



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 315 282**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01927200 .4**

(96) Fecha de presentación : **19.04.2001**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1276462**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **22.01.2003**

(54) Título: **Dispositivos de administración de fármacos de liberación sostenida, procedimientos de utilización y procedimientos de fabricación de los mismos.**

(30) Prioridad: **26.04.2000 US 558207**

(73) Titular/es: **pSivida Inc.
400 Pleasant Street
Watertown, Massachusetts 02472, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

(72) Inventor/es: **Guo, Hong y
Ashton, Paul**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 315 282 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 de liberación sostenida, procedimientos de utilización y procedimientos de fabricación de los mismos.

5

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a un dispositivo de administración de fármacos de liberación sostenida novedoso, y más particularmente a un dispositivo de administración de fármacos de múltiples capas.

Breve descripción de la técnica relacionada

15 Con el tiempo, se han desarrollado diversos fármacos para ayudar en el tratamiento de una amplia variedad de dolencias y enfermedades. Sin embargo, en muchos casos tales fármacos no pueden administrarse ni por vía oral ni por vía intravenosa sin el riesgo de sufrir diversos efectos secundarios nocivos.

20 Por ejemplo, el ganciclovir (GCV) intravenoso es eficaz en el tratamiento de retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con SIDA, pero la toxicidad para la médula ósea limita su utilidad. La incidencia de neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1000) durante la terapia con GCV intravenoso oscila desde el 30 hasta el 50%. Es necesaria la terapia con GCV de mantenimiento continua para prevenir la evolución o el recrudecimiento de la enfermedad, pero a pesar de la terapia de mantenimiento, del 30 al 50% de los pacientes experimentan una recaída durante el tratamiento. Otros problemas asociados con la administración sistémica de GCV incluyen el riesgo de septicemia relacionada con
25 los catéteres permanentes y la incapacidad para recibir terapia concurrente con zidovudina (AZT) que se ha mostrado que prolonga la vida y mejora la función inmunitaria en pacientes con SIDA.

30 Las inyecciones intravítreas de GCV de 200 a 400 μg administradas una o dos veces a la semana han dado como resultado una remisión temporal de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA. Las inyecciones intravítreas de GCV pueden proporcionar una mayor concentración intraocular de fármaco que la terapia sistémica y reducen la incidencia de neutropenia. El tratamiento actual de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA es claramente inferior al óptimo. El ganciclovir es viroestático y, por tanto, la inhibición de la enfermedad requiere la administración de fármaco de mantenimiento.

35 Debido a los riesgos que plantean ciertos fármacos, los investigadores han desarrollado sistemas para administrar tales fármacos para ayudar en el tratamiento de estas dolencias y enfermedades. Muchos de estos sistemas proporcionan una tasa de liberación que reduce la aparición de efectos secundarios perjudiciales.

40 Con la dosificación convencional (comprimidos, inyecciones, etc.), la concentración de fármaco en una zona del cuerpo dada aumenta a través de una concentración ineficaz hasta cierta concentración que es eficaz. Frecuentemente, la concentración puede alcanzar en realidad cierto umbral tóxico. Sin embargo, tras un periodo relativamente corto, la concentración de fármaco disminuye a medida que el fármaco o bien se metaboliza en el cuerpo o bien se elimina. Frecuentemente, los niveles de fármaco disminuyen tanto que ya no se mantienen los niveles terapéuticos. Entonces, se administra una segunda dosis y se repite el ciclo. El objetivo de los sistemas de liberación sostenida es mantener los
45 niveles de fármaco dentro del intervalo terapéutico y, de manera ideal, a un nivel constante.

Con el fin de conseguir niveles constantes, los fármacos deben liberarse desde un sistema de administración a una tasa que no cambia con el tiempo (la denominada liberación de orden cero). Sin embargo, en muchos sistemas, la tasa de liberación es proporcional al tiempo (es decir, "de primer orden") o a la raíz cuadrada del tiempo (o de Fick).
50

La liberación lineal puede conseguirse con algunos tipos de sistemas de depósito, tales como tubos, materiales laminados con fibras o microesferas. En estos sistemas, un depósito de fármaco está recubierto en una membrana de control de la tasa. La difusión del fármaco a través de la membrana es limitante de la velocidad y es constante (de orden cero) siempre que no cambie la permeabilidad de la membrana y siempre que la concentración de fármaco en el depósito sea constante (es decir, siempre que exista un exceso de fármaco en el depósito).
55

En sistemas de matriz, se dispersa el fármaco en la totalidad de una matriz y se libera a medida que se disuelve y difunde a través de la matriz. Se libera un fármaco desde la superficie externa de la matriz en primer lugar, esta capa se agota, y el fármaco que se libera desde más adentro en el núcleo del dispositivo entonces debe difundir a través de la matriz agotada. El resultado neto es que la tasa de liberación se ralentiza y la liberación de tipo Fick es común. Con sistemas de matriz, la liberación de orden cero es muy difícil de conseguir. Se aplican los mismos principios a la liberación desde geles.
60

65 En algunos sistemas bioerosionables, la difusión a través de la matriz está diseñada para que sea extremadamente lenta y se pretende que los fármacos se liberen a medida que se degrada el sistema. Generalmente, se ha encontrado que es extremadamente difícil utilizar este enfoque para conseguir una liberación de orden cero, ya que la mayoría de los polímeros no experimentan degradación de orden cero. Es más común la cinética de tipo "S". Se facilita una

discusión general de sistemas de control de la administración de fármacos en Controlled Drug Delivery Systems (Parte I), Xue Shen Wu, Ph.D., págs. 32, 33, 44-46, 63, 66 y 67 (Technomic Publishing Co, Inc. 1996).

Un dispositivo de administración de este tipo es una cápsula o pastilla administrada por vía oral que contiene un fármaco encapsulado dentro de diversas capas de una composición que se disuelve durante un periodo de tiempo en el tubo digestivo, permitiendo así una liberación gradual o lenta del fármaco en el sistema.

Otro tipo de dispositivo para controlar la administración de tales fármacos se produce recubriendo un fármaco con un material polimérico permeable al paso del fármaco para obtener el efecto deseado. Dichos dispositivos son particularmente adecuados para tratar un paciente en una zona local específica sin tener que exponer todo el cuerpo del paciente al fármaco. Esto es ventajoso porque podría minimizarse cualquier efecto secundario posible del fármaco.

Dichos sistemas son particularmente adecuados para tratar dolencias que afectan al ojo. Se dan a conocer avances para administrar un fármaco a la superficie externa del ojo en la patente US nº 4.014.335, concedida a Arnold. Arnold describe diversos insertos oculares que actúan como un reservorio o depósito de fármaco para liberar lentamente un fármaco en la película lagrimal durante periodos de tiempo prolongados. Estos insertos están fabricados de un material polimérico flexible que es biológicamente inerte, no alergénico e insoluble en el líquido lagrimal. Para iniciar los programas terapéuticos de estos dispositivos, se sitúan los insertos oculares en el fondo de saco entre la esclerótica del globo ocular y el párpado para administrar el fármaco al ojo.

Los dispositivos formados de materiales poliméricos que son insolubles en el líquido lagrimal conservan su forma e integridad durante el transcurso del tratamiento que se necesita para servir como un depósito de fármaco para administrar de manera continua un fármaco al ojo y los tejidos circundantes a una tasa que no se ve afectada por la disolución o erosión del material polimérico. Con la terminación del programa terapéutico deseado, el dispositivo se retira del fondo de saco.

Otro tipo del dispositivo utilizado para la liberación sostenida de un fármaco a la superficie externa del ojo, descrito en la patente US nº 3.416.530, está fabricado con una pluralidad de huecos capilares que comunican entre el exterior del dispositivo y la cámara interior, que generalmente se define por una membrana polimérica. Aunque estos huecos capilares en esta construcción son eficaces para liberar ciertos fármacos al ojo, añaden una complejidad considerable a la fabricación del dispositivo porque es difícil controlar el tamaño de estos huecos en la fabricación a gran escala utilizando diversos polímeros.

Otro dispositivo, descrito en la patente US nº 3.618.604, no implica tales huecos capilares, sino que en su lugar prevé la liberación del fármaco mediante difusión a través de una membrana polimérica. El dispositivo, en una realización preferida, tal como se da a conocer en esa patente, comprende un recipiente sellado que presenta el fármaco en una cámara interior. No obstante, tal como se describe en la patente US nº 4.014.335, se han identificado ciertos problemas con tales dispositivos tales como la difícil tarea de sellar los márgenes de la membrana para formar el recipiente. Además, los esfuerzos y las tensiones introducidos en las paredes de la membrana por la deformación durante la fabricación de esos dispositivos pueden hacer que el depósito se rompa y tenga fugas.

Otro dispositivo de este tipo, descrito en la patente US nº 4.014.335, comprende un material laminado de tres capas que presenta un par de primera y tercera paredes separadas y diferenciadas formadas de un material insoluble en el líquido lagrimal, estando formada una de las paredes de un material de liberación de fármaco permeable al paso de fármaco y estando formada la otra pared de un material impermeable al paso del fármaco.

Los sistemas y dispositivos descritos anteriormente pretenden proporcionar la liberación sostenida de fármacos eficaces en el tratamiento de pacientes a un nivel sistémico o local deseado para obtener ciertos efectos fisiológicos o farmacológicos. Sin embargo, existen muchas desventajas asociadas con su utilización que incluyen el hecho de que a menudo es difícil, a veces, obtener la tasa de liberación deseada del fármaco. La necesidad de un mejor sistema de liberación es especialmente significativa en el tratamiento de retinitis por CMV.

El documento WO-A-9843611 describe un sistema de liberación sostenida que comprende un depósito de agente beneficioso, un canal capilar en comunicación con el depósito y el exterior del sistema y una superficie no porosa e impermeable externa. El sistema permite la administración del agente beneficioso a una tasa predeterminada.

