

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 018 790**

51 Int. Cl.:

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2018** **PCT/US2018/037082**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2018** **WO18231811**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2018** **E 18818193 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2025** **EP 3638206**

54 Título: **Dispositivos de administración de fármacos bioerosionables**

30 Prioridad:

13.06.2017 US 201762518739 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.05.2025

73 Titular/es:

EYEPOINT PHARMACEUTICALS, INC. (100.00%)
480 Pleasant Street Suite B300
Watertown, MA 02472, US

72 Inventor/es:

GUO, HONG y
CHEN, JIAN, BING

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 3 018 790 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

Dispositivos de administración de fármacos bioerosionables

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a dispositivos implantables bioerosionables de administración de fármacos para administrar una amplia variedad de agentes farmacéuticamente activos. La invención también se refiere al uso médico de dichos dispositivos para tratar pacientes que necesitan alivio terapéutico, así como a métodos de fabricación de dichos dispositivos.

10 fabricación de dichos dispositivos.

Antecedentes de la invención

Los dispositivos implantables de administración de fármacos poseen ciertas ventajas sobre los métodos de dosificación convencionales, como la administración oral o la inyección. Por ejemplo, en los métodos de dosificación convencionales, la concentración de un fármaco puede variar considerablemente, alcanzando una concentración máxima (C_{max}) poco después de la administración y disminuyendo bruscamente después. Para mantener los niveles terapéuticos, puede ser necesario administrar el fármaco en dosis altas, aunque dichas dosis temporalmente podrían dar lugar a concentraciones elevadas que en realidad son tóxicas para el paciente. Posteriormente, a medida que el fármaco se metaboliza en el organismo o se elimina, la concentración del fármaco puede disminuir a niveles seguros y terapéuticos. Cuando el nivel del fármaco desciende a niveles subterapéuticos, se puede administrar una dosis posterior y se repite así el ciclo. Por lo tanto, un problema con la dosificación convencional es que, para ciertos tipos de fármacos, un paciente puede estar expuesto crónicamente a niveles indeseablemente altos del fármaco debido a los ciclos de dosificación repetidos necesarios para el tratamiento.

Los dispositivos implantables de administración de fármacos pueden obviar muchos de estos problemas porque la implantación en el área que necesita tratamiento o cerca de ella reduce la necesidad de altas concentraciones sistémicas del fármaco para lograr eficacia terapéutica. Sin embargo, lograr una tasa de dosificación constante (la llamada liberación de orden cero) puede ser un desafío. En muchos sistemas, la tasa de liberación depende del tiempo y la cantidad de fármaco liberado es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo (o fickiana). Por ejemplo, los dispositivos implantables que contienen un fármaco disperso dentro de una matriz a menudo no muestran una liberación de orden cero. Mientras que el fármaco cerca de la superficie exterior de la matriz se libera con relativa facilidad, el fármaco ubicado más profundamente dentro del núcleo del dispositivo debe difundirse a través de la matriz agotada para poder liberarse. El resultado neto es que la tasa de liberación se desacelera y la liberación fickiana es común. Con los sistemas matriciales, la liberación de orden cero es muy difícil de lograr. Los mismos principios se aplican a la liberación de geles.

Otro problema con muchos dispositivos implantables de administración de fármacos es que los dispositivos pueden estar contruidos con materiales no biodegradables que permanecen permanentemente en el cuerpo de un paciente incluso después de que se haya administrado todo el fármaco. Esto puede resultar problemático en muchas situaciones diferentes. Por ejemplo, cuando se debe implantar un dispositivo de administración de fármacos en una ubicación anatómica con un volumen pequeño, la cantidad de tratamientos terapéuticos mediante implantación disponibles para un paciente puede ser limitada debido a la acumulación indeseable de las partes no biodegradables del dispositivo de administración de fármacos implantable. Esto es particularmente cierto cuando el dispositivo implantable de administración de fármacos se implanta en un ojo para tratar una enfermedad o trastorno ocular. Cualquier porción no biodegradable del dispositivo que permanezca permanentemente en el ojo presenta un riesgo de interferir con la visión del paciente. Como otro ejemplo, cuando se implanta un dispositivo de administración de fármacos en una articulación para tratar una afección musculoesquelética, las partes no biodegradables del dispositivo que permanecen en la articulación pueden interferir con el rango completo de movimiento de la articulación.

En el documento WO2005/051234A2 se describen ciertos dispositivos de administración de fármacos bioerosionables para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con los ojos.

En vista de todo lo anterior, sigue existiendo una necesidad en la técnica de mejorar el diseño y el método de preparación de dispositivos que proporcionen una liberación controlada y sostenida de un fármaco a un paciente para obtener un efecto fisiológico o farmacológico local o sistémico deseado.

60 Compendio de la invención

La invención se describe en las reivindicaciones.

El dispositivo de administración de fármacos bioerosionable comprende un núcleo de fármaco que contiene un agente farmacéuticamente activo. El dispositivo de administración de fármacos bioerosionable también tiene un miembro exterior bioerosionable que rodea sustancialmente el núcleo del fármaco y que es impermeable al

agente farmacéuticamente activo después de la implantación del dispositivo. El miembro exterior bioerosionable también tiene al menos un puerto de suministro que comprende un segundo polímero bioerosionable que es permeable al agente farmacéuticamente activo después de la implantación del dispositivo. El miembro exterior bioerosionable está configurado para proporcionar una tasa de dosificación sustancialmente constante del agente farmacéuticamente activo durante un período de tratamiento predeterminado después de la implantación.

La invención también describe un método de fabricación de un dispositivo de administración de fármacos bioerosionable implantable de acuerdo con las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Un dispositivo de administración de fármacos bioerosionable implantable ejemplar según una realización de la invención en donde el miembro externo comprende una sola capa polimérica.

Figura 2: Un dispositivo de administración de fármacos bioerosionable implantable ejemplar según una realización de la invención en donde el miembro externo comprende dos capas poliméricas diferentes.

Figura 3: (a) Un dispositivo de administración de fármacos bioerosionable implantable ejemplar según una realización de la invención en donde un extremo del dispositivo está sellado con un polímero que es impermeable al agente farmacéuticamente activo en el núcleo del fármaco; (b) un dispositivo de administración de fármacos bioerosionable implantable ejemplar según una realización de la invención en donde cada extremo del dispositivo comprende un puerto de administración que comprende una capa polimérica que es permeable al agente farmacéuticamente activo contenido en el núcleo del fármaco.

Figura 4: (a) Un dispositivo de administración de fármacos bioerosionable implantable ejemplar según una de las modalidades de la invención en la que el miembro exterior bioerosionable comprende dos capas poliméricas y en la que uno de los extremos del dispositivo está sellado con un polímero que es impermeable al agente farmacéuticamente activo en el núcleo del fármaco; (b) Un dispositivo de administración de fármacos bioerosionable implantable ejemplar según una de las modalidades de la invención en la que el miembro exterior bioerosionable comprende dos capas poliméricas y cada extremo del dispositivo comprende un puerto de administración que incluye una capa polimérica que es permeable al agente farmacéuticamente activo contenido en el núcleo del fármaco.

Figura 5: Un dispositivo de administración de fármacos implantable ejemplar según una realización de la invención en donde el miembro externo comprende dos capas poliméricas y la capa polimérica más externa del miembro externo también forma parte del puerto de administración.

Figura 6: Un dispositivo de administración de fármacos implantable ejemplar según una realización de la invención en donde el miembro externo comprende una pluralidad de puertos de administración.

Figura 7: Un gráfico que muestra el perfil de liberación de un dispositivo según una realización de la invención.

Figura 8: Un gráfico que muestra el perfil de liberación de un dispositivo según una realización de la invención.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos que es adecuado para la liberación controlada y sostenida de un agente farmacéuticamente activo con el fin de obtener alivio terapéutico local o sistémico para un paciente que lo necesita. Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "bioerosionable" (y sus variantes) y "biodegradable" (y sus variantes) se refieren a la capacidad de un polímero o dispositivo, según sea el caso, de descomponerse químicamente (*por ejemplo, a través de una reacción de hidrólisis*) o disolverse después de que el polímero o dispositivo se haya implantado *in vivo*. Una ventaja de la presente invención es que no es necesario retirar el dispositivo de administración de fármacos una vez completada la administración del agente farmacéuticamente activo. En lugar de ello, el dispositivo de administración de fármacos puede dejarse *in vivo*, donde se biodegrada lentamente con el tiempo para formar subproductos inofensivos que se eliminan mediante procesos metabólicos normales. Otra ventaja de la presente invención es que el dispositivo de administración de fármacos se puede utilizar para administrar agentes farmacéuticamente activos a una velocidad constante durante un período de tiempo predeterminado.

En general, los dispositivos de administración de fármacos bioerosionables implantables de la invención incluyen al menos un núcleo de fármaco que comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos. En muchas realizaciones de la invención, los dispositivos implantables bioerosionables de administración de fármacos de la invención contienen exactamente un núcleo de fármaco, aunque la invención contempla expresamente dispositivos con dos o más núcleos de fármaco, que pueden contener los mismos o diferentes agentes farmacéuticamente activos. El agente farmacéuticamente activo se combina con un polímero

bioerosionable que actúa preferiblemente como agente de carga y/o controla la velocidad a la que el agente farmacéuticamente activo se disolverá *in vivo*. Generalmente, el polímero bioerosionable elegido debe ser químicamente inerte con respecto al agente farmacéuticamente activo, durante la fabricación del dispositivo de liberación sostenida, durante el almacenamiento posterior y después de que el dispositivo de liberación sostenida se haya implantado en el área de un paciente que necesita tratamiento. Los polímeros bioerosionables contemplados por la invención incluyen alcohol polivinílico (PVA) y ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). El núcleo del fármaco comprende alcohol polivinílico en una cantidad de 1% a 20% del peso del núcleo del fármaco, preferiblemente de 1% a aproximadamente 10% o de 1% a aproximadamente 5% del núcleo del fármaco en peso.

En ciertas realizaciones, un núcleo de fármaco puede formarse combinando uno o más agentes farmacéuticamente activos en forma de polvo con una solución que tiene un polímero bioerosionable disuelto en ella y mezclando hasta que la composición tenga la consistencia de granulados y/o una pasta. Si se desea, dichas composiciones pueden procesarse aún más extruyéndolas a través de una matriz. En ciertas realizaciones, el extruido tiene una forma generalmente cilíndrica, aunque otras formas (*por ejemplo*, cubo, disco, *etc.*) están expresamente contempladas por la invención. Después de la extrusión, es ventajoso secar el material extruido para eliminar el disolvente de la solución de polímero bioerosionable. En ciertas realizaciones, el extruido se seca al aire a temperatura ambiente, aunque la invención también contempla expresamente el secado con calor, preferiblemente a temperaturas que no afecten la estabilidad de uno o más agentes farmacéuticamente activos o cualquier polímero bioerosionable que se hayan agregado al núcleo del fármaco.

Los agentes farmacéuticamente activos contemplados por la invención no están particularmente limitados y pueden incluir cualquier agente farmacéuticamente activo que sea suficientemente estable en condiciones de fabricación y almacenamiento y que sea compatible con los materiales utilizados para fabricar el dispositivo de administración de fármacos bioerosionable implantable.

Las siguientes clases ejemplares de agentes farmacéuticos pueden incorporarse en los dispositivos de la presente invención: anestésicos y agentes analgésicos tales como lidocaína y compuestos relacionados y benzodiazepam y compuestos relacionados; agentes anticancerígenos tales como 5-fluorouracilo, adriamicina y compuestos relacionados; agentes antifúngicos tales como fluconazol y compuestos relacionados; agentes antivirales tales como fosfomonoformato trisódico, trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir, DDI, DDC y AZT; agentes que afectan el transporte/movilidad celular tales como colchicina, vincristina, citocalasina B y compuestos relacionados; fármacos antiglaucomatosos tales como betabloqueantes: timolol, betaxol, atenolol, *etc.*; modificadores de la respuesta inmunológica tales como dipéptido de muramilo y compuestos relacionados; péptidos y proteínas como ciclosporina, insulina, hormonas de crecimiento, factor de crecimiento relacionado con la insulina, proteínas de choque térmico y compuestos relacionados e inhibidores de la anhidrasa carbónica.

