(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 838 012**

(51) Int. CI.:

A61M 37/00 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2010 PCT/US2010/027037**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.09.2010 WO10105093**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2010 E 10751445 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2020 EP 2405967**

(54) Título: **Dispositivo implantable durante un período largo de tiempo de fármacos**

(30) Prioridad:

12.03.2009 US 159742 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.07.2021

(73) Titular/es:

DELPOR, INC. (100.0%)
409 Illinois Street
San Francisco, CA 94158, US

(72) Inventor/es:

MARTIN, FRANCIS, J. y
KANG, LING-LING

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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

Dispositivo implantable durante un período largo de tiempo de fármacos

Campo técnico

El tema descrito en el presente documento se refiere a la administración de fármacos y, en particular, a un dispositivo implantable de administración de fármacos diseñado para la administración de un agente terapéutico a una tasa constante durante un período prolongado.

Antecedentes

Para una variedad de agentes terapéuticos, sería deseable administrar un ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, un agente o un fármaco) en el torrente sanguíneo desde un dispositivo implantado subcutáneamente en un sujeto a una tasa sustancialmente constante durante un período sostenido de hasta varios meses. Para fármacos seleccionados, este patrón de administración puede proporcionar beneficios clínicos sustanciales a los pacientes y abordar importantes necesidades médicas no satisfechas.

En general, hay dos desafíos que deben superarse en la implementación de un dispositivo de administración de fármacos a largo plazo eficaz de este tipo. Primero, la cantidad de fármaco administrada por el dispositivo implantado debe ser suficiente para proporcionar el efecto terapéutico deseado y ser sustancialmente constante en el tiempo; es decir, el perfil de liberación se aproxima a la cinética de orden cero, de modo que el individuo tratado recibe una dosis terapéutica sustancialmente constante durante un período de tiempo específico sin picos de dosis o períodos de administración subterapéutica. En segundo lugar, el dispositivo debería ser capaz de contener una cantidad de fármaco suficiente para liberar una dosis terapéutica de compuesto durante un período prolongado, por ejemplo, de 1 a 6 meses, con un tamaño y forma adecuados para la implantación en un lugar anatómico seleccionado. Por ejemplo, un dispositivo destinado a ser implantado en un lugar subcutáneo preferiblemente tiene una forma alargada y una profundidad de sección transversal de menos de aproximadamente 5-6 mm para que se acomode en la profundidad limitada del espacio subcutáneo y no produzca un abultamiento inadecuadamente grande en la piel por encima del lugar de implantación. El dispositivo necesitaría preferiblemente menos de aproximadamente 50 mm de longitud total para que el movimiento normal no haga que el dispositivo erosione los tejidos circundantes, particularmente en los extremos del dispositivo donde, durante el movimiento normal, puede ocurrir doblez del dispositivo con respecto al plano del tejido con el resultado de rotura del dispositivo a través de la superficie de la piel. Dadas estas restricciones, el volumen práctico máximo del depósito de fármaco de un dispositivo implantado subcutáneamente se considera generalmente en el intervalo de 500 microlitros (µL), asumiendo que sustancialmente todo el volumen encerrado por las paredes de dispositivo está disponible para servir como un depósito de fármacos.

Una forma preferida para un dispositivo implantable subcutáneamente es cilíndrica. Los dispositivos cilíndricos se pueden implantar colocando el dispositivo en una herramienta de implantación o un trocar, una cánula puntiaguda de extremos abiertos con un diámetro interior ligeramente mayor que el diámetro exterior del dispositivo. El trócar, cargado con el dispositivo, se inserta a través de una pequeña incisión y se hace un túnel debajo de la piel en sentido distal desde el punto de entrada. El dispositivo se coloca retrayendo mecánicamente el eje de trócar o retirando el trócar mientras se ejerce presión en el extremo del dispositivo usando una varilla o un émbolo que se pasa a través del extremo opuesto del eje de trócar, dejando el dispositivo en su lugar debajo de la piel.

La técnica describe dispositivos implantables de administración de fármacos. Por ejemplo, se conocen bombas osmóticas implantables (p. ej., patente de EE. UU. N.º 5,728,396). Estas bombas de administración de fármacos adolecen de una falta de volumen interno suficiente para la administración prolongada de fármacos poco solubles en agua a una tasa terapéutica porque el motor osmótico ocupa hasta el 50% del volumen interno disponible. Estas bombas de administración de fármaco también son propensas a obstruir el orificio de salida por la precipitación del fármaco retenido en solución dentro del depósito, lo que puede provocar un apagado rápido, una posible rotura del dispositivo y/o una descarga de dosis. El documento US 2007/053963 describe dispositivos y métodos para administrar fármacos al líquido sinovial de una articulación mediante la implantación local de un dispositivo de administración de fármacos. El documento US 2008/177153 describe dispositivos, sistemas y métodos para administrar cantidades predeterminadas de un ingrediente activo a un sistema biológico. El documento US 2004/133154 describe sistemas y métodos para administrar un fármaco a una región de tejido dentro del cuerpo de un paciente. El documento US 2008/213331 describe un método y un aparato para el tratamiento de enfermedades cardíacas y renales asociadas con la elevada actividad de nervio renal simpático mediante la implantación de un dispositivo para bloquear las señales de nervio renal hacia y desde el riñón. El documento US 2004/172005 describe un dispositivo para administrar dosis muy bajas al oído interno. El documento US 2006/116641 describe un aparato y un método para ajustar de forma controlable un dispositivo de administración de fluido que comprende una bomba electroquímica capaz de transportar un fluido. Otro documento relevante de la técnica anterior es el WO 2007/011955 A2.

Los ejemplos anteriores de la técnica relacionada y las limitaciones relacionadas con la misma pretenden ser ilustrativos y no exclusivos. Otras limitaciones de la técnica relacionada resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la memoria descriptiva y el estudio de los dibujos.

Breve compendio de la divulgación

Los siguientes aspectos y ejemplos de los mismos, descritos e ilustrados a continuación, pretenden ser ejemplares e ilustrativos, sin limitar su alcance.

En un aspecto, se proporciona un dispositivo de administración de fármacos. El dispositivo comprende un miembro de carcasa no poroso y no erosionable que define un depósito, teniendo el miembro de carcasa extremos opuestos primero y segundo. Se coloca un tabique poroso en el primer extremo del miembro de carcasa, y dentro del depósito se contiene una formulación de fármaco que comprende un fármaco escasamente soluble y excipientes modificadores de la solubilidad. El excipiente modificador de la solubilidad es eficaz para proporcionar una concentración del fármaco, en una suspensión acuosa cuando la formulación de fármaco está hidratada, suficiente para proporcionar la liberación de una dosis terapéutica del fármaco desde el dispositivo durante un período de más de un mes, conforme el fármaco soluble se difunde fuera del dispositivo a través del tabique.