El documento EP-A-861659 detalla un sistema de administración de fármacos de liberación sostenida que comprende un núcleo interno o depósito que comprende un agente eficaz y un recubrimiento que cubre de manera esencialmente completa el núcleo interno y es permeable al agente eficaz, cubierta por lo menos una parte del núcleo interno; sin embargo, por lo menos una pequeña parte del núcleo interno no está recubierta con la primera capa de recubrimiento. La segunda capa de recubrimiento cubre de manera esencialmente completa la primera capa de recubrimiento y la parte no cubierta del núcleo interno. La parte del núcleo interno que no está cubierta con la segunda capa de recubrimiento permite el paso del agente hacia la segunda capa de recubrimiento, permitiendo así la liberación controlada.

Aunque los dispositivos descritos en la patente US nº 5.378.475 solucionan muchos de los problemas mencionados anteriormente que se refieren a la administración de fármacos, los dispositivos y el procedimiento de fabricación de los dispositivos no carecen de problemas. En particular, los polímeros adecuados para recubrir el núcleo interno frecuen-

temente son relativamente blandos y pueden surgir dificultades técnicas en la producción de películas uniformes. Esto es especialmente cierto cuando se intenta recubrir cuerpos no esféricos con bordes (tal como una forma cilíndrica). En tal caso, deben aplicarse películas relativamente gruesas para lograr recubrimientos uniformes e ininterrumpidos, lo que añade una voluminosidad significativa al dispositivo. Por tanto, los dispositivos tienden a ser más grandes de lo necesario como resultado del espesor necesario para sellar los extremos del núcleo interno.

La patente US nº 5.902.598 mencionada anteriormente presenta soluciones a los problemas de fabricación de dispositivos que están dimensionados para ser dispositivos de administración de fármacos eficaces en ubicaciones anatómicas en las que el volumen del dispositivo desempeña un papel limitante en el diseño del dispositivo. Aunque son eficaces en la administración de fármacos *in situ*, algunas dificultades en la fabricación han limitado la fabricación a mayor escala de estos dispositivos. Por ejemplo, la capa de recubrimiento interna impermeable de los dispositivos de la solicitud mencionada anteriormente, que rodea inmediatamente el depósito de fármaco, está formada normalmente de un material cuyo espesor da como resultado una capa que no puede soportar su propio peso.

Aunque beneficioso desde el punto de vista de la reducción del tamaño global del dispositivo, y aunque todavía sella el depósito de fármaco, objetivos tratados en la patente mencionada anteriormente, la relativa flacidez de esta capa interna hace difícil cargar el depósito del dispositivo con una disolución de fármaco, suspensión espesa de fármaco o suspensión de fármaco. Dado que esta capa interna esencialmente no puede mantener estructuralmente su forma sin un colapso significativo, es decir, no presenta la estabilidad dimensional o capacidad estructural para alojar un núcleo de fármaco insertado en ella sin cambiar de forma, debe utilizarse un fármaco o una mezcla que contiene fármaco relativamente sólidos con el fin de fabricar el dispositivo. La carga de una suspensión espesa de fármaco sobre esta capa interna durante la fabricación que no conserva su propia forma da como resultado que la combinación de la suspensión espesa de fármaco y la capa interna es extremadamente difícil de manejar sin dañarla, dado que la capa interna se colapsa y la mezcla que contiene fármaco fluye hacia fuera.

El problema del tamaño del dispositivo es extremadamente importante en el diseño de los dispositivos para la implantación en espacios anatómicos limitados tales como el ojo. Los dispositivos más grandes requieren una cirugía más compleja tanto para implantarlos como para retirarlos. El aumento de la complejidad puede dar como resultado complicaciones, periodos de curación o recuperación más prolongados y posibles efectos secundarios (por ejemplo, un aumento de la posibilidad de astigmatismo). Además, el polímero extra requerido para lograr un recubrimiento uniforme reduce el volumen potencial del implante y limita así la cantidad de fármaco que puede administrarse, limitando posiblemente tanto la eficacia como la duración.

Como resultado de todo lo expresado anteriormente, sigue habiendo una necesidad en la técnica para mejorar el diseño y el procedimiento de preparación de dispositivos que proporcionan una liberación sostenida de un fármaco a un paciente para obtener un efecto farmacológico o fisiológico sistémico o local deseado especialmente para su utilización ocular.

40 Sumario de la invención

Por tanto, un objetivo primario de la presente invención es proporcionar un dispositivo adecuado para la liberación controlada y sostenida de una composición eficaz en la obtención de un efecto farmacológico o fisiológico sistémico o local deseado.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para tratar un organismo de mamífero, por ejemplo, ser humano, para obtener un efecto farmacológico o fisiológico sistémico o local deseado. El procedimiento incluye colocar el sistema de administración de fármacos liberados de manera sostenida en una zona en la que se desea la liberación del agente y permitir que el agente pase a través del dispositivo hasta la zona de tratamiento deseada.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un dispositivo ocular adecuado para la implantación directa en el cuerpo vítreo del ojo. Sorprendentemente, se encuentra que tales dispositivos de la presente invención proporcionan una liberación controlada sostenida de diversas composiciones para tratar el ojo sin riesgo de efectos secundarios sistémicos y locales perjudiciales.

Otro objetivo de la presente invención es maximizar la cantidad de fármaco contenida en un dispositivo intraocular mientras se minimiza su tamaño con el fin de prolongar la duración del implante.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un sistema de administración ocular que podría aplicarse a una lente intraocular para prevenir la inflamación o opacificación capsular posterior.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un sistema de administración ocular que podría insertarse directamente en el cuerpo vítreo, bajo la retina, o sobre la esclerótica, y en el que puede lograrse la inserción inyectando el sistema o implantando quirúrgicamente el sistema.

Según una primera forma de realización a modo de ejemplo, se proporciona una administración de fármacos de liberación sostenida según la reivindicación 1.

Según una segunda forma de realización a modo de ejemplo, un procedimiento para tratar un organismo de mamífero para obtener un efecto farmacológico o fisiológico sistémico o local deseado comprende administrar un sistema de administración de fármacos de liberación sostenida a un organismo de mamífero que necesita tal tratamiento.

Según una tercera forma de realización a título de ejemplo, un procedimiento para tratar un organismo de mamífero para edema ocular y neovascularización ocular comprende administrar un sistema de administración de fármacos de liberación sostenida a un organismo de mamífero que necesita tal tratamiento, comprendiendo el depósito del sistema de administración de fármacos una cantidad eficaz de un esteroide eficaz para obtener un efecto farmacológico o fisiológico sistémico o local deseado.

Según una cuarta forma de realización a título de ejemplo, un procedimiento para proporcionar la administración controlada y sostenida de un agente eficaz en la obtención de un efecto farmacológico o fisiológico sistémico o local deseado comprende implantar quirúrgicamente un sistema de administración de fármacos de liberación sostenida en una ubicación deseada.

Según una quinta forma de realización a título de ejemplo, un procedimiento de fabricación de un sistema de administración sostenida de fármacos comprende las etapas de unir un elemento extremo a una longitud del tubo para formar un elemento con forma de vaso, seleccionándose el elemento extremo del grupo que consiste en una tapa impermeable y un tapón permeable, colocar un depósito en el elemento con forma de vaso, conteniendo el depósito una cantidad eficaz de un agente eficaz, y formar una capa externa alrededor de una parte del elemento con forma de vaso, estando formada la capa externa de un material seleccionado del grupo que consiste en un material permeable y un material impermeable.

Todavía otros objetivos, características y ventajas que conlleva la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada de las formas de realización interpretadas de acuerdo con la misma, tomada junto con los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

A continuación, se describirá la invención de la presente solicitud con mayor detalle y haciendo referencia a formas de realización preferidas del aparato y el procedimiento, y haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la figura 1 es una ilustración en sección transversal ampliada de una forma de realización de un dispositivo de administración de fármacos de liberación sostenida según la presente invención;

la figura 2 es una ilustración en sección transversal ampliada de una segunda forma de realización de un dispositivo de administración de fármacos de liberación sostenida según la presente invención;

la figura 3 es una ilustración en sección transversal ampliada de una tercera forma de realización de un dispositivo de administración de fármacos de liberación sostenida según la presente invención;

la figura 4 es una ilustración en sección transversal de la realización ilustrada en la figura 2, tomada en la línea 4-4; y

la figura 5 ilustra esquemáticamente una realización de un procedimiento según la presente invención de fabricación de un dispositivo de administración de fármacos.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas de la invención

Haciendo referencia a las figuras del dibujo, los números de referencia similares designan elementos idénticos o correspondientes en la totalidad de las diversas figuras.

Más particularmente, los presentes inventores han descubierto un dispositivo y procedimiento de preparación del mismo que es adecuado para la liberación controlada y sostenida de un agente o fármaco eficaz en la obtención de un efecto farmacológico o fisiológico sistémico o local deseado. En particular, se ha encontrado que sellando por lo menos una superficie de un depósito del dispositivo con un elemento impermeable que puede soportar su propio peso, que presenta estabilidad dimensional, que presenta la capacidad para alojar un núcleo de fármaco en él sin cambiar de forma y/o conserva su propia integridad estructural de modo que el área superficial para la difusión no cambia significativamente, la fabricación del dispositivo se vuelve más sencilla y el dispositivo puede administrar mejor un fármaco.

Es decir, la utilización de un tubo de material para sostener el depósito de fármaco durante su fabricación permite un manejo significativamente más sencillo del tubo y el depósito, dado que el tubo soporta completamente tanto su propio peso como el peso del depósito. Por tanto, el tubo utilizado en la presente invención no es un recubrimiento, dado que un recubrimiento no puede soportar su propio peso. Además, esta estructura rígida permite la utilización de suspensiones espesas de fármaco introducidas en el tubo, lo que permite la fabricación de dispositivos cilíndricos más largos. Además, dada la relativa facilidad de fabricación de los dispositivos según la presente invención, puede incorporarse más de un depósito, conteniendo opcionalmente más de un fármaco, en un único dispositivo.