En ciertas realizaciones, el agente farmacéuticamente activo es un agente antiinflamatorio. Por ejemplo, el agente farmacéuticamente activo puede ser un esteroide o corticosteroide, cuyos ejemplos no limitantes incluyen acetona de fluocinolona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetona de triamcinolona, metilprednisolona, dexametasona, medrisona, metilprednisolona, 21-fosfato de prednisolona, acetato de prednisolona, fluorometalona y betametasona. La invención también contempla el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE). Los ejemplos no limitantes de AINE incluyen diclofenaco, etoldolac, fenoprofeno, floctafenina, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, lomoxicam, morazona, naproxeno, perisoxal, pirofeno, pranoprofeno, suprofeno, suxibuzona, tropesina, ximoprofeno, zaltoprofeno, zileutón y zomepirac. Los AINE contemplados por la invención también incluyen inhibidores de COX-2, ejemplos de los cuales incluyen valdecoxib, rofecoxib y celecoxib. Además de los agentes antiinflamatorios anteriores, la invención también contempla expresamente el uso de análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos y formas protegidas de los mismos.

Además de los agentes anteriores, otros agentes incluyen neuroprotectores tales como nimodipina y compuestos relacionados; inhibidores de la tirosina quinasa tales como bosutinib y dasatinib, antibióticos tales como tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polirixina, gramicidina, oxitetraciclina, cloranfenicol, gentamicina y eritromicina; antibacterianos tales como sulfonamidas, sulfacetamida, sulfametizol, sulfisoxazol, nitrofurazona y propionato de sodio; antivirales, incluyendo idoxutidina; antialérgicos tales como antazolina, metapirilina, clorfeniramina, pirilamina y profenpiridamina; agentes fibrinolíticos (*por ejemplo*, activador del plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa); descongestionantes como fenilefrina, nafazolina y tetrahidrazolina; mióticos y anticolinesterasa como pilocarpina, salicilato de eserina, carbacol, fluorofosfato de diisopropilo, yodo fosfolina y bromuro de demecario; midriáticos como sulfato de atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina e hidroxianfetamina; simpaticomiméticos como epinefrina; y profármacos como los descritos en *Design of Prodrugs*, editado por Hans Bundgaard, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam, 1985. Una vez más, se puede hacer referencia a cualquier libro de texto farmacéutico estándar, como *Remington's Pharmaceutical Sciences*, para conocer la identidad de otros agentes.

En ciertas realizaciones, el agente farmacéuticamente activo es un agente antibiótico. En algunas realizaciones, el agente antibiótico puede administrarse como el único agente farmacéuticamente activo en los dispositivos de administración de fármacos bioerosionables implantables de acuerdo con la invención. En otras realizaciones, sin embargo, los agentes antibióticos se coadministran con otro agente farmacéuticamente activo. La administración del agente antibiótico en tales casos puede realizarse *a través de* un dispositivo de liberación sostenida separado que se co-implanta. Alternativamente, el agente antibiótico puede combinarse con el agente antiinflamatorio, de modo que sean parte del mismo núcleo farmacológico. El tipo de antibiótico no está particularmente limitado y puede ser cualquier antibiótico con la estabilidad química necesaria para soportar el proceso de fabricación y las condiciones de almacenamiento posteriores antes de su uso. Los ejemplos no limitantes de compuestos antibióticos contemplados por la invención incluyen aminoglucósidos (por ejemplo, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, paromomicina, estreptomycin, espectinomycin), carbapenémicos (por ejemplo, meropenem, imipenem, doripenem), cefalosporinas (por ejemplo, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefepima, ceftobiprol), glucopéptidos (teicoplanina, vancomicina, telavancina, dalbavancina, oritavancina), lincosamidas (clindamicina, lincomicina) y macrólidos (por ejemplo, azitromicina, eritromicina).

Además del núcleo del fármaco, los dispositivos implantables de administración de fármacos según la invención incluyen un miembro exterior bioerosionable que comprende ácido poli(láctico-co-glicólico) que alberga el núcleo del fármaco. Normalmente, el miembro exterior bioerosionable comprende uno o más polímeros bioerosionables que cubren o recubren sustancialmente el núcleo del fármaco y tiene una composición apropiada y un espesor suficiente para conservar su forma y ser impermeable al agente farmacéuticamente activo en el núcleo del fármaco durante el período de tratamiento predeterminado. En general, el polímero bioerosionable que se utiliza para fabricar el miembro exterior bioerosionable no está limitado y puede ser cualquier polímero bioerosionable que tenga la biocompatibilidad necesaria para su uso como implante y la impermeabilidad durante el período de tratamiento predeterminado. Otros ejemplos no limitativos de polímeros bioerosionables que son adecuados para los dispositivos implantables de administración de fármacos de la invención incluyen ácido poli(láctico-co-glicólico), ácido poliláctico, ácido poliglicólico y alcohol polivinílico y mezclas de los mismos. Para un dispositivo de administración de fármacos implantable determinado, un polímero bioerosionable y un período de tratamiento predeterminado deseado, los espesores apropiados que hacen que la carcasa exterior bioerosionable sea impermeable se pueden determinar mediante estudios de células de difusión realizados en condiciones sink, como se describe en este documento. Los espesores de pared útiles para la carcasa exterior bioerosionable pueden estar, por ejemplo, en el rango de aproximadamente 40 μm a aproximadamente 120 μm . En ciertas realizaciones preferidas, la carcasa exterior bioerosionable tiene un espesor de pared que es al menos aproximadamente 40 μm , pero menor o igual a aproximadamente 100 μm .

Los dispositivos implantables de administración de fármacos de la invención están equipados con uno o más puertos de administración para permitir la administración del o los agentes farmacéuticamente activos en el núcleo del fármaco. Se debe entender que el tamaño de uno o más puertos de suministro determinará la velocidad de dosificación, y los puertos de suministro más grandes conducen a un mayor grado de solubilización por unidad de tiempo y, por lo tanto, a una velocidad de dosificación más rápida. En ciertas implementaciones de la invención, un puerto de suministro puede ser simplemente una abertura en el miembro exterior bioerosionable que permite que el núcleo del fármaco tenga contacto directo con los fluidos corporales de un paciente después de la implantación. En tales implementaciones, el contacto directo entre el núcleo del fármaco y los fluidos corporales conducirá, con el tiempo, a la solubilización y liberación de los agentes farmacéuticamente activos del núcleo del fármaco en los fluidos corporales y el tejido circundante. Los puertos de administración de este tipo son particularmente adecuados en situaciones donde el núcleo del fármaco tiene baja solubilidad en los fluidos corporales que entran en contacto con el núcleo del fármaco después de la implantación. En tales implementaciones, el tamaño de una o más aberturas preferiblemente permanece esencialmente constante durante el período de tratamiento predeterminado, a fin de facilitar una tasa de dosificación sustancialmente constante. Además, se puede fabricar un puerto de suministro creando una abertura en el miembro exterior bioerosionable y cubriendo la abertura con un polímero bioerosionable permeable. En tales casos, el polímero bioerosionable permeable se puede utilizar para regular la velocidad de difusión de los agentes farmacéuticamente activos del núcleo del fármaco en el tejido circundante después de la implantación. Esto puede lograrse, por ejemplo, eligiendo un polímero bioerosionable permeable con una tasa de degradación que sea suficientemente lenta *in vivo* para que la permeabilidad sea esencialmente constante durante el período predeterminado para el tratamiento. De esta manera, se puede lograr una tasa de dosificación constante durante el período de tratamiento predeterminado (cinética de liberación de orden cero), siempre que la concentración de fármaco solubilizado en el dispositivo permanezca constante durante el período de tratamiento predeterminado. En ciertas realizaciones preferidas, la capa de polímero bioerosionable en el puerto de suministro tiene un espesor variado, que se puede ajustar mediante el uso de diferentes concentraciones de solución de polímero bioerosionable (0,05% a 10%) o mediante los tiempos de recubrimiento de la solución aplicados.

Los dispositivos de administración de fármacos bioerosionables implantables de la invención liberan los

agentes farmacéuticamente activos a una velocidad sustancialmente constante (es decir, cinética de liberación del fármaco de orden cero) durante un período de tiempo predeterminado después de un período transitorio inicial después de la implantación. Se debe entender que en realizaciones preferidas de la invención, el período transitorio inicial es mucho menor que el período de tiempo predeterminado (*por ejemplo*, menos del 10%). Sin querer limitarnos a la teoría, se cree que la cinética de liberación de orden distinto de cero durante el período transitorio inicial es causada por cambios que ocurren a medida que los dispositivos de administración de fármacos bioerosionables implantables alcanzan gradualmente un estado estable después de la implantación (*por ejemplo*, fenómenos de humectación o difusión). Se pueden realizar estudios de células de difusión en condiciones sink para determinar la velocidad a la que se libera un agente farmacéuticamente activo particular a través de una capa polimérica bioerosionable permeable dada. Generalmente, estos estudios implican el monitoreo de la difusión de un agente farmacéuticamente activo entre dos compartimentos: un compartimento donante y un compartimento receptor. La concentración de fármaco en el compartimento receptor es esencialmente cero en comparación con la alta concentración en el compartimento donante. En estas condiciones, la velocidad de liberación del fármaco viene dada por:

$$\frac{Q}{t} = \frac{D \cdot K \cdot A \cdot DC}{h}$$

donde Q es la cantidad de agente farmacéuticamente activo liberado, t es el tiempo, D es el coeficiente de difusión, K es el coeficiente de partición, A es el área superficial, DC es la diferencia de concentración del agente farmacéuticamente activo a través de la capa polimérica bioerosionable permeable, y h es el espesor de la capa polimérica bioerosionable permeable.

En condiciones sink, si la liberación desde el lado donante es muy lenta, el valor DC es esencialmente constante e igual a la concentración del compartimento donante. Por lo tanto, la tasa de liberación depende del área superficial (A), el espesor (h) y la difusividad (D) de la capa polimérica bioerosionable. En la construcción de los dispositivos de la presente invención, el tamaño (y por lo tanto la superficie) depende principalmente del tamaño del agente farmacéuticamente activo. De este modo, la permeabilidad de una capa de polímero bioerosionable dada de interés puede obtenerse a partir de las pendientes de un gráfico de Q en función del tiempo. La permeabilidad, P , se puede relacionar con el coeficiente de difusión D , mediante la ecuación:

$$P = \frac{K \cdot D}{h}$$

Una vez que se establece la permeabilidad para la capa de polímero bioerosionable permeable de interés con respecto a la difusión del agente farmacéuticamente activo a través de la misma, se pueden determinar las dimensiones apropiadas del dispositivo para lograr una dosis y una tasa de dosificación deseadas. Las dimensiones del dispositivo, como el diámetro y la longitud, se pueden ajustar junto con el área de la superficie del puerto de difusión para adaptar las tasas de liberación y la cantidad liberada del agente farmacéuticamente activo, como se enseña en este documento. Se debe entender que, en los dispositivos implantables de administración de fármacos de la invención que comprenden una capa polimérica bioerosionable permeable sobre las aberturas de administración, el agente farmacéuticamente activo se difunde en la dirección de menor potencial químico, es decir, hacia la superficie exterior del dispositivo. En la superficie exterior del dispositivo se establece nuevamente el equilibrio. Se establecerá un flujo de estado estable del agente eficaz de acuerdo con la Ley de difusión de Fick, cuando se alcance el equilibrio en ambos lados de una capa polimérica bioerosionable permeable de una abertura de suministro. En estas condiciones, la concentración del fármaco en ambos lados de la capa polimérica bioerosionable permeable se vuelve constante con respecto al tiempo, pero obviamente no es la misma. La velocidad de paso del agente farmacéuticamente activo a través de la capa polimérica bioerosionable permeable por difusión depende generalmente de la solubilidad del fármaco en ella, así como del espesor de la capa. En consecuencia, la selección de materiales apropiados, así como las dimensiones del dispositivo (como por ejemplo, pero sin limitarse a, el espesor del polímero bioerosionable, el diámetro interior del dispositivo, el espesor del polímero que recubre los extremos del dispositivo, las dimensiones de los puertos de suministro) y la formulación del ingrediente activo trabajan todos juntos en concierto para lograr la tasa de liberación deseada del agente activo, así como para asegurar que todo o sustancialmente todo el agente activo se haya suministrado al paciente desde el puerto o los puertos de suministro antes de que el polímero bioerosionable se degrade al nivel que exponga el núcleo del fármaco. De esta forma, los materiales, las dimensiones del dispositivo y el agente activo se eligen cuidadosamente para fabricar el dispositivo para lograr el período de tratamiento contemplado y predeterminado deseado. Así, por ejemplo, un dispositivo implantable puede diseñarse para administrar un fármaco para el control del dolor durante un corto período de tiempo (*por ejemplo*, dos semanas) en una dosis alta para brindar alivio terapéutico, mientras que un dispositivo implantable del mismo tamaño puede usarse para administrar un agente antiinflamatorio durante seis meses en una dosis mucho más baja.

