

TÍTULO DE LA INVENCION

SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES ANTIVÍRICOS

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El desarrollo de la terapia antirretrovírica de gran actividad (TARGA) a mediados de la década de 1990 transformó la atención clínica de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo I. Los regímenes TARGA han demostrado ser tratamientos altamente eficaces, disminuyendo significativamente la carga vírica del VIH en

10 pacientes infectados por el VIH, retrasando de esta manera la evolución de la enfermedad y reduciendo la morbilidad y mortalidad relacionadas con el VIH. No obstante, el éxito del tratamiento con TARGA está directamente relacionado con la adherencia al régimen por parte del paciente. A menos que se mantengan niveles apropiados de las combinaciones de medicamentos antirretrovíricos en la sangre, se desarrollarán mutaciones víricas, dando lugar a

15 resistencia a la terapia y resistencias cruzadas a moléculas de la misma clase terapéutica, poniendo en riesgo de esta manera la efectividad a largo plazo de los tratamientos. Diversos estudios clínicos han mostrado una disminución en la eficacia del tratamiento con lapsos relativamente pequeños en la adherencia. Un estudio realizado por Musiime encontró que el 81 % de los pacientes con más del 95 % de adherencia demostraron supresión vírica, mientras

20 que solo el 50 % de los pacientes que tenían un cumplimiento del 80-90 % tuvieron éxito. Véase, Musiime, S., et al., Adherence to Highly Active Antiretroviral Treatment in HIV-Infected Rwandan Women. *PLOS one* **2011**, 6, (11), 1-6. Notablemente, solo el 6 % de los pacientes que tenían menos del 70 % de adherencia mostraron mejoras en los marcadores víricos. Por lo tanto, la baja adherencia es una de las principales causas de fracaso terapéutico en el tratamiento de la

25 infección por VIH-1.

Sin embargo, las tasas de adherencia a los regímenes TARGA continúan estando lejos de ser óptimas. Diversas características de TARGA hacen que la adherencia sea particularmente difícil. Los regímenes terapéuticos son complejos, requiriendo que se tomen múltiples fármacos a diario, a menudo en diferentes momentos del día, y muchos con requisitos

30 estrictos sobre la ingesta de alimentos. Muchos medicamentos TARGA también tienen efectos secundarios desagradables, incluyendo náuseas, diarrea, dolor de cabeza y neuropatía periférica. Los factores sociales y psicológicos también pueden afectar negativamente a la adherencia. Los pacientes informan que el olvido, factores de estilo de vida, incluyendo el miedo a ser

identificado como VIH positivo y la fatiga de la terapia durante toda la vida del tratamiento contribuyen a los lapsos de adherencia.

Las nuevas intervenciones de tratamiento del VIH tienen como objeto mejorar la adherencia al reducir la complejidad de los tratamientos, la frecuencia de las dosis y/o los efectos secundarios de los medicamentos. Las formulaciones de fármacos inyectables de acción prolongada (LAI) que permiten una dosificación menos frecuente, del orden de un mes o más, son una opción cada vez más atractiva para abordar los desafíos de adherencia. Sin embargo, la mayoría de los agentes antirretrovíricos aprobados y en fase de investigación no son adecuados para su reformulación como productos inyectables de acción prolongada. En gran parte, esto se debe a propiedades fisicoquímicas subóptimas que limitan su formulación como suspensiones de fármacos convencionales, así como una potencia antivírica insuficiente que da como resultado altos requisitos de dosificación mensual. Incluso para cabotegravir o rilpivirina, dos fármacos que se están estudiando como formulaciones inyectables de acción prolongada, se requieren grandes volúmenes de inyección y múltiples inyecciones para lograr perfiles farmacocinéticos que respalden la dosificación mensual. Véase, por ejemplo, Spreen, W. R., et al., Long-acting injectable antiretrovirals for HIV treatment and prevention. *Current Opinion in HIV and Aids* **2013**, 8, (6), 565-571; Rajoli, R. K. R., et al., Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling to Inform Development of Intramuscular Long-Acting Nanoformulations for HIV. *Clinical Pharmacokinetics* **2015**, 54, (6), 639-650; Baert, L., et al., Development of a long-acting injectable formulation with nanoparticles of rilpivirine (TMC278) for HIV treatment. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2009**, 72, (3), 502-508; Van 't Klooster, G., et al., Pharmacokinetics and Disposition of Rilpivirine (TMC278) Nanosuspension as a Long-Acting Injectable Antiretroviral Formulation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2010**, 54, (5), 2042-2050. Por lo tanto, los enfoques de formulación novedosos capaces de proporcionar características farmacocinéticas de duración extendida para moléculas de diversas propiedades fisicoquímicas en volúmenes de inyección prácticos y con un número limitado de inyecciones son altamente deseables.

SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a novedosos sistemas de administración de fármacos por implante para la administración de fármacos antivíricos de acción prolongada. Estas composiciones son útiles para el tratamiento o la prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **FIGURA 1** es un gráfico de un patrón de difracción de rayos X en polvo ("PXRD") de Forma 4 cristalina anhidra de EFdA, generada usando el equipo y los métodos descritos en el presente documento. El gráfico representa la intensidad de los máximos definida por recuentos por segundo frente al 10 ángulo de difracción 2 theta (2Θ) en grados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a novedosos sistemas de administración de fármacos por implante para la administración de fármacos antivíricos de acción prolongada. Los novedosos sistemas de administración de fármacos por implante comprenden un polímero y un agente antivírico. Estos sistemas de administración de fármacos por implante son útiles para el tratamiento o la prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La invención se refiere además a métodos para tratar y prevenir la infección por VIH con los novedosos sistemas de administración de fármacos por implante descritos en el presente documento.

Los novedosos sistemas de administración de implantes de la invención comprenden un polímero no erosionable biocompatible para generar matrices monolíticas con fármaco disperso o disuelto. Las propiedades químicas de las matrices poliméricas se ajustan para lograr un abanico de características de liberación de fármacos, ofreciendo la oportunidad de extender la duración de la dosificación. En una realización de la invención, los novedosos sistemas de administración de implantes son compatibles con moléculas que tienen un amplio espectro de propiedades fisicoquímicas, incluyendo aquellas de alta solubilidad en agua o fases amorfas que son inadecuadas para la formulación como suspensiones sólidas de fármacos.

De manera específica, esta invención se refiere a novedosos sistemas de administración de fármacos por implante que comprenden:

- (a) un núcleo que comprende un polímero no erosionable biocompatible y anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, que está presente en el núcleo entre el 1 % y el 60 % en peso y
- (b) una barrera de difusión no erosionable biocompatible que comprende un polímero, donde dicha barrera de difusión tiene un espesor entre 50 μm y 300 μm ,

donde dicho sistema de administración de fármacos por implante se implanta subdérmicamente y se libera continuamente anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina *in vivo* a una velocidad que resulte en una concentración plasmática de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina entre 0,02 ng/ml y 300,0 ng/ml durante un período de seis meses a treinta y seis meses. Estos sistemas de administración por implante son deseables y útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de la infección por VIH tanto desde el punto de vista del cumplimiento como de la comodidad.

La invención también se refiere a novedosos sistemas de administración de fármacos por implante que comprenden:

- 10 (a) un núcleo que comprende un polímero no erosionable biocompatible y 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, que está presente en el núcleo entre el 1 % y el 60 % en peso y
- (b) una barrera de difusión no erosionable biocompatible que comprende un polímero, donde dicha barrera de difusión tiene un espesor entre 50 μm y
- 15 300 μm ,

donde dicho sistema de administración de fármacos por implante se implanta subdérmicamente y se libera continuamente 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina *in vivo* a una velocidad que resulte en una concentración plasmática de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina entre 0,02 ng/ml y 300,0 ng/ml durante un período de seis meses a treinta y seis meses. Estos sistemas de administración por implante son deseables y útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de la infección por VIH tanto desde el punto de vista del cumplimiento como de la comodidad.

