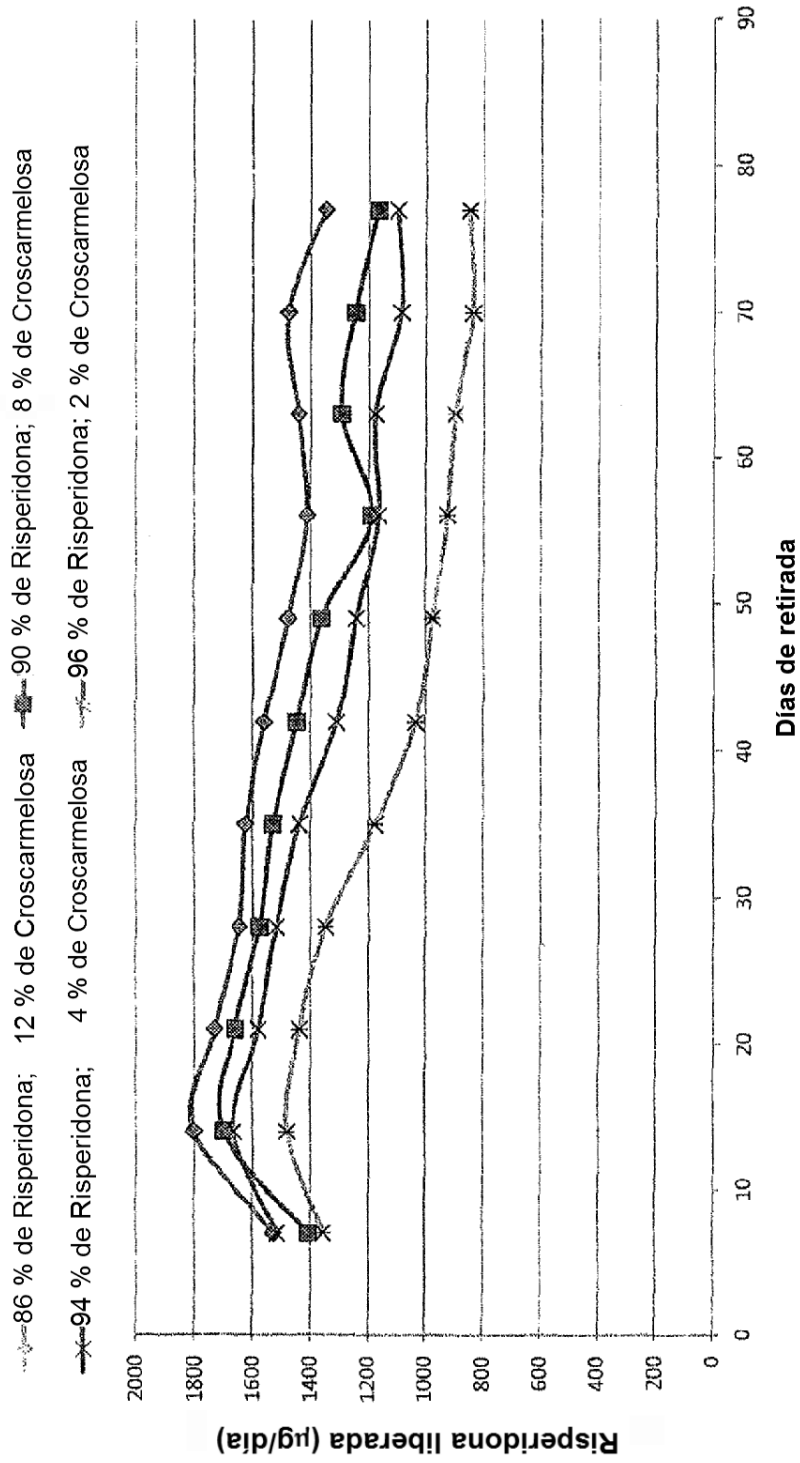


Figura 26

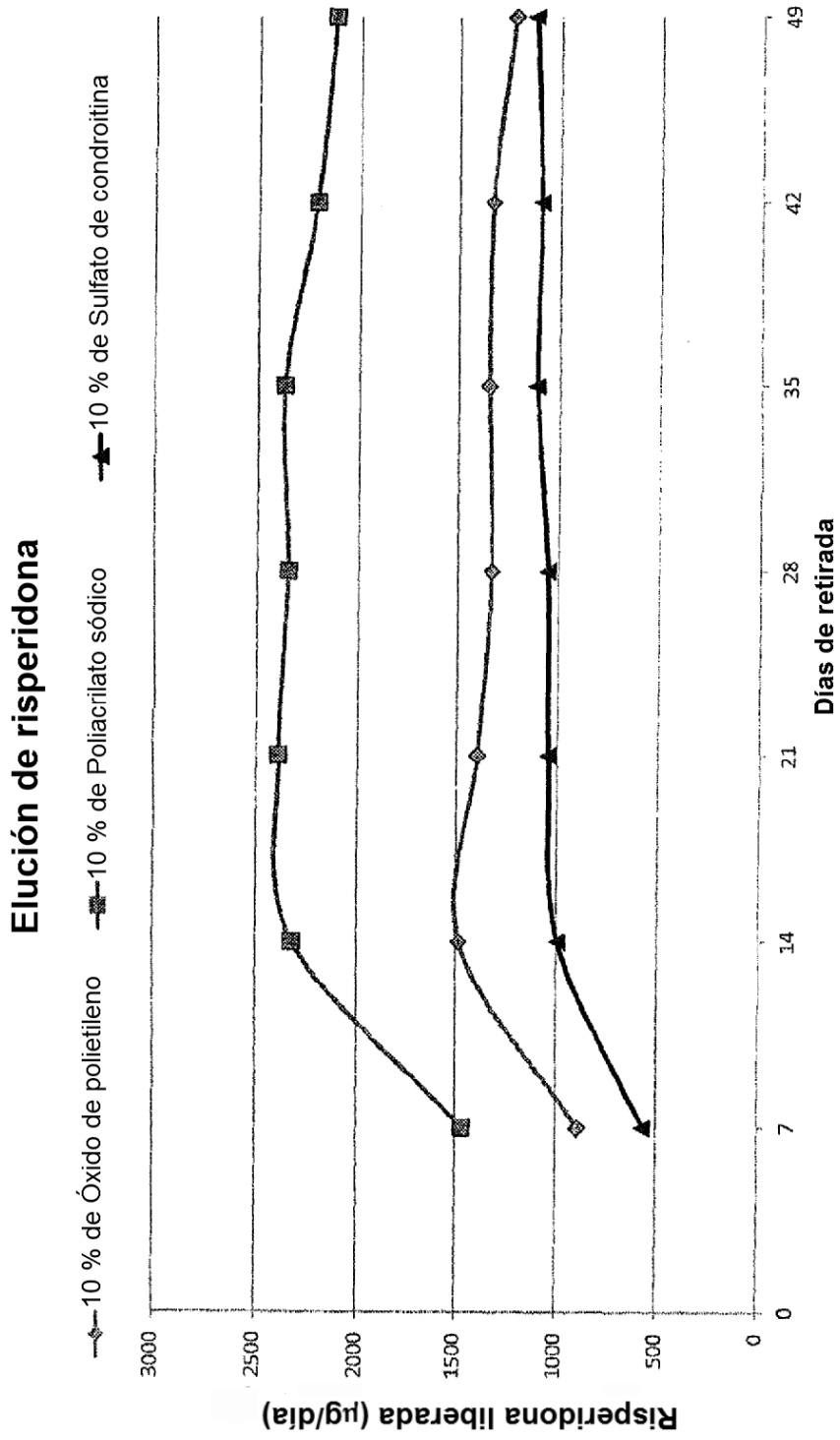


Figura 27

### Elución de risperidona

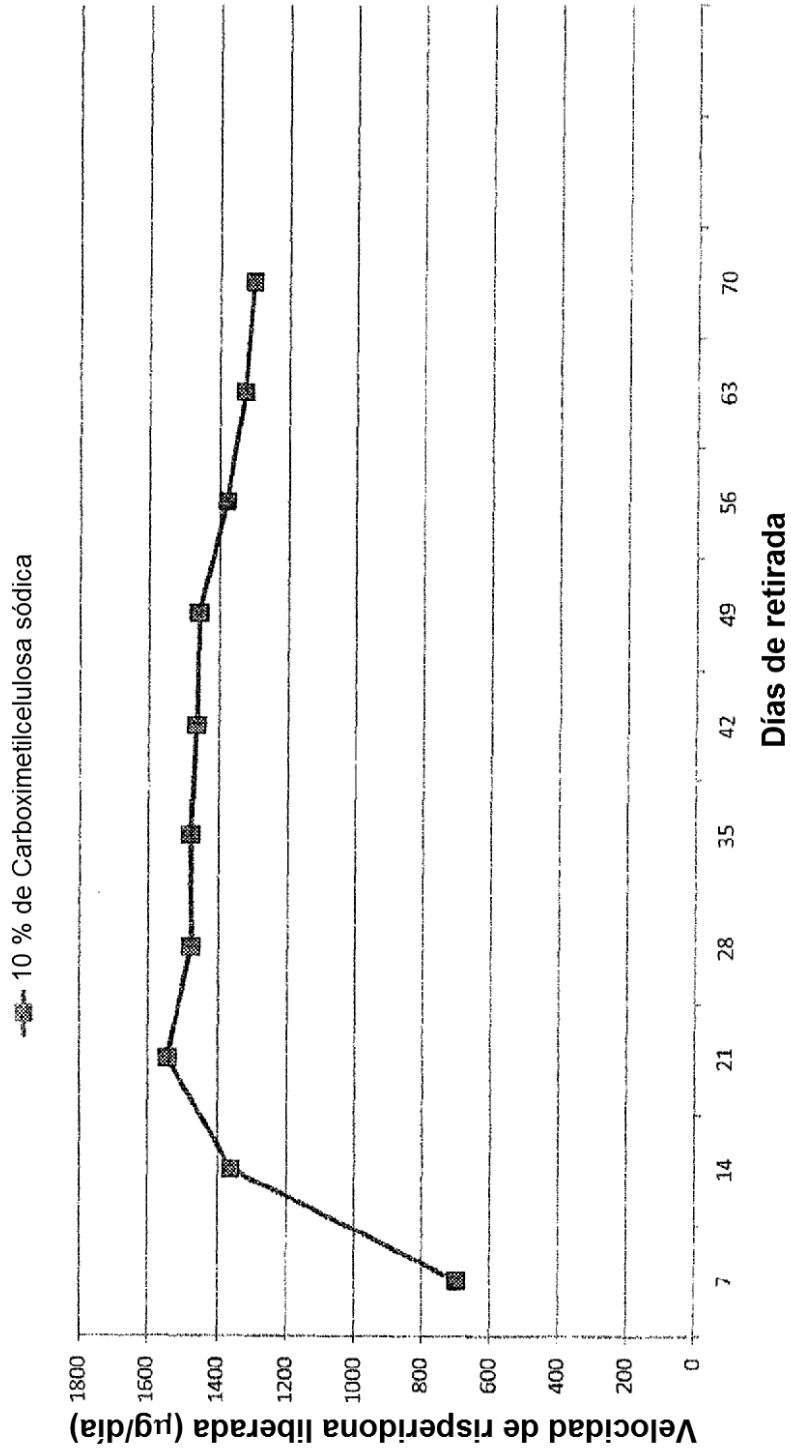


Figura 28



### Elución de base libre de guanfacina

- Pebax 3533, 88 % de Guanfacina, 10 % de Crosc., 2 % de ácido esteárico,
- Pebax 2533, 88 % de Guanfacina, 10 % de Crosc., 2 % de ácido esteárico