Durante la utilización de los dispositivos, dado que el tamaño, la forma, o ambos, del depósito de fármaco cambia normalmente a medida que el fármaco difunde hacia fuera del dispositivo, el tubo que sostiene el depósito de fármaco es lo suficientemente resistente o rígido como para mantener una zona de difusión de modo que la tasa de difusión desde el dispositivo no cambia sustancialmente debido al cambio en el depósito de fármaco. A modo de ejemplo y no de limitación, un procedimiento a modo de ejemplo de determinar si el tubo es suficientemente rígido es formar un dispositivo según la presente invención y medir la tasa de difusión del fármaco desde el dispositivo a lo largo del tiempo. Si la tasa de difusión cambia más del 50% con respecto a la tasa de difusión esperada basándose en el gradiente de potencial químico a través del dispositivo en cualquier momento particular, el tubo ha cambiado de forma y no es lo suficientemente rígido. Otra prueba a título de ejemplo consiste en inspeccionar visualmente el dispositivo a medida que difunde el fármaco a lo largo del tiempo, buscando signos de que el tubo se ha colapsado en parte o en su totalidad.

La utilización de tubos permeables e impermeables según la presente invención proporciona resistencia del flujo al flujo inverso, es decir, el flujo de vuelta hacia el dispositivo. El tubo o los tubos ayudan a impedir que proteínas grandes solubilizan el fármaco en el depósito de fármaco. Además, el tubo o los tubos ayudan a impedir la oxidación y la lisis de proteínas, así como a impedir que otros agentes biológicos entren en el depósito y erosionen el fármaco en él.

Volviendo a continuación a las figuras del dibujo, la figura 1 ilustra una vista en sección transversal longitudinal de un dispositivo de administración de fármacos 100 según la presente invención. El dispositivo 100 incluye una capa externa 110, un tubo interno 112, un depósito, núcleo de fármaco, suministro de fármaco, reserva de fármaco, matriz de fármaco y/o fármaco en suspensión 114 y una tapa interna 116. La capa externa 110 es preferentemente una capa permeable, es decir, la capa externa es permeable al fármaco contenido dentro del depósito 114. La tapa 116 está colocada en un extremo del tubo 112. La tapa 116 está formada preferentemente de un material impermeable, es decir, la tapa no es permeable al fármaco contenido dentro del depósito 114. La tapa 116 está unida en el extremo 118, 120 del tubo interno 112, de modo que la tapa y el tubo interno juntos cierran un espacio en el tubo en el que está colocado el depósito 114, y juntos, la tapa y el tubo interno, forman un elemento con forma de copa o de vaso. El tubo interno 112 y la tapa 116 pueden formarse por separado y ensamblarse juntos, o el tubo interno y la tapa pueden formarse como un único elemento monolítico integral.

La capa externa 110 por lo menos parcialmente, y de manera preferible completamente, rodea tanto el tubo 112 como la tapa 116, tal como se ilustra en la figura 1. Aunque es suficiente que la capa externa 110 sólo cubra parcialmente el tubo 112 y la tapa 116, y en particular los extremos opuestos del dispositivo 100, la capa externa se forma preferentemente para envolver completamente tanto el tubo como la tapa proporcionando integridad estructural al dispositivo, y para facilitar la fabricación y el manejo adicionales porque el dispositivo es menos propenso a romperse y venirse abajo. Aunque la figura 1 ilustra la tapa 116 que presenta un diámetro externo igual al diámetro externo del tubo interno 112, la tapa puede dimensionarse algo más pequeña o algo más grande que el diámetro externo del tubo interno dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

El depósito 114 está situado en el interior del tubo interno 112, tal como se describió anteriormente. Un primer extremo 122 colinda con la tapa 116, y se sella eficazmente mediante la tapa frente a la difusión del fármaco a su través. En el extremo del depósito 114 opuesto a la tapa 116, el depósito está preferentemente en contacto directo con la capa externa 110. Tal como apreciará fácilmente un experto habitual en la materia, a medida que se libera fármaco desde el depósito 114, el depósito puede encogerse o cambiar de forma de otro modo, y por tanto puede no estar en contacto completa o directamente con la capa externa 110 en el extremo del depósito opuesto a la tapa 116. Como la capa externa 110 es permeable al fármaco en el depósito 114, el fármaco tiene libertad para difundir hacia fuera del depósito a lo largo de una primera trayectoria de flujo 124 hacia partes de la capa externa 110 inmediatamente adyacentes al extremo abierto del depósito. Desde la capa externa 110, el fármaco tiene libertad para difundir a lo largo de las trayectorias de flujo 126 hacia fuera de la capa externa y hacia el tejido u otra estructura anatómica en la que está insertado o implantado el dispositivo 100. Opcionalmente, pueden formarse orificios a través de la capa interna 112 para añadir trayectorias de flujo 126 adicionales entre el depósito 114 y la capa externa permeable 110.

Tal como se trató anteriormente, dotando el tubo interno 112 de un material relativamente rígido, es posible fabricar más fácilmente el dispositivo 100. Únicamente a modo de ejemplo y no de limitación, haciendo referencia a la figura 5, según una primera realización de un procedimiento de formación del dispositivo 100, se toma una longitud del material semiacabado de tubo como material de partida. En el extremo abierto del tubo 112, opuesto a la tapa 116, un depósito de fármaco 114 se inserta, inyecta o coloca de otro modo, dependiendo de cómo de viscoso es el material del depósito de fármaco cuando se coloca en el tubo. Si el depósito 114 es relativamente rígido, es decir, es muy viscoso o sólido, el depósito puede insertarse en el tubo 112, como con un émbolo, varilla empujadora o similar. Si el depósito 114 es relativamente flácido o fluido, es decir, no es muy viscoso, el depósito puede verterse, inyectarse o introducirse en el tubo (por ejemplo, mediante vacío). La longitud del tubo, incluyendo el núcleo de fármaco, se corta entonces en múltiples secciones, formando cada una de ellas un tubo 112. La tapa 116 se une a un extremo del tubo 112, formando así una estructura cerrada, con forma de copa o de vaso. Posteriormente, debido a la relativa rigidez del tubo interno 112, el tubo interno y la tapa 116 pueden manejarse con relativa facilidad, dado que el tubo interno está dimensionado y formado de un material de modo que puede soportar su propio peso, el peso de la tapa 116 y el peso del depósito 114, sin colapsarse. Posteriormente, puede recubrirse el tubo.

Según aún otra forma de realización de un procedimiento para la fabricación según la presente invención, el depósito 114 puede insertarse en un molde, junto con la tapa 116, y el tubo interno 112 puede moldearse alrededor del depósito y la tapa. Más alternativamente, la tapa 116 puede formarse de manera solidaria con el tubo interno 112.

5 A modo de contraste, los dispositivos anteriores, incluyendo los que incluyen solamente un recubrimiento alrededor de un depósito que contiene fármaco, en esta fase del procedimiento de fabricación deben manejarse de manera especial, por ejemplo, formando y colocando el depósito en un soporte que soporta el recubrimiento y el depósito durante el manejo. Tal como apreciará fácilmente un experto en la materia, la eliminación por la presente invención de tales etapas de fabricación y componentes adicionales simplifica el procedimiento de fabricación, lo que a su vez, puede conducir a mejoras en las tasas de rechazo y reducciones en los costes.

15 La figura 1 ilustra sólo las posiciones de los diversos componentes del dispositivo 100 unos con respecto a otros, y para la facilidad de ilustración muestra la capa externa 110 y el tubo interno 112 que presenta aproximadamente el mismo espesor de pared. Aunque las paredes de la capa externa 110 y el tubo interno 112 pueden ser de aproximadamente el mismo espesor, los espesores de pared del tubo interno pueden ser significativamente más delgados o más gruesos que los de la capa externa dentro del espíritu y alcance de la presente invención. Adicionalmente, el dispositivo 100 es preferentemente de forma cilíndrica, por lo que una sección transversal (no ilustrada) mostrará secciones transversales circulares del dispositivo. Aunque se prefiere fabricar el dispositivo 100 como un cilindro con secciones transversales circulares, también está dentro del alcance de la presente invención proporcionar la tapa 116, el depósito 114, el tubo interno 112 y/o la capa externa 110 con otras secciones transversales, tales como óvalos, elipses, rectángulos, incluyendo cuadrados, triángulos, así como cualquier otro polígono regular o formas irregulares. Además, el dispositivo 100 puede incluir además opcionalmente una segunda tapa (no representada) en el extremo opuesto a la tapa 116; podría utilizarse una segunda tapa de este tipo para facilitar el manejo del dispositivo durante la fabricación, e incluiría por lo menos un orificio pasante para permitir que el fármaco fluyera del depósito 114 desde el dispositivo.

La figura 2 ilustra un dispositivo 200 según una segunda realización a modo de ejemplo de la presente invención. El dispositivo 200 incluye un tubo interno impermeable 212, un depósito 214 y un tapón permeable 216. El dispositivo 200 incluye opcional y preferentemente una capa externa impermeable 210, que añade integridad mecánica y estabilidad dimensional al dispositivo, y ayuda en la fabricación y manejo del dispositivo. Tal como se ilustra en la figura 2, el depósito 214 está colocado en el interior del tubo interno 212, de manera similar al depósito 114 y el tubo interno 112, descritos anteriormente. El tapón 216 está colocado en un extremo del tubo interno 212, y se une al tubo interno en el extremo 218, 220 del tubo interno. Aunque el tapón 216 puede extenderse radialmente más allá del tubo interno 212, tal como se ilustra en la figura 2, el tapón alternativamente puede presentar sustancialmente la misma extensión radial que, o una extensión radial ligeramente menor que, el tubo interno, dentro del espíritu y alcance de la presente invención. Como el tapón 216 es permeable al agente contenido en el depósito 214, el agente tiene libertad para difundir a través del tapón desde el depósito. Por tanto, el tapón 216 debe presentar una extensión radial que sea por lo menos tan grande como la extensión radial del depósito 214, de modo que la única trayectoria de difusión 230 hacia fuera del depósito sea a través del tapón. En el extremo del tubo interno 212 opuesto al tapón 216, el tubo interno está cerrado o sellado sólo por la capa externa 210, tal como se describe a continuación. Opcionalmente, una tapa impermeable 242, que puede adoptar la forma de un disco, está colocada en el extremo del depósito opuesto al tapón 216. Cuando se proporciona, la tapa 242 y el tubo interno 212 pueden formarse por separado y ensamblarse juntos, o el tubo interno y la tapa pueden formarse como un único elemento monolítico integral.