En un ejemplo, el miembro de carcasa es impermeable al agua.

En otro ejemplo, el miembro de carcasa es un metal.

En un ejemplo, el tabique poroso se selecciona de una membrana de polímero poroso, una membrana metálica sinterizada y una membrana cerámica. En un ejemplo, el excipiente modificador de la solubilidad es un polímero biocompatible y bioerosionable. En un ejemplo ejemplar, el polímero se selecciona entre polilactidas, poliglicolidas, copolímeros de los mismos y polietilenglicol. En un ejemplo preferido, el polímero es un copolímero de unidades monoméricas de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, en donde el contenido de ácido poliláctico está entre aproximadamente el 50% y el 100%.

En un ejemplo, el fármaco es un agente neuroléptico. En realizaciones ejemplares, el agente neuroléptico es risperidona, 9-hidroxirisperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. En otros ejemplos, el agente neuroléptico es olanzapina, paliperidona, asenapina, haloperidol o aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un ejemplo, la cantidad total de agente neuroléptico cargado en el depósito es superior a 100 mg.

En otro ejemplo más, el fármaco es buprenorfina.

En otro ejemplo más, el fármaco está presente en formas solubles e insolubles en una cantidad total superior a 100 mg/ml.

En un ejemplo, la fracción soluble del fármaco es menos del 1% del total.

En otro aspecto, se proporciona un método para administrar un fármaco escasamente soluble desde una suspensión acuosa a un entorno de uso. El método comprende formular el fármaco con un excipiente eficaz para mantener una concentración sustancialmente constante de una forma soluble del fármaco en la suspensión acuosa para mantener la liberación de una cantidad terapéutica del fármaco a un entorno de uso durante al menos 30 días.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar a un paciente. El método comprende proporcionar un dispositivo como se describe en este documento e implantar el dispositivo en el paciente. En un ejemplo, el método es para tratar a un paciente que padece un trastorno psicótico, en donde el fármaco es un agente neuroléptico y se administra a una tasa de liberación sustancialmente constante durante entre 1 y 6 meses. En un ejemplo, el dispositivo se implanta por vía subcutánea.

En otro aspecto, se proporciona un dispositivo implantable para su uso en la liberación de un agente terapéutico en un lugar de implantación en un sujeto, a una tasa de liberación sustancialmente constante durante un período de tiempo seleccionado entre aproximadamente 1 y 6 meses. El dispositivo comprende, en condición operativa, una carcasa que define una cámara interior, la carcasa formada de un material no erosionable, no poroso; un tabique fijado a un extremo de la carcasa, comprendiendo el tabique una pluralidad de poros que permiten que el agente terapéutico en forma soluble, pero no en forma insoluble, se difunda fuera de la cámara hacia un medio externo, y contenido dentro de la cámara, en condición operativa cuando la cámara está hidratada, una suspensión acuosa compuesta de una mezcla de un agente terapéutico poco soluble en agua que tiene una forma de agente soluble y una forma de agente insoluble y un excipiente modificador de la solubilidad. El excipiente modificador de la solubilidad actúa para producir una concentración de la forma de agente soluble suficiente para proporcionar una dosis terapéutica del fármaco durante un período de tiempo seleccionado, conforme la forma de agente soluble se difunde fuera del dispositivo a través del tabique por medio de un gradiente de concentración de la forma de agente soluble en la cámara y en el entorno de uso.

En un ejemplo, el dispositivo tiene forma cilíndrica y su superficie exterior está desprovista de hoyos, crestas o poros. Uno o ambos extremos del cilindro circular está equipado con el tabique poroso, y la área de superficie exterior total del dispositivo es inferior a 7 cm^2.

En otro aspecto, se proporciona un dispositivo implantable para su uso en la liberación de un agente terapéutico en un lugar de implantación en un sujeto, a una tasa de liberación sustancialmente constante durante un período de

tiempo seleccionado entre aproximadamente 1 y 6 meses. El dispositivo comprende un depósito interior definido por un miembro de carcasa y contenido dentro del depósito un agente terapéutico. El dispositivo también comprende un tabique que separa el depósito de un medio externo, el tabique contiene múltiples poros que permiten que el agente terapéutico en forma soluble, pero no en forma insoluble, se difunda fuera del depósito al medio externo, los poros, en un ejemplo, ocupan menos de 1.7 cm^2 de la superficie total de la cámara. Dentro del depósito, en condiciones operativas cuando el depósito está hidratado, hay una suspensión acuosa que comprende una mezcla del agente terapéutico y excipientes modificadores de la solubilidad. El agente terapéutico tiene una solubilidad en agua a pH neutro, de modo que la concentración del agente en la fase acuosa de la suspensión es insuficiente para impulsar el flujo hacia fuera de una dosis terapéutica del agente. Los excipientes actúan para producir una concentración de una forma soluble del agente suficiente para proporcionar una dosis terapéutica durante el período de tiempo seleccionado, conforme el agente soluble se difunde fuera del dispositivo a través del tabique por medio de un gradiente de concentración del agente soluble a través del tabique.

En un ejemplo, el pH de dicha suspensión se ajusta para que esté en el intervalo de 2.5 a 6.8 y para controlar la solubilidad en agua en equilibrio del agente.

En otro ejemplo, el agente modificador de la solubilidad es una mezcla polimérica seleccionada para erosionarse a una tasa que corresponde al período de funcionamiento previsto de dicho dispositivo. En un ejemplo, el polímero es una partícula de copolímero de polilactida, poliglicolida de un tamaño de partícula, peso molecular, concentración de grupo terminal ácido, relación de monómero, viscosidad inherente y/o porosidad para erosionar y producir ácido láctico y ácido glicólico de forma continua durante el período previsto de funcionamiento del dispositivo.

Compendio de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un dispositivo de administración de fármacos como se define en la reivindicación 1. Además, de las reivindicaciones dependientes se siguen otras realizaciones ventajosas.