En una realización, la presente invención también se refiere a sistemas de administración de fármacos por implante que comprenden:

- 25 (a) un núcleo que comprende un polímero no erosionable biocompatible y anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, que está presente en el núcleo entre el 1 % y el 60 % en peso y
- (b) una barrera de difusión no erosionable biocompatible que comprende un polímero, donde dicha barrera de difusión tiene un espesor entre 50 μm y
- 30 300 μm ,

donde dicho anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina tiene una velocidad de liberación *in vitro* de 0,03 a 0,07 mg/día cuando se mide entre uno y seis meses.

En una realización, la presente invención también se refiere a sistemas de administración de fármacos por implante que comprenden:

(a) un núcleo que comprende un polímero no erosionable biocompatible y anhídrido de 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, que está presente en el núcleo entre el 1 % y el 60 % en peso y

5 (b) una barrera de difusión no erosionable biocompatible que comprende un polímero, donde dicha barrera de difusión tiene un espesor entre 50 μm y 300 μm ,

donde dicho anhídrido de 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina tiene una velocidad de liberación *in vitro* de 0,07 mg/día cuando se midió el día 30.

10 En otra realización, la presente invención también se refiere a sistemas de administración de fármacos por implante que comprenden:

(a) un núcleo que comprende un polímero no erosionable biocompatible y anhídrido de 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, que está presente en el núcleo entre el 1 % y el 60 % en peso y

15 (b) una barrera de difusión no erosionable biocompatible que comprende un polímero, donde dicha barrera de difusión tiene un espesor entre 50 μm y 300 μm ,

donde dicho anhídrido de 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina tiene una velocidad de liberación *in vitro* de 0,04 mg/día cuando se midió el día 60.

20 En una realización adicional, la presente invención también se refiere a sistemas de administración de fármacos por implante que comprenden:

(a) un núcleo que comprende un polímero no erosionable biocompatible y anhídrido de 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, que está presente en el núcleo entre el 1 % y el 60 % en peso y

25 (b) una barrera de difusión no erosionable biocompatible que comprende un polímero, donde dicha barrera de difusión tiene un espesor entre 50 μm y 300 μm ,

donde dicho anhídrido de 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina tiene una velocidad de liberación *in vitro* de 0,03 mg/día cuando se midió el día 90.

30 En una realización adicional, la presente invención también se refiere a sistemas de administración de fármacos por implante que comprenden:

(a) un núcleo que comprende un polímero no erosionable biocompatible y anhídrido de 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, que está presente en el núcleo entre el 1 % y el 60 % en peso y

- (b) una barrera de difusión no erosionable biocompatible que comprende un polímero, donde dicha barrera de difusión tiene un espesor entre 50 μm y 300 μm ,

donde dicho anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina tiene una velocidad de liberación *in vitro* de 0,03 mg/día cuando se midió después de seis meses.

Como se usa en el presente documento, la expresión "polímero no erosionable biocompatible" se refiere a materiales poliméricos que son suficientemente resistentes a la degradación (tanto química como física) en presencia de sistemas biológicos. Los polímeros no erosionables biocompatibles son suficientemente resistentes a la destrucción química y/o física por el entorno de uso de tal manera que el polímero permanece esencialmente intacto durante todo el período de liberación. El polímero no erosionable es generalmente hidrófobo, por lo que conserva su integridad durante un período de tiempo adecuado cuando se coloca en un entorno acuoso, tal como el cuerpo de un mamífero, y lo suficientemente estable como para almacenarse durante un período prolongado antes de su uso. Los polímeros no erosionables útiles en la invención permanecen intactos *in vivo* durante largos periodos de tiempo, normalmente meses o años. Las moléculas de fármaco encapsuladas en el polímero se liberan con el tiempo mediante difusión a través de canales y poros de manera sostenida. La velocidad de liberación puede alterarse modificando el porcentaje de carga de fármaco, la porosidad del polímero, la estructura del dispositivo implantable o la hidrofobicidad del polímero, o añadiendo un recubrimiento al exterior del dispositivo implantable.

En consecuencia, cualquier polímero que no pueda absorberse por el cuerpo puede usarse para fabricar los sistemas de administración de fármacos por implante de la presente invención. Los polímeros no erosionables biocompatibles de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, copolímero etilen vinilacetato (EVA), poli(uretano), silicona, poli(alcohol vinílico) reticulado, poli(hidroxietilmetacrilato), acetatos de celulosa sustituidos con acilo, copolímeros de alquilenacetato de vinilo parcialmente hidrolizados, copolímeros de alquilenacetato de vinilo completamente hidrolizados, cloruro de polivinilo no plastificado, homopolímeros reticulados de acetato de polivinilo, copolímeros reticulados de acetato de polivinilo, poliésteres reticulados de ácido acrílico, poliésteres reticulados de ácido metacrílico, polivinil alquil éteres, fluoruro de polivinilo, policarbonato, poliamida, polisulfonas, copolímeros de estireno acrilonitrilo, poli(óxido de etileno) reticulado, poli(alquilenos), poli(vinil imidazol), poli(ésteres), poli(etilen tereftalato), polifosfacenos, polilefinas clorosulfonadas y combinaciones

de los mismos. En una clase de la invención, el polímero no erosionable biocompatible es poli(uretano).

En una clase de la invención, el polímero no erosionable biocompatible en el núcleo y el polímero de la barrera de difusión no erosionable biocompatible son el mismo polímero. En una subclase de la invención, el polímero no erosionable biocompatible en el núcleo y el polímero de la barrera de difusión no erosionable biocompatible son ambos poli(uretano).

Como se usa en el presente documento, la expresión "barrera de difusión" se refiere a una barrera que es permeable al fármaco y se coloca sobre al menos una parte del núcleo para regular adicionalmente la velocidad de liberación. Por ejemplo, puede usarse un recubrimiento de material polimérico no erosionable biocompatible, por ejemplo, poli(uretano), o un recubrimiento de un material polimérico no erosionable biocompatible con una carga de fármaco más baja que el resto del sistema de administración por implante. La barrera de difusión puede formarse, por ejemplo, por coextrusión con el núcleo, mediante moldeo por inyección u otras formas conocidas en la técnica. Las barreras de difusión de la presente invención también pueden denominarse una "barrera de difusión no erosionable biocompatible" o una "piel".

Las barreras de difusión de la presente invención comprenden polímeros hidrófilos o polímeros hidrófobos con una carga soluble.

Los polímeros adecuados para su uso en las barreras de difusión de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, copolímero etilen vinilacetato (EVA), silicona, poli(alcohol vinílico) reticulado, cloruro de polivinilo no plastificado, homopolímeros reticulados de acetato de polivinilo, copolímeros reticulados de acetato de polivinilo, poliésteres reticulados de ácido acrílico, poliésteres reticulados de ácido metacrílico, polivinil alquil éteres, fluoruro de polivinilo, policarbonato, poliamida, polisulfonas, copolímeros de estireno acrilonitrilo, poli(óxido de etileno) reticulado, poli(alquilenos), poli(vinil imidazol), poli(etilen tereftalato), poli(uretano), poli(hidroxietilmetacrilato), acetatos de celulosa sustituidos con acilo, copolímeros de alquilenos-acetato de vinilo parcialmente hidrolizados, copolímeros de alquilenos-acetato de vinilo completamente hidrolizados, poli(ésteres), polifosfacenos, polilefinas clorosulfonadas y combinaciones de los mismos. En una clase de la invención, la barrera de difusión se selecciona del grupo que consiste en poli(uretano), poli(hidroxietilmetacrilato), acetatos de celulosa sustituidos con acilo, copolímeros de alquilenos-acetato de vinilo parcialmente hidrolizados, copolímeros de alquilenos-acetato de vinilo completamente hidrolizados, poli(ésteres), polifosfacenos, polilefinas clorosulfonadas y combinaciones de los

mismos. En una subclase de la invención, la barrera de difusión comprende poli(uretano). En una subclase adicional de la invención, el poli(uretano) tiene una captación de agua de entre el 1 % y el 100 % en peso. En una subclase adicional de la invención, el poli(uretano) tiene una captación de agua de entre el 1 % y el 20 % en peso.