45 El tubo externo o capa 210, cuando se proporciona, rodea o envuelve por lo menos parcialmente, y de manera preferible completamente el tubo interno 212, el depósito 214, el tapón 216 y la tapa 242 opcional, excepto por una zona inmediatamente adyacente al tapón que define una abertura 224. La abertura 224 es, en formas de realización preferidas, un orificio u orificio ciego que conduce hasta el tapón 216 desde el exterior del dispositivo. Como la capa externa 210 está formada de un material que es impermeable al agente en el depósito 214, los extremos del tubo interno 212 y el depósito 214 opuestos al tapón 216 se sellan eficazmente y no incluyen una trayectoria de difusión para que fluya el agente desde el depósito. Según una realización preferida, la abertura 224 está formada inmediatamente adyacente al tapón 216, en un extremo 238 del tapón opuesto al extremo 222 del depósito 214. Por tanto, el tapón 216 y la abertura 224 incluyen trayectorias de difusión 230, 232, a través del tapón y hacia fuera del dispositivo 200, respectivamente.

Aunque la abertura 224 en la forma de realización ilustrada en la figura 2 presenta una extensión radial que es aproximadamente la misma que la del tubo interno 212, la abertura puede dimensionarse para ser más grande o más pequeña, tal como resultará fácilmente evidente para un experto habitual en la materia. Por ejemplo, en lugar de formar la abertura 224 radialmente entre las partes 228, 230 de la capa externa 210, estas partes 228, 230 pueden eliminarse hasta la línea 226, para aumentar el área de la abertura 224. La abertura 224 puede agrandarse adicionalmente, tal como formando la capa externa 210 para extenderse y cubrir, y por tanto sellar, sólo una parte o nada de la superficie exterior radial 240 del tapón 216, aumentando de ese modo el área superficial total de la abertura 224 para incluir una parte o todo el área superficial externa del tapón.

65 Según todavía otra forma de realización de la presente invención, la abertura 224 del dispositivo 200 puede formarse inmediatamente adyacente a la superficie externa radial 240 del tapón 216, además de o en lugar de formarse inmediatamente adyacente al extremo 238 del tapón. Tal como se ilustra en la figura 4, la abertura 224 puede incluir

partes 234, 236, que se extienden radialmente alejándose del tapón 216. Estas partes pueden incluir partes grandes, continuas, circunferenciales y/o longitudinales 236 del tapón 216 que no están envueltas por la capa externa 210, ilustrada en la mitad inferior de la figura 4, y/o pueden incluir numerosas partes separadas circunferencialmente, más pequeñas 234, que se ilustran en la mitad superior de la figura 4. Ventajosamente, dotar el tapón de una abertura 224 inmediatamente adyacente a la superficie externa radial 240 del tapón 216, como numerosos huecos más pequeños 234, permite numerosas trayectorias alternativas para que difunda el agente hacia fuera del dispositivo 200 en el caso de un bloqueo de partes de la abertura. Sin embargo, huecos más grandes 236 se benefician de una relativa facilidad en la fabricación, dado que sólo es necesario exponer una única área del tapón 216 para formar la abertura 224.

Según todavía otra forma de realización de la presente invención, el tapón 216 está formado de un material impermeable y la capa externa 210 está formada de un material permeable. Se forman un orificio u orificios, por ejemplo, mediante taladro, a través de uno o más de la capa interna 212, la tapa 242 y el tapón 216, que permiten que se libere fármaco desde el depósito 214 a través de la capa externa 210. Según otra realización, el tapón 216 se elimina como un elemento separado, y la capa externa permeable 210 envuelve completamente el tubo interno 212 y la tapa 242 (si se proporcionan). Por tanto, las trayectorias de difusión 230, 232 son a través de la capa externa 210, y no es necesaria ninguna abertura separada, tal como la abertura 224. Envolviendo completamente las otras estructuras con la capa externa o el tubo 210, el sistema 200 se dota de estabilidad dimensional adicional. Más opcionalmente, el tapón 216 puede retenerse y la capa externa 210 también puede envolver el tapón.

Según todavía otra forma de realización de la presente invención, el tubo interno 212 está formado de un material permeable, la capa externa 210 está formada de un material impermeable y la tapa 242 está formada de un material o bien permeable o bien impermeable. Opcionalmente, la tapa 242 puede eliminarse. Tal como se describió anteriormente, como la capa externa 210 es impermeable al agente en el depósito 214, el tapón 216, la abertura 224 y de manera opcional las aberturas 234, 236, son las únicas trayectorias para el paso del agente hacia fuera del dispositivo 200.

De manera similar a la descrita anteriormente con referencia a la figura 1, la utilización de un tubo interno relativamente rígido 212 permite que el dispositivo 200 se fabrique más fácilmente. Según una forma de realización de un procedimiento para formar el dispositivo 200, la combinación del tapón 216 y el tubo interno 212 se carga con el depósito 214, de manera similar a cómo se carga el depósito 114 en el tubo interno 112 y la tapa 116, descrito anteriormente. Posteriormente, si se proporciona, se forma la capa externa 210 alrededor del tapón 216, el tubo interno 212, el depósito 214 y la tapa 242 cuando se proporcionan, para formar una capa externa impermeable, por los motivos tratados anteriormente. Para formar la abertura 224, entonces se retira material de la capa externa 210 para exponer una parte de o toda la superficie externa del tapón 216, tal como se describió anteriormente. Alternativamente, la abertura 224 puede formarse simultáneamente a la formación de la capa externa 210, tal como ocultando el área deseada del tapón 216.

Según aún otra forma de realización de un procedimiento para la fabricación según la presente invención, el depósito 214 puede insertarse en un molde, junto con el tapón 216 y la tapa 242, y el tubo interno 112 puede moldearse alrededor del depósito, el tapón y la tapa.

La forma del dispositivo 200 puede ser, de manera similar a la descrita anteriormente con respecto al dispositivo 100, cualquiera de un gran número de formas y geometrías. Además, tanto el dispositivo 100 como el dispositivo 200 pueden incluir más de un depósito 114, 214, incluidos en más de un tubo interno 112, 212, respectivamente, múltiples depósitos que pueden incluir diversos agentes o el mismo agente o fármaco para su difusión hacia fuera del dispositivo. En el dispositivo 200, pueden colocarse múltiples depósitos 214 para colindar con un único tapón 216, o cada depósito 214 puede presentar un tapón dedicado para ese depósito. Tales múltiples depósitos pueden envolverse en una única capa externa 110, 210, tal como apreciará fácilmente un experto en la materia.

Volviendo a continuación a la figura 3, la figura 3 ilustra un dispositivo 300 según una tercera realización a modo de ejemplo de la presente invención. El dispositivo 300 incluye una capa externa permeable 310, un tubo interno impermeable 312, un depósito 314, una tapa impermeable 316 y un tapón permeable 318. Una abertura 320 comunica el tapón 318 con el exterior del dispositivo, tal como se describió anteriormente con respecto a la abertura 224 y el tapón 216. El tubo interno 312 y la tapa 316 pueden formarse por separado y ensamblarse juntos, o el tubo interno y la tapa pueden formarse como un único elemento monolítico integral. La provisión de la capa externa permeable 310 permite que el agente terapéutico en el depósito o núcleo de fármaco 314 fluya a través de la capa externa además de la abertura 320, y ayuda por tanto a elevar la tasa de administración global. Naturalmente, tal como apreciará fácilmente un experto habitual en la materia, la permeabilidad del tapón 318 es el regulador primario de la tasa de administración de fármacos, y se selecciona en consecuencia. Adicionalmente, el material del que se forma la capa externa 310 puede elegirse específicamente por su capacidad para adherirse a las estructuras subyacentes, la tapa 316, el tubo 312 y el tapón 318, y para sostener toda la estructura junta. Opcionalmente, pueden proporcionarse un orificio u orificios 322 a través del tubo interno 312 para aumentar la tasa de flujo del fármaco desde el depósito 314.

La invención se refiere asimismo a un procedimiento para tratar un organismo de mamífero para obtener un efecto farmacológico o fisiológico sistémico o local deseado. El procedimiento incluye administrar el sistema de administración de fármacos de liberación sostenida al organismo de mamífero y permitir que pase el agente eficaz en la obtención del efecto local o sistémico deseado a través de la capa externa 110 del dispositivo 100, el tapón 216 del dispositivo 200, o el tapón 318 y la capa externa 310 del dispositivo 300 para entrar en contacto con el organismo de mamífero.

El término administrar, tal como se utiliza en la presente memoria, significa colocar, insertar, inyectar, implantar o cualquier otro medio para exponer el dispositivo a un organismo de mamífero. La vía de administración depende de una variedad de factores incluyendo el tipo de respuesta o tratamiento, el tipo de agente y el sitio de administración preferido.

5

Los dispositivos en ciertas formas de realización presentan aplicabilidad para proporcionar una liberación controlada y sostenida de agentes eficaces en la obtención de un efecto farmacológico o fisiológico sistémico o local deseado referente por lo menos a las siguientes áreas: tratamiento de tumores primarios cancerosos, (por ejemplo, glioblastoma); inhibición de la neovascularización, incluyendo neovascularización ocular; edema, incluyendo edema ocular; inflamación, incluyendo inflamación ocular; dolor crónico; artritis; estados reumáticos; deficiencias hormonales tales como diabetes y enanismo; y modificación de la respuesta inmunitaria tal como en la prevención del rechazo de trasplantes y en el tratamiento del cáncer. También puede prevenirse o tratarse una amplia variedad de otros estados patológicos utilizando el dispositivo de administración de fármacos de la presente invención. Los expertos ordinarios en la materia conocen tales estados patológicos. Para aquellos que no sean expertos en la materia, puede hacerse referencia a Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8ª Ed., Pergamon Press, NY, 1990; y Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990.