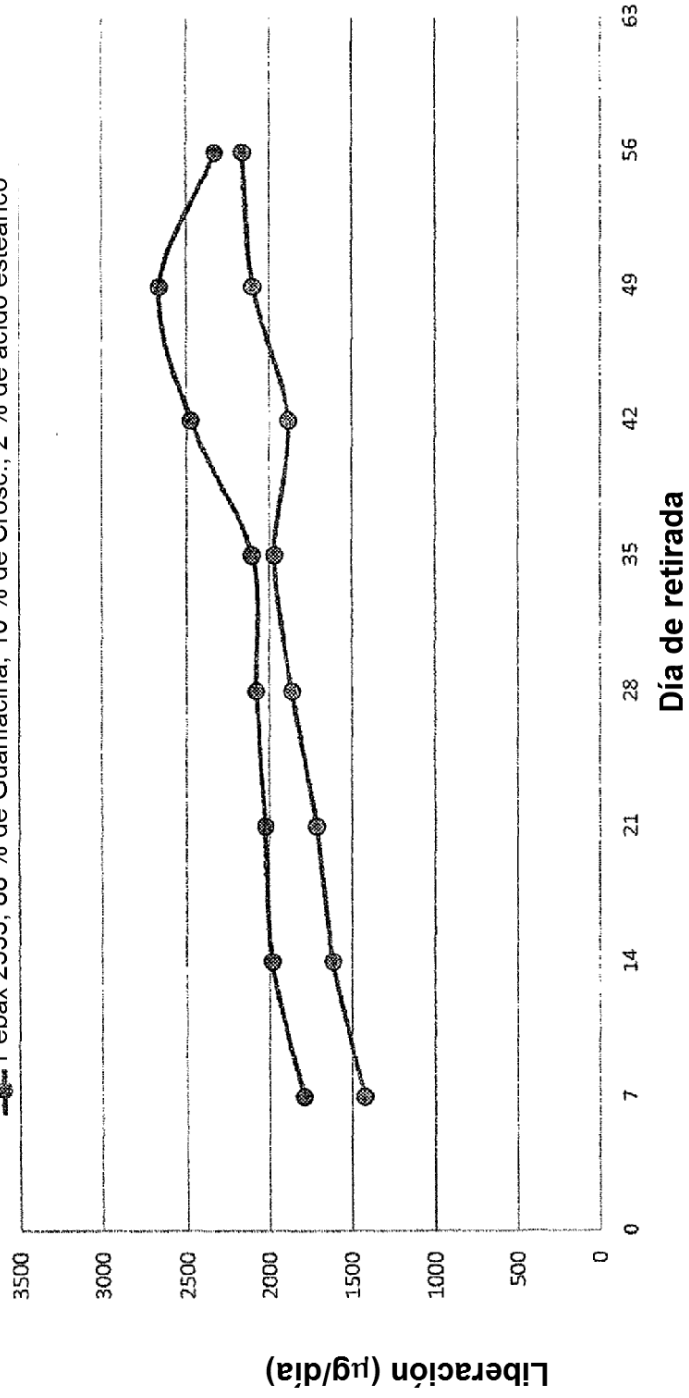


Figura 29

### Velocidad de elución de paliperidona

○ Pebax 3533, 88 % de Paliperidona, 10 % de Crosc., 2 % de ácido esteárico,

● Pebax 2533, 88 % de Paliperidona, 10 % de Crosc., 2 % de ácido esteárico

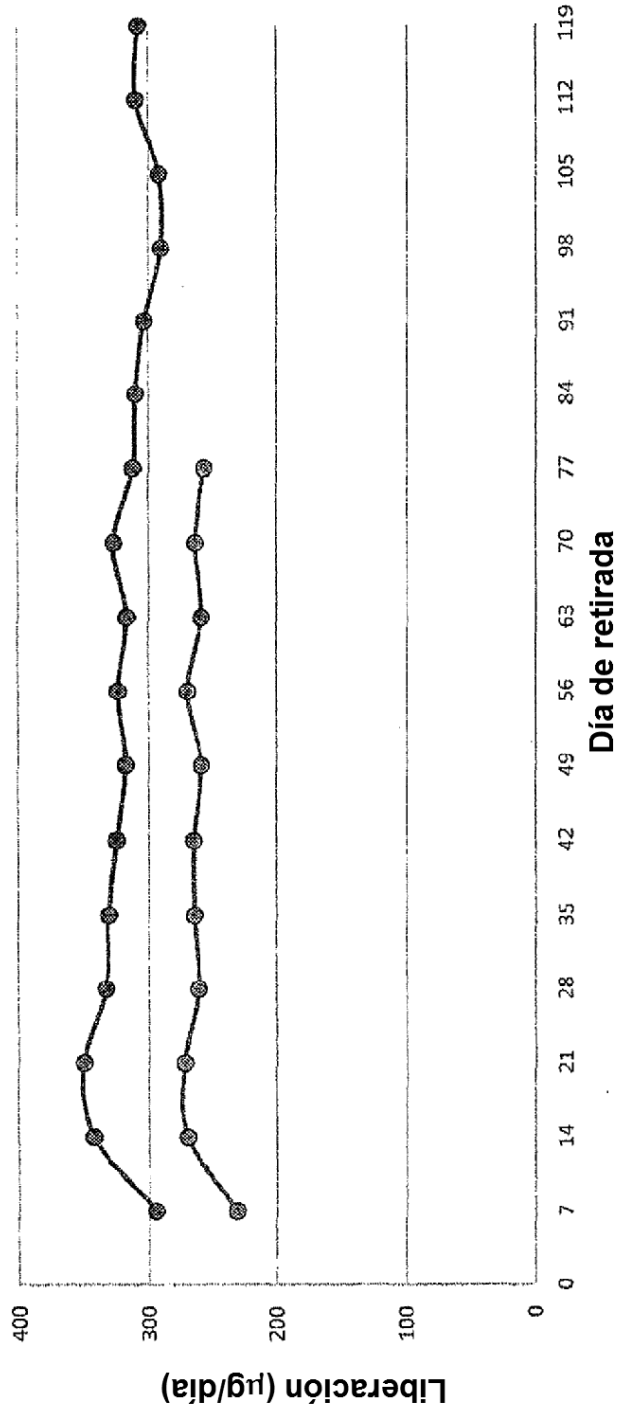


Figura 30

### Elución de letrozol

Pebax 2533 83 % de Letrozol, 15 % de Crosc., 2 % de ácido esteárico,  
Pebax 3533 83 % de Letrozol, 15 % de Crosc., 2 % de ácido esteárico