5 En una realización de la invención, la barrera de difusión tiene un espesor entre 50 μm y 300 μm . En una clase de la realización, la barrera de difusión tiene un espesor entre 50 μm y 200 μm . En una subclase de la realización, la barrera de difusión tiene un espesor entre 100 μm y 200 μm .

10 En una realización de la invención, la barrera de difusión contiene un fármaco antivírico. En una clase de la realización, la barrera de difusión comprende anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina. En otra clase de la realización, la barrera de difusión comprende 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "disperso o disuelto en el polímero no erosionable biocompatible" se refiere al fármaco y el polímero que se mezclan y después se extruden por fusión en caliente.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "liberado continuamente" se refiere al fármaco que se libera del polímero no erosionable biocompatible a una velocidad suficiente durante períodos de tiempo prolongados para lograr una concentración terapéutica o profiláctica deseadas. Los sistemas de administración de fármacos por implante de la presente invención generalmente exhiben una cinética de liberación lineal para el fármaco *in vivo*, a veces después de una ráfaga inicial. El anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina en el núcleo se convierte en monohidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina una vez que se libera y queda expuesto a medios acuosos, tales como sangre y plasma. Al medir la concentración *in vivo*, es la forma disuelta, 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, la que se mide.

25 Los términos "tratar" o "tratamiento" como se usan en el presente documento con respecto a una infección vírica por VIH o SIDA, incluye inhibir la gravedad de la infección por VIH o SIDA, es decir, detener o reducir el desarrollo de la infección por VIH o SIDA o sus síntomas clínicos; o aliviar la infección por VIH o SIDA, es decir, provocar la regresión de la gravedad de la infección por VIH o SIDA o sus síntomas clínicos.

30 Los términos "prevenir" o "profilaxis", como se usan en el presente documento con respecto a una infección vírica por VIH o SIDA, se refiere a reducir la probabilidad o la gravedad de la infección por VIH o SIDA.

Opcionalmente, los novedosos sistemas de colocación de implantes de la presente invención pueden comprender además un componente radiopaco. El componente radiopaco provocará que el implante sea visible con rayos X. El componente radiopaco puede ser cualquier elemento conocido en la técnica, tales como sulfato de bario, dióxido de titanio, óxido de bismuto, oxiclورو de bismuto, trióxido de bismuto, tántalo, tungsteno o platino. En una realización específica, el componente radiopaco es sulfato de bario.

En una realización, el material radiopaco es del 1 % al 30 % en peso. En otra realización, el material radiopaco es del 1 % al 20 % en peso. En otra realización, el material radiopaco es del 4 % al 25 % en peso. En una realización adicional, el material radiopaco es del 6 % al 20 % en peso. En otra realización, el material radiopaco es del 4 % al 15 % en peso. En otra realización, el material radiopaco es de aproximadamente el 8 % al 15 % en peso.

El material radiopaco no afecta la liberación de anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina del implante.

Los nuevos sistemas de administración de implantes de la invención comprenden agentes antivíricos. Los agentes antivíricos adecuados incluyen agentes anti-VIH. En una realización de la invención, el agente antivírico se administra como una monoterapia. En otra realización de la invención, dos o más agentes antivíricos se administran en combinación.

Un "agente anti-VIH" es cualquier agente que sea directa o indirectamente eficaz en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH u otra enzima requerida para la replicación o infección del VIH, o la profilaxis de la infección por el VIH, y/o el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA. Se entiende que un agente contra el VIH es eficaz para tratar, prevenir o retrasar el inicio o la progresión de la infección por VIH o el SIDA y/o enfermedades o afecciones que surgen de los mismos o que se asocian a los mismos. Los agentes antivíricos adecuados para su uso en los sistemas de administración de fármacos por implante descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, aquellos enumerados en la Tabla A como se indica a continuación:

Agentes antivíricos para tratar la infección por VIH o SIDA

Nombre	Tipo
abacavir, ABC, Ziagen®	nRTI
abacavir +lamivudina, Epzicom®	nRTI
abacavir + lamivudina + zidovudina, Trizivir®	nRTI
amprenavir, Agenerase®	PI
atazanavir, Reyataz®	PI
AZT, zidovudina, azidotimidina, Retrovir®	nRTI
Capravirina	nnRTI

darunavir, Prezista®	PI
ddC, zalcitabina, didesoxicitidina, Hivid®	nRTI
ddI, didanosina, didesoxiinosina, Videx®	nRTI
ddI (con recubrimiento entérico), Videx EC®	nRTI
delavirdina, DLV, Rescriptor®	nnRTI
Doravirina, Pifeltro™	nnRTI
doravirina + lamivudina + tenofovir D F, Delstrigo™	nnRTI + nRTI
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
efavirenz + emtricitabina + tenofovir DF, Atripla®	nnRTI + nRTI
emtricitabina, FTC, Emtriva®	nRTI
emtricitabina + tenofovir DF, Truvada®	nRTI
emvirina, Coactinon®	nnRTI
enfuvirtide, Fuzeon®	FI
didanosina con recubrimiento entérico, Videx EC®	nRTI
etravirina, TMC-125	nnRTI
fosamprenavir cálcico, Lexiva®	PI
GS-6207	CI
indinavir, Crixivan®	PI
islatravir (EFdA o 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina)	nRTTI
lamivudina, 3TC, Epivir®	nRTI
lamivudina + zidovudina, Combivir®	nRTI
Lopinavir	PI
lopinavir + ritonavir, Kaletra®	PI
maraviroc, Selzentry®	EI
nelfinavir, Viracept®	PI
nevirapina, NVP, Viramune®	nnRTI
LPP-100 (también conocido como PL-462) (Ambrilia)	PI
raltegravir, Isentress™	InI
(S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-N,6-dimetil-1,9-	InI
ritonavir, Norvir®	PI
saquinavir, Invirase®, Fortovase®	PI
estavudina, d4T, dideshidrodesoxitimidina, Zerit®	nRTI
tenofovir DF (DF = fumarato de disoproxilo), TDF, Viread®	nRTI
Tenofovir, hexadeciloxipropilo (CMX-157)	nRTI
tipranavir, Aptivus®	PI
Vicriviroc	EI

CI = inhibidor de la cápside; EI = inhibidor de la entrada; FI = inhibidor de la fusión; InI = inhibidor de la integrasa; PI = inhibidor de la proteasa; nRTI = inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa; nnRTI = inhibidor no-nucleosídico de la transcriptasa inversa; nRTTI = inhibidor nucleosídico de la translocación de la transcriptasa inversa.

5

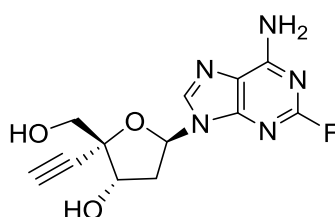
Algunos de los fármacos enumerados en la tabla pueden usarse en forma de sal; por ejemplo, sulfato de abacavir, mesilato de delavirdina, sulfato de indinavir, sulfato de atazanavir, mesilato de nelfinavir, mesilato de saquinavir.

En determinadas realizaciones, los agentes antivíricos en los sistemas de administración de fármacos por implante descritos en el presente documento se emplean en sus intervalos y regímenes de dosificación convencionales como se informa en la técnica, incluyendo, por ejemplo, las dosificaciones descritas en las ediciones del Physicians' Desk Reference, tal como la 63^a edición (2009) y ediciones anteriores. En otras realizaciones, los agentes antivíricos en los sistemas de administración de fármacos por implante descritos en el presente documento se emplean en intervalos de dosificación más bajos que los convencionales. En otras realizaciones, los agentes antivíricos en los sistemas de administración de fármacos por implante descritos en el presente documento se emplean en intervalos de dosificación más altos que los convencionales.