15

Además, los dispositivos son adecuados para su utilización en el tratamiento de organismos de mamífero infectados con VIH e infecciones oportunistas relacionadas con el SIDA tales como infecciones por citomegalovirus, toxoplasmosis, *Pneumocystis carinii* y *Mycobacterium avium* intercelular.

20

Los dispositivos son particularmente adecuados para tratar estados oculares tales como glaucoma, vitreorretinopatía proliferativa, edema macular, incluyendo edema macular diabético, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, uveítis, neovascularización ocular e infección ocular. Los dispositivos también son particularmente adecuados para su utilización como dispositivo ocular en el tratamiento de organismos de mamífero, tanto para utilización en seres humanos como veterinaria, que padecen histoplasmosis ocular, implantándose el dispositivo quirúrgicamente dentro del cuerpo vítreo del ojo.

25

Tal como se describió anteriormente, el núcleo interno o depósito contiene un agente eficaz en la obtención de un efecto farmacológico o fisiológico sistémico o local deseado. Podrían incorporarse las siguientes clases de agentes 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 antiinflamatorios tales como manosa 6-fosfato; agentes antifúngicos tales como fluconazol y compuestos relacionados; agentes antivirales tales como fosfomonoformiato de trisodio, trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir, DDI, DDC y AZT; agentes que impiden la movilidad/transporte celular tales como colchicina, vincristina, citocalasina B y compuestos relacionados; fármacos contra el glaucoma tales como beta-bloqueantes: timolol, betaxol, atenolol, etc.; modificadores de la respuesta inmunológica tales como muramil dipéptido y compuestos relacionados; péptidos y proteínas tales como ciclosporina, insulina, hormonas de crecimiento, factor de crecimiento relacionado con la insulina, proteínas de choque térmico y compuestos relacionados; compuestos esteroideos tales como dexametasona, prednisolona y compuestos relacionados; corticosteroides tales como acetónido de fluocinolona y compuestos relacionados; e inhibidores de la anhidrasa carbónica.

35

40

Además de los agentes anteriores, otros agentes son adecuados para la administración al ojo y los tejidos circundantes para producir un efecto beneficioso fisiológico o farmacológico, local o sistémico. Los ejemplos de tales agentes incluyen neuroprotectores tales como nimodipino y compuestos relacionados; antibióticos tales como tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, oxitetraciclina, cloranfenicol, gentamicina y eritromicina; antibacterianos tales como sulfonamidas, sulfacetamida, sulfametizol y sulfisoxazol; antivirales, incluyendo idoxuridina; y otros agentes antibacterianos tales como nitrofurazona y propionato de sodio; antialérgicos tales como antazolina, metapirilina, clorfeniramina, pirilamina y profenpiridamina; antiinflamatorias tales como hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, 21-fosfato de dexametasona, fluocinolona, medrisolona, metilprednisolona, 21-fosfato de prednisolona, acetato de prednisolona, fluorometalona, betametasona y triminolona; descongestivos tales como fenilefrina, nafazolina y tetrahidrazolina; mióticos y anticolinesterasa tales como pilocarpina, salicilato de eserina, carbacol, fluorofosfato de di-isopropilo, yoduro de fosfolina y bromuro de demecario; midriáticos tales como sulfato de atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina y hidroxianfetamina; simpaticomiméticos tales como epinefrina; y profármacos tales como los descritos en *Design of Prodrugs*, editado por Hans Bundgaard, Elsevier Scientific Publishing Co., Ámsterdam, 1985. De nuevo, puede hacerse referencia a cualquier libro de texto farmacéutico convencional tal como Remington's *Pharmaceutical Sciences* para la identificación de otros agentes.

45

50

55

Puede emplearse cualquier forma farmacéuticamente aceptable de un compuesto de este tipo en la práctica de la presente invención, es decir, la base libre o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, incluyen sulfato, lactato, acetato, estearato, clorhidrato, tartrato, maleato y similares.

60

Puede utilizarse un gran número de materiales para construir los dispositivos de la presente invención. Los únicos requisitos son que sean inertes, no inmunógenos y de la permeabilidad deseada, tal como se describió anteriormente.

65

5 Materiales que pueden ser adecuados para fabricar los dispositivos 100, 200 y 300 incluyen materiales que se producen de manera natural o sintéticos que son biológicamente compatibles con los líquidos corporales y/o tejidos oculares, y esencialmente insolubles en los líquidos corporales con los que entrará en contacto el material. Ha de evitarse la utilización de materiales que se disuelven rápidamente o materiales altamente solubles en los líquidos oculares puesto que la disolución de las capas externas 110, 210, 310 afectaría a la constancia de la liberación del fármaco, así como la capacidad del sistema para permanecer en su sitio durante un periodo de tiempo prolongado.

10 Los materiales que se producen de manera natural o sintéticos que son biológicamente compatibles con los líquidos corporales y los tejidos oculares y esencialmente insoluble en los líquidos corporales con los que entrará en contacto el material incluyen, pero no se limitan a: acetato de etilvinilo, poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico) reticulado, poli(butirato de vinilo) reticulado, copolímero de etileno-acrilato de etilo, poli(hexilacrilato de etilo), poli(cloruro de vinilo), polivinilacetales, copolímero de acetato de vinilo-etileno plastificado, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), copolímero de etileno-cloruro de vinilo, poli(ésteres vinílicos), poli(butirato de vinilo), polivinilformal, poliamidas, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado, 15 nailon plastificado, nailon blando plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, politetrafluoroetileno, poli(cloruro de vinilideno), poli(acrilonitrilo), polivinilpirrolidona reticulada, politrifuorocloroetileno, polietileno clorado, poli(difenilencarbonato de 1,4'-isopropilideno), cloruro de vinilideno, copolímero de acrilonitrilo, copolímero de cloruro de vinilo-fumarato de dietilo, cauchos de silicona, especialmente los polidimetilsiloxanos de calidad médica, caucho de etileno-propileno, copolímeros de silicona-carbonato, copolímero de cloruro de vinilideno-cloruro de vinilo, copolímero de cloruro de vinilo-acrilonitrilo, 20 copolímero de cloruro de vinilideno-acrilonitrilo, oro, platino y acero inoxidable (quirúrgico).

25 Específicamente, la capa externa 210 del dispositivo 200 puede estar compuesta por cualquiera de los polímeros enumerados anteriormente o cualquier otro polímero que sea biológicamente compatible con los líquidos corporales y tejidos oculares, esencialmente insoluble en los líquidos corporales con los que entrará en contacto el material, y esencialmente impermeable al paso del agente eficaz. El término impermeable, tal como se utiliza en la presente memoria, significa que la capa no permitirá el paso del agente eficaz a una tasa requerida para obtener el efecto farmacológico o fisiológico sistémico o local deseado.

30 Cuando el tubo interno 112, 212, 312 va a seleccionarse como impermeable, tal como se describió anteriormente, al paso del agente desde el núcleo interno o depósito hacia fuera a partes adyacentes del dispositivo, el fin es bloquear el paso del agente a esas partes del dispositivo, y controlar así la liberación del agente hacia fuera del dispositivo de administración de fármacos a través de la capa externa 110, el tapón 216 y el tapón 318.

35 La composición de la capa externa 110, por ejemplo, el polímero, debe seleccionarse de modo que permite la liberación controlada descrita anteriormente. La composición preferida de la capa externa 110 y el tapón 216 variará dependiendo de factores tales como el principio activo, la tasa de control deseada y el modo de administración. La identidad del principio activo es importante puesto que el tamaño de la molécula, por ejemplo, es crítico en la determinación de la tasa de liberación del agente hacia la capa externa 110 y el tapón 216. 40

Las tapas 116, 242, 316 son esencialmente impermeables al paso del agente eficaz y pueden cubrir una parte del tubo interno no cubierta por la capa externa. Las propiedades físicas del material, preferentemente un polímero, utilizado para las tapas puede seleccionarse basándose en su capacidad para resistir posteriores etapas de procesamiento (tales como curado con calor) sin experimentar una deformación del dispositivo. El material, por ejemplo, polímero, 45 para la capa externa impermeable 210 puede seleccionarse basándose en la facilidad de recubrimiento del tubo interno 212. La tapa 116 puede formarse de uno de varios materiales, incluyendo PTFE, policarbonato, poli(metacrilato de metilo), polietileno-alcohol, calidades altas de vinilacetato de etileno (9% de contenido en vinilo) y poli(alcohol vinílico) (PVA). Los tubos internos 112, 212, 312 pueden formarse de uno de varios materiales, incluyendo PTFE, policarbonato, poli(metacrilato de metilo), polietileno-alcohol, calidades altas de vinilacetato de etileno (9% de contenido en vinilo) y poli(alcohol vinílico). Los tapones 216, 318 pueden formarse de uno de varios materiales, incluyendo 50 PVA reticulado, tal como se describió anteriormente.

Las capas externas 110, 210, 310 y los tapones 216, 318 del dispositivo de la presente invención deben ser biológicamente compatibles con los tejidos y líquidos corporales, esencialmente insolubles en los líquidos corporales con los que entrará en contacto el material, y la capa externa 110 y los tapones 216, 318 deben ser permeables al paso del agente o composición eficaz en la obtención del efecto deseado. 55

El agente eficaz difunde en el sentido de menor potencial químico, es decir, hacia la superficie exterior del dispositivo. En la superficie exterior del dispositivo, se establece de nuevo el equilibrio. Cuando se mantienen constantes las condiciones en ambos lados de la capa externa 110 o los tapones 216, 318, se establecerá un flujo en estado estacionario del agente eficaz según la ley de difusión de Fick. La tasa de paso del fármaco a través del material mediante difusión depende generalmente de la solubilidad del fármaco en él, así como del espesor de la pared. Esto significa que la selección de materiales apropiados para la fabricación de la capa externa 110 y el tapón 216 dependerá del fármaco particular que va a utilizarse. 65

La tasa de difusión del agente eficaz a través de una capa polimérica de la presente invención puede determinarse mediante estudios en celdas de difusión llevados a cabo en condiciones del medio de disolución. En estudios en celdas de difusión llevados a cabo en condiciones del medio de disolución, la concentración de fármaco en el com-

ES 2 315 282 T3

partimento receptor es esencialmente cero en comparación con la alta concentración del compartimento donador. En estas condiciones, la tasa de liberación de fármaco viene dada por:

$$Q/t = (D \cdot K \cdot A \cdot DC)/h$$

en la que Q es la cantidad de fármaco liberada, t es el tiempo, D es el coeficiente de difusión, K es el coeficiente de reparto, A es el área superficial, DC es la diferencia en concentración del fármaco a través de la membrana y h es el espesor de la membrana.