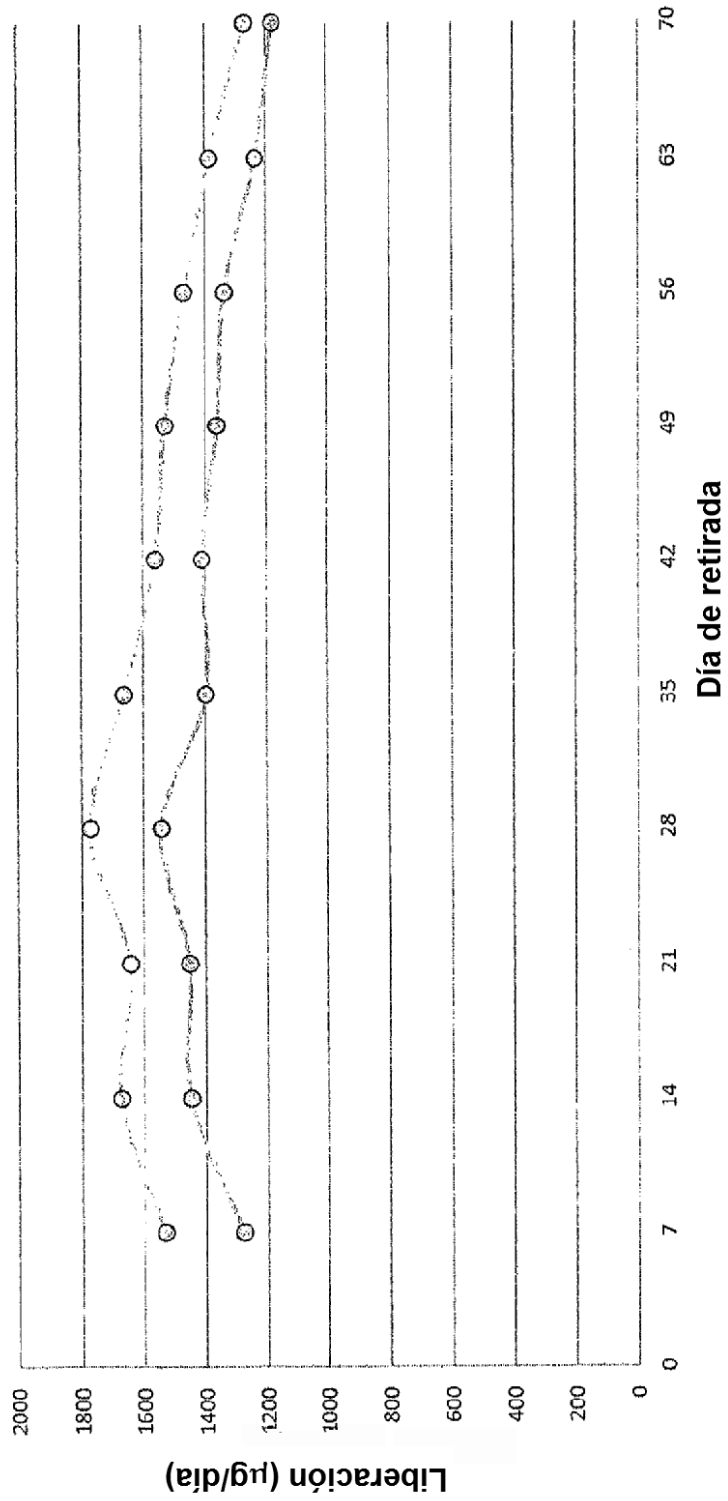


Figura 31

### Elución de fingolimod

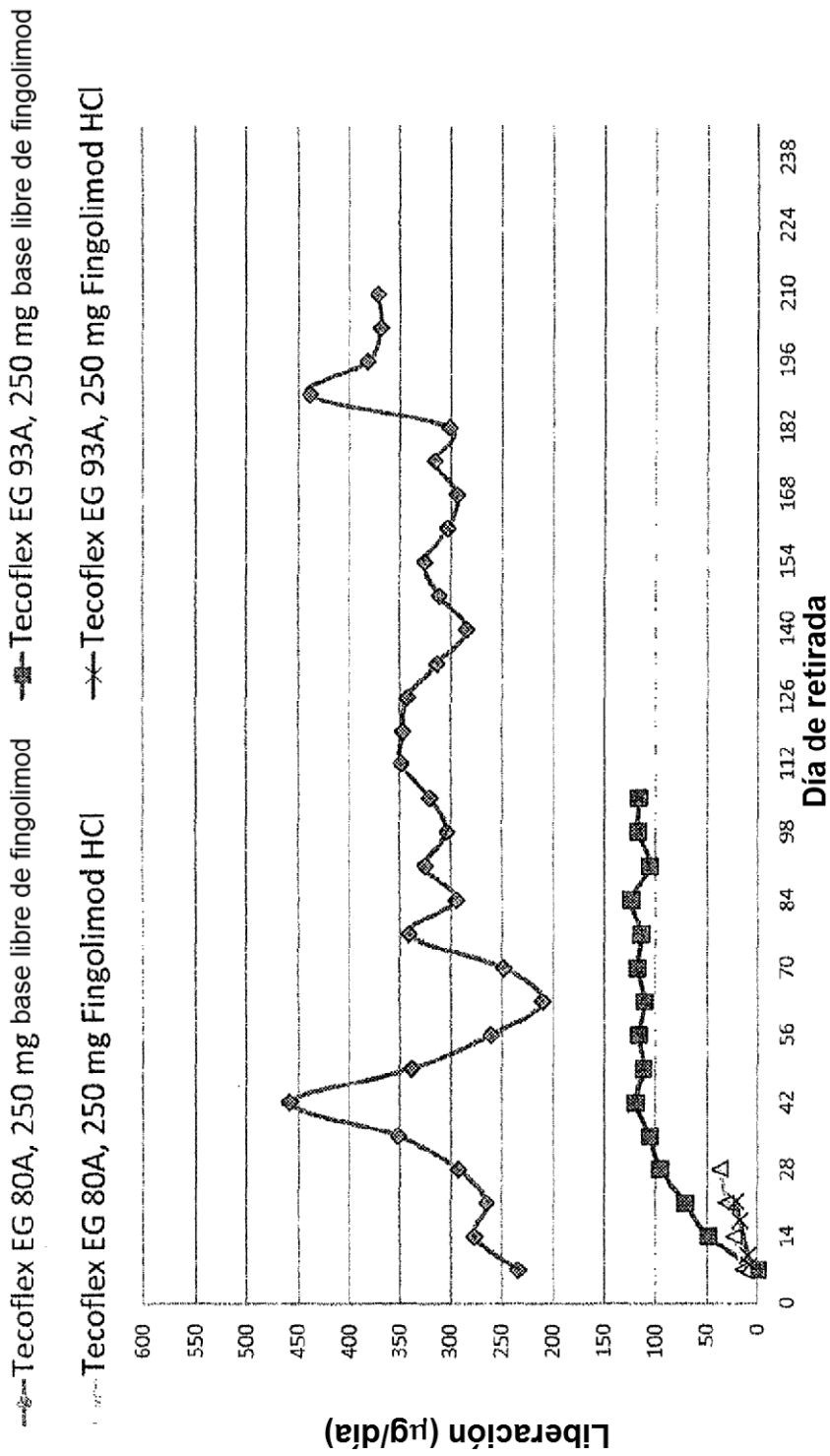


Figura 32

### Elución de tartrato de vareniclina

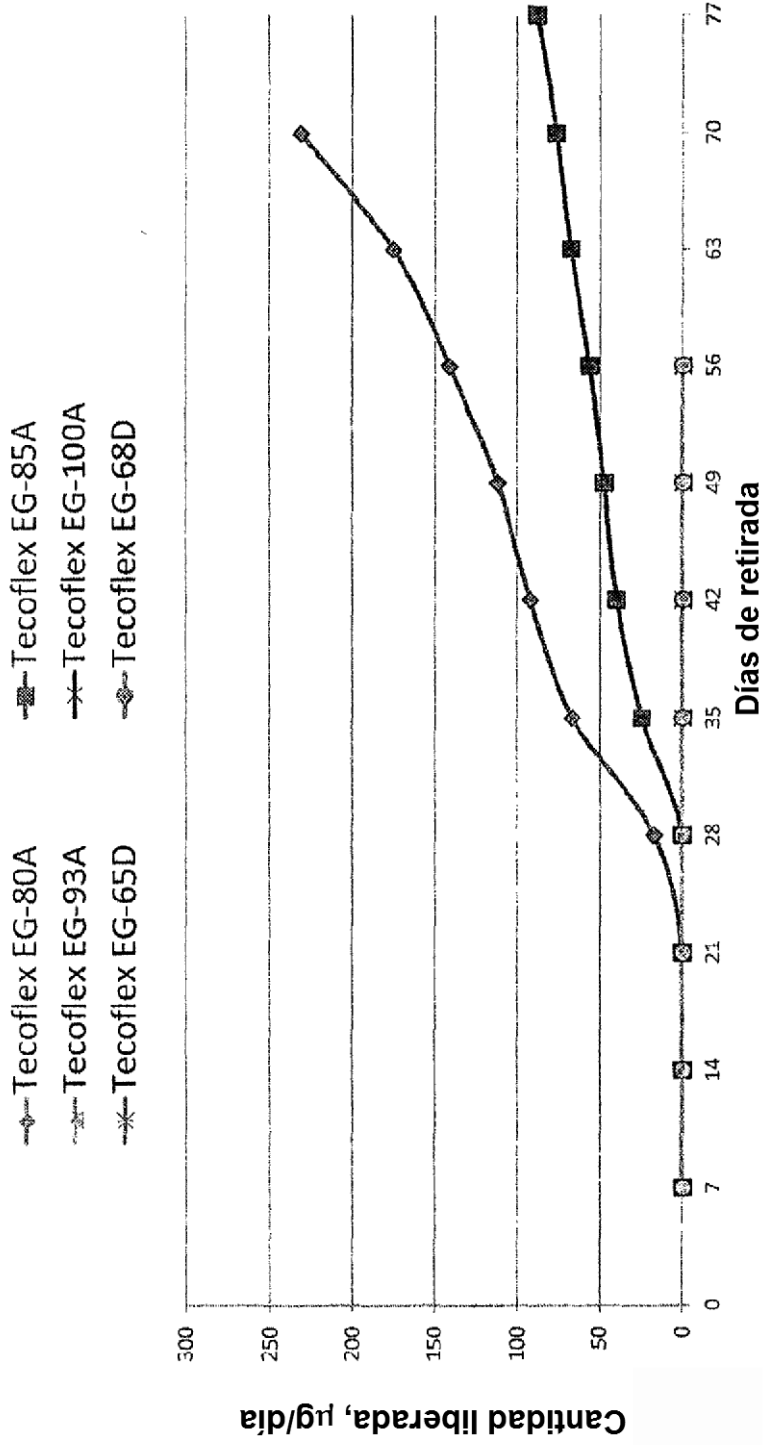


Figura 33

### Elución de base libre de vareniclina

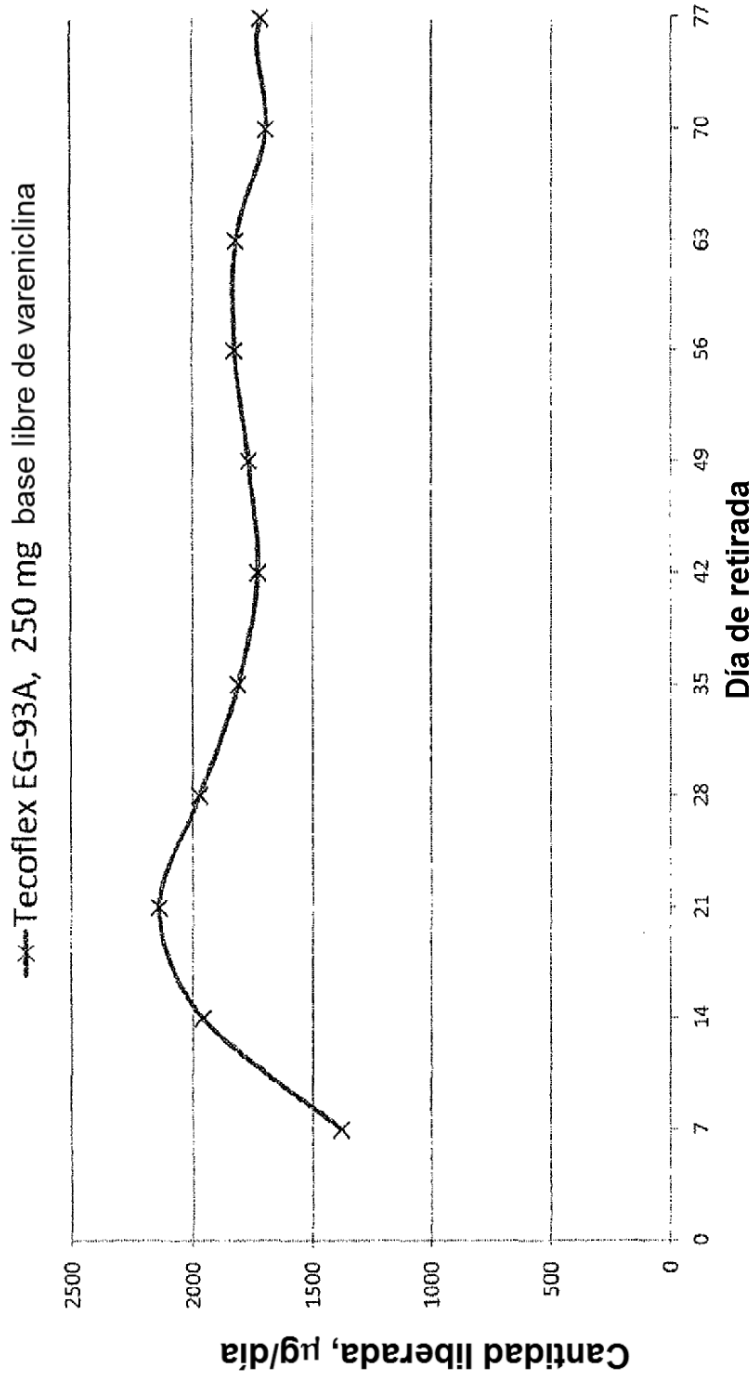


Figura 34

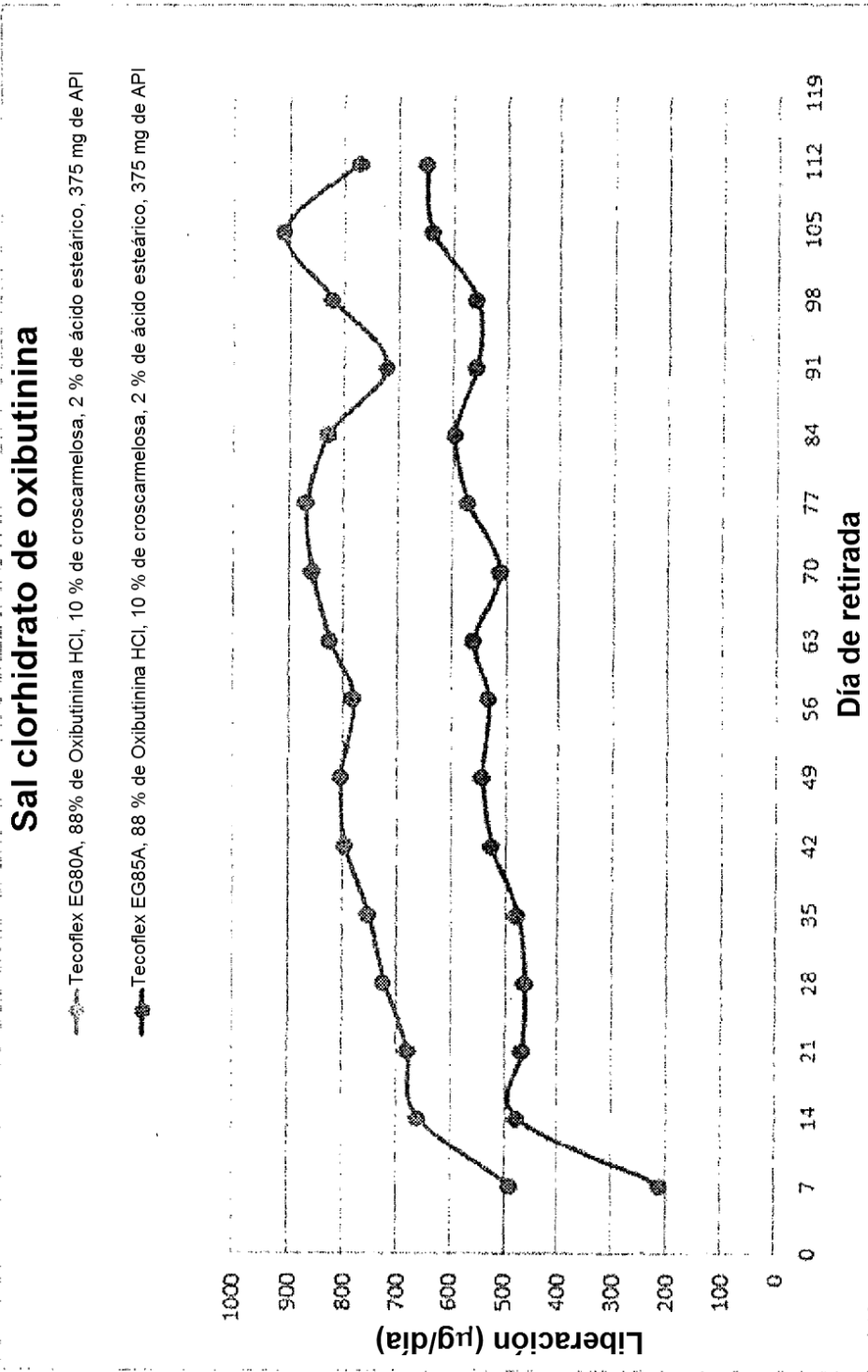