El miembro exterior bioerosionable puede fabricarse utilizando diferentes técnicas de acuerdo con la invención. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el miembro exterior bioerosionable puede formarse recubriendo por

inmersión un núcleo de fármaco de la invención en una solución que contiene un polímero bioerosionable que comprende ácido poli(láctico-co-glicólico), que puede comprender además ácido poliláctico, ácido poliglicólico, policaprolactona y alcohol polivinílico y mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de soluciones adecuadas incluyen aquellas que contienen aproximadamente entre 1 y aproximadamente 20%,
 5 aproximadamente entre 2 y aproximadamente 18%, aproximadamente entre 5 y aproximadamente 15%, aproximadamente entre 8 y aproximadamente 12% o aproximadamente 10% p/p de un polímero bioerosionable. Si se desea, un núcleo de fármaco se puede sumergir varias veces en una solución de polímero bioerosionable para aumentar el espesor de un miembro exterior bioerosionable. Por ejemplo, se puede formar un miembro exterior bioerosionable de un espesor deseado alrededor de un núcleo de fármaco mediante ciclos
 10 repetidos de inmersión del núcleo del fármaco en una solución que contenga un polímero bioerosionable y secado al aire del recubrimiento de polímero. En algunas realizaciones, dos o más tipos diferentes de polímeros bioerosionables pueden co-disolverse en una solución de recubrimiento por inmersión. Como alternativa, la invención también contempla procesos sucesivos de recubrimiento por inmersión en los que el núcleo del fármaco se sumerge en diferentes soluciones de polímeros. En tales realizaciones, el núcleo del fármaco puede
 15 sumergirse en cada tipo de solución de polímero una o varias veces, según sea necesario, para lograr el recubrimiento necesario para la aplicación dada.

Cuando el núcleo del fármaco se recubre por inmersión para formar un miembro exterior bioerosionable impermeable, a menudo ocurre que todo el núcleo del fármaco se cubre completamente con un recubrimiento
 20 polimérico bioerosionable impermeable. Para formar puertos de suministro en tales casos, es ventajoso crear aberturas correspondientes en la capa polimérica bioerosionable impermeable para suministrar el agente farmacéuticamente activo. Si se desea, se pueden utilizar medios mecánicos para crear los puertos de suministro, lo que incluye perforar, moler o cortar la capa polimérica bioerosionable impermeable. En una realización no limitante, un núcleo de fármaco cilíndrico que se forma por extrusión y que está recubierto por
 25 inmersión en una capa polimérica bioerosionable impermeable se corta transversalmente para crear un puerto de suministro como una sección transversal que expone el núcleo del fármaco. Si se desea, el núcleo del fármaco expuesto se puede recubrir con un polímero bioerosionable que sea permeable al agente farmacéuticamente activo después de la implantación del dispositivo para controlar la velocidad de administración del agente farmacéuticamente activo. Si bien la descripción anterior se refiere a un dispositivo
 30 de administración de fármacos bioerosionable implantable cilíndrico con un puerto de administración, debe entenderse que la invención también contempla expresamente dispositivos con dos o más puertos de administración. Por ejemplo, un núcleo de fármaco cilíndrico formado por extrusión y recubierto por inmersión en una capa polimérica bioerosionable impermeable se puede cortar transversalmente en ambos extremos para formar dos puertos de suministro, que opcionalmente se pueden recubrir con un polímero bioerosionable
 35 permeable. Si se desea, el núcleo del fármaco extruido puede tratarse térmicamente antes del recubrimiento por inmersión, entre los pasos de recubrimiento por inmersión o después de completar el recubrimiento por inmersión para eliminar cualquier solvente que pueda haberse usado en el proceso de fabricación. En general, el tratamiento térmico se realiza a una temperatura que puede eliminar de forma segura el solvente sin causar una degradación indeseable de los agentes farmacéuticamente activos o reacciones secundarias indeseables.
 40 Además, se puede realizar una etapa de tratamiento térmico para alterar la permeabilidad o la tasa de degradación *in vivo* de los polímeros bioerosionables utilizados para fabricar los dispositivos implantables de administración de fármacos de la invención. Por ejemplo, cuando un dispositivo implantable de administración de fármacos de la invención contiene una capa de alcohol polivinílico, la permeabilidad y la solubilidad en agua de la capa de alcohol polivinílico pueden reducirse mediante tratamiento térmico.

En otras realizaciones, el miembro exterior bioerosionable es un artículo rígido en donde se inserta o deposita el núcleo del fármaco durante la fabricación. Por ejemplo, el miembro exterior bioerosionable puede ser un miembro tubular rígido hueco, en donde se inserta o extruye el núcleo del fármaco. En una realización no
 50 limitante, el núcleo del fármaco es inicialmente una composición con una viscosidad suficientemente baja como para que pueda insertarse o extruirse en el miembro exterior bioerosionable tubular rígido mediante un émbolo, una varilla de empuje o similar. En algunos casos, el agente farmacéuticamente activo se puede combinar con un solvente (y un polímero bioerosionable) de modo que la viscosidad de la composición inicial del núcleo del fármaco sea suficientemente baja para que la composición pueda verterse, inyectarse o extraerse dentro del tubo mediante vacío. En tales casos, puede ser ventajoso calentar el dispositivo para eliminar prácticamente
 55 todo el disolvente residual antes de la implantación.

En ciertas realizaciones preferidas, el diámetro exterior del miembro exterior bioerosionable tubular se selecciona de tal manera que el dispositivo implantable de administración de fármacos de la invención se puede
 60 implantar en el ojo de un paciente usando una aguja con un calibre 25 o mayor (aguja más pequeña). Un aspecto de la invención es el reconocimiento de que cuando el dispositivo implantable de administración de fármacos se va a inyectar en el ojo de un paciente utilizando dicha aguja, la pared del miembro exterior bioerosionable tubular debe ser suficientemente gruesa para mantener tanto la integridad estructural del dispositivo implantable de administración de fármacos durante la implantación como la cinética de liberación de orden cero deseada durante un período de tratamiento predeterminado. Así, por ejemplo, cuando
 65 el miembro exterior tubular bioerosionable de un dispositivo implantable de administración de fármacos se fabrica utilizando ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), los espesores de pared útiles están en el rango de 40 a 80

µm. Al utilizar espesores de pared en este rango, los miembros externos bioerosionables tubulares de PLGA harán que los dispositivos de administración de fármacos bioerosionables implantables exhiban una cinética de liberación sustancialmente de orden cero después de la implantación en el ojo, pero los miembros externos bioerosionables tubulares de PLGA aún se degradarán por completo en una escala de tiempo del orden del período de tratamiento predeterminado. De esta manera, los dispositivos implantables de administración de fármacos de este tipo pueden implantarse secuencialmente en los ojos de un paciente sin acumulación de más de un dispositivo gastado dentro del ojo durante el período de tratamiento predeterminado.

En general, para facilitar la fabricación, los dispositivos de administración de fármacos bioerosionables implantables tienen preferentemente forma cilíndrica. Sin embargo, se contemplan expresamente otras formas, siendo especialmente preferidas las formas regulares (*por ejemplo*, cubos, discos, etc.). Cuando los dispositivos de administración de fármacos bioerosionables son cilíndricos, la sección transversal (no ilustrada) de dichos dispositivos a menudo parecerá circular. Si bien se prefiere fabricar los dispositivos de administración de fármacos bioerosionables implantables como cilindros con secciones transversales circulares, también está dentro del alcance de la presente invención fabricar dispositivos como cilindros con secciones transversales de diferentes formas, tales como óvalos, elipses, rectángulos, incluidos cuadrados, triángulos, así como cualquier otro polígono regular o formas irregulares.

Pasando ahora a las figuras de dibujo, la Figura 1 muestra una vista en sección transversal longitudinal del dispositivo de administración de fármacos implantable 100 de acuerdo con una implementación de la invención. El dispositivo 100 comprende un núcleo de fármaco 105 que contiene uno o más agentes farmacéuticamente activos. Uno o más agentes farmacéuticamente activos se mezclan con al menos un polímero bioerosionable que comprende alcohol polivinílico que actúa como agente de carga y/o controla la velocidad de disolución del núcleo del fármaco *in vivo*. El dispositivo 100 comprende además un miembro exterior bioerosionable 110, que se fabrica utilizando un polímero bioerosionable que comprende ácido poli(láctico-co-glicólico) para crear una carcasa que es sustancialmente impermeable después de la implantación al agente o agentes farmacéuticamente activos contenidos en el núcleo del fármaco 105, al menos durante el período de tratamiento predeterminado. El dispositivo 100 también cuenta con dos puertos de entrega 115 que están ubicados en extremos opuestos del dispositivo 100. En esta realización particular, los puertos de suministro 115 exponen directamente el núcleo del fármaco 105 al entorno circundante y se espera que, a medida que el núcleo del fármaco 105 se disuelva por los fluidos corporales después de la implantación del dispositivo 100, los agentes farmacéuticamente activos contenidos en el núcleo del fármaco 105 se emitan desde los puertos de suministro 115.

La Figura 2 muestra una vista en sección transversal longitudinal del dispositivo de administración de fármacos implantable 200 de acuerdo con otra implementación de la invención. En la Figura 2, el dispositivo 200 comprende un núcleo de fármaco 205 que contiene uno o más agentes farmacéuticamente activos que se mezclan con al menos un polímero bioerosionable que actúa como agente de carga y/o controla la velocidad de disolución del núcleo de fármaco *in vivo*. El dispositivo 200 comprende además un miembro exterior bioerosionable 210, que es una estructura multicapa compuesta por una primera capa de polímero bioerosionable 212 y una segunda capa de polímero bioerosionable 220 que comprende al menos ácido poli(láctico-co-glicólico). Aunque en la Figura 2 solo se representan dos capas poliméricas 212, 220, debe entenderse que la invención contempla dispositivos con miembros externos bioerosionables que comprenden tres o más capas poliméricas bioerosionables. Además, debe tenerse en cuenta que cada capa polimérica de un miembro exterior bioerosionable 110, 210 puede estar compuesta independientemente de un copolímero (por ejemplo, copolímero en bloque, copolímero alterno o copolímero aleatorio). El dispositivo de administración de fármacos 200 comprende además dos puertos de administración 215, ubicados en extremos opuestos del dispositivo 200. Al igual que en el caso de la Figura 1, los puertos de suministro 215 en la Figura 2 exponen directamente el núcleo del fármaco 205 al entorno circundante. A medida que el núcleo del fármaco 205 se disuelve por los fluidos corporales después de la implantación del dispositivo 200, los agentes farmacéuticamente activos contenidos en el núcleo del fármaco 205 se emitirán desde los puertos de suministro 215.