En una realización de la invención, el agente antivírico puede ser un inhibidor de la entrada; inhibidor de la fusión; inhibidor de la integrasa; inhibidor de la proteasa; inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa; o inhibidor no-nucleosídico de la transcriptasa inversa. En una clase de la invención, el agente antivírico es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa.

En una realización de la invención, el agente antivírico es un inhibidor nucleosídico de la translocación de la transcriptasa inversa (NRTTI). En una clase de la invención, el NRTTI es 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina. En una subclase de la invención, el NRTTI es anhídrido de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina.

La 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina también se conoce como islatravir y EFdA y tiene la siguiente estructura química:



La producción y la capacidad de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina para inhibir la transcriptasa inversa del VIH se describen en la Solicitud Internacional PCT WO2005090349, publicada el 29 de septiembre de 2005 y en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N.º 2005/0215512, publicada el 29 de septiembre de 2005, ambas de Yamasa Corporation, ambas de las cuales se incorporan de esta manera en el presente documento por referencia en su totalidad.

El patrón de PXRD para una forma cristalina anhidra de EFdA se muestra en la **FIGURA 1** y se describe en la solicitud en tramitación Solicitud Internacional N.º de Serie

PCT/US19/066436, presentada el 16 de diciembre de 2019, que se incorpora de esta manera en el presente documento por referencia en su totalidad. Por lo tanto, en un aspecto de esta divulgación, se proporciona una forma cristalina anhidra de EFdA caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la **FIGURA 1**. Las

- 5 ubicaciones de los máximos (en el eje x de 2 theta) compatibles con estos perfiles se muestran en la tabla a continuación (+/- 0,2° 2-theta). Las ubicaciones de estos máximos de PXRD son características de una forma cristalina anhidra de EFdA. Por lo tanto, en otro aspecto, una forma cristalina anhidra de EFdA se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene cada una de las posiciones de máximos enumeradas en la tabla a continuación, +/- 0,2° 2-
- 10 theta.

Conjunto de máximos de diagnóstico	Ubicación del máximo [°2Th.] (+/- 0,2° 2-theta)	distancia interplanar d [Å]	Intensidad relativa [%]	N.º de máximo
2	4,48	19,73	68,9	1
3	8,99	9,87	48,6	2
4	10,16	8,71	15,9	3
3	10,39	8,51	46,0	4
1	11,79	7,50	54,2	5
1	12,39	7,14	36,5	6
1	14,70	6,03	41,2	7
1	15,51	5,71	36,3	8
4	15,98	5,55	17,1	9
4	16,64	5,33	20,1	10
3	16,88	5,25	59,2	11
	17,39	5,10	13,6	12
2	18,09	4,91	60,3	13
	18,30	4,85	16,3	14
3	20,16	4,40	67,1	15
	21,69	4,10	13,4	16
4	24,96	3,57	43,7	17
2	25,81	3,45	100,0	18
2	27,42	3,25	92,7	19
	29,69	3,01	13,0	20

- Por lo tanto, en un aspecto, una forma cristalina anhidra de EFdA se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene cada una de las ubicaciones de
- 15 máximos enumeradas en la tabla anterior, +/- 0,2° 2-theta.

En otro aspecto, una forma cristalina anhidra de EFdA se caracteriza por un

patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos o más de los valores 2-theta enumerados en la tabla anterior, $\pm 0,2^\circ$ 2-theta.

En otro aspecto, una forma cristalina anhidra de EFdA se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más de los valores 2-theta enumerados en la tabla anterior, $\pm 0,2^\circ$ 2-theta.

En otro aspecto, una forma cristalina anhidra de EFdA se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cuatro o más de los valores 2-theta enumerados en la tabla anterior, $\pm 0,2^\circ$ 2-theta.

En otro aspecto, una forma cristalina anhidra de EFdA se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende seis o más de los valores 2-theta enumerados en la tabla anterior, $\pm 0,2^\circ$ 2-theta.

En otro aspecto, una forma cristalina anhidra de EFdA se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende nueve o más de los valores 2-theta enumerados en la tabla anterior, $\pm 0,2^\circ$ 2-theta.

En otro aspecto, una forma cristalina anhidra de EFdA se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende doce o más de los valores 2-theta enumerados en la tabla anterior, $\pm 0,2^\circ$ 2-theta.

En un aspecto adicional, las ubicaciones de los máximos de PXRD que se muestran en la tabla anterior y/o en la **FIGURA 1** más características de una forma cristalina anhidra de EFdA pueden seleccionarse y agruparse como "conjuntos de máximos de diagnóstico" para distinguir convenientemente esta forma cristalina de otras. Las selecciones de tales máximos característicos se establecen en la tabla anterior en la columna etiquetada Conjunto de máximos de diagnóstico.

Por lo tanto, en otro aspecto, se proporciona una forma cristalina anhidra de EFdA caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cada uno de los valores 2-theta enumerados en el Conjunto 1 de máximos de diagnóstico en la tabla anterior, $\pm 0,2^\circ$ 2-theta.

En otro aspecto, se proporciona una forma cristalina anhidra de EFdA caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cada uno de los valores 2-theta enumerados en el Conjunto 2 de máximos de diagnóstico en la tabla anterior, $\pm 0,2^\circ$ 2-theta.

En otro aspecto, se proporciona una forma cristalina anhidra de EFdA caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cada uno de los

valores 2-theta enumerados en el Conjunto 3 de máximos de diagnóstico en la tabla anterior, +/- 0,2° 2-theta.

En otro aspecto, se proporciona una forma cristalina anhidra de EFdA caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cada uno de los
5 valores 2-theta enumerados en el Conjunto 4 de máximos de diagnóstico en la tabla anterior, +/- 0,2° 2-theta.

En otro aspecto, se proporciona una forma cristalina anhidra de EFdA caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cada uno de los valores 2-theta enumerados en el Conjunto 1 de máximos de diagnóstico y uno o más del
10 Conjunto 2 de máximos de diagnóstico, Conjunto 3 de máximos de diagnóstico y/o Conjunto 4 de máximos de diagnóstico en la tabla anterior, +/- 0,2° 2-theta.

En otro aspecto, se proporciona una Forma cristalina anhidra de EFdA caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cada uno de los valores 2-theta enumerados en el Conjunto 2 de máximos de diagnóstico y uno o más del
15 Conjunto 1 de máximos de diagnóstico, Conjunto 3 de máximos de diagnóstico y/o Conjunto 4 de máximos de diagnóstico en la tabla anterior, +/- 0,2° 2-theta.

En otro aspecto, se proporciona una forma cristalina anhidra de EFdA caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cada uno de los valores 2-theta enumerados en el Conjunto 3 de máximos de diagnóstico y uno o más del
20 Conjunto 1 de máximos de diagnóstico, Conjunto 2 de máximos de diagnóstico y/o Conjunto 4 de máximos de diagnóstico en la tabla anterior, +/- 0,2° 2-theta.

En otro aspecto, se proporciona una forma cristalina anhidra de EFdA caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cada uno de los valores 2-theta enumerados en el Conjunto 4 de máximos de diagnóstico y uno o más del
25 Conjunto 1 de máximos de diagnóstico, Conjunto 2 de máximos de diagnóstico y/o Conjunto 3 de máximos de diagnóstico en la tabla anterior, +/- 0,2° 2-theta.

En otro aspecto, una forma cristalina anhidra de EFdA se caracteriza por el espectro de PXRD como se muestra en la **FIGURA 1**.