Figura 35

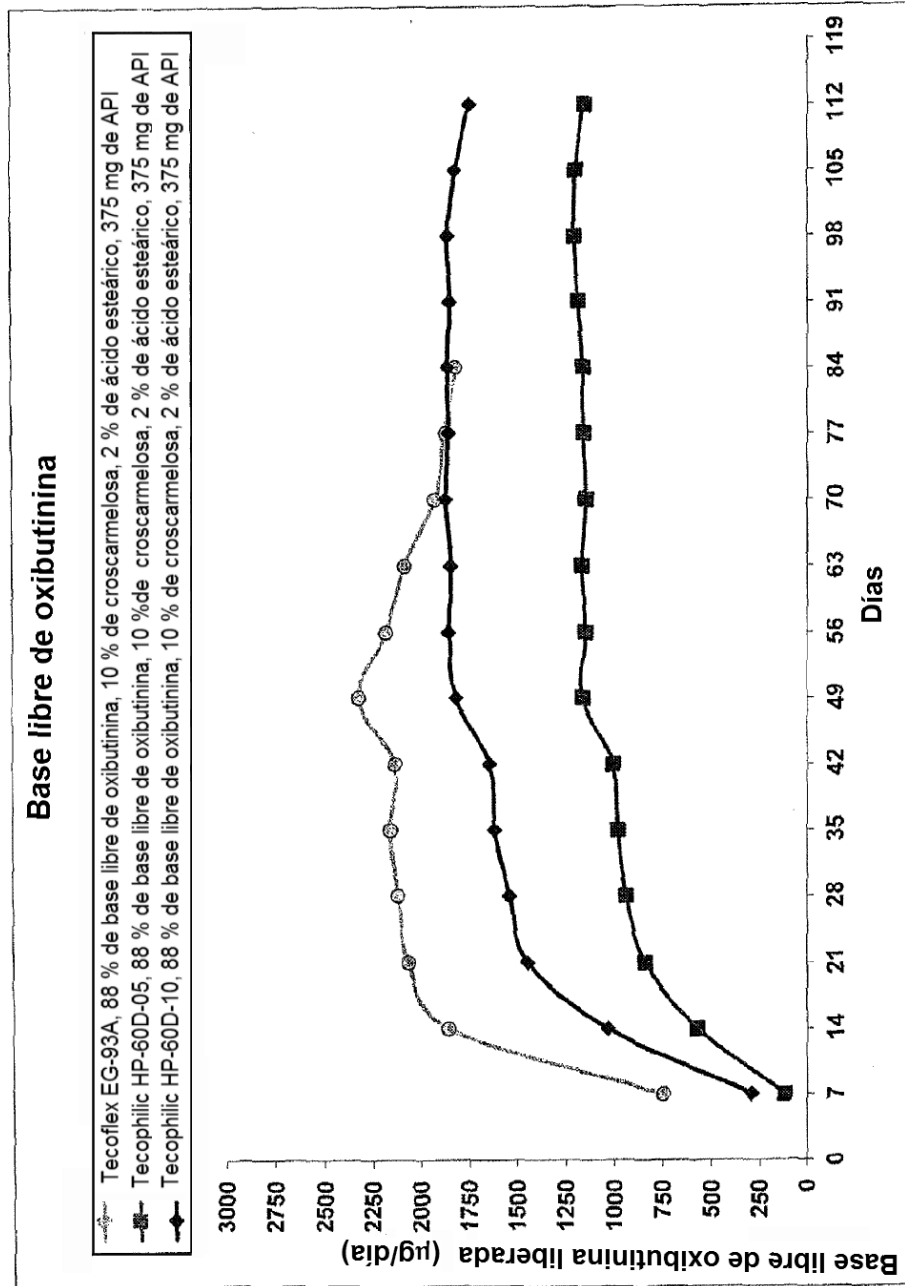


Figura 36



### Liberación de risperidona

—◆— n.º de lote 901, 480 mg de risperidona

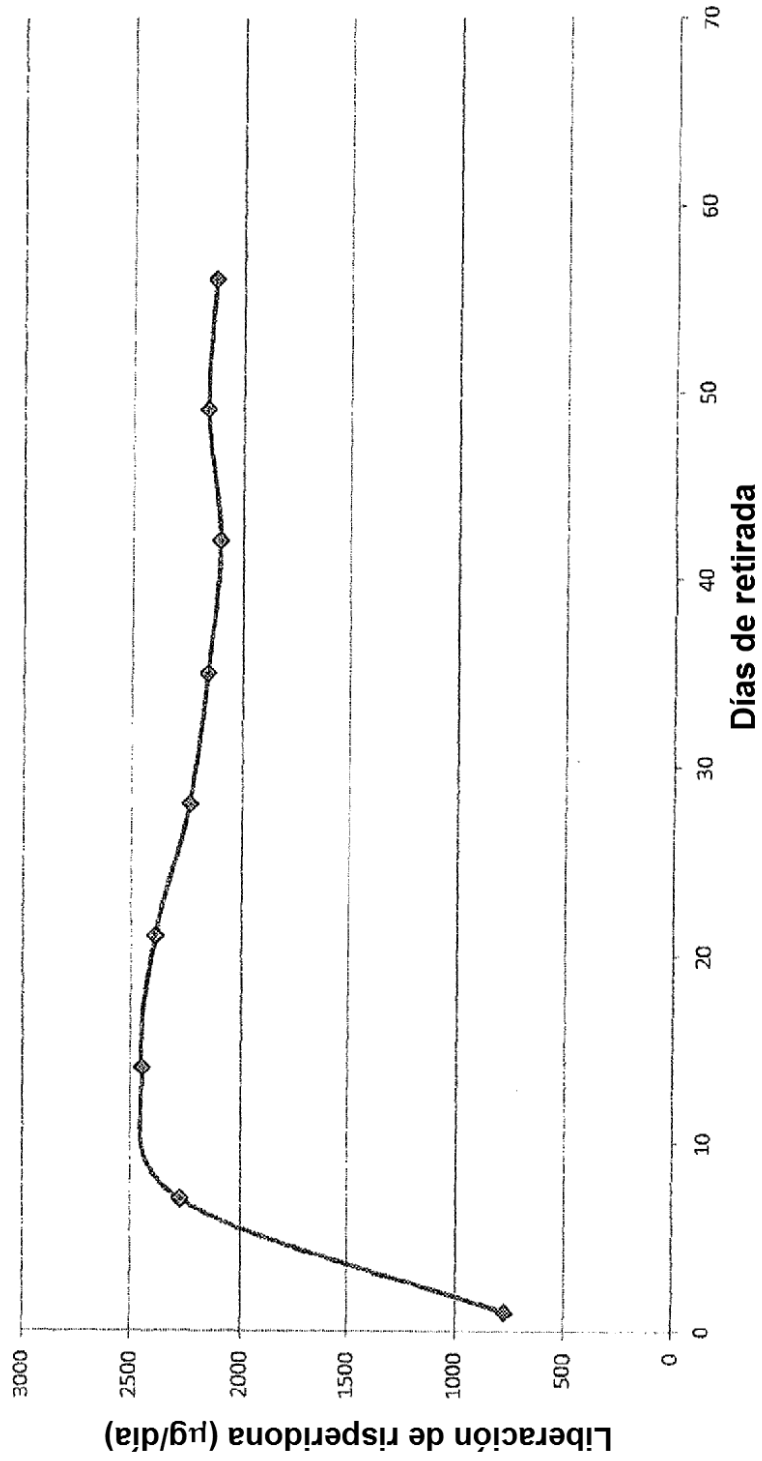
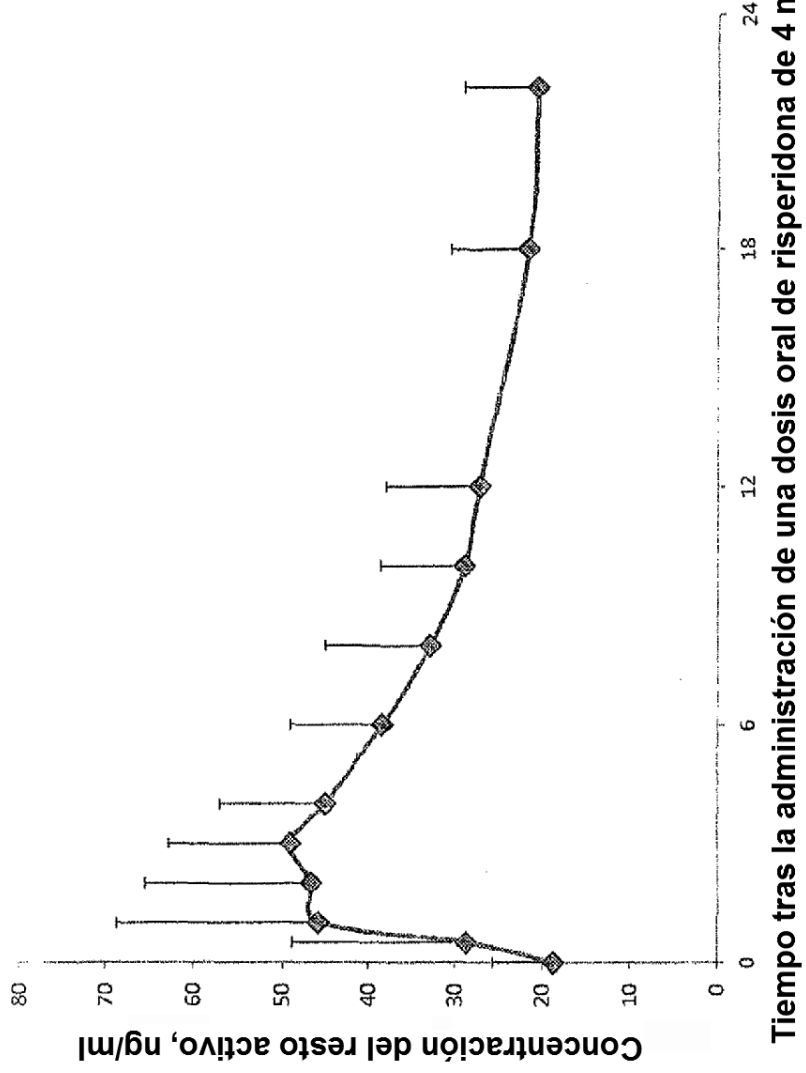


Figura 37

Concentración plasmática media de resto activo de risperidona  
Tras administración oral