La Figura 3(a) muestra una vista en sección transversal longitudinal del dispositivo de administración de fármacos implantable 301 de acuerdo con otra implementación de la invención. El dispositivo 301 incluye el núcleo del fármaco 305 que contiene uno o más agentes farmacéuticamente activos que se mezclan con al menos un polímero bioerosionable que comprende alcohol polivinílico, el cual actúa como agente de carga y/o controla la velocidad de disolución del núcleo del fármaco *in vivo*. El dispositivo 301 comprende además un miembro exterior bioerosionable 310, que se fabrica utilizando un polímero bioerosionable que comprende ácido poli(láctico-co-glicólico) para crear una carcasa que cubre sustancialmente el o los agentes farmacéuticamente activos contenidos en el núcleo del fármaco 305. El polímero bioerosionable es sustancialmente impermeable al o los agentes farmacéuticamente activos contenidos en el núcleo del fármaco 305, al menos durante el período de tratamiento predeterminado. El dispositivo 301 cuenta con un puerto de suministro 360 que expone directamente el núcleo del fármaco 305 al entorno circundante. A medida que el núcleo del fármaco 305 se disuelve por los fluidos corporales después de la implantación del dispositivo 301, los agentes farmacéuticamente activos contenidos en el núcleo del fármaco 305 se emitirán desde los puertos

de suministro 360. En el otro extremo del dispositivo 301, una tapa polimérica bioerosionable 350 que es impermeable al o los agentes farmacéuticamente activos en el núcleo del fármaco 305 impide la administración de dicho(s) agente(s) desde el extremo del dispositivo donde se encuentra la tapa polimérica bioerosionable 350. Si bien la Figura 3(a) muestra que la tapa polimérica bioerosionable 350 está compuesta de un polímero diferente del miembro exterior bioerosionable 310, se debe entender que el miembro exterior bioerosionable y la tapa polimérica bioerosionable se pueden fabricar juntos como una sola unidad monolítica, si así se desea. La Figura 3(b) muestra una vista en sección transversal longitudinal del dispositivo de administración de fármacos implantable 302 de acuerdo con otra implementación de la invención. En la Figura 3(b), el dispositivo 302 incluye el núcleo del fármaco 305 que contiene uno o más agentes farmacéuticamente activos que se mezclan con al menos un polímero bioerosionable que comprende alcohol polivinílico, el cual actúa como agente de carga y/o controla la velocidad de disolución del núcleo del fármaco *in vivo*. El dispositivo 302 comprende además un miembro exterior bioerosionable 310, que se fabrica utilizando un polímero bioerosionable que comprende ácido poli(láctico-co-glicólico) para crear una carcasa que cubre sustancialmente el o los agentes farmacéuticamente activos contenidos en el núcleo del fármaco 305. El polímero bioerosionable es sustancialmente impermeable al o los agentes farmacéuticamente activos contenidos en el núcleo del fármaco 305, al menos durante el período de tratamiento predeterminado. El dispositivo 302 presenta dos puertos de suministro con capas de polímero bioerosionables permeables 350 que permiten que el o los agentes farmacéuticamente activos contenidos en el núcleo del fármaco 305 se difundan a través de ellos.

Figura 4 muestra modalidades adicionales de la invención. La Figura 4(a) proporciona una vista en sección transversal longitudinal del dispositivo de administración de fármacos implantable 401. El dispositivo 401 incluye el núcleo del fármaco 405 que contiene uno o más agentes farmacéuticamente activos que se mezclan con al menos un polímero bioerosionable que comprende alcohol polivinílico, el cual actúa como agente de carga y/o controla la velocidad de disolución del núcleo del fármaco *in vivo*. El dispositivo 401 comprende además un miembro exterior bioerosionable 410, que es una estructura multicapa compuesta por una primera capa de polímero bioerosionable 412 y una segunda capa de polímero bioerosionable 420 que comprende al menos ácido poli(láctico-co-glicólico). De manera similar a la realización mostrada en la Figura 2, el dispositivo 401 no está limitado a un miembro exterior bioerosionable 410 con solo dos capas poliméricas 412, 420. Más bien, debe entenderse que se pueden utilizar tres o más capas de polímero bioerosionable para formar el miembro exterior bioerosionable 410. También debe tenerse en cuenta que cada capa polimérica de un miembro exterior bioerosionable 410 puede estar compuesta por un copolímero (*por ejemplo*, copolímero en bloque, copolímero alternante o copolímero aleatorio). El dispositivo de administración de fármacos 401 comprende además un único puerto de administración 460 que expone directamente el núcleo de fármaco 405 al entorno circundante. Tras la implantación, el núcleo del fármaco 405 se disuelve gradualmente por los fluidos corporales y los agentes farmacéuticamente activos contenidos en el núcleo del fármaco 405 se emitirán desde el puerto de administración 460. La tapa de polímero bioerosionable 450, que está compuesta de un polímero que es impermeable al o los agentes farmacéuticamente activos del núcleo del fármaco 405 durante el período de tratamiento predeterminado, evita la liberación del o los agentes farmacéuticamente activos desde el extremo del dispositivo 401 opuesto al puerto de suministro 460. Al igual que en el caso de la Figura 3(a), debe entenderse que el miembro exterior bioerosionable y la tapa de polímero bioerosionable pueden fabricarse juntos como una estructura unitaria del mismo material.

La Figura 4(b) proporciona una vista en sección transversal longitudinal del dispositivo de administración de fármacos implantable 402. Como en el caso del dispositivo 401 en la Figura 4(a), el dispositivo 402 en la Figura 4(b) incluye un núcleo de medicamento 405 que comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos que se mezclan con al menos un polímero bioerosionable que comprende alcohol polivinílico que actúa como agente de carga y/o controla la tasa de disolución del núcleo del medicamento *in vivo*. El dispositivo 402 comprende además un miembro exterior bioerosionable 410, que es una estructura multicapa compuesta por una primera capa de polímero bioerosionable 412 y una segunda capa de polímero bioerosionable 420 que comprende al menos ácido poli(láctico-co-glicólico). Si se desea, se pueden incluir capas adicionales de polímeros bioerosionables, dependiendo de la aplicación deseada y/o del período de tratamiento predeterminado. El dispositivo de administración de fármacos 402 comprende además dos puertos de administración que incluyen capas de polímero bioerosionables permeables 450. Tras la implantación, los fluidos corporales del paciente permean las capas poliméricas bioerosionables 450 para solubilizar el núcleo del fármaco 405, liberando así el o los agentes farmacéuticamente activos contenidos en él.

La Figura 5 proporciona una vista en sección transversal longitudinal de un dispositivo de administración de fármacos implantable 500 de acuerdo con otra realización de la invención. El dispositivo 500 incluye el núcleo del medicamento 505 que contiene uno o más agentes farmacéuticamente activos que se mezclan con al menos un polímero bioerosionable que comprende alcohol polivinílico, el cual actúa como agente de carga y/o controla la velocidad de disolución del núcleo del medicamento *in vivo*. El dispositivo 500 comprende además un miembro exterior bioerosionable 510, que se fabrica utilizando un polímero bioerosionable que comprende ácido poli(láctico-co-glicólico) para crear una carcasa que es sustancialmente impermeable después de la implantación al agente o agentes farmacéuticamente activos contenidos en el núcleo del fármaco 505, al menos durante el período de tratamiento predeterminado. Todo el dispositivo está encapsulado por una capa

polimérica bioerosionable 520, que es permeable a los agentes farmacéuticamente activos contenidos en el núcleo del fármaco 505. Tras la implantación, el núcleo del fármaco 505 se disuelve gradualmente por los fluidos corporales y los agentes farmacéuticamente activos contenidos en el núcleo del fármaco 505 se difunden a través de las regiones finales 550.

5

La Figura 6 proporciona una vista superior y en sección transversal longitudinal de un dispositivo de administración de fármacos implantable 600 de acuerdo con otra realización de la invención. En la Figura 6, el dispositivo 600 comprende un núcleo de fármaco 605 que comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos que se mezclan con al menos un polímero bioerosionable que actúa como agente de volumen y/o controla la velocidad de disolución del núcleo del fármaco *in vivo*. El dispositivo 600 comprende además un miembro exterior bioerosionable 620, que se fabrica utilizando un polímero bioerosionable que comprende ácido poli(láctico-co-glicólico) para crear una carcasa que cubre sustancialmente el o los agentes farmacéuticamente activos contenidos en el núcleo del fármaco 605. El polímero bioerosionable es impermeable al o los agentes farmacéuticamente activos contenidos en el núcleo del fármaco 605, al menos durante el período de tratamiento predeterminado. Como se muestra en la Figura 6, el dispositivo 600 presenta dos puertos de entrega (650a, 650b) en cada extremo del dispositivo, con puertos de entrega adicionales (650c, 650d y 650e) que están dispuestos a lo largo de la longitud del dispositivo 600. Se espera que, a medida que el núcleo del fármaco 605 se disuelva por los fluidos corporales después de la implantación del dispositivo 600, el(los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) contenido(s) en el núcleo del fármaco 605 se emitan desde los puertos de administración 650a-e. Por lo tanto, la presencia de puertos de suministro adicionales es particularmente útil cuando se desea un suministro más rápido del o de los agentes farmacéuticamente activos después de la implantación del dispositivo 600. En ciertas realizaciones, es ventajoso para facilitar la fabricación y el manejo tener puertos de suministro adicionales 650c, 650d y 650e ubicados en el mismo lado del dispositivo 600. Por ejemplo, los puertos de suministro adicionales 650c, 650d y 650e pueden disponerse colinealmente en la dirección longitudinal a lo largo de un lado del dispositivo 600. Esta configuración es ventajosa porque permite que el dispositivo 600 se ancle o fije a una parte del cuerpo a través del lado longitudinal del dispositivo opuesto al de los puertos de suministro adicionales 650c, 650d y 650e, sin afectar la tasa de dosificación. En otras realizaciones, los puertos de suministro adicionales 650c, 650d y 650e no están en el mismo lado del dispositivo 600, lo que puede resultar en un perfil de dosificación espacialmente más isotrópico. Se debe entender, sin embargo, que el número de puertos de entrega, las formas de los puertos de entrega y las ubicaciones específicas de los puertos de entrega en Figura 6 son meramente ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. En realizaciones preferidas, y como se muestra en la Figura 6, los puertos de suministro comprenden una capa polimérica bioerosionable permeable a través de la cual el o los agentes farmacéuticos activos deben difundirse después de la implantación para proporcionar alivio terapéutico. Si se desea, la permeabilidad de dichas capas se elige de tal manera que la difusión de los agentes farmacéuticamente activos a través de las capas sea limitante de velocidad.

40

La invención se refiere además a un uso médico para tratar un organismo mamífero para obtener un efecto fisiológico o farmacológico local o sistémico deseado. El método incluye administrar el dispositivo de administración de fármacos biodegradable implantable a un organismo mamífero y permitir que el agente farmacéuticamente activo se difunda desde el dispositivo para producir el efecto local o sistémico deseado. El término administrar, como se utiliza en este documento, significa posicionar, insertar, inyectar, implantar, anclar, fijar o cualquier otro medio para exponer el dispositivo a un organismo mamífero, preferiblemente un ser humano. La vía de administración depende de una variedad de factores, incluido el tipo de respuesta o tratamiento, el tipo de agente y el sitio de administración preferido.

45

Los dispositivos en ciertas realizaciones tienen aplicabilidad para proporcionar una liberación controlada y sostenida de agentes efectivos para obtener un efecto fisiológico o farmacológico local o sistémico deseado relacionado al menos con las siguientes áreas: tratamiento de tumores primarios cancerosos (por ejemplo, glioblastoma); inhibición de la neovascularización, incluida la neovascularización ocular; edema, incluido el edema ocular; inflamación, incluida la inflamación ocular. También se pueden prevenir o tratar una amplia variedad de otros estados patológicos utilizando el dispositivo de administración de fármacos de la presente invención. Estos estados patológicos son conocidos por los expertos en la materia. Quienes no sean expertos en la materia pueden consultar Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8.^a ed., Pergamon Press, N.Y., 1990; y Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18.^a ed., Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1990.