En otro aspecto más, la forma cristalina anhidra de EFdA se caracteriza por los
30 máximos característicos de PXRD descritos anteriormente y/o los datos mostrados en la **FIGURA 1**, solos o en combinación con cualquiera de las otras caracterizaciones de la forma anhidra de EFdA descritas en el presente documento.

Los datos de difracción de rayos X en polvo se adquirieron en un sistema Panalytical X-pert Pro PW3040 configurado en la 20 configuración de Bragg-Brentano y equipado con una fuente de radiación de Cu con monocromatización a $K\alpha$ lograda usando un filtro de níquel. Se empleó una configuración óptica de hendidura fija para la adquisición de
5 datos. Los datos se adquirieron entre 2 y $40^\circ 2\theta$. Las muestras se prepararon presionando suavemente la muestra en polvo sobre un soporte de silicona de fondo cero de cavidad poco profunda. El tiempo de recuento para la difracción de rayos X en polvo (PXRD) fue de 50,800 segundos usando muestras en polvo de EFdA.

Los expertos en la materia reconocerán que las mediciones de las ubicaciones de
10 máximos de XRD para una forma cristalina dada del mismo compuesto variarán dentro de un margen de

error. El margen de error para los valores 2-theta medidos como se describe en el presente documento es normalmente +/-

15 $0,2^\circ$ 2-theta. La variabilidad puede depender de factores tales como el sistema, la metodología, la muestra y

las 30 condiciones usadas para la medición. Como se apreciará también por el experto en cristalografía,

las intensidades de los diversos máximos informados en las cifras en el presente pueden variar
20 debido a una serie de factores tales como los efectos de orientación de los cristales en el haz de rayos X,

la pureza del material que se analiza y/o el grado de cristalinidad de la muestra.

El experto en cristalografía también apreciará que las mediciones que usan una longitud de onda diferente darán como resultado diferentes desplazamientos de acuerdo con la ecuación de Bragg-
25 Brentano.

Tales patrones de XRD adicionales generados por el uso de longitudes de onda alternativas se considera una representación alternativa de los patrones de XRD del material cristalino de la presente divulgación y como tal están dentro del alcance 5 de la presente divulgación.

El patrón de PXRD que se muestra en la **FIGURA 1** se generó usando el equipo y los procedimientos descritos anteriormente.

La intensidad de los picos (el eje y está en recuentos por segundo) para cada patrón de PXRD se representa frente al ángulo 2 theta (el eje x está en grados 2 theta).

5 Además,

los datos se representaron con recuentos de detectores normalizados para el tiempo de recolección por etapa contra el ángulo 2 theta.

En una realización del sistema de administración de fármacos por implante descrito en el presente documento, el agente antivírico está presente en el núcleo al 1 % - 60 % en peso. En otra realización del sistema de administración de fármacos por implante descrito en el presente documento, el agente antivírico está presente en el núcleo al 10% - 60 % en peso. En otras realizaciones, el agente antivírico está presente en el núcleo en aproximadamente el 40 % en peso o en aproximadamente el 60 % en peso. En una clase de realización del sistema de administración de fármacos por implante descrito en el presente documento, el anhidrato de 4'-etnil-2'-fluoro-2'-desoxiadenosina está presente en el núcleo en una proporción del 1 %-60 % en peso. En una subclase de realización del sistema de administración de fármacos por implante descrito en el presente documento, el anhidrato de 4'-etnil-2'-fluoro-2'-desoxiadenosina está presente en el núcleo en una proporción del 10 %-60 % en peso. En otra subclase de realización del sistema de administración de fármacos por implante descrito en el presente documento, el anhidrato de 4'-etnil-2'-fluoro-2'-desoxiadenosina está presente en el núcleo en una proporción del 15 % al 40 % en peso. En otra subclase de realización del sistema de administración de fármacos por implante descrito en el presente documento, el anhidrato de 4'-etnil-2'-fluoro-2'-desoxiadenosina está presente en el núcleo en una proporción de aproximadamente el 40 % en peso. En otra subclase de realización del sistema de administración de fármacos por implante descrito en el presente documento, el anhidrato de 4'-etnil-2'-fluoro-2'-desoxiadenosina está presente en el núcleo en una proporción de aproximadamente el 60 % en peso.

Los sistemas de administración de fármacos por implante de la presente invención pueden producirse usando un proceso de extrusión, en donde el polímero no erosionable, molido biocompatible se mezcla con el agente antivírico, se funde y se extrude en estructuras en forma de varilla. Las varillas se cortan en dispositivos implantables individuales de la longitud deseada, se empaquetan y se esterilizan antes de su uso. Otros métodos para encapsular compuestos terapéuticos en matrices no erosionables poliméricas implantables son conocidos por los

expertos en la materia. Dichos métodos incluyen la colada con disolvente (véanse las Patentes de EE.UU. N.º 4.883.666, 5.114.719 y 5.601.835). Un experto en la materia podría determinar fácilmente un método apropiado para preparar dicho sistema de administración de fármacos por implante, dependiendo de la forma, el tamaño, la carga del fármaco y la cinética de liberación deseada para un tipo particular de paciente o aplicación clínica.

Los sistemas de administración de fármacos por implante de la presente invención pueden producirse usando un proceso de coextrusión del núcleo y la barrera de difusión no erosionable biocompatible. En una realización de la invención, el núcleo y la barrera de difusión no erosionable biocompatible se preparan mediante coextrusión y la coextrusión se lleva a cabo a una temperatura entre 130 °C y 190 °C. En una clase de la invención, el núcleo del polímero no erosionable biocompatible y la barrera de difusión no erosionable biocompatible se preparan mediante coextrusión, y la coextrusión se lleva a cabo a una temperatura entre 130 °C y 160 °C.

El tamaño y la forma de los sistemas de administración de fármacos por implante pueden modificarse para lograr una dosificación general deseada. Los sistemas de administración de fármacos por implante de la presente invención tienen a menudo una longitud de aproximadamente 0,5 cm a aproximadamente 10 cm. En una realización de la invención, los sistemas de administración de fármacos por implante tienen una longitud de aproximadamente 1,5 cm a aproximadamente 5 cm. En una clase de la realización, los sistemas de administración de fármacos por implante tienen una longitud de aproximadamente 2 cm a aproximadamente 5 cm. En una subclase de la realización, los sistemas de administración de fármacos por implante tienen una longitud de aproximadamente 2 cm a aproximadamente 4 cm. Los sistemas de administración de fármacos por implante de la presente invención tienen a menudo un diámetro de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 7 mm. En una realización de la invención, los sistemas de administración de fármacos por implante tienen un diámetro de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 5 mm. En una clase de la realización, los sistemas de administración de fármacos por implante tienen un diámetro de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 5 mm. En una subclase de la realización, los sistemas de administración de fármacos por implante tienen un diámetro de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 4 mm.

Los sistemas de administración de fármacos por implante descritos en el presente documento son capaces de liberar anhidrato de 4'-etil-2'-fluoro-2'-desoxiadenosina durante un período de 21 días, 28 días, 31 días, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 12 semanas, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses, doce meses, dieciocho meses, veinticuatro meses o treinta y seis meses

a una velocidad promedio de entre 0,02-8,0 ng por día. En una realización de la invención, el anhidrato de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina se libera a concentraciones terapéuticas durante una duración de entre seis meses y treinta y seis meses. En una clase de la realización, el anhidrato de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina se libera a concentraciones terapéuticas durante una duración de entre seis meses y doce meses. En otra clase de la realización, el anhidrato de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina se libera a concentraciones terapéuticas durante una duración de entre veinticuatro meses y treinta y seis meses. En una realización de la invención, el anhidrato de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina se libera a concentraciones profilácticas durante una duración de entre seis meses y treinta y seis meses. En una clase de la realización, el anhidrato de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina se libera a concentraciones profilácticas durante una duración de entre seis meses y doce meses. En otra clase de la realización, el anhidrato de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina se libera a concentraciones profilácticas durante una duración de entre veinticuatro meses y treinta y seis meses.