Tiempo tras la administración de una dosis oral de risperidona de 4 mg, h

Figura 38

Concentraciones plasmáticas medias de risperidona tras implantación subcutánea

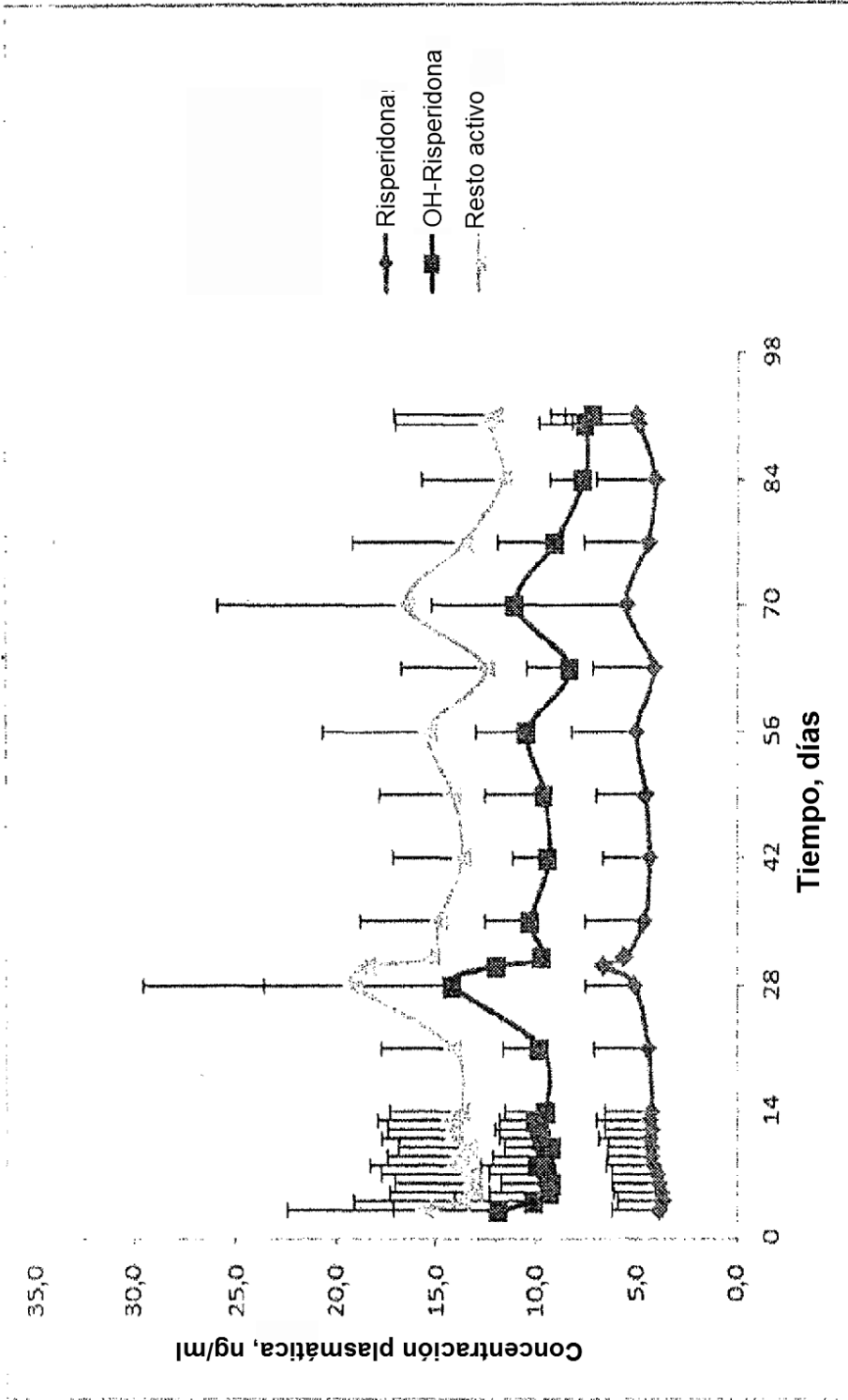


Figura 39

Concentraciones plasmáticas medias de resto activo de risperidona:  
Oral frente a implante

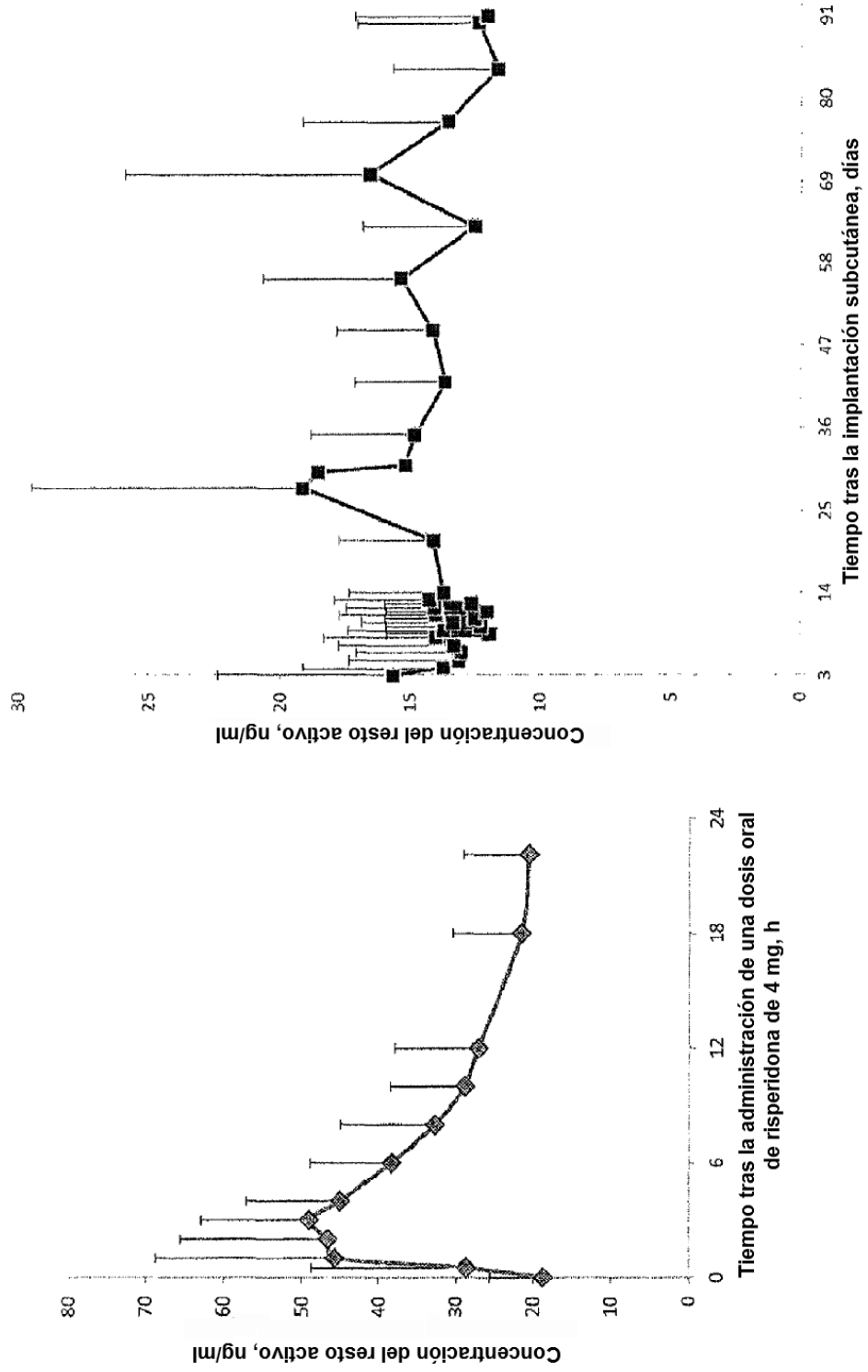
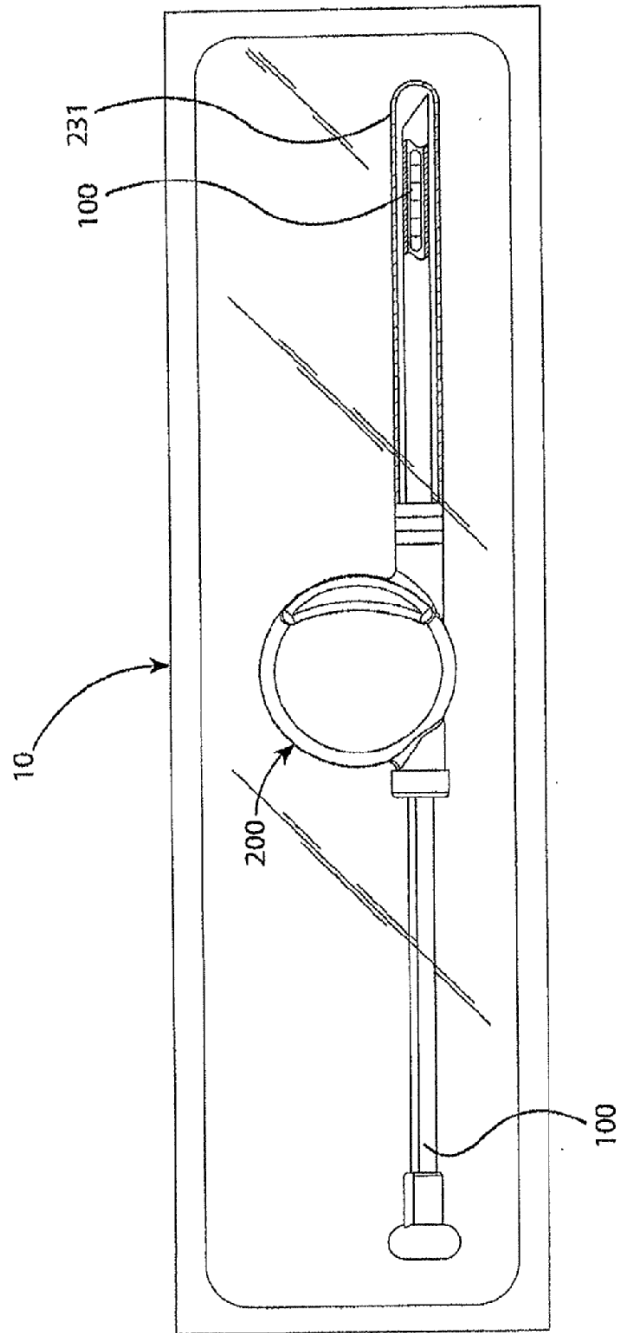
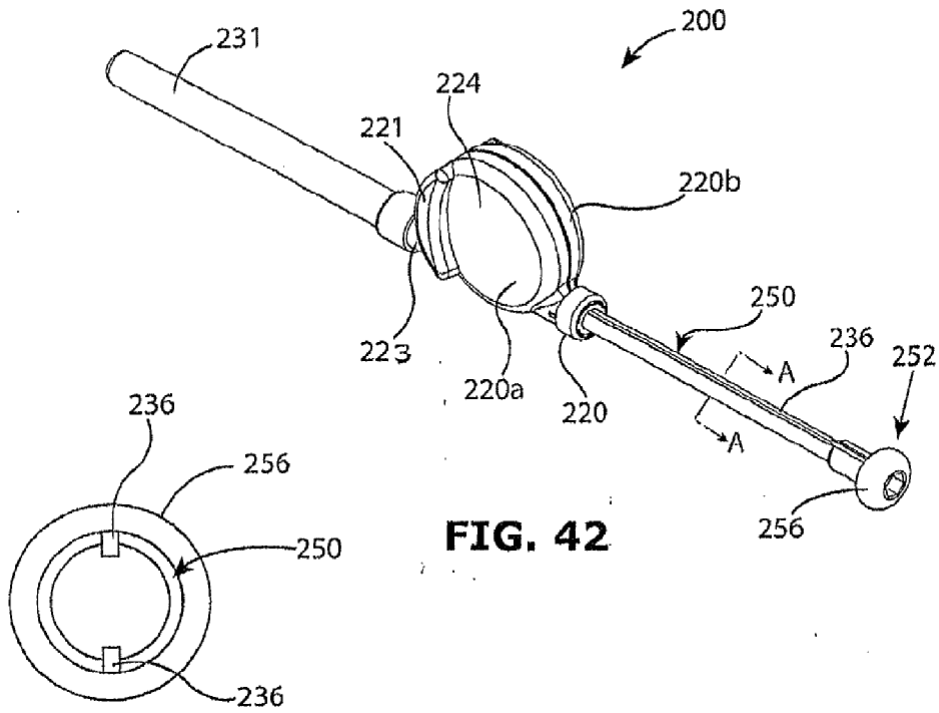