Además de los aspectos ejemplares, ejemplos y realizaciones descritos anteriormente, otros aspectos, ejemplos y realizaciones resultarán evidentes con referencia a los dibujos y mediante el estudio de las siguientes descripciones.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una representación gráfica de la relación teórica entre la cinética de liberación de un agente (tasa en el tiempo y orden cinético) y el mantenimiento de un gradiente de concentración. La concentración del agente se mantiene aproximadamente constante en un depósito interno al equilibrar la tasa de flujo y las tasas de disolución del agente;

La figura 2 es una ilustración de una realización de un dispositivo implantable de administración de fármacos preparado para su funcionamiento según los principios descritos en el presente documento;

Las figuras 3A-3B ilustran otra realización de un dispositivo implantable, con el dispositivo mostrado en vista despiezada (figura 3A) y en vista ensamblada;

Las figuras 4A-4B ilustran otra realización de un dispositivo implantable en vista despiezada (figura 4A) y en vista ensamblada (figura 4B), y un enfoque para insertar un tabique poroso en uno o ambos extremos del dispositivo;

Las figuras 5A-5B ilustran otra realización de un dispositivo implantable de acuerdo con las enseñanzas de esta memoria, el dispositivo se muestra en vista despiezada (figura 5A) y en vista ensamblada (figura 5B);

La figura 6 es una proyección que ilustra la relación aproximada entre el pH y la solubilidad acuosa de la base de risperidona;

Las figuras 7A-7B son gráficos que muestran la liberación acumulada de risperidona *in vitro,* en mg (figura 7A), y la tasa de liberación de risperidona, en mg/día (figura 7B), en función del tiempo, en días, desde dispositivos que tienen un tabique poroso que separa la formulación de fármaco del entorno de uso, el tabique poroso en los dispositivos tenía un corte de peso molecular (MWCO, del inglés *molecular weight cut-off*) de 100 KD (triángulos) o 3 KD (cuadrados) o era un filtro de membrana de polivinildenofluoruro de 0.45 µm (Durapore®; círculos);

La figura 8 es un gráfico de la liberación acumulada de risperidona, como porcentaje de la cantidad total de risperidona en el dispositivo, en función del tiempo, en días, donde la risperidona en el dispositivo era una solución acuosa que comprendía 5 mg (diamantes), 10 mg (cuadrados) o 15 mg (triángulos) de ácido poliláctico poliglicólico (PLGA);

La figura 9 es un gráfico de barras que muestra la relación dosis-respuesta entre la tasa de liberación de risperidona, en mg/día, y la cantidad (5 mg, 10 mg, 15 mg) de un agente modificador de la solubilidad (85:15 PLGA) añadido a la suspensión acuosa de fármaco cargada en el dispositivo;

La figura 10 es un gráfico de la tasa de liberación de risperidona, en mg/día, en función del tiempo, en días, para dos dispositivos de acuerdo con las enseñanzas de este documento, donde un dispositivo incluía una mezcla de dos agentes modificadores de la solubilidad (50:50 PLGA y 85:15 PLGA) en la suspensión de fármaco cargada en el

dispositivo (círculos cerrados) y el otro dispositivo se llenó con una suspensión de fármaco que carecía de un agente modificador de la solubilidad (círculos abiertos);

La figura 11 es un gráfico de la tasa de liberación de risperidona, en mg/día, en función del tiempo, en días, donde la serie de curvas ilustra la influencia del agente modificador de la solubilidad PLGA con diferentes relaciones de ácido láctico:ácido glicólico en la liberación in vitro de risperidona;

La figura 12A es un gráfico que muestra la tasa de liberación in vitro, en mg/día, en función del tiempo, en días, para dos grupos (n = 3) de dispositivos de administración equipados en ambos extremos con un tabique poroso y llenos de una suspensión acuosa de risperidona con un excipiente solubilizante (cuadrados) o sin el excipiente (triángulos); y

La figura 12B es un gráfico que muestra la concentración plasmática in vivo de risperidona y su metabolito activo (9-hidroxirisperidona), en ng/ml, en función del tiempo, en días, después de la implantación subcutánea en ratas de los dispositivos de las figuras 12A, donde la formulación de fármaco comprendía (cuadrados) o carecía (triángulos) de un agente modificador de la solubilidad.

Descripción detallada

I. Definiciones

El término "suspensión acuosa" se refiere a un material sólido disperso en una solución líquida que es sustancialmente agua.

Los términos "agente terapéutico", "fármaco", "ingrediente farmacéutico activo" o "API" se refieren a un agente biológico o químico utilizado en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, o para tratar o aliviar síntomas asociados con una enfermedad o trastorno.

El término "membrana de nanoporos de silicio" significa una membrana que se ha fabricado, por ejemplo, utilizando técnicas de micromecanizado tomadas de la industria de la microelectrónica.

El término "precipitado" o "forma insoluble" se refiere a una sustancia sólida que se separa de una solución.

Un agente terapéutico es "relativamente insoluble en agua" o "escasamente soluble en agua" si su solubilidad de equilibrio en agua, medida a temperatura ambiente, es menor de aproximadamente 1×10^{-3} M.

El término "agente modificador de la solubilidad" se refiere a un excipiente añadido a la formulación en suspensión de fármaco y que actúa para aumentar la solubilidad acuosa del fármaco.

El término "cinética sustancialmente de orden cero" significa que sobre un porcentaje médicamente aceptable de la dosis de un agente terapéutico proporcionado en un dispositivo de administración de fármacos, la tasa de liberación del agente es aproximadamente constante. Las referencias a "realizaciones" a lo largo de la descripción que no están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas representan posibles ejemplos y, por lo tanto, no forman parte de la presente invención a menos que el contexto indique claramente lo contrario. La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

II. Dispositivo de administración de fármacos

En un primer aspecto, se proporciona un dispositivo para su uso en la liberación de un agente terapéutico en un entorno de uso. El agente terapéutico es preferiblemente uno que sea escasamente soluble en agua. El dispositivo, por las razones que se describen a continuación, es capaz de proporcionar una tasa de liberación sustancialmente constante del fármaco durante un período de tiempo prolongado. El dispositivo es particularmente adecuado para administrar agentes que son escasamente solubles en agua a pH neutro pero que se vuelven más solubles en agua a pH ácido. El dispositivo también permite la administración de agentes que, aunque ligeramente solubles en agua, no generan el gradiente de concentración suficiente para impulsar el flujo hacia fuera de una dosis terapéutica del agente. El dispositivo tiene un tamaño, forma y propiedades de superficie adecuados para la implantación y explantación subcutánea. El dispositivo incluye una cámara interior separada de un medio externo en un entorno de uso por un tabique poroso, y contenida dentro de la cámara cuando el dispositivo está en uso, hay una suspensión acuosa del fármaco mezclada con un excipiente que genera equivalentes ácidos. La aparición de estas fracciones ácidas reduce eficazmente el pH dentro del depósito y, a su vez, mejora la solubilidad del fármaco. En un ejemplo general, el excipiente es un polímero degradable, y la hidrólisis continua del polímero proporciona una tasa de liberación sustancialmente constante del agente al mantener una concentración de solución constante del agente en la cámara durante una parte importante del período de tiempo prolongado. y así proporcionar un gradiente de concentración suficiente entre la cámara y el medio externo para producir la difusión hacia fuera del agente a través del tabique poroso a una tasa que proporcione un nivel terapéutico de agente durante el período previsto de funcionamiento del dispositivo.