Pueden usarse uno o más implantes para lograr la dosis terapéutica o profiláctica deseada. En una realización de la invención, pueden usarse uno o más implantes para lograr la dosis terapéutica durante períodos de hasta 1 año. En otra realización de la invención, pueden usarse uno o más implantes para lograr la dosis terapéutica durante períodos de hasta 2 años.

Los sistemas de administración de fármacos por implante descritos en el presente documento son capaces de liberar anhidrato de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina dando como resultado una concentración plasmática de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina entre 0,02-300 ng/ml por día. En una realización de la invención, los sistemas de administración de fármacos por implante descritos en el presente documento son capaces de liberar anhidrato de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina dando como resultado una concentración plasmática de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina entre 0,02-30,0 ng/ml por día. En una clase de la realización, los sistemas de administración de fármacos por implante descritos en el presente documento son capaces de liberar anhidrato de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina dando como resultado una concentración plasmática de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina entre 0,02-15,0 ng/ml por día. En una clase adicional de la realización, los sistemas de administración de fármacos por implante descritos en el presente documento son capaces de liberar anhidrato de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina dando como resultado una concentración plasmática de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina entre 0,02-8,0 ng/ml por día. En una subclase de la realización, los sistemas de administración de fármacos por implante descritos en el presente documento son capaces de

liberar anhidrato de 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina dando como resultado una concentración plasmática de 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina entre 0,1-1,0 ng/ml por día.

Los siguientes ejemplos se dan para el fin de ilustrar la presente invención y no deben interpretarse siendo limitaciones del alcance de la invención.

5

EJEMPLO 1

FORMA CRISTALINA MONOHIDRATO MH DE EFdA

Pueden obtenerse cantidades iniciales adecuadas de la Forma MH de EFdA mediante el proceso sintético descrito en la Patente de EE.UU. N.º 7339053.

Como apreciarán los expertos en la materia, el uso del cristal semilla en la preparación de la forma anhidra como se describe en el Ejemplo 3 no se requiere inicialmente pero se usa para una producción óptima después de que se produzcan las cantidades iniciales de la forma cristalina anhidra.

10

EJEMPLO 2

15

FORMA CRISTALINA ANHIDRA DE EFdA

La forma cristalina anhidra de EFdA se preparó premezclando 0,396 g de agua (H₂O) con acetonitrilo (MeCN) hasta un peso total de disolvente de 31,66 g. Se añadió EFdA Forma MH (monohidrato) (2,83 g) y 31,02 g de la mezcla de disolvente MeCN/H₂O a un reactor limpio. La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 5 minutos y después se calentó a 35 °C durante 30 minutos y después a 40 °C durante 30 minutos. Después de agitar a 40 °C durante 45 minutos, la suspensión se calentó a 50 °C durante 2 h y después se agitó a 50 °C durante 1 h. Después del envejecimiento de 1 h a 50 °C, la suspensión se enfrió a 25 °C durante 8 h. La suspensión resultante se filtró y se secó pasando nitrógeno (N₂) a través de la torta a temperatura ambiente durante 24 h. Se recogió la forma anhidra de EFdA. Esta forma cristalina anhidra también puede denominarse Forma 4 cristalina anhidra de EFdA.

20

25

EJEMPLO 3

FORMA CRISTALINA ANHIDRA DE EFdA

EFdA cristalina anhidra, también conocida como Forma 4, se preparó usando los datos de la actividad crítica del agua aprovechando el control de la sobresaturación calentando lentamente una suspensión del monohidrato en un sistema con una cantidad de agua ligeramente por debajo de la actividad crítica del agua. La preparación de la Forma 4 se realizó premezclando 0,9134 g de agua y 73,07 g de acetonitrilo en un frasco. Se añadieron 60,03 g de

30

la mezcla de acetonitrilo/agua y 7,82 g de EFDA monohidrato a un recipiente limpio. La suspensión se agitó durante 30 minutos a 25 °C. Después de un período de envejecimiento de 30 minutos, se añadieron 0,80 g de semilla de Forma 4 de EFDA y la suspensión se agitó durante 30 minutos a 25,0 °C. La suspensión se calentó a 55 °C de forma lineal durante 10 horas. Se añadieron 42,5 ml de acetonitrilo a la suspensión de forma lineal durante 2 h mientras se agitaba a 55 °C. Al final de la adición de acetonitrilo, la suspensión se agitó durante 1 h a 55 °C. La suspensión se enfrió después a 25,0 °C de forma lineal durante 4 h y se agitó durante 2 h adicionales a 25 °C. La suspensión se filtró y se lavó con 20 ml de acetonitrilo y se secó aspirando nitrógeno a través de la torta durante 24 h a temperatura ambiente. Se recogió la Forma 4 de EFDA.

EJEMPLO 4

PREPARACIÓN DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR IMPLANTE QUE CONTIENEN ANHIDRATO DE 4'-ETINIL-2-FLUORO-2'-DESOXIADENOSINA AL 60 % EN PESO Y UN AGENTE RADIOPACO

Los implantes se prepararon usando un proceso de extrusión. Poliuretano termoplástico alifático hidrófobo molido y 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, forma anhidra, se mezclaron con fármaco al 60 % en peso y sulfato de bario al 10 % en peso como agente radiopaco. La premezcla se extruyó por fusión con una extrusora de doble tornillo a temperaturas que variaban de 100-160 °C, velocidad del tornillo a 20-30 rpm y después se sedimentó. Los sedimentos después se tamizaron y se lubricaron, después se formó el núcleo dentro de una barrera de difusión de poliuretano termoplástico hidrófilo hinchable captación de agua nominal del 5 % o el 10 % preparado por coextrusión con dos extrusoras de un solo tornillo con temperaturas que varían de 130-160 °C y una velocidad de tornillo de 20-25 rpm para formar un filamento de $2\pm0,05$ mm de diámetro, con un grosor de barrera de difusión de 0,05 - 0,25 mm, y después se cortó a una longitud de 40 ± 2 mm.

La velocidad de liberación *in vitro* de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina se determinó usando un ARCS (Sistema de Liberación Controlada Automatizada). El implante completo se colocó en un portamuestras impreso en 3D y se sumergió en 50 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) en un recipiente de vidrio. Se mantuvo una temperatura de 37 °C mediante un baño de agua. Las muestras se agitaron mediante el sistema con barras de agitación magnéticas ajustadas a 750 rpm. El volumen de PBS fue suficiente para mantener las condiciones de sumidero. Las condiciones de sumidero se definen como la concentración del

fármaco mantenida en o por debajo de 1/3 de la solubilidad máxima (concentración del fármaco $\leq 0,45$ mg/ml en PBS a 37 °C). El ARCS extrajo una muestra de 1 ml una vez al día y la cargó en un vial de HPLC. El sistema realizó una sustitución completa del medio (50 ml) todos los días (24 h). Las muestras se analizaron por HPLC (Waters Alliance 2695). El análisis de un volumen de 6 μ l se realizó a 262 nm con una columna Eclipse XDB-C8 (150 x 4,6 mm, 5 μ m) mantenida a 40 °C. La fase móvil fue H₃PO₄ al 0,1 % y ACN:MeOH 50:50 (75:25 v/v) a un caudal de 1,5 ml/min.

Para determinar la degradación de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina por HPLC, se inyectó un volumen de 6 μ l en una columna Water Atlantis T3 (150 x 4,6 mm, 3 μ m) mantenido a 40 °C. La fase móvil fue TFA al 0,1 % en agua y TFA al 0,1 % en ACN:MeOH 50:50 (v/v) con un caudal de 1,5 ml/min. El gradiente de la fase móvil se muestra en la tabla a continuación.