En el caso en el que el agente difunde a través de la capa mediante poros llenos de agua, no existen fenómenos de reparto. Por tanto, K puede eliminarse de la ecuación. En las condiciones del medio de disolución, si la liberación desde el lado donador es muy lenta, el valor de DC es esencialmente constante e igual a la concentración del compartimento donador. Por tanto, la tasa de liberación depende ahora del área superficial (A), espesor (h) y difusividad (D) de la membrana. En la construcción de los dispositivos de la presente invención, el tamaño (y por tanto, el área superficial) depende principalmente del tamaño del agente eficaz.

Por tanto, pueden obtenerse valores de permeabilidad a partir de las pendientes de una representación gráfica de Q frente al tiempo. La permeabilidad P puede relacionarse con el coeficiente de difusión D, mediante:

$$P = (K \cdot D)/h$$

Una vez que se establece la permeabilidad para el material permeable al paso del agente, puede determinarse el área superficial del agente que debe recubrirse con el material impermeable al paso del agente. Esto se realiza reduciendo progresivamente el área superficial disponible hasta que se obtiene la tasa de liberación deseada.

Se describen materiales microporosos a modo de ejemplo adecuados para su utilización como la capa externa 110 y los tapones 216, 318, por ejemplo, en la patente US nº 4.014.335. Estos materiales incluyen poli(alcohol vinílico) reticulado, poliolefinas o poli(cloruros de vinilo) o gelatinas reticuladas; celulosa regenerada, insoluble, no erosionable, celulosa acilada, celulosas esterificadas, acetato-propionato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-dietil-aminoacetato de celulosa; poliuretanos, policarbonatos y polímeros microporosos formados mediante coprecipitación de un colágeno insoluble modificado con un polianión y un policación. Se prefiere el poli(alcohol vinílico) reticulado tanto para la capa externa 110 como los tapones 216, 318.

Los dispositivos de la presente invención pueden fabricarse en una amplia variedad de maneras, de las que se describen partes en gran detalle a continuación. Una vez que se han ensamblado el depósito y el tubo interno junto con las tapas 116, 242 o los tapones 216, 318, puede aplicarse la capa externa. La capa externa puede aplicarse mediante inmersión del dispositivo una o más veces en una disolución que contiene el polímero deseado. Opcionalmente, la capa externa puede aplicarse mediante goteo, pulverización, cepillado u otros medios de recubrimiento de la superficie externa del dispositivo con la disolución de polímero. Cuando se utiliza una disolución de poli(alcohol vinílico) para obtener la capa externa, puede obtenerse el espesor deseado aplicando varias capas de recubrimiento. Cada capa de recubrimiento puede secarse antes de aplicar la siguiente capa de recubrimiento. Finalmente, el dispositivo puede calentarse para ajustar la permeabilidad de la capa externa 110 o los tapones 216, 318.

Las capas de polímero impermeables en los dispositivos según la presente invención deben ser lo suficientemente gruesas para impedir la liberación de fármaco a través de ellas excepto por la zona no cubierta, por ejemplo, la abertura 224. Debido a la conveniencia de minimizar el tamaño de los dispositivos implantables, el espesor de la una capa impermeable puede ser, por tanto, de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 2 milímetros, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,5 milímetros, lo más preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,2 milímetros.

Las tapas 116, 242 también deben ser lo suficientemente gruesas para impedir la liberación de fármaco a través de ellas. Debido a la conveniencia de minimizar el tamaño de los implantes, el espesor de la tapa impermeable 116 puede ser de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 2 milímetros, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,5 milímetros, lo más preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,2 milímetros.

La descripción anterior sobre cómo fabricar los dispositivos de la presente invención es meramente ilustrativa y no debe considerarse como limitativa del alcance de la invención de ninguna manera, ya que los expertos en la materia conocen bien diversas composiciones. En particular, los procedimientos de fabricación del dispositivo dependen de la identidad del principio activo y los polímeros seleccionados. Dado el principio activo, la composición de las capas externas, el tubo interno, el tapón y la tapa, un experto en la materia podría fabricar fácilmente los dispositivos de la presente invención utilizando técnicas de recubrimiento convencionales.

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

El sistema de administración de fármacos de la presente invención puede administrarse a un organismo de mamífero a través de cualquier vía de administración conocida en la técnica. Tales vías de administración incluyen intraocular, oral, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, dérmica, en el cerebro, incluyendo intracraneal e intradural, en las articulaciones, incluyendo tobillos, rodillas, caderas, hombros, codos, muñecas, directamente en tumores y similares. Además, puede administrarse uno o más de los dispositivos cada vez, o puede incluirse más de un agente en el núcleo interno o depósito, o puede proporcionarse más de un depósito en un único dispositivo.

El sistema de administración de fármacos de la presente invención es particularmente adecuado para la implantación directa en el cuerpo vítreo del ojo y para la aplicación a una lente intraocular.

Estos procedimientos de administración y la técnica para su preparación se conocen bien por los expertos habituales en la materia. Se exponen técnicas para su preparación en Remington's Pharmaceutical Sciences.

El sistema de administración de fármacos puede administrarse durante un periodo de tiempo suficiente y en condiciones para permitir el tratamiento del estado patológico de interés.

Para la administración localizada de fármacos, los dispositivos pueden implantarse quirúrgicamente en o cerca del sitio de acción. Este es el caso de los dispositivos de la presente invención utilizados en el tratamiento de estados oculares, tumores primarios, estados reumáticos y artríticos y dolor crónico.

Para el alivio sistémico, los dispositivos pueden implantarse por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraarterial, por vía intratecal o por vía intraperitoneal. Este es el caso cuando los dispositivos son para proporcionar niveles sistémicos sostenidos y evitar un metabolismo prematuro. Además, tales dispositivos pueden administrarse por vía oral.

En una forma de realización de la invención, puede prepararse un dispositivo ocular que contiene acetónido de fluocinolona como agente eficaz en una cantidad terapéuticamente eficaz para reducir o prevenir la neovascularización ocular. Tales dispositivos pueden utilizarse para inhibir y combatir eficazmente la neovascularización ocular, edema o inflamación no deseados cuando se implantan quirúrgicamente en el cuerpo vítreo del ojo. Tales dispositivos pueden permanecer en el cuerpo vítreo de manera permanente tras completarse el tratamiento. La cantidad preferida de acetónido de fluocinolona utilizada en estos dispositivos oscila desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 40 mg. Más preferentemente, tales dispositivos contienen desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 6 mg de acetónido de fluocinolona. Estos intervalos preferidos pueden proporcionar la liberación sostenida del acetónido de fluocinolona durante un periodo de desde varias horas hasta más de cinco años. Capas permeables preferidas según la presente invención están formadas de poli(alcohol vinílico), que preferentemente está reticulado. Partes impermeables preferidas de los dispositivos 100, 200, por ejemplo, la tapa 116 y los tubos internos 112, 212, están formadas de PTFE o alcohol etilvinílico.

Cuando tales dispositivos se preparan para la implantación dentro del cuerpo vítreo del ojo, se prefiere que el dispositivo no supere aproximadamente los 7 milímetros en ninguna dirección, de modo que el dispositivo pueda insertarse a través de una incisión de menos de 7 milímetros. Por tanto, los dispositivos cilíndricos ilustrados en las figuras 1 y 2 preferentemente no superarían los 7 milímetros de altura o 3 milímetros de diámetro. El espesor preferido de las paredes de los tubos internos 112, 212 oscila entre aproximadamente 0,01 mm y aproximadamente 1,0 mm. El espesor preferido de la pared de la capa externa 110 oscila entre aproximadamente 0,01 mm y aproximadamente 1,0 mm. El espesor preferido de la pared de la capa externa 210 oscila entre aproximadamente 0,01 mm y 1,0 mm.

Aunque las formas de realización descritas anteriormente de la invención se describen en cuanto a los intervalos preferidos de la cantidad de agente eficaz, y espesores preferidos de las capas preferidas, estas preferencias no pretenden en modo alguno limitar la invención. Tal como entendería fácilmente un experto en la materia, las cantidades, materiales y dimensiones preferidos dependen del procedimiento de administración, el agente eficaz utilizado, los polímeros utilizados, la tasa de liberación deseada y similares. Asimismo, las tasas de liberación y la duración de liberación reales dependen de una variedad de factores además de los anteriores, tales como la enfermedad que se esté tratando, la edad y el estado del paciente, la vía de administración, así como otros factores que resultarían fácilmente evidentes para un experto en la materia.

REIVINDICACIONES

1. Sistema de administración de fármacos de liberación sostenida, que comprende:

un núcleo de fármaco interno que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente eficaz en la obtención de un efecto farmacológico o fisiológico sistémico o local deseado;

un tubo interno impermeable al paso de dicho agente, presentando dicho tubo interno extremos primero y segundo y cubriendo por lo menos una parte de dicho núcleo de fármaco interno, estando dimensionado y formado dicho tubo interno de un material de tal modo que dicho tubo interno es dimensionalmente estable para aceptar dicho núcleo de fármaco sin cambiar de forma;

un elemento impermeable colocado en dicho primer extremo del tubo interno, impidiendo dicho elemento impermeable el paso de dicho agente hacia fuera de dicho núcleo de fármaco a través de dicho primer extremo del tubo interno; y

un elemento permeable colocado en dicho segundo extremo del tubo interno, permitiendo dicho elemento permeable la difusión de dicho agente hacia fuera de dicho núcleo de fármaco a través de dicho segundo extremo del tubo interno, en el que dicho elemento permeable está formado de un material que es permeable al paso de fármaco; y

una capa externa permeable que cubre por lo menos una parte de dicho tubo interno, en el que dicho elemento permeable comprende por lo menos una parte de dicha capa externa permeable.