La figura 1 ilustra la relación entre el porcentaje de fármaco total cargado en un dispositivo de administración de fármaco (incluidas las formas solubles e insolubles) en función del tiempo. Como se muestra, siempre que se mantenga el gradiente de concentración, la tasa de salida es constante (es decir, de orden cero). El inserto de la figura

1 presenta la ley de difusión de Fick e ilustra que el flujo (es decir, el movimiento hacia fuera del agente) es directamente proporcional a la concentración del agente.

A. Componentes y ensamblaje del dispositivo de administración de fármacos

Pasando ahora a las figuras 2-5 se ilustran varias realizaciones ejemplares de un dispositivo de administración de fármacos implantable para la administración continua de un fármaco durante un período de tiempo prolongado. Con referencia inicial a la figura 2, se ilustra un dispositivo 10 destinado a la implantación en un compartimento anatómico de un sujeto, tal como debajo de la piel o en la cavidad peritoneal. El dispositivo comprende un miembro de carcasa 12 que define un compartimento interno o depósito 14. Dentro del depósito hay una formulación de fármaco, que se describe a continuación. El miembro de carcasa 12 tiene extremos primero y segundo, 16, 18. El primer extremo 16, en la realización del dispositivo ilustrada en la figura 2, está sellado con una tapa de extremo 20 estanca a los fluidos. El segundo extremo opuesto 18 está equipado con un tabique poroso 22 Se apreciará que en uno o ambos extremos del miembro de carcasa se puede colocar un tabique poroso. Como se usa en este documento, los términos "membrana porosa" y "tabique poroso" se refieren a un miembro estructural que tiene una pluralidad de poros en el intervalo de micrómetros (μm), preferiblemente en el intervalo de 0.1-100 μm. Es decir, el tabique poroso permite el paso del fármaco en forma soluble desde la formulación de fármaco contenida en el depósito. El tabique poroso también puede permitir el paso de un excipiente modificador de la solubilidad que forma parte de la formulación de fármaco, que se discute a continuación, en su forma soluble. El tabique poroso en una realización preferida retiene el fármaco y/o el excipiente modificador de la solubilidad en sus formas insolubles. Es decir, el fármaco y/o el excipiente modificador de la solubilidad en forma insoluble preferiblemente no atraviesan los poros del tabique poroso.

El miembro de carcasa 12 se forma preferiblemente a partir de un material biocompatible, y un experto en la técnica identificará fácilmente los materiales adecuados, incluidos, entre otros, metales, tales como titanio y polímeros. Una forma preferida del miembro de carcasa 12 es cilíndrica. Sin embargo, los expertos comprenderán que también pueden ser adecuadas formas geométricas alternativas, y se contemplan estas formas. En una realización, una sección tubular del miembro de carcasa cilíndrico tiene una superficie exterior no porosa, lisa y/o impermeable a los líquidos. Por ejemplo, una sección tubular del miembro de carcasa 12 formada de titanio y acabada en su superficie exterior, es decir, la superficie del dispositivo 10 en contacto con el entorno de uso 25, tiene un brillo satinado, espejo u otro. Para asegurar el uso y la extracción seguros y sin complicaciones médicas del dispositivo, se prefiere que su superficie exterior sea lisa, sin hoyos, crestas y poros. Las superficies rugosas o porosas pueden tender a provocar una respuesta tisular durante el período de implantación; el crecimiento entrante de tejido, la unión o adherencia de componentes de la matriz o procesos celulares o pseudópodos a hoyos o poros en la superficie del dispositivo pueden complicar la extracción y posiblemente incluso desgarrar durante la extracción el tejido crecido hacia dentro, provocando un trauma en el lugar. Los dispositivos cilíndricos de superficie lisa, por otro lado, provocan poco o ningún crecimiento entrante de tejido, se eliminan fácilmente del lugar de implantación simplemente reabriendo la incisión realizada durante la implantación y empujando el extremo distal del dispositivo con los dedos a través de la piel, forzando el dispositivo a emerger de la incisión. Por consiguiente, en un ejemplo, el miembro de carcasa no es poroso y en otros ejemplos es impermeable al agua, no erosionable y/o no se hincha.

La formulación de fármaco contenida dentro del depósito (14) del dispositivo está preferiblemente en forma de fase acuosa continua 26 que puede incluir un excipiente 24 modificador de la solubilidad en forma soluble, forma insoluble o una mezcla de forma soluble e insoluble. La formulación de fármaco incluye un ingrediente activo o fármaco, cuyos ejemplos se dan a continuación, dentro de la fase acuosa continua. El fármaco está presente tanto en forma insoluble, como se representa en la partícula 28, como en forma soluble, como se representa en 30. Se establece un equilibrio entre las formas soluble e insoluble del fármaco dentro de la formulación de fármaco contenida en el depósito, como se indica con las flechas 32 La masa relativa de fármaco presente en formas solubles e insolubles depende de su solubilidad intrínseca en la fase acuosa continua, que puede incluir excipientes modificadores de la solubilidad, el pH y la temperatura.

Como se mencionó, el dispositivo 10 está destinado a ser implantado en un lugar anatómico en un sujeto, y preferiblemente en un lugar subcutáneo. Después de la implantación, la concentración del fármaco en el medio externo 25 se mantiene virtualmente cero en todo momento por el movimiento continuo del líquido intersticial alrededor del dispositivo. En funcionamiento, se establece un gradiente de concentración entre la forma soluble del fármaco o agente dentro del depósito y el medio externo. El gradiente sirve para impulsar la difusión de la forma soluble del agente desde el depósito a través del tabique poroso hacia el medio externo. El equilibrio se establece entre las fracciones insolubles, generalmente indicadas en 35, y la fracción soluble del agente, generalmente indicadas en 37, dentro del depósito y una fracción liberada, indicada en 39, que entra al medio externo y se lava inmediatamente a la circulación sistémica. A medida que la forma soluble del agente se mueve desde el depósito de dispositivo, a través del tabique poroso y hacia el medio externo bajo la influencia del gradiente de concentración, el agente insoluble en la formulación contenida en el depósito del dispositivo se disuelve, reemplazando al que se ha liberado. De esta manera se mantiene un gradiente de concentración constante y se mantiene un flujo de agente hacia fuera constante de acuerdo con la ley de Fick.