Tabla 1. Detalles del método HPLC de estabilidad química de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina

Tiempo (min)	0,1 TFA en agua
0,0	100
15,0	92
30,0	70
40,0	10
40,1	100
45,0	100

Tabla 2. liberación 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina *in vitro* del 60 % en peso de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina en implantes de LM-TPU con una piel de PU de 250 μ m o 200 μ m en condiciones de sumidero; informado como un % de liberación del total [prom = promedio y desv est = desviación estándar]

Tiempo (días)	EFdA al 60 % en peso en LM-TPU + piel de PU de 250 μ m		EFdA al 60 % en peso en LM-TPU + piel de PU de 200 μ m	
	prom (%)	desv.est.	prom (%)	desv.est.
1	0,6	0,1	0,5	0,0
2	0,9	0,1	0,8	0,1
3	1,1	0,1	1,1	0,1
4	1,3	0,1	1,3	0,1
7	1,9	0,1	1,9	0,1
14	3,0	0,2	2,9	0,1
21	3,9	0,2	3,8	0,2
29	4,9	0,2	4,8	0,2

35	5,6	0,2	5,4	0,2
42	6,2	0,3	6,1	0,2
49	6,9	0,3	6,6	0,2
56	7,5	0,3	7,1	0,3
63	8,0	0,3	7,5	0,4
70	8,5	0,4	8,0	0,4
78	8,2	0,5	9,0	0,3
84	8,7	0,6	9,5	0,3
91	9,0	0,6	10,0	0,3
98	9,5	0,6	10,5	0,3
106	10,0	0,6	11,0	0,3
114	10,3	0,6	11,4	0,3
121	10,7	0,7	11,8	0,3
128	11,1	0,7	12,2	0,3
135	11,4	0,7	12,6	0,3
142	11,8	0,7	13,0	0,3
149	12,1	0,8	13,4	0,3
165	12,9	0,8	14,2	0,3
179	13,5	0,9	14,9	0,3
199	14,5	0,9	16,0	0,3
255	16,9	1,1	18,6	0,4
259	17,0	1,1	18,8	0,4
301	18,4	1,2	20,3	0,5
344	20,0	1,3	22,0	0,5
377	21,3	1,4	23,4	0,5

LM-TPU: poliuretano termoplástico de bajo punto de fusión

PU – Poliuretano

Tabla 3. Velocidades de liberación de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina *in vitro* del 60 % en peso de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina en implantes de LM-TPU con una piel de PU de 250 μm o 200 μm

Muestra	Velocidad de liberación en el día 30 (mg/día)	Velocidad de liberación en el día 60 (mg/día)	Velocidad de liberación en el día 90 (mg/día)	Velocidad de liberación a los 6 meses (mg/día)
EFdA al 60 % en peso en LM-TPU + piel de PU de 250 μm	0,07	0,04	0,03	0,03
EFdA al 60 % en peso en LM-TPU + piel de PU de 200 μm	0,07	0,04	0,03	0,03

EJEMPLO 5

**PREPARACIÓN DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR
IMPLANTE QUE CONTIENEN ANHIDRATO DE 4'-ETINIL-2-FLUORO-2'-
DESOXIADENOSINA AL 60 % EN PESO Y UN AGENTE RADIOPACO**

Los implantes se prepararon usando proceso de extrusión o moldeo por inyección.

- 5 El polímero molido y la 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, forma anhidra, se combinaron al 60 % en peso de fármaco en poliuretano termoplástico alifático hidrófobo y sulfato de bario al 10 % en peso como un agente radiopaco. La premezcla se extrudió por fusión con una extrusora de doble tornillo a temperaturas que variaban de 100-160 °C, velocidad del tornillo a 20-30 rpm y después se sedimentó. Los sedimentos después se tamizaron y se lubricaron, después se
- 10 extrudieron o se moldearon para formar núcleos. Los núcleos se colocaron después en tubos prefabricados o láminas de poliuretano termoplástico hinchable hidrófilo de captación de agua nominal del 5 % o el 10 %. Los tubos o láminas se moldearon por compresión o se sellaron y se recortaron, después se cortaron a una longitud de 40 ± 2 mm.

15 **EJEMPLO 6**

**PREPARACIÓN DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR
IMPLANTE QUE CONTIENEN ANHIDRATO DE 4'-ETINIL-2-FLUORO-2'-
DESOXIADENOSINA AL 60 % EN PESO Y UN AGENTE RADIOPACO**

Los implantes se preparan usando proceso de extrusión o moldeo por inyección.

- 20 El polímero molido y la 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, forma anhidra, se combinan al 60 % en peso de fármaco en poliuretano termoplástico alifático hidrófobo y sulfato de bario al 10 % en peso como un agente radiopaco. La premezcla se extrude por fusión con una extrusora de doble tornillo a temperaturas que variaban de 100-160 °C, velocidad del tornillo a 20-30 rpm y después se sedimentó. Los sedimentos después se tamizan y se lubrican, después se extruden o
- 25 se moldean para formar núcleos. Los núcleos se colocan después en un moldeador por inyección y se sobremoldean con poliuretano termoplástico hinchable hidrófilo de captación de agua nominal del 5 % o el 10 %, después se cortan a una longitud de 40 ± 2 mm, si es necesario

CONTRAEJEMPLO 1

- 30 **PREPARACIÓN DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR
IMPLANTE QUE CONTIENEN ANHIDRATO DE 4'-ETINIL-2-FLUORO-2'-
DESOXIADENOSINA AL 70 % EN PESO Y UN AGENTE RADIOPACO**

El polímero molido y la 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, forma anhidra, se combinaron al 70 % en peso de fármaco en poliuretano termoplástico alifático hidrófobo y sulfato de bario al 10 % en peso como un agente radiopaco. La premezcla se extruyó por fusión con una extrusora de doble tornillo a temperaturas que variaban de 100-180°C, velocidad del tornillo a 20-30 rpm, pero no se pudo procesar con éxito debido a la alta presión del troquel y al torque del tornillo.

CONTRAEJEMPLO 2

PREPARACIÓN DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR IMPLANTE QUE CONTIENEN MONOHIDRATO DE 4'-ETINIL-2-FLUORO-2'- DESOXIADENOSINA AL 60 % EN PESO Y UN AGENTE RADIOPACO

El polímero molido y la 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, forma de monohidrato, se combinaron al 60 % en peso de fármaco en poliuretano termoplástico alifático hidrófobo y sulfato de bario al 10 % en peso como un agente radiopaco. La premezcla se extruyó por fusión con una extrusora de doble tornillo a temperaturas que variaban de 100-180°C, velocidad del tornillo a 20-30 rpm, pero no se pudo procesar con éxito debido a la alta presión del troquel y al torque del tornillo.

CONTRAEJEMPLO 3

PREPARACIÓN DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR IMPLANTE QUE CONTIENEN MONOHIDRATO DE 4'-ETINIL-2-FLUORO-2'- DESOXIADENOSINA AL 60 % EN PESO Y UN AGENTE RADIOPACO CON EVA 9

El polímero molido y la 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, forma de monohidrato, se mezclaron al 70 % en peso de fármaco en polietilenvinilacetato, acetato de vinilo al 9 % (EVA 9) y sulfato de bario al 10 % en peso como un agente radiopaco. La premezcla se extruyó por fusión con una extrusora de doble tornillo a temperaturas que variaban de 100-180°C, velocidad del tornillo a 20-30 rpm, pero no se pudo procesar con éxito debido a la aparente degradación del API y la decoloración de la formulación.