50

55

Los dispositivos de administración de fármacos biodegradables implantables de la invención son particularmente adecuados para tratar afecciones oculares tales como glaucoma, vitreorretinopatía proliferativa, edema macular, incluido edema macular diabético, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, uveítis, neovascularización ocular, oclusión de la vena retiniana, atrofia geográfica e infección ocular. Los dispositivos también son particularmente adecuados para su uso como dispositivo ocular en el tratamiento de organismos mamíferos, tanto humanos como para uso veterinario, que padecen histoplasmosis ocular, en donde el dispositivo se implanta quirúrgicamente dentro del vítreo del ojo.

60

65

En general, los dispositivos de administración de fármacos bioerosionables implantables de la invención están

diseñados para proporcionar una liberación sustancialmente de orden cero de uno o más agentes farmacéuticamente activos durante un período de tratamiento predeterminado. El período de tratamiento predeterminado variará dependiendo de la enfermedad o trastorno a tratar, la gravedad de la afección y la duración deseada del alivio sintomático. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el período predeterminado dura al menos un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses o 12 meses, y menos o igual a 48 meses, 40 meses, 36 meses, 30 meses, 24 meses o dieciocho meses. En ciertas realizaciones, el período predeterminado es de al menos seis meses o de al menos doce meses. La invención reconoce que, en la mayoría de los casos, cuanto más invasivo sea el método de implantación (por ejemplo, implantación quirúrgica), más deseable es tener un período predeterminado más largo para el tratamiento. De esta manera, el paciente puede minimizar su exposición al trauma asociado con el proceso de implantación. Sin embargo, en algunas realizaciones, el período predeterminado de tratamiento es relativamente corto (por ejemplo, aproximadamente tres días, menos de una semana, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas o aproximadamente tres semanas). En algunas realizaciones, el tiempo predeterminado está en el rango de uno a 30 días, de un día a 180 días, de seis meses a doce meses, o de un año a tres años.

La invención contempla diferentes métodos para lograr el período de tratamiento predeterminado deseado. Por ejemplo, la duración del período predeterminado de tratamiento se puede ajustar ajustando la longitud física del dispositivo de liberación sostenida, asumiendo que el dispositivo de liberación sostenida en cuestión dosifica a una velocidad que es proporcional al área del núcleo del fármaco expuesta a los fluidos corporales del paciente. La duración del período de tratamiento predeterminado también puede ajustarse mediante la elección apropiada de un polímero bioerosionable que se mezclará con el agente farmacéuticamente activo en el núcleo del fármaco. El alcohol polivinílico se puede tratar térmicamente para controlar o ajustar la velocidad de liberación de los agentes farmacéuticamente activos. Normalmente, el tratamiento térmico se realiza después de que el agente farmacéuticamente activo se combina con el alcohol polivinílico, para formar una matriz diseñada y/o un revestimiento de puerto de difusión. Sin embargo, la invención también reconoce que, en algunos casos, el núcleo del fármaco puede formarse completamente después del tratamiento térmico, de modo que la membrana de recubrimiento de alcohol polivinílico puede procesarse a una temperatura más alta para aumentar la cristalinidad del alcohol polivinílico a fin de reducir aún más la permeabilidad de la membrana.

La descripción anterior de cómo fabricar los dispositivos de la presente invención es meramente ilustrativa y no debe considerarse como limitante del alcance de la invención ya que el método de acuerdo con la invención se define de acuerdo con la reivindicación 8. Dado el agente activo y la composición de polímeros que comprenden el miembro externo y su(s) puerto(s) de suministro, un experto en la materia podría fabricar fácilmente los dispositivos de la presente invención utilizando técnicas de recubrimiento convencionales.

El uso médico para tratar un organismo mamífero para obtener un efecto fisiológico o farmacológico local o sistémico deseado incluye administrar el dispositivo de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente invención al organismo mamífero y permitir que el agente pase a través del dispositivo para entrar en contacto directo con el organismo mamífero.

El sistema de administración de fármacos de la presente invención se administra a un organismo mamífero mediante inyección en el vítreo de un ojo. Además, uno o más de los dispositivos pueden administrarse a la vez, o puede incluirse más de un agente en el núcleo interno o reservorio, o puede proporcionarse más de un reservorio en un solo dispositivo.

El sistema de administración de fármacos de la presente invención es particularmente adecuado para la implantación o inyección directa en el vítreo del ojo. Estos métodos de administración y la técnica para su preparación son bien conocidos por los expertos en la materia. Las técnicas para su preparación se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences.

El sistema de administración de fármacos puede administrarse durante un período de tiempo suficiente y en condiciones que permitan el tratamiento de la enfermedad en cuestión.

Para la administración localizada de fármacos, los dispositivos pueden implantarse quirúrgicamente en el sitio de acción o cerca de él. Este es el caso de los dispositivos de la presente invención utilizados en el tratamiento de afecciones oculares.

En una realización de la invención, se puede preparar un dispositivo ocular que contiene acetonida de fluocinolona como agente eficaz en una cantidad terapéuticamente eficaz para reducir o prevenir la neovascularización ocular. Estos dispositivos pueden usarse para combatir e inhibir eficazmente la neovascularización, el edema o la inflamación ocular indeseables cuando se implantan quirúrgicamente en el vítreo del ojo. La cantidad preferida de acetonida de fluocinolona utilizada en estos dispositivos varía desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 40 mg. Más preferiblemente, dichos dispositivos contienen de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 6 mg de acetonida de fluocinolona. Estos rangos preferidos pueden proporcionar una liberación sostenida del acetonido de fluocinolona durante un período de varias horas a más de cinco años.

Cuando dichos dispositivos se preparan para implantación dentro del vítreo del ojo, se prefiere que el dispositivo no exceda aproximadamente 7 milímetros en ninguna dirección, de modo que el dispositivo pueda insertarse a través de una incisión de menos de 7 milímetros. Así, los dispositivos cilíndricos ilustrados en las figuras no superarían preferentemente los 7 milímetros de altura ni los 3 milímetros de diámetro. Las dimensiones preferidas del núcleo del fármaco son 3,5 mm de largo x 0,37 mm de diámetro. El espesor preferido del elemento exterior bioerosionable oscila entre 0,01 mm y aproximadamente 1,0 mm. El espesor preferido de las capas de polímero bioerosionable permeable utilizadas para fabricar puertos de suministro varía entre aproximadamente 0,01 mm y aproximadamente 1,0 mm. El espesor preferido de la pared de la capa exterior varía entre aproximadamente 0,01 mm y 1,0 mm.

Ejemplos

Ejemplo 1

Fabricación de un dispositivo para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad utilizando inhibidores de la tirosina quinasa

Este ejemplo estudia la cinética de liberación de un dispositivo de administración de fármacos bioerosionable implantable según una realización de la invención. El dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos utilizado en este estudio se fabricó moliendo 250 mg de sunitinib, un inhibidor de la tirosina quinasa, hasta obtener partículas finas utilizando un mortero. Se añadió un volumen de 250 µl de una solución de alcohol polivinílico al 10% a las partículas finas con mezcla adicional para formar una composición con una consistencia de granulado/pasta. El granulado/pasta resultante se transfirió a un inyector de 1,0 ml y se extruyó a través de una punta dispensadora con un diámetro interior de 0,330 mm (0,013") de DI para formar un núcleo de fármaco tubular que comprendía el inhibidor de la tirosina quinasa y el polímero bioerosionable (alcohol polivinílico). El extruido se secó al aire durante la noche.

El extruido seco se trató térmicamente a 120 °C durante dos horas y luego se recubrió por inmersión en una solución de alcohol de polivinilo (PVA) al 5 %. El extruido recubierto por inmersión se secó posteriormente al aire durante 30 minutos a 25 °C. Luego, el extruido recubierto de PVA se recubrió con una solución de PLGA al 7 % (75:25) en acetona y se secó al aire durante 30 minutos a 25 °C. El ciclo de recubrimiento en una solución de PLGA al 7% (75:25) y luego secado al aire durante 30 minutos a 25 °C se repitió dos veces más. A continuación, el extruido recubierto se calentó a 60 °C durante 60 minutos.

Para estudiar el perfil de liberación del extruido recubierto, el extruido se cortó en trozos, cada trozo con una longitud de aproximadamente 3,5 mm. Una de las piezas se colocó en un volumen de 1,0 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) que se mantuvo a 37 °C mediante inmersión en un baño de agua. La Figura 7 muestra un gráfico del perfil de liberación del dispositivo en función del tiempo. Aparte de un período de inducción no lineal inicial durante los primeros diez días del experimento, el gráfico muestra que la cantidad acumulada de API liberada crece esencialmente de manera lineal ($R^2 = 0,9935$) con el tiempo desde aproximadamente el día 12 hasta aproximadamente el día 35. Este comportamiento lineal es característico de una tasa de liberación constante durante el mismo período de tiempo. Así, el gráfico de la Figura 7 muestra que el dispositivo fabricado en este ejemplo es capaz de lograr una cinética de liberación de orden prácticamente cero.

Ejemplo 2

Descripción de implantes erosionables Durasert con microtubos de PLGA

Un dispositivo bioerosionable implantable de acuerdo con una realización de la invención se fabricó de la siguiente manera. Se combinó una muestra de 950 mg de acetónida de fluocinolona (FA) con 950 µl de alcohol polivinílico al 10 % para formar una composición de granulado/pasta. La composición de granulado/pasta se transfirió a una jeringa y se extruyó en dos tipos diferentes de microtubos de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). El primer tipo de tubo tenía una relación molar de ácido láctico/ácido glicólico de 85:15 (es decir, L85:G15), mientras que el segundo tipo de tubo tenía una relación molar de ácido láctico/ácido glicólico de 82:18 (L82:G18). Tras el secado al aire, los tubos llenos se cortaron en trozos de 3,0 o 3,5 mm de longitud, y ambos extremos de cada uno se recubrieron con una solución de PVA al 10 % y se secaron al aire a 25 °C durante 30 min. El ciclo de recubrimiento con solución de PVA y posterior secado al aire durante 30 min a 25 °C se repitió dos veces más. Los implantes fueron sometidos a tratamiento térmico a 105 °C durante 2 horas.

Ejemplo 3

Perfil de liberación del microtubo de PLGA

Se fabricó un dispositivo de microtubo bioerosionable implantable de acuerdo con una realización de la

invención con el principio de diseño de que el agente farmacéuticamente activo debe liberarse a una velocidad constante y controlada desde el microtubo y solo desde los puertos de liberación en ambos extremos del microtubo, con la cubierta del tubo no permeable al agente farmacéuticamente activo en el núcleo del fármaco. Además, el microtubo fue diseñado para mantener su integridad estructural y mecánica hasta que el agente farmacéuticamente activo cargado se libere completamente.

Este dispositivo de microtubo bioerosionable implantable tenía un diámetro interior de 0,20 mm, un espesor de pared de aproximadamente 0,075 mm y una longitud de 3,5 mm. La capa exterior del microtubo estaba hecha de un microtubo de polímero PLGA (relación molar de ácido láctico/ácido glicólico 85:15), y el dispositivo se fabricó extruyendo una composición granulada de acetona de fluocinolona/alcohol polivinílico (PVA) en el microtubo de PLGA. Ambos extremos del implante se recubrieron con una solución acuosa de PVA al 10%, se secaron al aire y se trataron térmicamente a 105 °C durante dos horas.

Se realizó un experimento de liberación *in vitro* sumergiendo el dispositivo en un medio de liberación, que era solución salina tamponada con fosfato (PBS) mantenida a 37 °C en un baño de agua. El medio de liberación de PBS se retiró periódicamente para su análisis y se reemplazó con PBS nuevo. El perfil de liberación que se obtuvo (Figura 8) fue esencialmente lineal durante aproximadamente 160 días, lo que sugiere que el fármaco solo se liberó desde los puertos de liberación en ambos extremos del dispositivo durante este tiempo. Después de aproximadamente 160 días, la tasa de liberación del agente farmacéuticamente activo aumentó, lo que indica que el propio microtubo se había degradado lo suficiente para permitir que el agente farmacéuticamente activo permeara las paredes de PLGA del microtubo. El perfil de liberación de este dispositivo indica que es adecuado para la liberación sostenida controlada de un agente farmacéutico durante hasta aproximadamente 160 días. Una ventaja de utilizar este dispositivo bioerosionable implantable para tratar trastornos oculares es que el dispositivo se disuelve relativamente rápido después de haber liberado su agente farmacéuticamente activo. De esta manera, tras la inyección posterior de otro dispositivo bioerosionable implantable del mismo tipo para continuar el tratamiento del trastorno ocular, solo quedan, como máximo, dos dispositivos dentro del ojo del paciente en un momento dado.