El flujo difusivo, *J* en masa/unidad de tiempo, de una molécula a través de una membrana se define por la ley de Fick de la siguiente manera:

$$J = D_{ef} \cdot A_{ef} \cdot \frac{(C - C_0)}{L} \quad (1)$$

en donde

D_{ef} = coeficiente de difusión efectivo, cm^2/segundo

A_{ef} = área efectiva de la membrana, cm^2

C = concentración de especies en difusión en un lado de la membrana, masa/cm^3

C_o = concentración de especies de difusión en el lado opuesto de la membrana

L = grosor de la membrana, cm.

El área efectiva de la membrana se indica a continuación:

$$A_{ef} = \varepsilon A_m/100 \quad (2)$$

en donde

ε = porosidad de la membrana,%

A_M = área de la membrana física, cm^2

A temperatura constante y para un tipo típico de tabique poroso (también denominada en el presente documento membrana microporosa), D_{ef} en la Ecuación (1) es normalmente una función solo del peso molecular de la molécula de difusión y en general D_{ef} disminuye al aumentar el peso molecular. Por lo tanto, la Ecuación (1) indica que para aplicaciones de implantes donde C_o es aproximadamente cero como sería *en vivo* (condiciones de sumidero), proporcionar una concentración de fármaco soluble casi constante proporcionará una tasa de difusión de fármaco casi constante desde el dispositivo de administración de fármaco implantable con propiedades seleccionadas específicas (por ejemplo, grosor y porosidad) de la membrana.

En los dispositivos de administración, se establece un equilibrio químico entre las formas soluble e insoluble en agua del agente dentro del depósito de fármaco. El tabique poroso que separa el depósito del medio externo es relativamente delgado (0.02 - 0.2 cm), muy poroso y, preferiblemente, hidrófilo. Durante el funcionamiento, los poros se llenan de medio acuoso por acción capilar; los poros proporcionan así una ruta para el paso de la fracción soluble del agente retenido en el depósito al entorno externo mediante un proceso de difusión. Los poros son lo suficientemente pequeños como para evitar el paso de partículas de fármaco insolubles retenidas dentro del depósito. En la práctica, el medio externo es líquido intersticial. Por tanto, después de la implantación, se establece un gradiente de concentración a través del tabique; la concentración del agente en el líquido intersticial es virtualmente cero mientras que la concentración del agente en el depósito es igual a la solubilidad del agente dentro de la fase acuosa interna de la suspensión. El flujo de fármaco se regula al equilibrar el área de superficie del tabique (porosidad) y la solubilidad de equilibrio del agente en el medio acuoso interno de acuerdo con la segunda ley de difusión de Fick, en donde la tasa de salida deseada en mg/día (*J*) se define:

$$J\left(\frac{mg}{día}\right) = \frac{mg}{8.64\ x\ 10^4} x \frac{A_{ef}}{100} \quad (3)$$

donde A_M representa el área de la superficie (es decir, la porosidad expresada como porcentaje del área disponible para la difusión) del tabique.

La concentración acuosa de equilibrio del agente dentro de la cámara (C_i) se ajusta para lograr la tasa de salida deseada de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$C_i = \frac{J \cdot T_M}{D} \quad (4)$$

donde D es la constante de difusión del agente; y T_M es el grosor del tabique.

Como se mencionó anteriormente, el depósito del dispositivo contiene una suspensión acuosa de un fármaco. La suspensión acuosa dentro del depósito se separa del entorno externo de uso por el tabique poroso que es libremente permeable al agua. Cuando se coloca en el compartimento preferido *in vivo*, el compartimento intersticial, el fluido portador dentro del depósito estaría en comunicación directa con el líquido intersticial (que fluye a través del espacio subcutáneo) a través de los poros del tabique poroso. El líquido intersticial es esencialmente un ultrafiltrado de sangre, que contiene los mismos iones, tampones y aproximadamente el 70% de la proteína presente en la sangre, pero excluyendo elementos formados como los glóbulos rojos. De manera similar a la sangre, el pH del líquido intersticial se regula con precisión en aproximadamente 7.4. El líquido intersticial se mueve continuamente a través del espacio subcutáneo. Todos los componentes solubles contenidos dentro del depósito de un dispositivo que incorpore un tabique poroso como el que se describe en el presente documento, incluido el propio fluido portador, serían libres para difundirse en ambos sentidos a través del tabique. El rápido equilibrio de iones y tampones entre el líquido intersticial y los componentes solubles del depósito se produciría rápidamente después de la implantación. Por esta razón, los disolventes miscibles en agua tales como dimetilsulfóxido (DMSO) o etanol no se prefieren para su uso como fluido

portador; dichos disolventes se difundirían fuera del dispositivo y serían reemplazados por el flujo entrante de líquido intersticial. El intercambio de tal portador de solvente con el líquido intersticial acuoso dentro del depósito cambiaría la solubilidad del agente cargado, afectando adversamente a su tasa de liberación y por lo tanto tales solventes miscibles en agua serían inadecuados. Si se usa un fluido portador a base de agua, independientemente de su composición y pH iniciales, el equilibrio de todas las especies solubles con las del líquido intersticial se produciría dentro de varias horas después de la implantación. Por consiguiente, en una realización, el depósito del dispositivo no incluye un disolvente orgánico o no incluye un disolvente orgánico miscible en agua. En otra realización, el depósito del dispositivo y el propio dispositivo no incluyen una bomba osmótica o un motor.