CONTRAEJEMPLO 4

PREPARACIÓN DE SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR IMPLANTE QUE CONTIENEN MONOHIDRATO DE 4'-ETINIL-2-FLUORO-2'-

DESOXIADENOSINA AL 60 % EN PESO Y UN AGENTE RADIOPACO CON EVA 28 +
BARRERA DE DIFUSIÓN DE TPU HIDRÓFILO

Los implantes se prepararon usando un proceso de extrusión. El polímero molido y la 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, forma de monohidrato, se mezclaron al 60 % en peso de fármaco en polietilenvinilacetato, acetato de vinilo al 28% (EVA 28) y sulfato de bario al 10 % en peso como un agente radiopaco. La premezcla se extrudió por fusión con una extrusora de doble tornillo a temperaturas que variaban de 100-160 °C, velocidad del tornillo a 20-30 rpm y después se sedimentó. Los sedimentos después se tamizaron y se lubricaron, después se formó el núcleo dentro de una barrera de difusión de poliuretano termoplástico hidrófilo hinchable captación de agua nominal del 5 % preparado por coextrusión con dos extrusoras de un solo tornillo con temperaturas que varían de 130-160 °C y una velocidad de tornillo de 20-25 rpm para formar un filamento de $2 \pm 0,05$ mm de diámetro, con un grosor de barrera de difusión de 0,05 - 0,25 mm, y después se cortó a una longitud de 40 ± 2 mm. Tras remojar estas muestras en solución salina con tampón fosfato, las barreras de difusión se expandieron y deslaminaron en algunos casos, quizás debido a una adhesión insuficiente entre el núcleo y la barrera de difusión.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración de fármacos por implante que comprende:
 - (a) un núcleo que comprende un polímero no erosionable biocompatible y anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, que está presente en el núcleo entre el 1 % y el 60 % en peso y
 - (b) una barrera de difusión no erosionable biocompatible que comprende un polímero, donde dicha barrera de difusión tiene un espesor entre 50 μm y 300 μm ,
- donde dicho sistema de administración de fármacos por implante se implanta subdérmicamente y se libera continuamente anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina *in vivo* a una velocidad que resulte en una concentración plasmática de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina entre 0,02 ng/ml y 300,0 ng/ml durante un período de seis meses a treinta y seis meses.
2. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 1 donde la concentración plasmática de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina está entre 0,02 ng/ml y 30,0 ng/ml.
3. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 2 donde la concentración plasmática de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina está entre 0,02 ng/ml y 8,0 ng/ml.
4. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 1 donde que el anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina está presente en el núcleo entre el 10 % y el 60 % en peso.
5. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 4 donde que el anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina está presente en el núcleo del 15 % al 40 % en peso.
6. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 4 donde que el anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina está presente en el núcleo a aproximadamente el 40 % en peso.

7. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 4 donde que el anhidrato de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina está presente en el núcleo a aproximadamente el 60 % en peso.

5

8. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 1 donde el polímero no erosionable biocompatible en el núcleo se selecciona del grupo que consiste en copolímero de etilen vinilacetato (EVA), poli(uretano), silicona, poli(alcohol vinílico) reticulado, poli(hidroxietilmetacrilato), acetatos de celulosa sustituidos con acilo, copolímeros de alquilenacetato de vinilo parcialmente hidrolizados, copolímeros de alquilenacetato de vinilo completamente hidrolizados, cloruro de polivinilo no plastificado, homopolímeros reticulados de acetato de polivinilo, copolímeros reticulados de acetato de polivinilo, poliésteres reticulados de ácido acrílico, poliésteres reticulados de ácido metacrílico, polivinil alquil éteres, fluoruro de polivinilo, policarbonato, poliamida, polisulfonas, copolímeros de estireno acrilonitrilo, poli(óxido de etileno) reticulado, poli(alquilenos), poli(vinil imidazol), poli(ésteres), poli(etilen tereftalato), polifosfacenos, polilefinas clorosulfonadas y combinaciones de los mismos.

9. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 8 donde el polímero no erosionable biocompatible es poli(uretano).

10. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 1, donde la barrera de difusión comprende un polímero hidrófilo o un polímero hidrófobo con una carga soluble.

25

11. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 10, donde la barrera de difusión comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en copolímero de etilen vinilacetato (EVA), silicona, poli(alcohol vinílico) reticulado, cloruro de polivinilo no plastificado, homopolímeros reticulados de acetato de polivinilo, copolímeros reticulados de acetato de polivinilo, poliésteres reticulados de ácido acrílico, poliésteres reticulados de ácido metacrílico, polivinil alquil éteres, fluoruro de polivinilo, policarbonato, poliamida, polisulfonas, copolímeros de estireno acrilonitrilo, poli(óxido de etileno) reticulado, poli(alquilenos), poli(vinil imidazol), poli(etilen tereftalato), poli(uretano), poli(hidroxietilmetacrilato), acetatos de celulosa sustituidos con acilo, copolímeros

de alquilenacetato de vinilo parcialmente hidrolizados, copolímeros de alquilenacetato de vinilo completamente hidrolizados, poliésteres, polifosfacenos, polilefinas clorosulfonadas y combinaciones de los mismos.

5 12. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 11, donde la barrera de difusión comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en poliuretano, poli(hidroxietilmetacrilato), acetatos de celulosa sustituidos con acilo, copolímeros de alquilenacetato de vinilo parcialmente hidrolizados, copolímeros de alquilenacetato de vinilo completamente hidrolizados, poliésteres, polifosfacenos, polilefinas
10 clorosulfonadas y combinaciones de los mismos.

 13. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 10, donde la barrera de difusión comprende poliuretano.

15 14. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 11, donde el poliuretano tiene una captación de agua de entre el 1 % y el 20 % en peso.

 15. El sistema de administración de fármacos por implante de la
20 reivindicación 1 donde la barrera de difusión tiene un espesor entre 50 μm y 200 μm .

 16. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 1 donde el núcleo y la barrera de difusión no erosionable biocompatible comprenden ambos poliuretano.

25 17. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 1, donde el núcleo y la barrera de difusión no erosionable biocompatible se preparan mediante coextrusión, y la coextrusión se lleva a cabo a una temperatura entre 130 °C y 190 °C.

30 18. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 17 donde la coextrusión se lleva a cabo a una temperatura entre 130 °C y 160 °C.

19. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 1 donde el anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos máximos en ángulos de difracción de grados 2θ ($\pm 0,2^\circ$) 11,79, 12,39, 14,70 y 15,51 en una difracción de rayos X en polvo
5 obtenida usando radiación Cu K alfa.
20. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 1 que comprende entre el 1 % y el 20 % en peso de un material radiopaco.
- 10 21. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 20 donde el material radioopaco es sulfato de bario.
22. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 1 donde la 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina se libera a concentraciones
15 terapéuticas durante un período de entre veinticuatro meses y treinta y seis meses.
23. Un método para tratar o prevenir la infección por VIH con un sistema de administración de fármacos por implante de acuerdo con la reivindicación 1.
- 20 24. Un sistema de administración de fármacos por implante que comprende:
(a) un núcleo que comprende un polímero no erosionable biocompatible y anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, que está presente en el núcleo entre el 1 % y el 60 % en peso y
(b) una barrera de difusión no erosionable biocompatible que comprende un
25 polímero,
donde dicha barrera de difusión tiene un espesor entre 50 μm y 300 μm ,
donde dicho anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina tiene una velocidad de liberación *in vitro* de 0,03 a 0,07 mg/día cuando se mide entre uno y seis meses.
- 30 25. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 24 donde el anhidrato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina tiene una velocidad de liberación *in vitro* de 0,07 mg/día cuando se midió el día 30.

26. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 24 donde el anhidrato de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina tiene una velocidad de liberación *in vitro* de 0,04 mg/día cuando se midió el día 60.

5 27. El sistema de administración de fármacos por implante de la reivindicación 24 donde el anhidrato de 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina tiene una velocidad de liberación *in vitro* de 0,03 mg/día cuando se midió a los seis meses.

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

Esta invención se refiere a novedosos sistemas de administración de fármacos por implante para la administración de fármacos antivíricos de acción prolongada. Estas composiciones son útiles para el tratamiento o la prevención de la infección por el virus de la

5 inmunodeficiencia humana (VIH).