2. Sistema de administración de fármacos de liberación sostenida según la reivindicación 1, en el que dicho tubo interno es un polímero o un metal.

3. Sistema de administración de fármacos de liberación sostenida según la reivindicación 1, en el que dicho elemento impermeable comprende una tapa impermeable que está a tope con dicho primer extremo del tubo interno.

4. Sistema de administración de fármacos de liberación sostenida según la reivindicación 1, que comprende asimismo un orificio a través de dicho tubo interno impermeable que comunica dicho núcleo de fármaco con dicha capa externa permeable.

5. Sistema de administración de fármacos de liberación sostenida según la reivindicación 1, en el que dicho elemento permeable comprende un tapón permeable que está a tope con dicho segundo extremo del tubo interno.

6. Sistema de administración de fármacos de liberación sostenida según la reivindicación 5, en el que dicho tapón permeable presenta una superficie exterior radial y una superficie extrema opuesta a dicho núcleo de fármaco.

7. Sistema de administración de fármacos de liberación sostenida según la reivindicación 1, en el que dicho agente eficaz es un esteroide, preferentemente un corticosteroide, más preferentemente acetónido de fluocinolona.

8. Sistema de administración de fármacos de liberación sostenida según la reivindicación 1, en el que dicho agente eficaz es un neuroprotector, preferentemente nimodipino.

9. Sistema de administración de fármacos de liberación sostenida según la reivindicación 1, en el que dicho tubo interno impermeable está formado a partir de un material que impide el paso de agentes de erosión al interior de dicho núcleo de fármaco interno cuando dicho sistema se expone a dichos agentes de erosión.

10. Sistema de administración de fármacos de liberación sostenida según la reivindicación 1, en el que el tubo interno está formado a partir de un material seleccionado de entre acetato de etilvinilo, poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico) reticulado, poli(butirato de vinilo) reticulado, copolímero de etileno-acrilato de etilo, poli(hexilacrilato de etilo), poli(cloruro de vinilo), polivinilacetales, copolímero de acetato de vinilo-etileno plastificado, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), copolímero de etileno-cloruro de vinilo, poli(ésteres vinílicos), poli(butirato de vinilo), polivinilformal, poliamidas, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado, nailon plastificado, nailon blando plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, politetrafluoroetileno, poli(cloruro de vinilideno), polivinilpirrolidona reticulada con poli(acrilonitrilo), politrifluorocloroetileno, polietileno clorado, poli(difenilencarbonato de 1,4'-isopropilideno), cloruro de vinilideno, copolímero de acrilonitrilo, copolímero de cloruro de vinilo-fumarato de dietilo, cauchos de silicona, caucho de etileno-propileno, copolímeros de silicona-carbonato, copolímero de cloruro de vinilideno-cloruro de vinilo, copolímero de cloruro de vinilo-acrilonitrilo y copolímero de cloruro de vinilideno-acrilonitrilo.

11. Sistema de administración de fármacos de liberación sostenida según la reivindicación 1, en el que la capa externa está formada a partir de un material seleccionado de entre acetato de etilvinilo, poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico) reticulado, poli(butirato de vinilo) reticulado, copolímero de etileno-acrilato de etilo, poli(hexilacrilato de etilo), poli(cloruro de vinilo), polivinilacetales, copolímero de acetato de vinilo-etileno plastificado, poli

(alcohol vínlico), poli(acetato de vinilo), copolímero de etileno-cloruro de vinilo, poli(ésteres vínlicos), poli(butirato de vinilo), polivinilformal, poliamidas, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado, nailon plastificado, nailon blando plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, politetrafluoroetileno, poli(cloruro de vinilideno), poliacrilonitrilo, polivinilpirrolidona reticulada, politrífurorocloroetileno, polietileno clorado, poli(difenilencarbonato de 1,4'-isopropilideno), cloruro de vinilideno, copolímero de acrilonitrilo, copolímero de cloruro de vinilo-fumarato de dietilo, cauchos de silicona, caucho de etileno-propileno, copolímeros de silicona-carbonato, copolímero de cloruro de vinilideno-cloruro de vinilo, copolímero de cloruro de vinilo-acrilonitrilo y copolímero de cloruro de vinilideno-acrilonitrilo.

12. Sistema de administración de fármacos de liberación sostenida según la reivindicación 1, en el que el agente se selecciona de entre anestésicos, agentes anticancerígenos, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes que impiden la movilidad/transporte celular, fármacos contra el glaucoma, modificadores de la respuesta inmunológica, péptidos y proteínas, hormonas de crecimiento, compuestos esteroideos, corticosteroides, inhibidores de la anhidrasa carbónica, neuroprotectores, antibióticos, agentes antibacterianos, antialérgicos, descongestivos, mióticos y anticolinesterasa, midriáticos, simpaticomiméticos y profármacos.

13. Sistema de administración de fármacos de liberación sostenida según la reivindicación 1, en el que el agente se selecciona de entre lidocaína, benzodiazepam, 5-fluorouracilo, adriamicina, manosa 6-fosfato, fluconazol, fosfomonoformiato de trisodio, trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir, DDI, DDC, AZT, colchicina, vincristina, citocalasina B, timolol, betaxol, atenolol, muramil dipéptido, ciclosporina, insulina, factor de crecimiento relacionado con la insulina, nimodipino, tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, oxitetraciclina, cloranfenicol, gentamicina, tritromicina, sulfonamidas, sulfacetamida, sulfametizol, sulfisoxazol, idoxuridina, nitrofurazona, propionato de sodio, antazolina, metapirilina, clorfeniramina, pirilamina, profenpiridamina, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, 21-fosfato de dexametasona, dexametasona, prednisolona, acetónido de fluocinolona, fluocinolona, medrisolona, metilprednisolona, 21-fosfato de prednisolona, acetato de prednisolona, fluorometalona, betametasona, triminolona, fenilefrina, nafazolina, tetrahidrazolina, pilocarpina, salicilato de eserina, carbacol, fluorofosfato de diisopropilo, yoduro de fosfolina, bromuro de demecario, sulfato de atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina, hidroxianfetamina, epinefrina y compuestos relacionados, y sales de los mismos.

14. Utilización del sistema de administración de fármacos de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que el núcleo de fármaco comprende un agente seleccionado de entre un esteroide o un neuroprotector, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de edema ocular, neovascularización ocular o inflamación ocular.

15. Utilización según la reivindicación 14, en la que dicho agente eficaz es un corticosteroide, preferentemente acetónido de fluocinolona.

16. Utilización según la reivindicación 14, en la que dicho agente eficaz es un neuroprotector, preferentemente nimodipino.

17. Procedimiento de fabricación de un sistema de administración sostenida de fármacos, que comprende:

colocar un núcleo de fármaco en un tubo dimensionalmente estable para alojar dicho núcleo de fármaco sin cambiar de forma conteniendo dicho núcleo de fármaco una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio activo; y siendo dicho tubo impermeable al paso de dicho agente,

colocar un elemento extremo en dicho tubo para formar un tubo de extremo cerrado, seleccionándose dicho elemento extremo de una tapa impermeable y un tapón permeable; y

formar una capa externa alrededor de una parte de dicho tubo, estando formada dicha capa externa de un material seleccionado de entre un material permeable y un material impermeable.

18. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que dicha colocación de un elemento extremo comprende unir dicho elemento extremo a una longitud de dicho tubo para formar un elemento con forma de vaso.

19. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que dicha colocación de un núcleo de fármaco comprende colocar dicho núcleo de fármaco en una longitud del tubo que está dimensionada y formada de un material de modo que dicha longitud del tubo es dimensionalmente estable durante dicha colocación.

20. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que dicha unión comprende poner a tope dicho elemento extremo contra un primer extremo de dicha longitud del tubo y dejar un segundo extremo de dicha longitud del tubo sin cubrir.

21. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que dicha unión comprende la etapa de unir una tapa impermeable a dicha longitud del tubo, y en el que dicha formación de una capa externa comprende formar una capa externa de un material permeable.

ES 2 315 282 T3

22. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que dicha unión comprende unir un tapón permeable a dicha longitud del tubo, y en el que dicha formación de una capa externa comprende formar una capa externa de un material impermeable.

5 23. Procedimiento según la reivindicación 22, que comprende asimismo formar una abertura en dicha capa externa impermeable inmediatamente adyacente a dicho tapón permeable.

10 24. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que dicha formación de una abertura comprende asimismo formar una abertura inmediatamente adyacente a una superficie extrema de dicho tapón opuesta a dicho núcleo de fármaco.

25. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que dicha formación de una abertura comprende asimismo formar una abertura inmediatamente adyacente a una superficie radial de dicho tapón.

15 26. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que dicha formación de una abertura comprende asimismo formar una pluralidad de aberturas.