Las figuras 3-5 ilustran además el dispositivo implantable mediante una discusión de su montaje. La figura 3A ilustra el dispositivo de administración de fármacos implantable 50 en una vista en sección transversal despiezada. Un miembro de carcasa 52 tiene una pared 54 con una superficie externa 56 y una superficie interna 58. El miembro de carcasa 52 es hueco y define un compartimento interno 60. Un miembro de carcasa ejemplar es un tubo de aleación de titanio, que se crea mediante fresado/torneado de material sólido de aleación de titanio. El diámetro exterior de la varilla (OD) es de aproximadamente 4.3 mm y la longitud de aproximadamente 35 mm, en una realización. El depósito interno se forma perforando/fresando el centro de cada varilla. Para el dispositivo ilustrado en la figura 3A, un primer extremo 62 del miembro de carcasa está abierto y tiene el tamaño apropiado para permitir que se inserten partes adicionales del dispositivo en el extremo abierto y a través de este. Como se ve en la figura 3A, el primer extremo 62 incluye una primera porción 62a que tiene un diámetro exterior menor que el diámetro exterior de la porción principal 62b del miembro de carcasa 52. Un labio o transición 68 conecta suavemente la primera porción 62a y la porción principal 62b.

Continuando con la referencia a la figura 3A, un segundo extremo 64 tiene un borde anular 66 que se extiende hacia el interior desde la pared interior, y se denomina sección de retención de borde. La sección de retención de borde tiene, por ejemplo, un diámetro interior (DI) de 3.4 mm y una profundidad de algunas centésimas de mm. El miembro de carcasa también incluye un hombro 70 directamente adyacente al borde de retención. El hombro 70 tiene un tamaño lo suficientemente ancho para permitir la inserción de las partes componentes de dispositivo, tales como juntas tóricas 72, 74 y un tabique poroso 76, pero lo suficientemente pequeño para capturar y enganchar un anillo de presión 78 para sellar la pila de junta tórica/tabique poroso/junta tórica 80 (véase la figura 3B) en su lugar en el segundo extremo 64 del miembro de carcasa. El DI de la parte restante del miembro de carcasa, que es la parte entre el hombro 70 y el labio 68, es, en esta realización, de aproximadamente 3-4.5 mm, más preferiblemente de 3-5-4.0 mm y preferiblemente de 3.8 mm. Por tanto, el volumen interno del dispositivo tiene aproximadamente entre 350-400 microlitros, más preferiblemente 375-390 microlitros y preferiblemente 380 microlitros.

En una realización, el tabique poroso es una membrana porosa convencional con tamaños de poro seleccionados para permitir la difusión del agente disuelto pero evitar que el material insoluble salga del dispositivo. En otra realización, el tabique se puede hacer usando técnicas de microfabricación de silicio que crean ensayos de canales paralelos, cada uno de los cuales en su dimensión más pequeña es de 1.5 a 5 veces el diámetro hidrodinámico del propio agente. Cuando la anchura del canal se adapta adecuadamente a las dimensiones moleculares del agente, se ha demostrado que tales membranas de nanoporos limitan la difusión del agente. Alternativamente, el tabique poroso se puede seleccionar de una variedad de membranas poliméricas reticuladas convencionales tales como las que se usan en aplicaciones de ultrafiltración y diálisis o geles reticulados o polimerizados tales como poliacrilamida, agarosa, alginato y similares. Las membranas metálicas sinterizadas o fritas compuestas de titanio, aleaciones de titanio o aceros inoxidables o membranas cerámicas sinterizadas y pantallas metálicas que se utilizan normalmente como filtros en línea también pueden servir como tabique poroso. El tamaño de poro y/o el corte de peso molecular de la membrana o gel se seleccionarían para retener sustancialmente la forma insoluble del fármaco dentro del depósito del dispositivo mientras se permite la difusión del agente a través de la membrana. En funcionamiento, la tasa de difusión del agente estaría determinada por el gradiente de concentración del agente a través de la membrana (es decir, la diferencia en la concentración de la porción soluble del agente dentro de la cámara y las "condiciones de inmersión" externas al dispositivo) y el área de la sección transversal (porosidad) del tabique (como se ejemplifica en las ecuaciones anteriores). En una realización, el área total ocupada por los poros contenidos en el tabique es menor de aproximadamente 2 cm^2, más preferiblemente menos de aproximadamente 1.7 cm^2.

El dispositivo 50 se construye insertando en el depósito las dos juntas tóricas, 72, 74, con el tabique poroso 76 intercalado entre las juntas tóricas, como indica la flecha 90. El tabique poroso, en esta realización, es una pantalla de malla de acero inoxidable o una frita de titanio sinterizada. Las juntas tóricas se hacen preferiblemente de silicona que mide 70 en la escala Shore A, y preferiblemente miden 2.3 mm (0.091") de diámetro interno por 0.66 mm (0.026") de sección transversal.

El anillo de presión de tabique 78 se presiona mecánicamente en su sitio por encima de la junta tórica 74, para aplicar presión a la pila de junta tórica/tabique/junta tórica 80 y sellar las juntas tóricas contra la pared interior del miembro de carcasa, el tabique poroso y el borde de retención. En una realización, el anillo de tabique es un anillo anular con una superficie de interfaz de junta tórica plana. Cuando la junta tórica se inserta en el miembro de la carcasa a su profundidad adecuada, se acopla con el hombro 70 del miembro de la carcasa, formando un sello hermético a los fluidos de la pila 80 de junta tórica/tabique/junta tórica con el borde de retención.

Después de llenar el depósito con una formulación de fármaco deseada y, un procedimiento de llenado ejemplar

descrito más adelante, una tapa de extremo 92 con una superficie externa abombada 94, una superficie de prensa 96 para formar una interfaz con la pared del miembro de carcasa y formar un sello hermético a fluido, se presiona sobre el extremo 62, como indica la flecha 98. La figura 3B ilustra el dispositivo con sus partes componentes en el sitio para su implantación y operación.