Figura 40

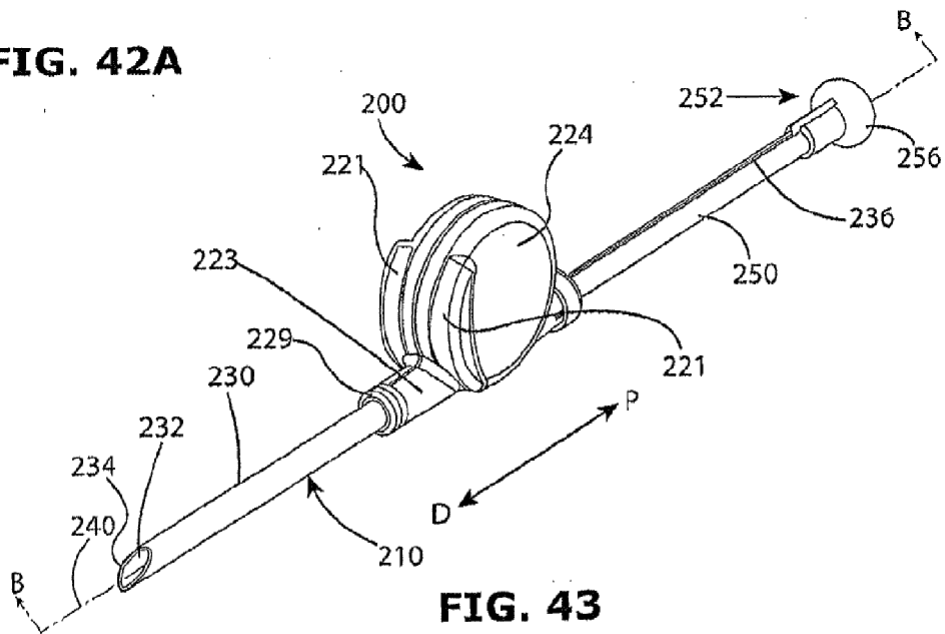


**FIG. 41**

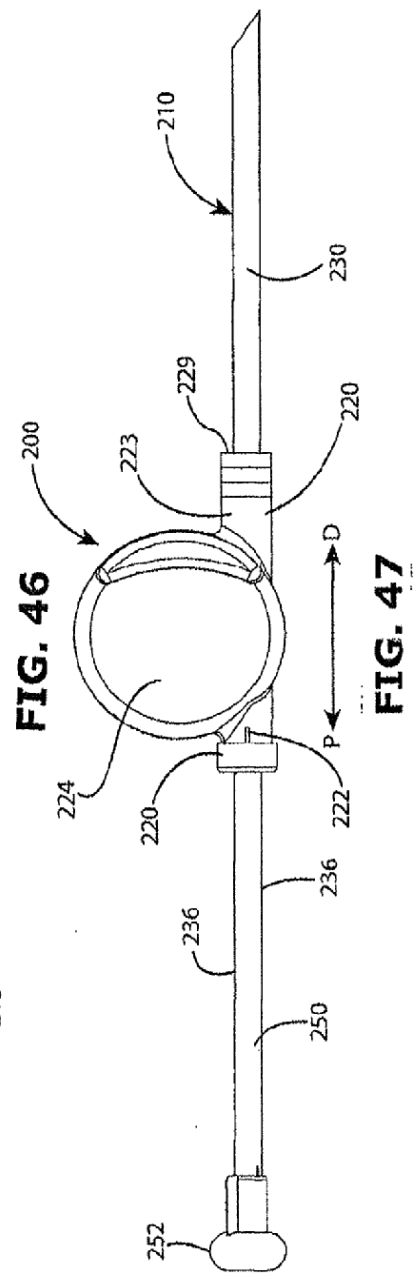
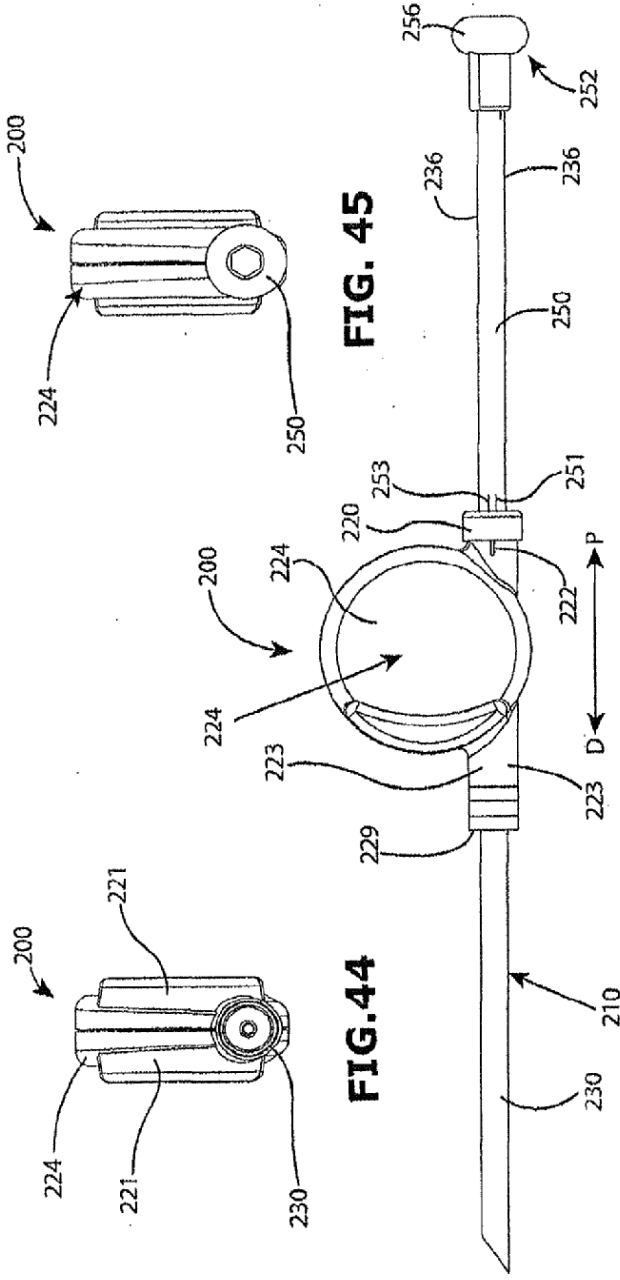


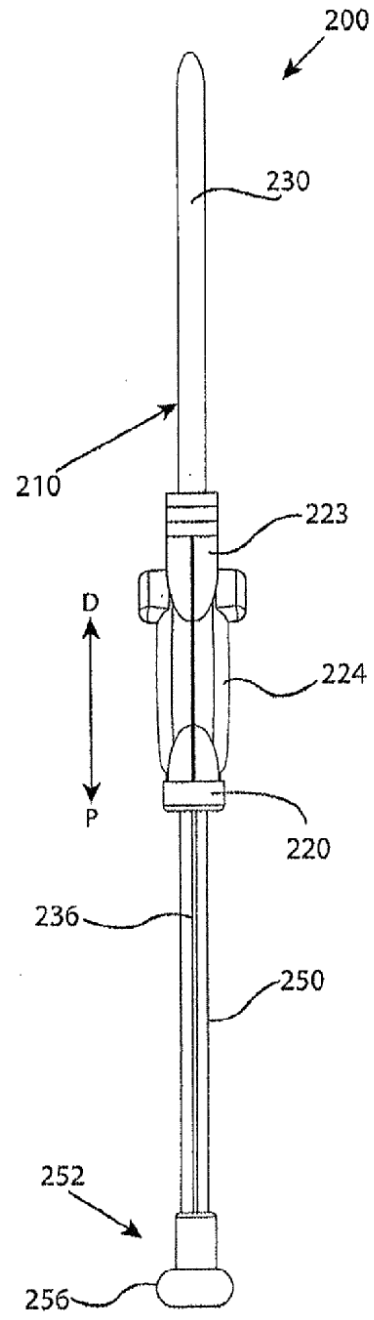
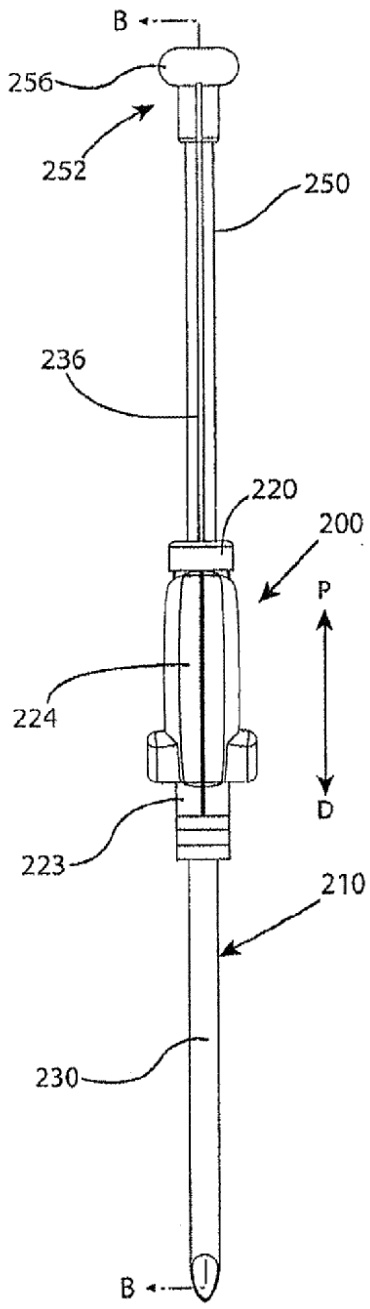
**FIG. 42**