Si bien las realizaciones de la invención descritas anteriormente se describen en términos de rangos preferidos de cantidad de agente farmacéuticamente activo y espesores preferidos de las capas poliméricas bioerosionables, estas preferencias no pretenden de ninguna manera limitar la invención. Como comprenderá fácilmente una persona experta en la materia, las cantidades, materiales y dimensiones preferidos dependen del método de administración, el agente eficaz utilizado, los polímeros utilizados, la velocidad de liberación deseada y similares. Asimismo, las tasas de liberación reales y la duración de la liberación dependen de una variedad de factores además de los anteriores, tales como el estado de la enfermedad que se está tratando, la edad y la condición del paciente, la vía de administración, así como otros factores que serían fácilmente evidentes para aquellos expertos en la materia.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos que comprende:
 - 5 un núcleo de fármaco bioerosionable que comprende un agente farmacéuticamente activo y alcohol polivinílico en una cantidad de 1% a 20% del peso del núcleo del fármaco;

un miembro exterior bioerosionable que rodea sustancialmente el núcleo del fármaco en donde el miembro exterior bioerosionable comprende ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) en donde dicho miembro exterior
10 bioerosionable PLGA no es permeable al agente farmacéuticamente activo;

al menos un puerto de suministro que es permeable al agente farmacéuticamente activo en donde el dispositivo está configurado para ser inyectado en el vítreo de un ojo; y
 - 15 donde el dispositivo está configurado para proporcionar una tasa de dosificación sustancialmente constante del agente farmacéuticamente activo durante un período de tratamiento predeterminado después de la implantación.
2. El dispositivo bioerosionable implantable de administración de fármacos según la reivindicación 1 para su
20 uso en un método de tratamiento de un paciente, comprendiendo dicho uso la identificación de una zona del paciente que necesita tratamiento y la inyección del dispositivo bioerosionable de administración de fármacos según la reivindicación 1 en el vítreo del ojo para proporcionar alivio terapéutico.
3. El dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos según la reivindicación 1 o
25 dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos para su uso según la reivindicación 2, en donde el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en anestésicos, agentes anticancerígenos, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes que impiden el transporte/movilidad celular, agentes antiglaucomatosos, modificadores de la respuesta inmunológica, péptidos, proteínas, compuestos esteroides, corticosteroides, agentes antibacterianos, neuroprotectores, agentes antiinflamatorios,
30 agentes antialérgicos, anticolinesterasas, mióticos y midriáticos.
4. El dispositivo implantable de administración de fármacos bioerosionable según la reivindicación 1 o 3 o el dispositivo implantable de administración de fármacos bioerosionable para su uso según la reivindicación 2, en donde el miembro exterior bioerosionable es tubular.
35
5. El dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos según la reivindicación 4 o dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos para su uso según la reivindicación 4, en donde cada extremo del miembro exterior tubular bioerosionable comprende un puerto de administración.
- 40 6. El dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos según la reivindicación 1 o dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos para su uso según la reivindicación 2, en donde el dispositivo está configurado para proporcionar una dosificación sustancialmente constante del agente farmacéuticamente activo durante un mes a seis meses; o de seis meses a un año; o de un año a tres años; o durante al menos dos meses.
- 45 7. El dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos según la reivindicación 4 o dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos para su uso según la reivindicación 4, en donde el agente farmacéuticamente activo es un corticosteroide.
- 50 8. Un método de fabricación del dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7, comprendiendo el método:

combinar un agente farmacéuticamente activo con una solución que comprende alcohol polivinílico para formar una composición granulada;
55 extruir la composición granulada;

recubrir la composición de granulado extruido con un miembro exterior bioerosionable, en donde el miembro exterior bioerosionable comprende ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) en donde dicho miembro exterior
60 bioerosionable PLGA no es permeable al agente farmacéuticamente activo;

secar la composición de granulado extruido recubierto; y

aplicar un polímero bioerosionable para formar uno o más puertos de administración, en donde dichos uno o
65 más puertos de administración son permeables al agente farmacéuticamente activo después de la inyección del dispositivo en el vítreo de un ojo.

9. El método de fabricación según la reivindicación 8, en donde el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en anestésicos, agentes anticancerígenos, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes que impiden el transporte/movilidad celular, agentes antiglaucomatosos, modificadores de la respuesta inmunológica, péptidos, proteínas, compuestos esteroideos, corticosteroides, agentes antibacterianos, neuroprotectores, agentes antiinflamatorios, agentes antialérgicos, anticolinesterasas, mióticos y midriáticos.
10. El método según la reivindicación 8, en donde el dispositivo de administración de fármacos bioerosionable implantable es tubular.
11. El método según la reivindicación 10, en donde cada extremo del dispositivo de administración de fármacos bioerosionable implantable tubular comprende un puerto de administración.
12. El dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos según la reivindicación 1, o el dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos para su uso según la reivindicación 2, en donde el dispositivo está diseñado para encajar a través de una aguja con un calibre de 25 o mayor.
13. El dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos según la reivindicación 1, o el dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos para su uso según la reivindicación 2, en donde el dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos comprende además un revestimiento que cubre completamente el núcleo del fármaco.
14. El dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos según la reivindicación 5 o el dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos para uso según la reivindicación 5, en donde al menos un puerto de administración comprende una tapa polimérica o en donde al menos un puerto de administración comprende alcohol polivinílico.
15. El dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos según la reivindicación 1, o el dispositivo implantable bioerosionable de administración de fármacos para su uso según la reivindicación 2, o método de fabricación según la reivindicación 8, en donde el núcleo del fármaco o el dispositivo se trata térmicamente durante la fabricación.

DIBUJOS

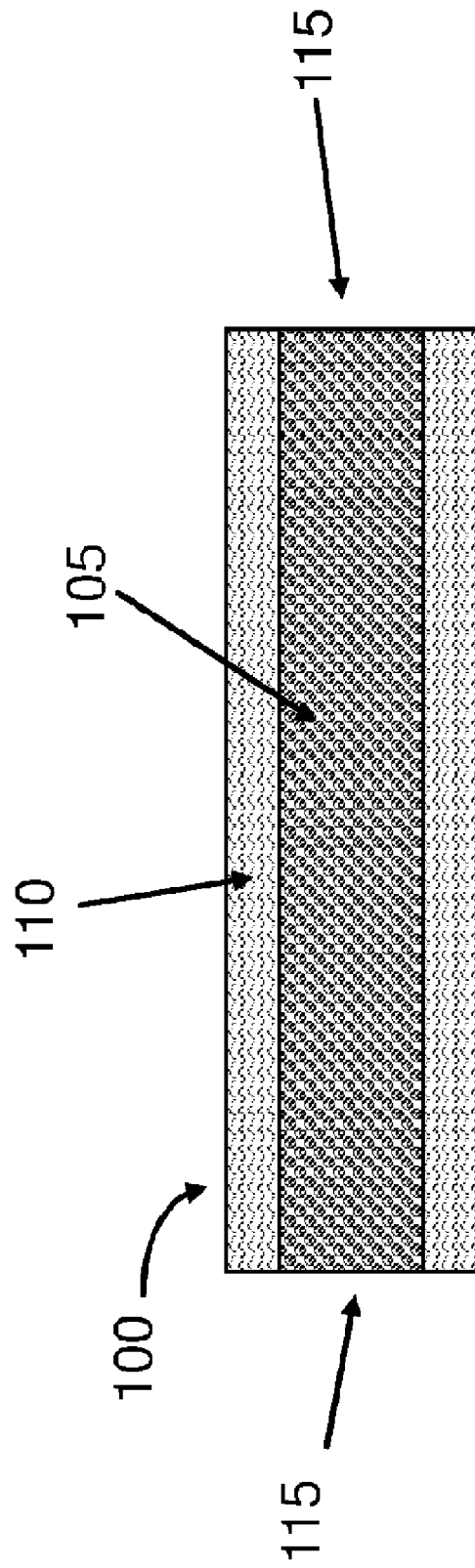


FIGURA 1

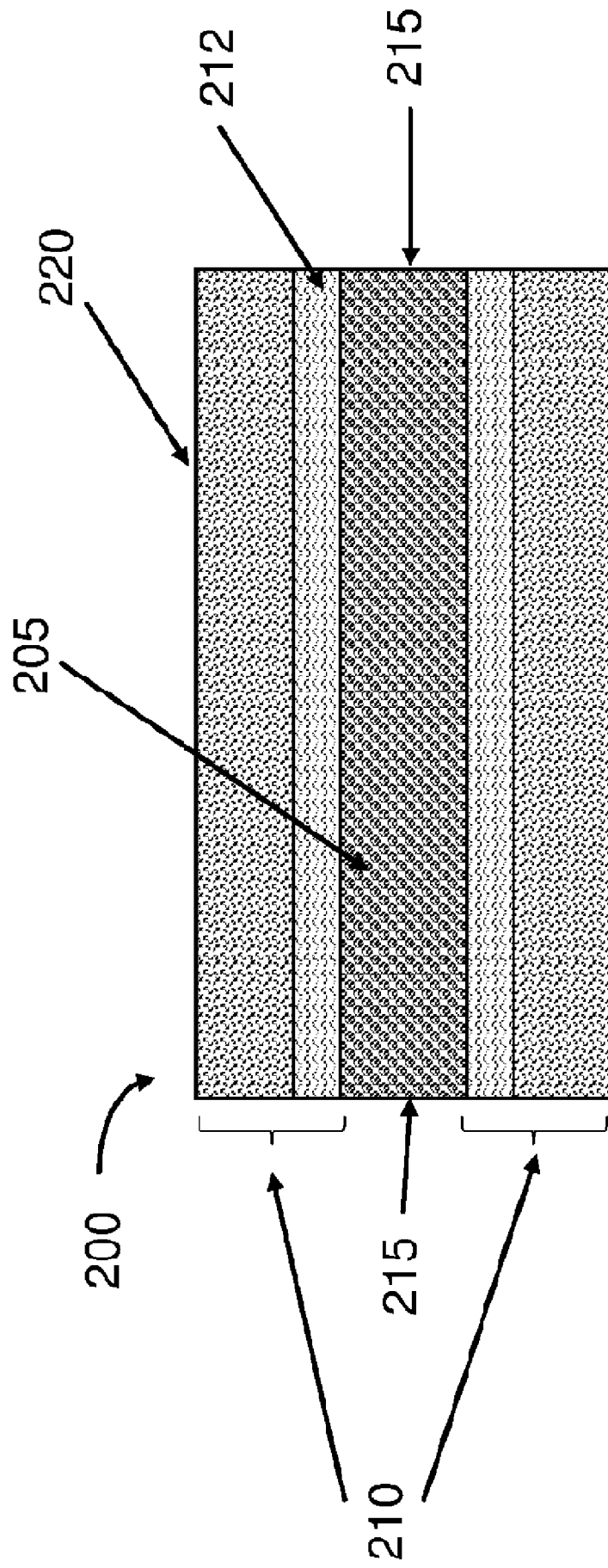


FIGURA 2

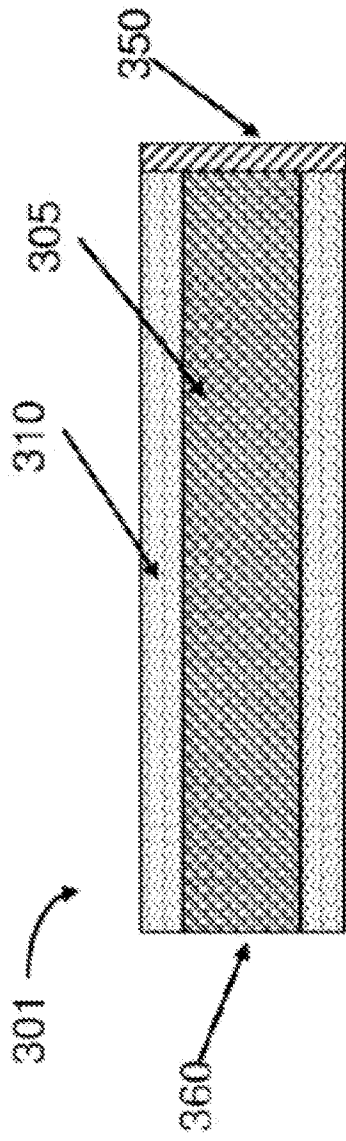


FIGURA 3(a)