Las figuras 4A-4B ilustran otra realización de un dispositivo de administración de fármacos, en una vista despiezada (figura 4A) y completamente ensamblado para su uso (figura 4B). El dispositivo de administración de fármacos 100 comprende una carcasa tubular 102 que tiene una pared 104 que define una cavidad interna 106. La carcasa 102 tiene extremos opuestos 106, 108. La carcasa 102 tiene una primera dimensión de diámetro exterior en los extremos opuestos 106, 108 y una segunda dimensión de diámetro exterior en la parte de la carcasa entre los extremos opuestos. Regiones de transición 110, 112 conectan las dimensiones exteriores primera y segunda de la carcasa 102. Un tabique poroso, tal como un tabique poroso 114, está dimensionado para entrar en contacto con un borde anular, tal como un borde anular 115, en cada extremo de la carcasa. Cada tabique poroso tiene preferiblemente un diámetro exterior aproximadamente igual al primer diámetro exterior en cada extremo 106, 108. Un miembro de sellado, tal como el miembro de sellado 116, está dimensionado para acoplarse con cada tabique poroso alrededor del borde en cada extremo 106, 108. Una tapa de extremo, como la tapa de extremo 118, está dimensionada para un ajuste seguro alrededor de la superficie externa de la carcasa en cada extremo. En esta realización, las tapas de extremo tienen, cada una, una abertura central, como la abertura 120 en la tapa 118, para permitir el flujo entrante de líquido intersticial desde el entorno de uso externo al dispositivo hacia el depósito 106 y el eflujo de fármaco soluble desde el depósito 106, a través del tabique poroso y al entorno de uso. La figura 4B muestra el dispositivo con los tabiques porosos, los miembros de sellado y las tapas de los extremos en su sitio en el miembro de la carcasa 102. Como se ve, los diámetros exteriores de las tapas de extremo están dimensionados para coincidir con la segunda dimensión de diámetro exterior en la parte de la carcasa entre los extremos opuestos, de modo que la dimensión exterior total del dispositivo cuando esté completamente ensamblado sea uniforme.

Las figuras 5A-5B ilustran otra realización de un dispositivo de administración de fármacos, en vista despiezada (figura 5A) y completamente ensamblado para su uso (figura 5B). El dispositivo 130 comprende un revestimiento anular 132 que tiene una superficie externa 134 que es lisa, no porosa e impermeable a los líquidos. El revestimiento 132 es hueco y su pared define una cavidad interna 136 que, cuando se ensambla para su uso, contiene una formulación de fármaco. Cada extremo del revestimiento anular, los extremos 138, 140, tiene un diámetro exterior más pequeño que una sección media 142 del revestimiento anular. Una frita, como las fritas 144, 146, están dimensionadas para entrar en contacto con un labio, 148, 150, en cada extremo, teniendo las fritas 144, 146 un diámetro aproximadamente igual al diámetro exterior de los extremos 138, 140. Las fritas pueden ser de cerámica, vidrio o metal y son permeables al fármaco soluble en la formulación de fármaco. Una membrana de polímero, como la membrana 152, se apoya en cada frita y está en concordancia dimensional con las fritas. La membrana polimérica puede ser porosa o no porosa, siempre que sea permeable al fármaco y al fluido solubilizados en el entorno de uso. Una junta tórica o un miembro de sellado similar, como el miembro 154, proporciona un acoplamiento de sellado de la frita, la membrana y una tapa de prensa, como las tapas de prensa 156, 158. Juntas, la frita, la membrana de polímero y la junta tórica en cada extremo del dispositivo forma una pila, como la pila 160, que se mantiene en el sitio en cada extremo por las tapas de prensa. Cada tapa de prensa tiene una abertura central, para una comunicación de fluidos entre la cavidad del dispositivo y el entorno de uso.

El depósito interno del dispositivo de administración de fármacos se llena con una formulación de fármaco. La formulación se compone de un fármaco (también denominado agente terapéutico), un agente modificador de la solubilidad y una fase acuosa continua. El agente terapéutico utilizado en el dispositivo puede ser un fármaco de pequeño peso molecular, preferiblemente con una constante de solubilidad de equilibrio entre aproximadamente 1 x 10^{-3} M y 5 x 10^{-3} M a 37 °C en la fase acuosa continua. En una realización preferida, la formulación en el depósito del dispositivo comprende una suspensión acuosa de un fármaco escasamente soluble en agua. El término 'escasamente soluble', como se usa en este documento, se refiere a un fármaco que tiene una solubilidad medida en agua a 37 °C de menos de aproximadamente 3 mg/ml a pH neutro, preferiblemente entre aproximadamente 0.001 y 3 mg/ml, o 0.025 a 3 mg/ml, a pH neutro. Más generalmente, los fármacos escasamente solubles para usar en el dispositivo descrito en este documento tienen una solubilidad en agua a 37 °C de menos de aproximadamente 3 mg/ml a pH neutro y tienen una solubilidad creciente a medida que el pH disminuye, como se discute más adelante. Dado que la difusión es impulsada por el gradiente de concentración establecido a través del tabique poroso en el dispositivo, como se discutió anteriormente, los fármacos con baja solubilidad en agua a pH fisiológico no logran un gradiente de concentración suficiente para proporcionar la liberación de una dosis terapéutica del fármaco.

En otra realización, los fármacos para usar con el dispositivo descrito en este documento tienen una dosis terapéutica de menos de aproximadamente 3 mg/día, preferiblemente de menos de aproximadamente 2.5 mg/día, y aún más preferiblemente de menos de aproximadamente 2 mg/día o 1.5 mg. /día.

Los ejemplos no limitantes de fármacos incluyen agentes neurolépticos, tales como risperidona y olanzapina. Los agentes neurolépticos se prescriben para el tratamiento de trastornos psicóticos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. La dosis deseada, o tasa de liberación, para los agentes neurolépticos es de 0.5 a 3 mg/día, más preferiblemente de 1 a 2 mg/día, durante un período de entre aproximadamente 1 a 3, 1 a 4, 1 a 5 o 1 a 6. meses. Otra clase de agentes terapéuticos ejemplares son los agonistas-antagonistas opioides mixtos de baja solubilidad, como la buprenorfina, que se usa para tratar el dolor crónico, la adicción a los opioides y el alcoholismo. Otros fármacos

escasamente solubles son paliperidona, aripiprazol, asenapina y haloperidol. Estos fármacos, y especialmente la risperidona, la olanzapina y la buprenorfina, tienen una baja solubilidad acuosa a pH fisiológicos, del orden de 1 x 10^{-3} M hasta 5 x 10^{-3} M.

Es posible ajustar el pH de una suspensión de fármaco dentro de un dispositivo de depósito que está separado por un tabique poroso del medio externo a virtualmente cualquier nivel deseado y así regular las solubilidades de equilibrio inicial de fármacos, tal como la risperidona. En el caso de la risperidona, la solubilidad aumenta varias veces a medida que el pH se reduce a 6.0. De hecho, ajustando el pH interno de una suspensión de risperidona, es posible aumentar la solubilidad acuosa de 0.4 mg/ml a pH 7.4 a aproximadamente 100 mg/ml a pH 2.0, como se muestra en la figura 6. Para el dispositivo descrito en este documento, es necesario las tasas de liberación del fármaco serían posibles a pH por debajo de aproximadamente 6.0. En la práctica, sin embargo, después de la implantación, el intercambio de tampones a través del tabique (que es libremente permeable tanto al agua como a las moléculas pequeñas), entre la fase acuosa de la formulación de fármaco contenida en el depósito del dispositivo y el líquido intersticial externo, provocaría que el pH interno de la formulación de fármaco se equilibrase rápidamente a 7.4, independientemente de su pH inicial. En consecuencia, la formulación de fármaco comprende adicionalmente un excipiente insoluble capaz de generar continuamente grupos ácidos durante el funcionamiento del dispositivo, disminuyendo eficazmente el pH de la formulación de fármaco dentro del depósito de dispositivo para mantener un pH que aumenta la solubilidad acuosa del fármaco a un nivel que proporciona una concentración suficiente para impulsar la difusión hacia el exterior requerida para lograr una tasa de liberación terapéutica in vivo durante un período de al menos aproximadamente 1 mes, 2 meses o 3, 4, 5 o 6 meses.