**FIG. 42A**

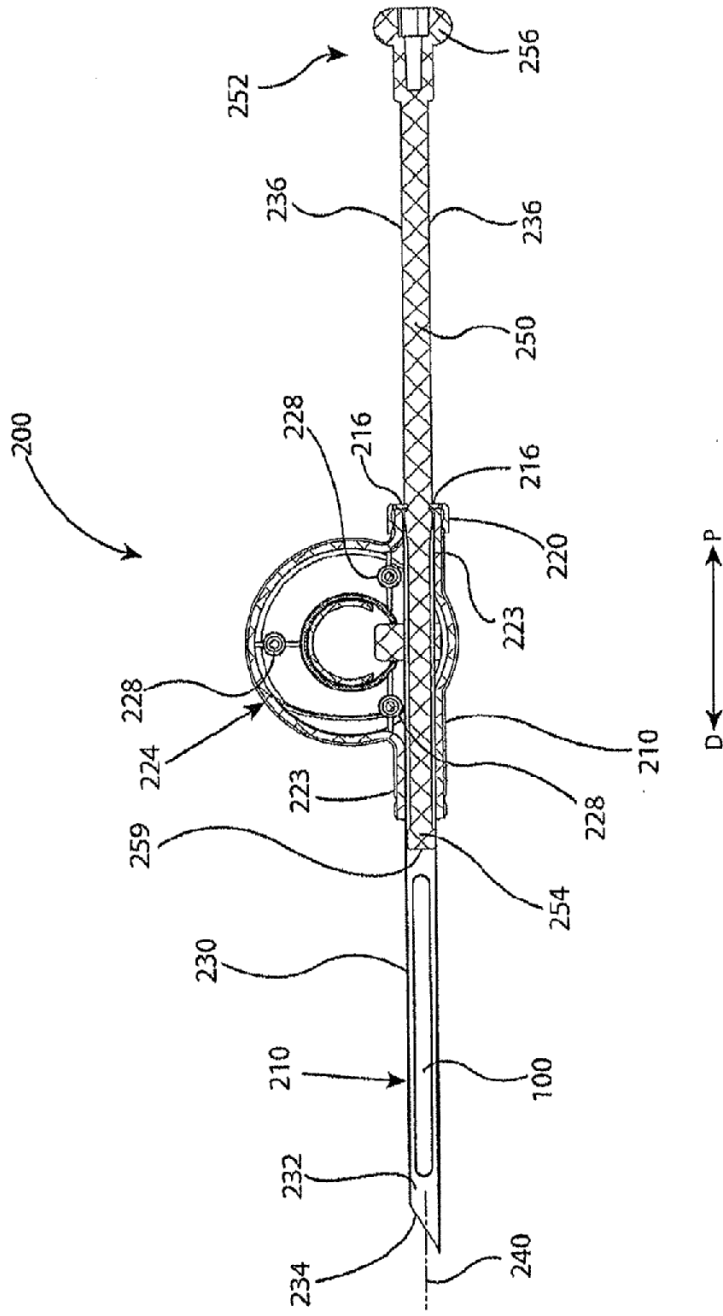


**FIG. 43**

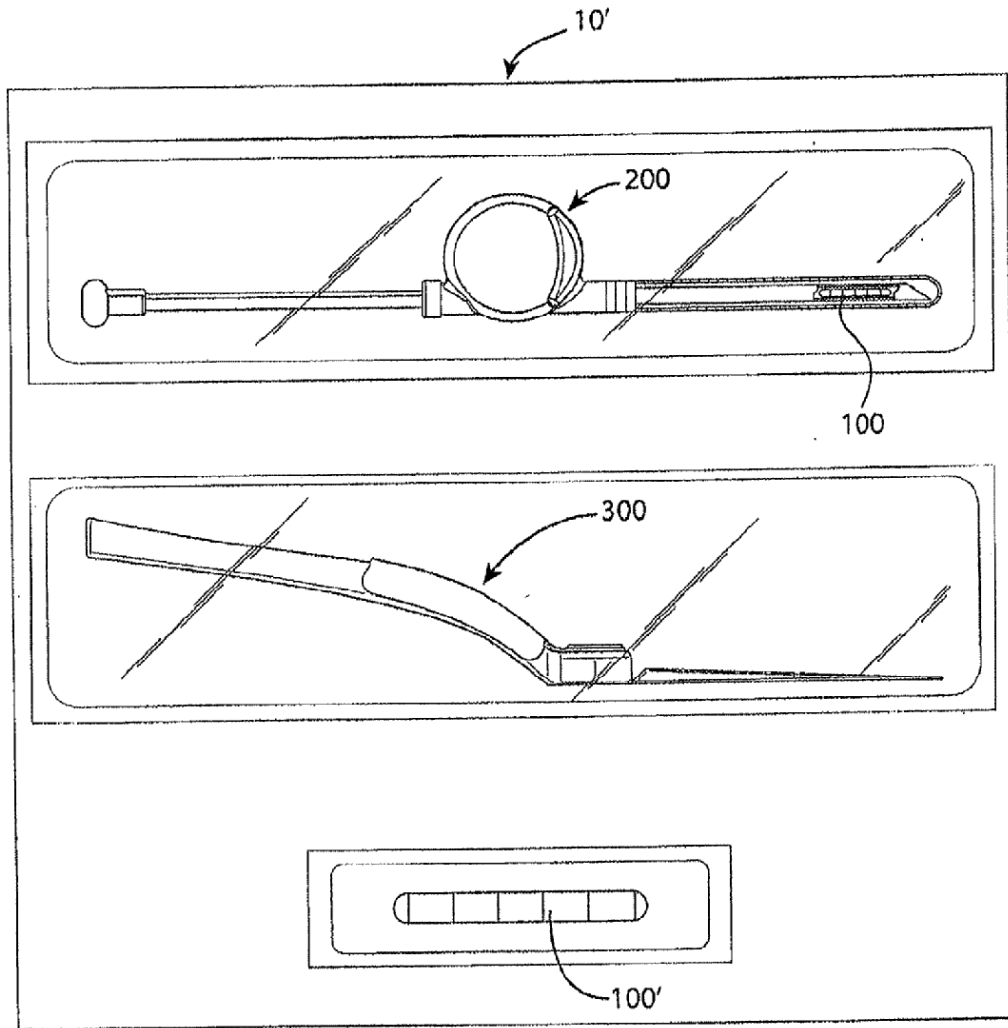




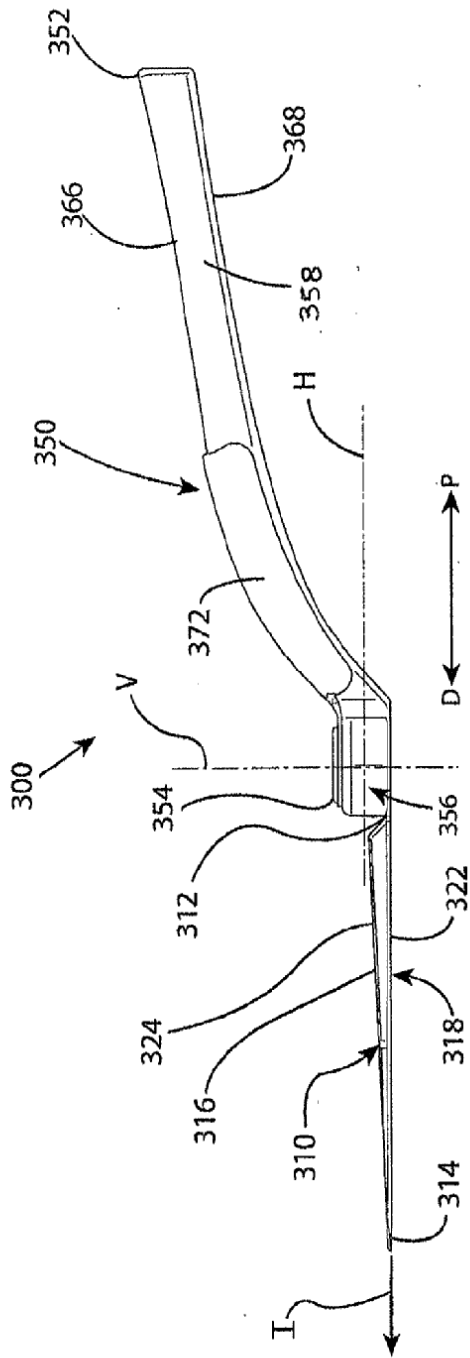




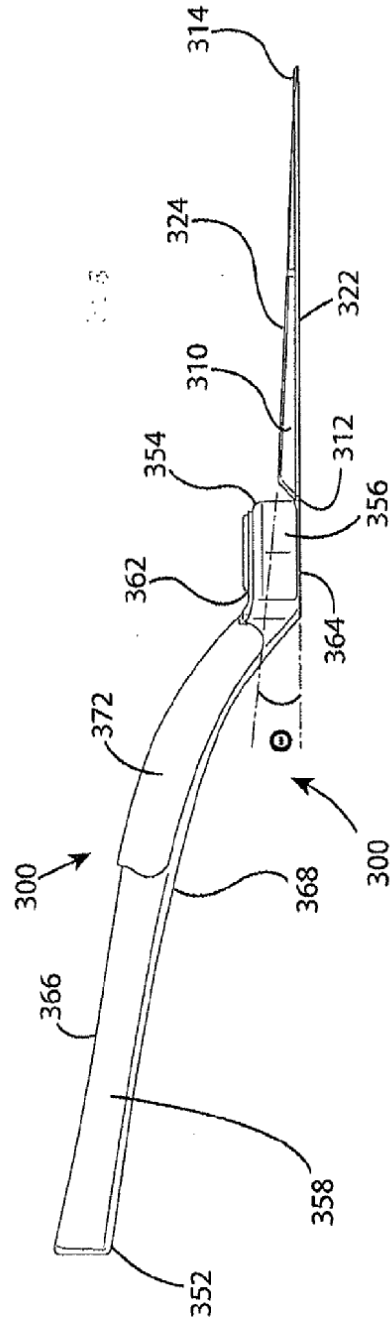
**FIG. 50**



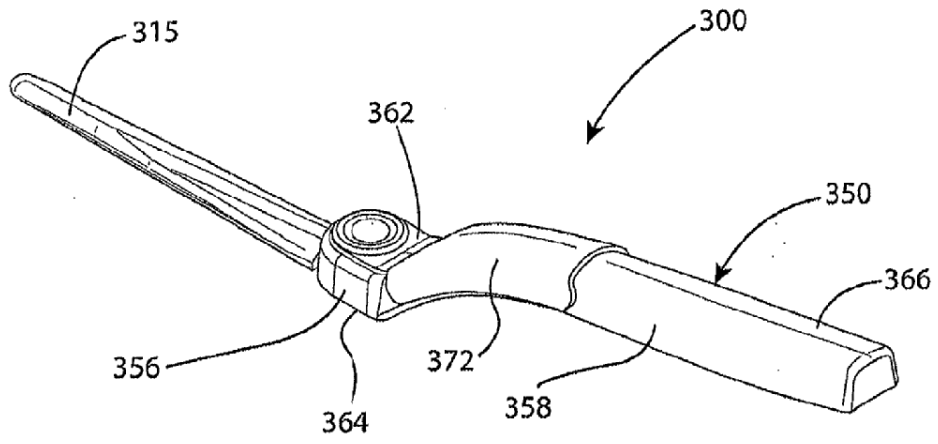
**FIG. 51**



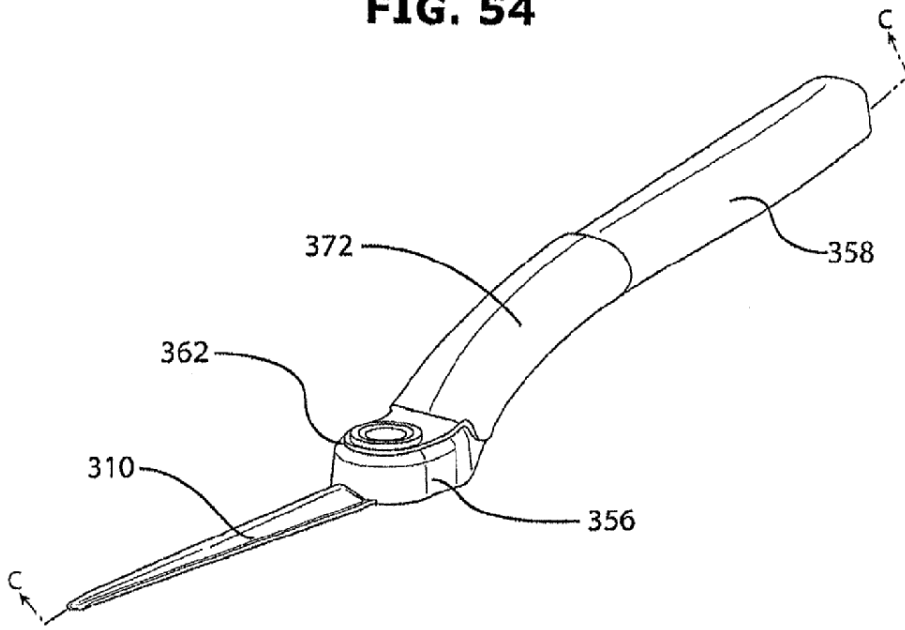
**FIG. 52**



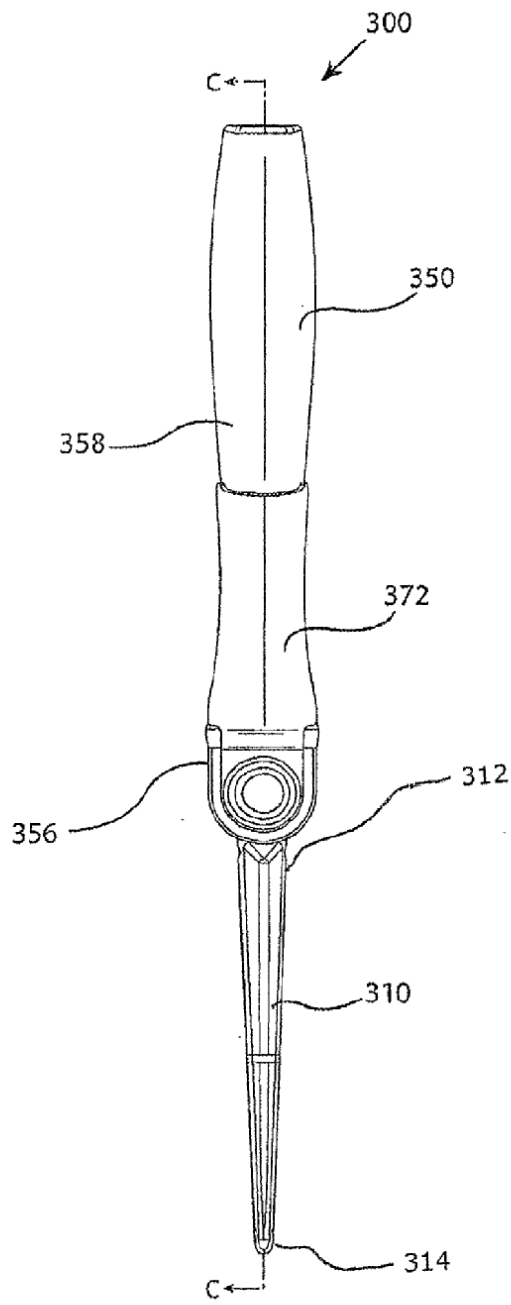
**FIG. 53**



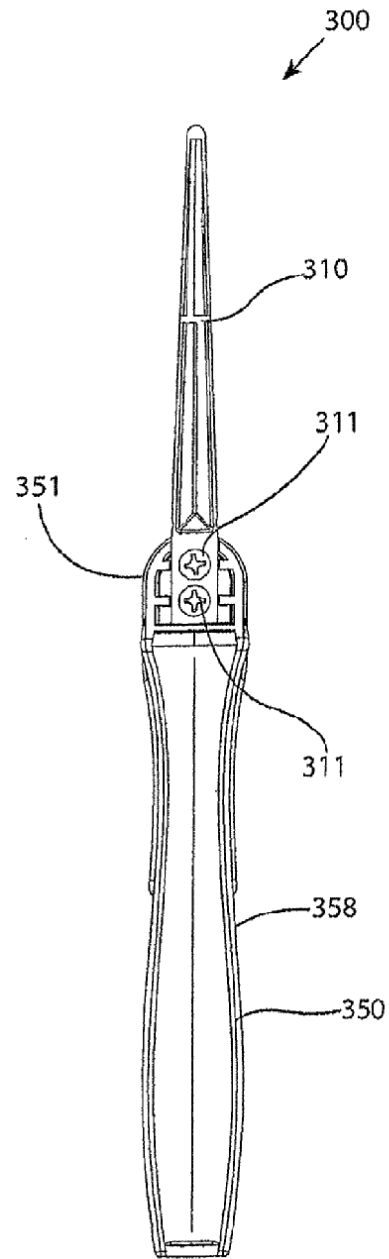