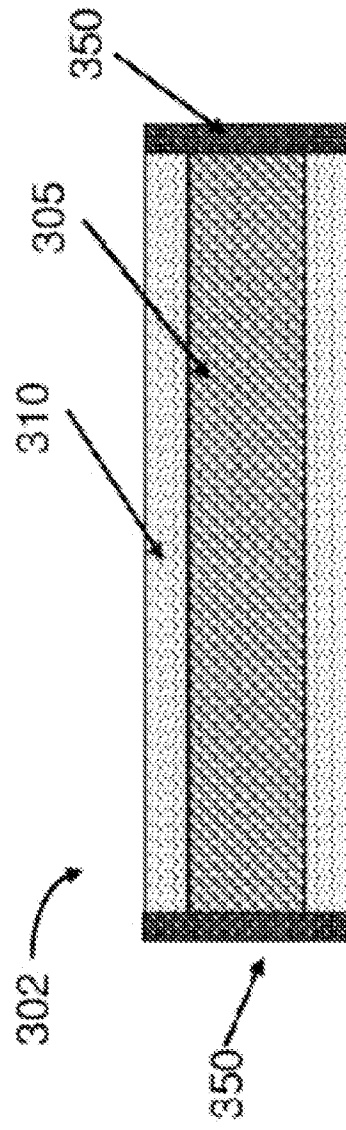
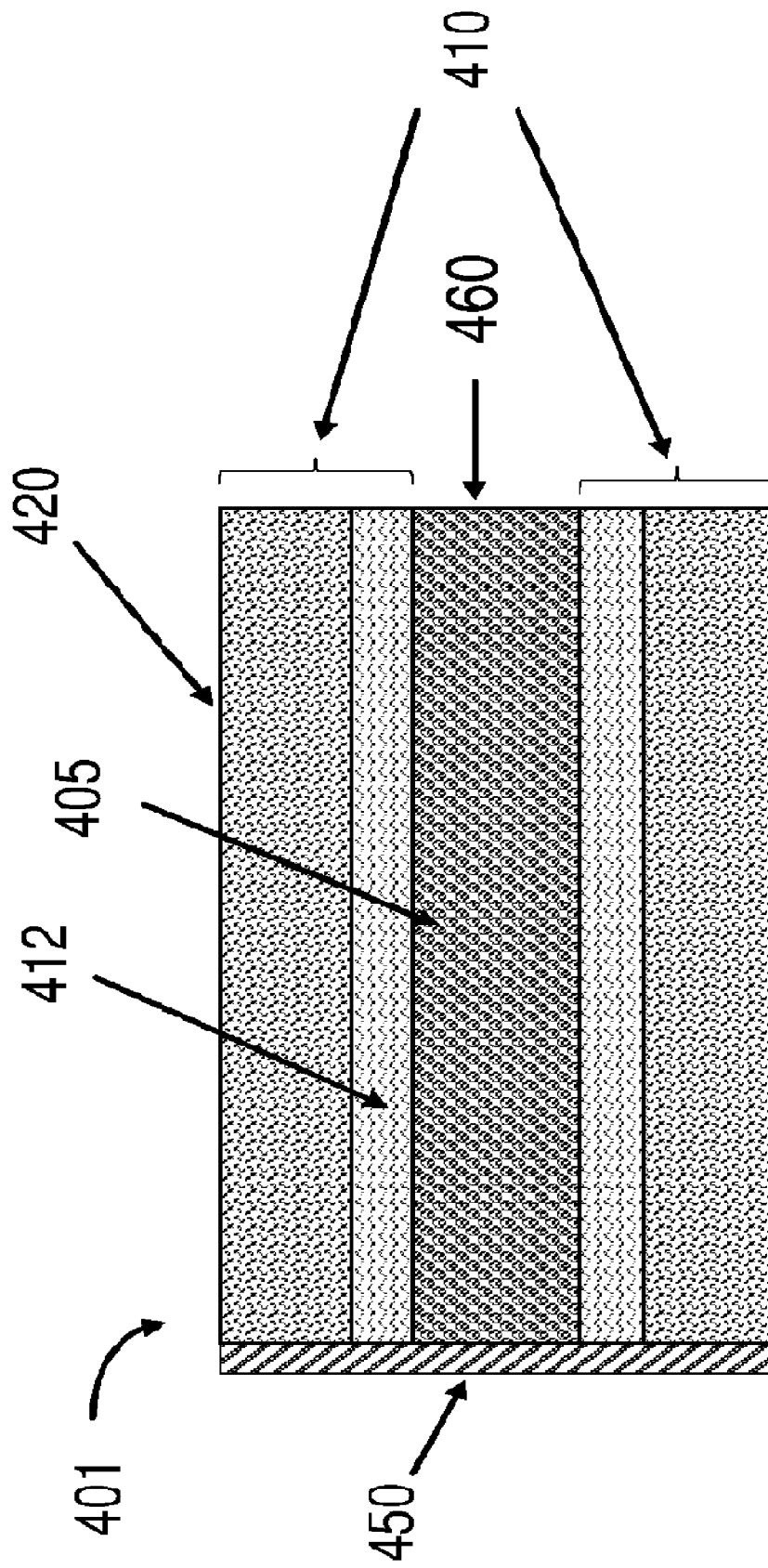
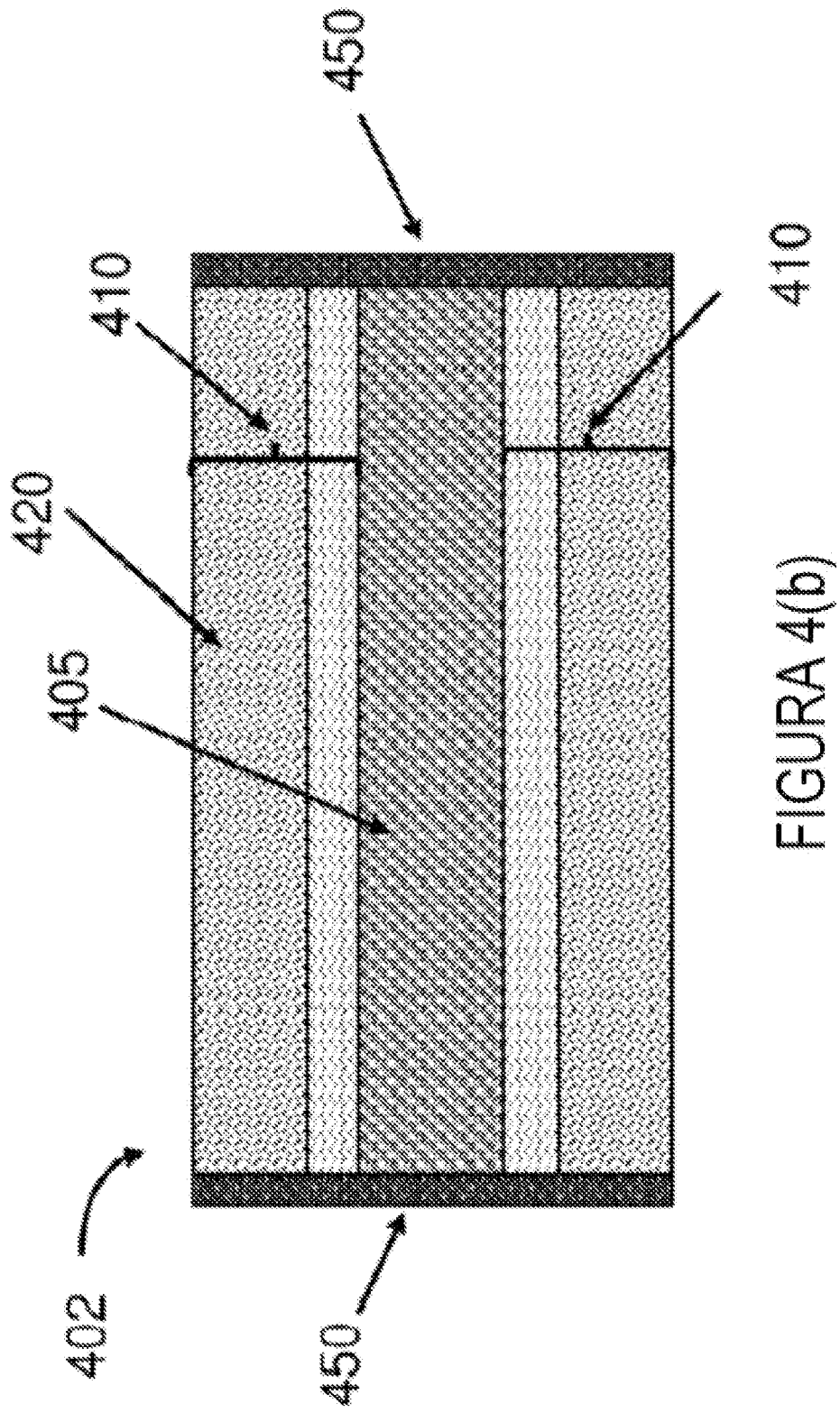


FIGURA 3 (b)