20 27. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que el tubo está dimensionado y formado de un material de modo que dicho tubo es dimensionalmente estable para alojar dicho núcleo de fármaco sin cambiar de forma.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

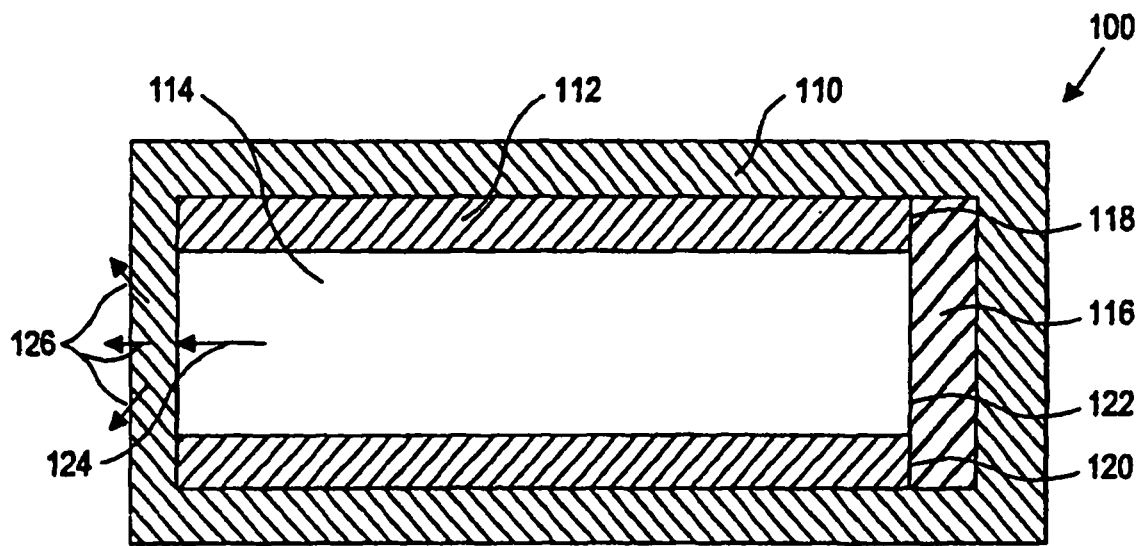


Fig. 1

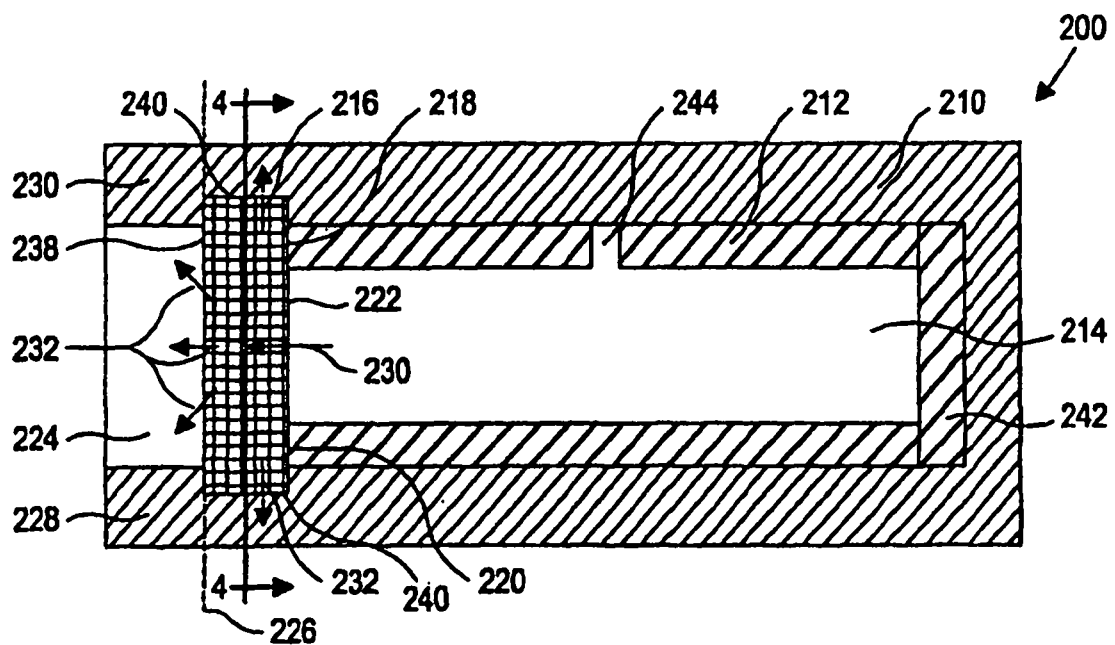


Fig. 2

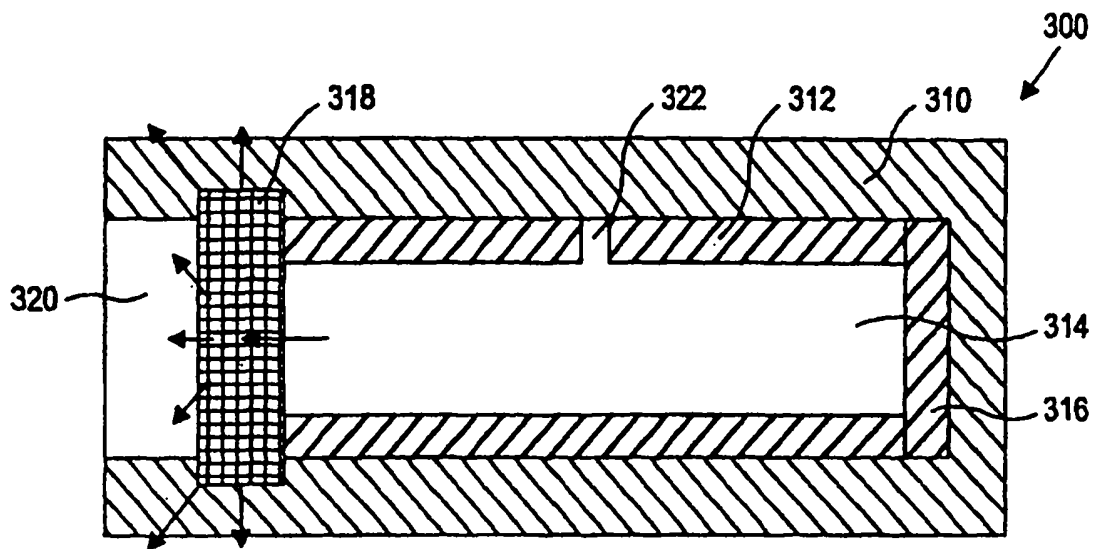


Fig. 3

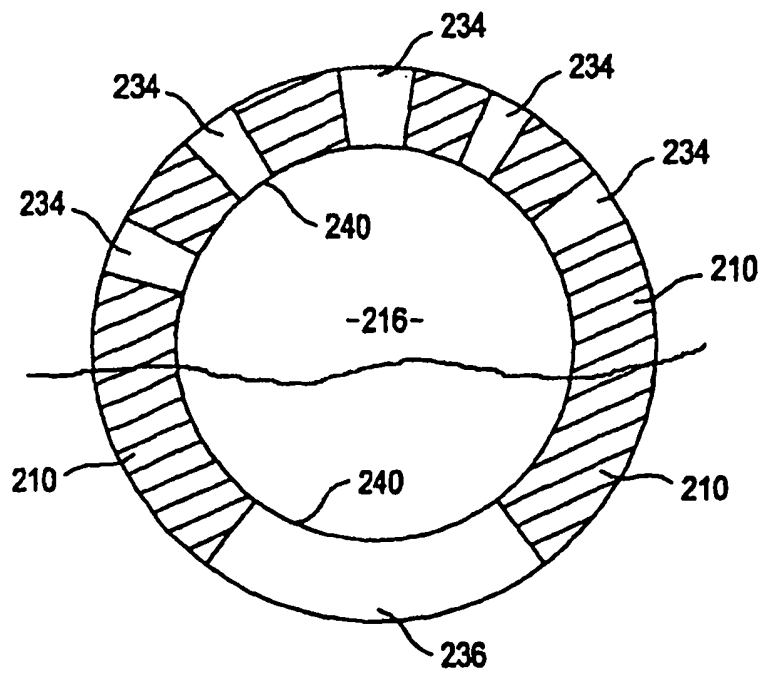


Fig. 4

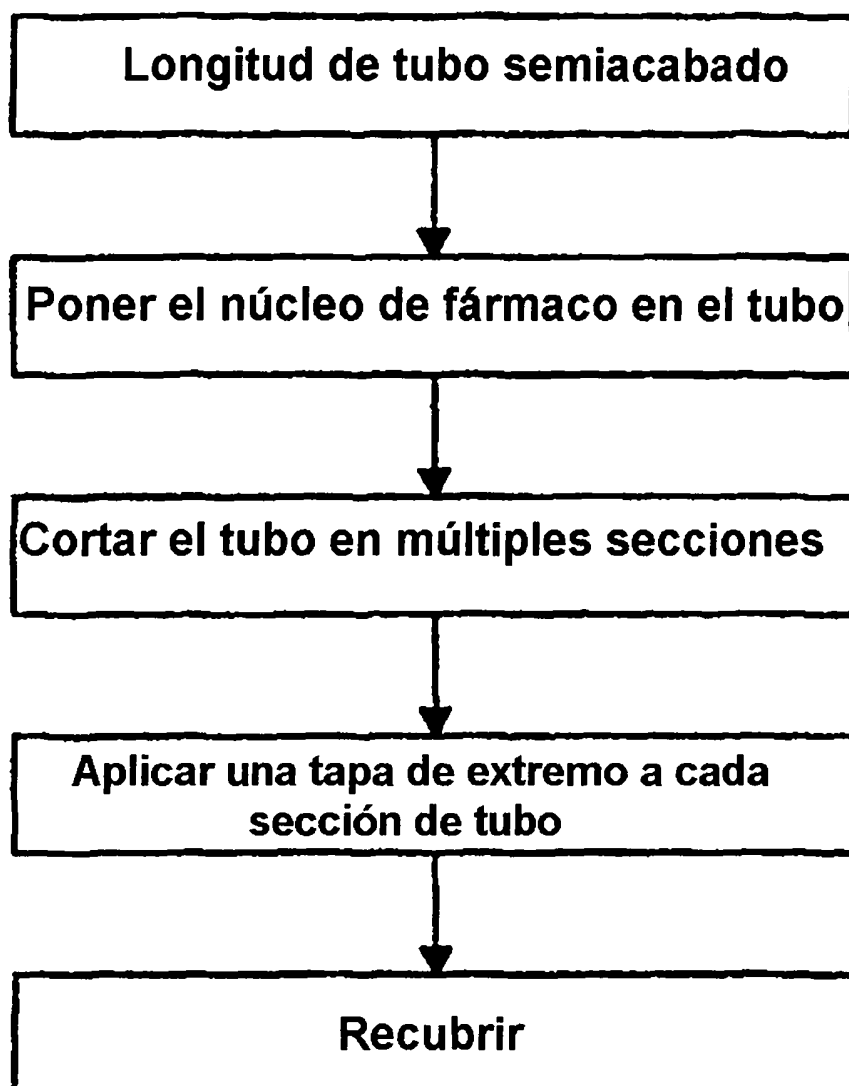


Fig. 5