**FIG. 54**



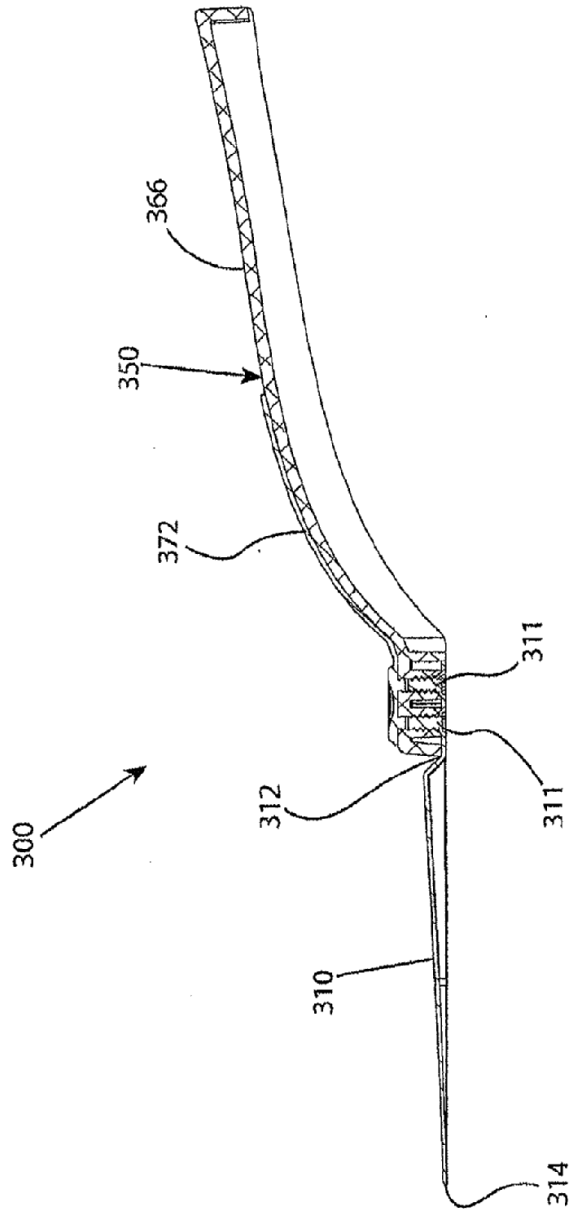
**FIG. 55**



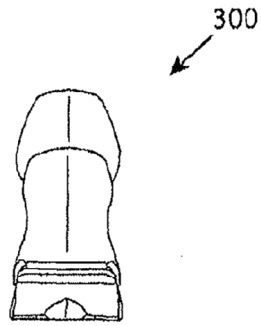
**FIG. 56**



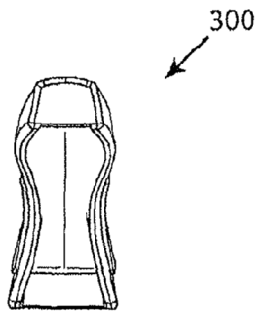
**FIG. 57**



**FIG. 58**



**FIG. 59**



**FIG. 60**

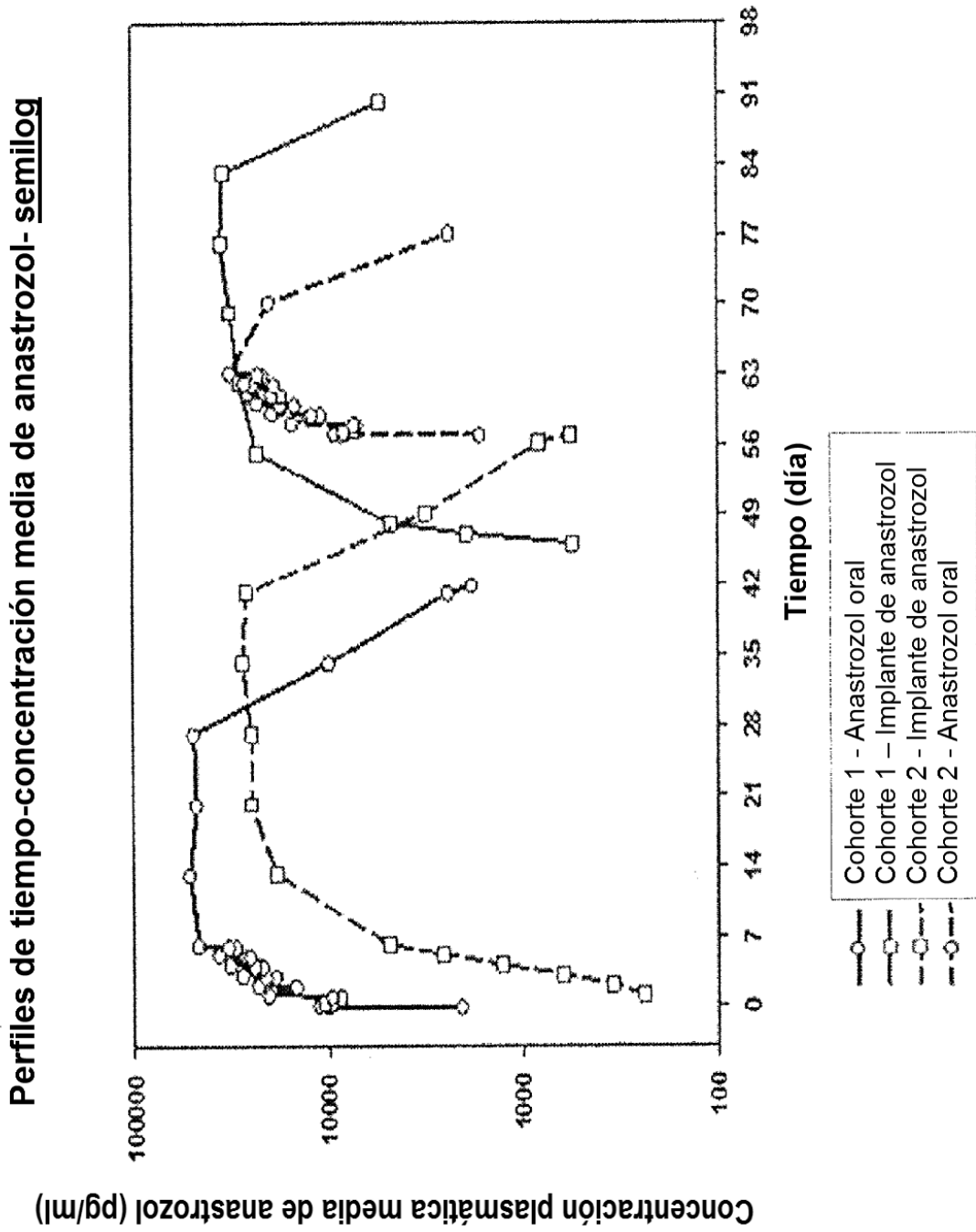


Figura 61



**Perfiles de tiempo-concentración media de estradiol- semilog**

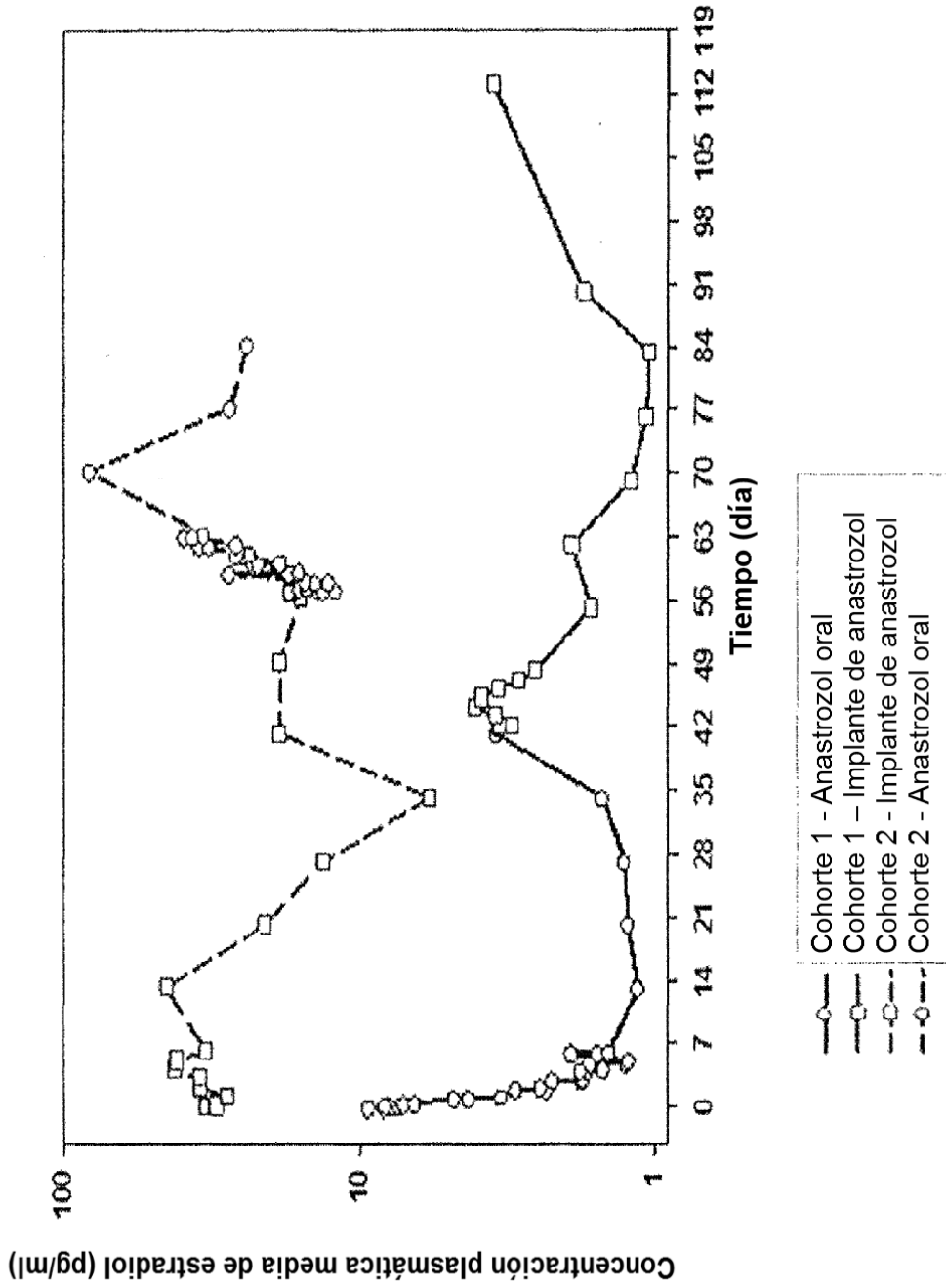


Figura 62