FIGURA 3





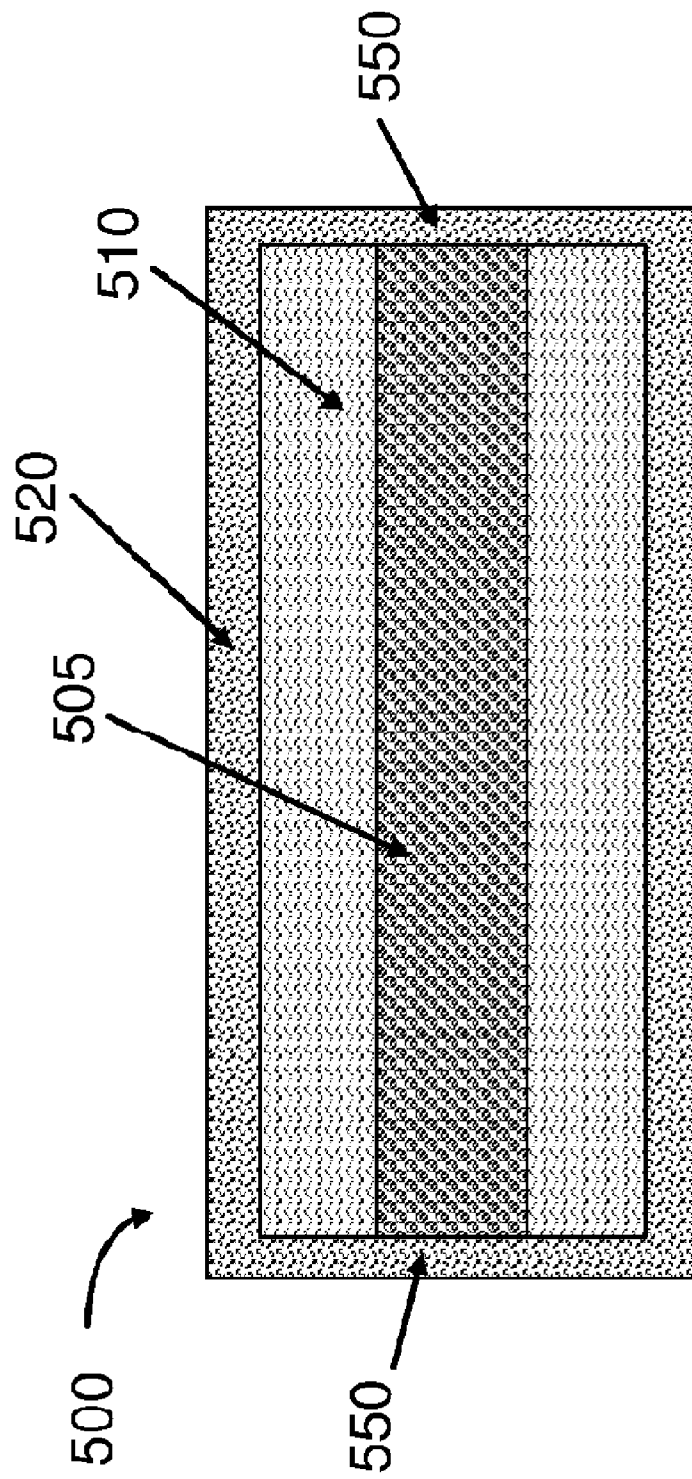
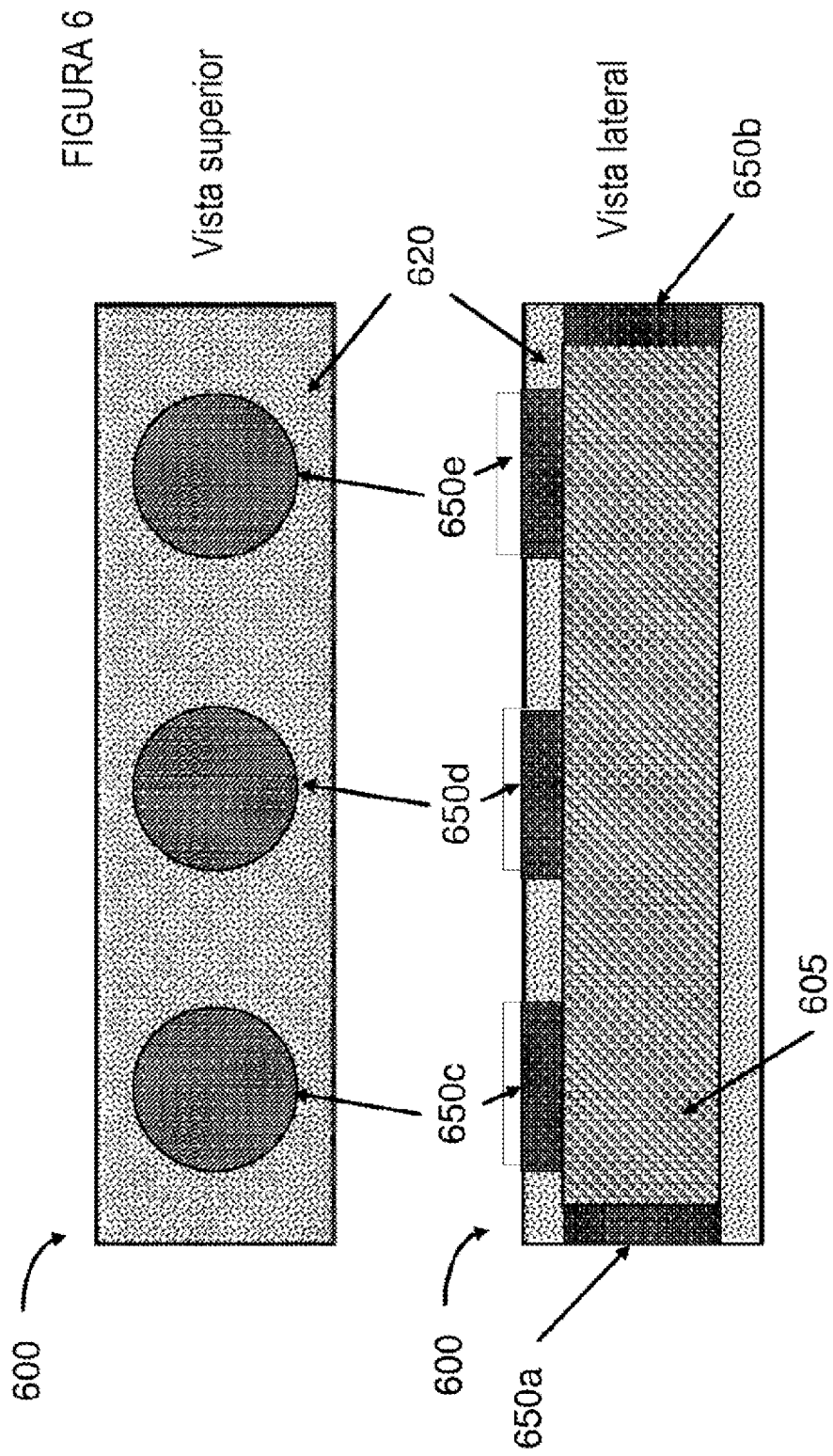


FIGURA 5



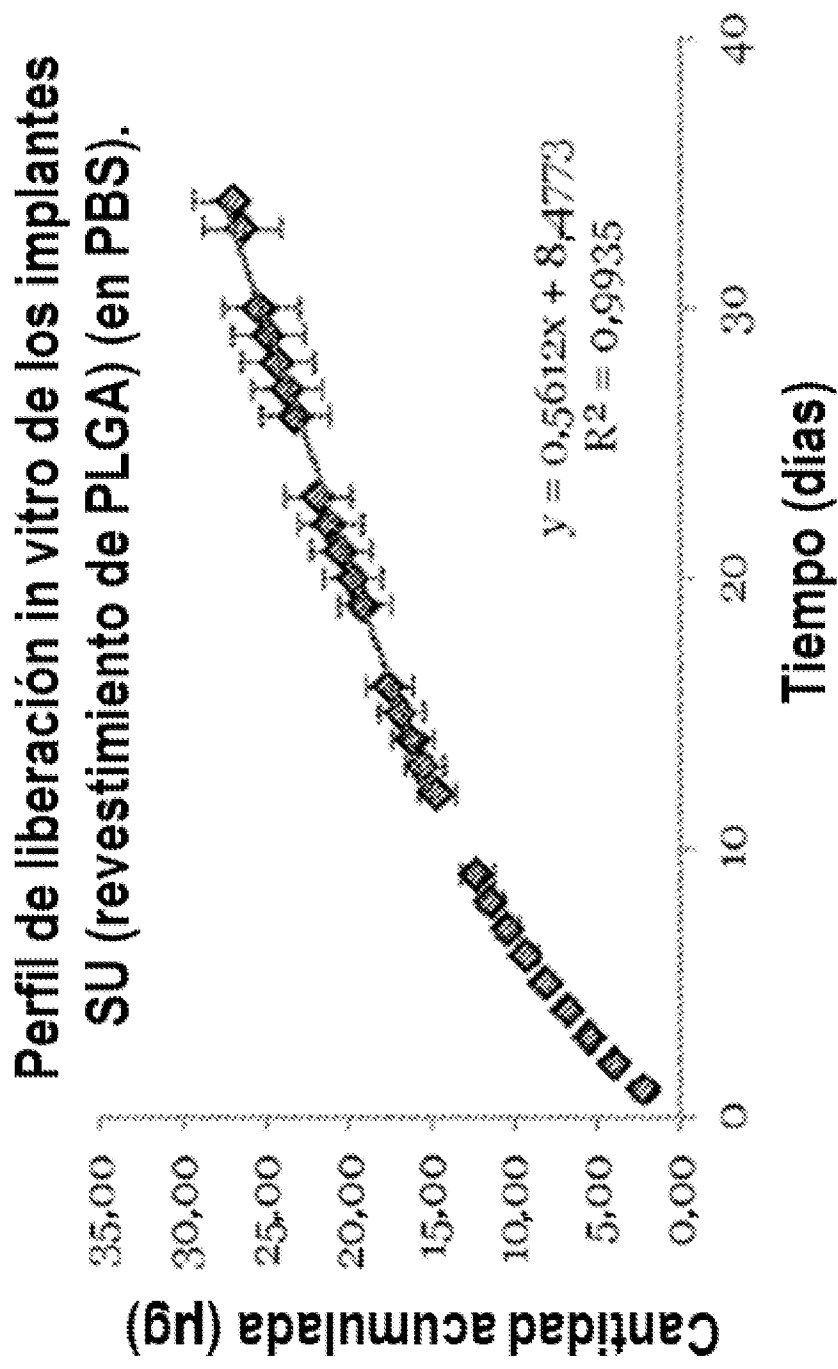


FIGURA 7

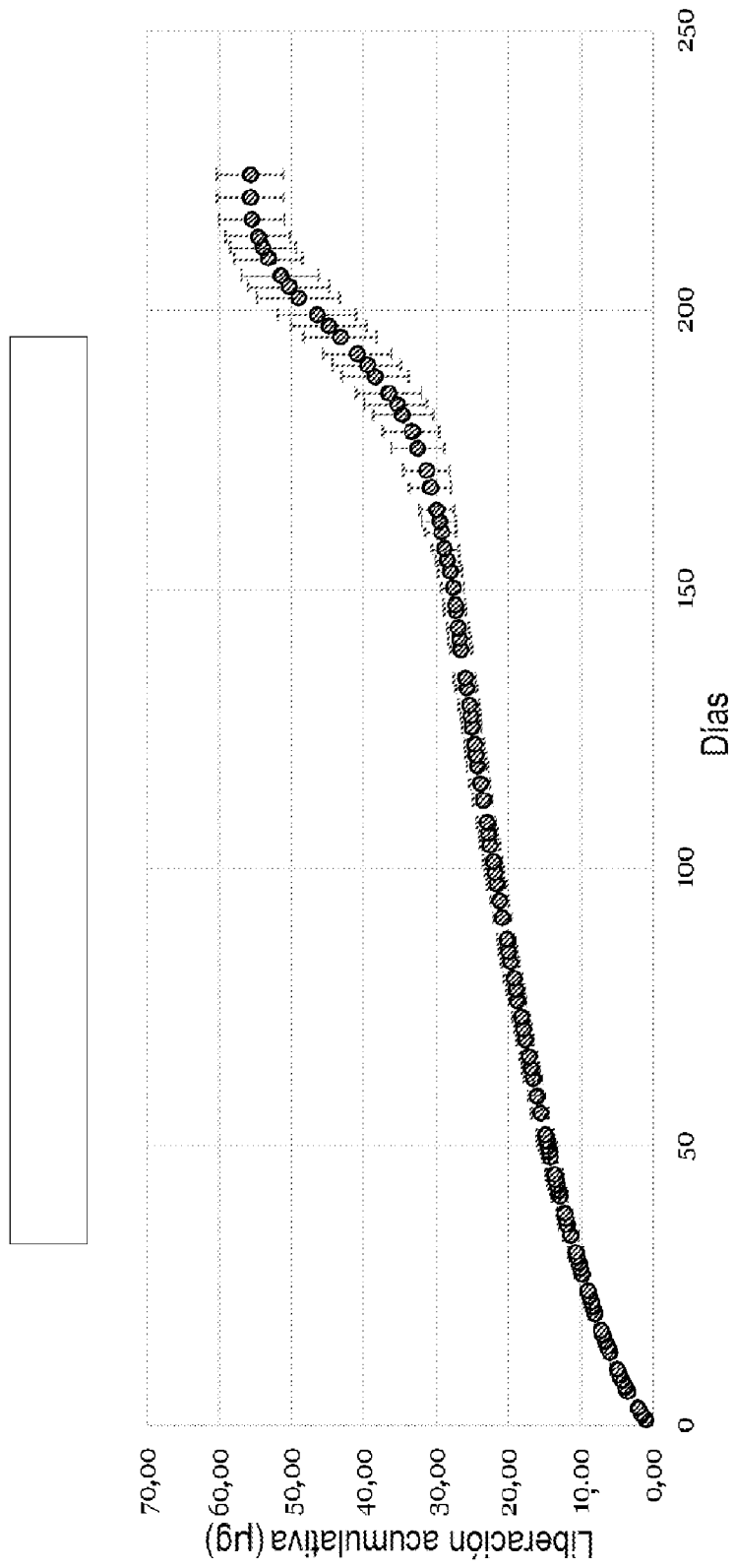


FIGURA 8