En una realización, el excipiente insoluble, también denominado en el presente documento excipiente modificador de la solubilidad, es un polímero. La referencia a polímero incluye preferiblemente copolímeros. Los "copolímeros" son polímeros formados por más de un precursor de polímero. Los polímeros preferidos para usar en la formulación de fármacos son aquellos que se preparan a partir de precursores que, en una realización preferida, son solubles en un disolvente que es soluble en un antidisolvente y se pueden polimerizar con iniciación por luz. Una clase de tales polímeros incluye aquellos que son degradables, preferiblemente biodegradables. Otra clase de polímeros incluye los ácidos polilácticos. En una realización preferida, los polímeros son degradables o erosionables. Los polímeros degradables o erosionables son aquellos que se degradan al exponerse a algún estímulo, incluido el tiempo y la exposición a medios acuosos. Los polímeros degradables o erosionables incluyen polímeros biodegradables. Los polímeros biodegradables se degradan en un sistema biológico o en las condiciones presentes en un sistema biológico, como un medio acuoso. Los polímeros biodegradables preferidos se degradan dentro del dispositivo aquí descrito después de la introducción de un medio acuoso. Ejemplos de polímeros biodegradables incluyen aquellos que tienen al menos alguna unidad repetida representativa de al menos uno de los siguientes: un ácido alfa-hidroxicarboxílico, un diéster cíclico de un ácido alfa-hidroxicarboxílico, una dioxanona, una lactona, un carbonato cíclico, un oxalato cíclico, un epóxido, un glicol y anhídridos. Los polímeros degradables o erosionables preferidos comprenden al menos algunas unidades repetidas representativas de polimerizar al menos uno de entre ácido láctico, ácido glicólico, lactida, glicolida, óxido de etileno y etilenglicol.

Otra clase de polímeros adecuados son los polímeros biocompatibles. Un tipo de polímeros biocompatibles se degrada a un producto ácido no tóxico. Ejemplos específicos de polímeros biocompatibles que se degradan a productos no tóxicos que no necesitan ser eliminados de los sistemas biológicos incluyen poli(hidroácidos), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D,L-láctico), poli(ácido glicólico) y copolímeros de los mismos. Los polianhídridos tienen un historial de biocompatibilidad y características de degradación superficial (Langer, R. (1993) Acc. Chem. Res. 26: 537-542; Brem, H. y col. (1995) Lancet 345: 1008-1012; Tamada, J. y Langer, R. J. (1992) J. Biomat Sci.-Polym. Ed. 3:315-353).

El poli(ácido láctico-coglicólico) (PLGA) es un copolímero preparado por copolimerización de dos monómeros diferentes, los dímeros cíclicos (1,4-dioxano-2,5-dionas) del ácido glicólico y el ácido láctico. Durante la polimerización, sucesivas unidades monoméricas de ácido glicólico o láctico se unen entre sí mediante enlaces éster, dando así un poliéster alifático lineal como producto. Dependiendo de la proporción de lactida a glicolida usada para la polimerización, se pueden obtener diferentes formas de PLGA. Estas formas se identifican normalmente con respecto a la relación de monómeros utilizada, p. ej. PLGA 75:25 identifica un copolímero cuya composición es 75% de ácido láctico y 25% de ácido glicólico. El PLGA se degrada por hidrólisis de sus enlaces éster en presencia de agua. El tiempo requerido para la degradación de PLGA está relacionado con la proporción de monómeros utilizados en la producción, donde cuanto mayor es el contenido de unidades de glicólida, menor es el tiempo requerido para la degradación, que no sea un copolímero con una proporción de monómeros 50:50 de lactida y glicloide, que exhibe degradación en un entorno acuoso en aproximadamente dos meses. Los copolímeros de PLGA que están terminados con ésteres (a diferencia del ácido carboxílico libre) demuestran vidas medias de degradación más largas. El PLGA es un polímero biodegradable porque sufre hidrólisis en el cuerpo para producir los monómeros originales, ácido láctico y ácido glicólico. Estos dos monómeros, en condiciones fisiológicas normales, son subproductos de varias vías metabólicas del cuerpo. Dado que el cuerpo se ocupa de manera eficaz de los dos monómeros, existe una toxicidad sistémica mínima asociada con el uso de PLGA para la administración de fármacos o aplicaciones de biomateriales. La posibilidad de adaptar el tiempo de degradación del polímero alterando la proporción de los monómeros usados durante la síntesis hace que este polímero sea particularmente adecuado para el dispositivo de esta memoria, como se ilustra más adelante (figura 11). Sin embargo, un experto en la materia apreciará que otros polímeros biodegradables son igualmente beneficiosos para su uso como excipientes modificadores de la solubilidad, incluidos policaprolactona, poliglicolida, ácido polilláctico y poli-3-hidroxibutirato.

Ahora se proporciona un enfoque ejemplar para llenar un depósito de dispositivo de administración de fármacos con una formulación de fármacos. El dispositivo, provisto en un extremo de un tabique poroso o membrana polimérica de acero inoxidable o titanio sinterizado, se pesa (incluida la tapa de extremo) para obtener un peso de desgarro y se coloca en un soporte con el extremo del tabique hacia abajo. En cada depósito se llena una cantidad conocida de fármaco, por ejemplo, aproximadamente 100 mg de polvo de risperidona (base libre) (Ren-Pharm Intl, tamaño de partícula 2-100 micrómetros). El polvo se puede llenar mediante cualquier método de llenado de polvo conocido y se puede envasar en el depósito utilizando una varilla roma de acero inoxidable de 3.7 mm. También se podría introducir una mezcla de fármaco/agente modificador de la solubilidad como solución en un disolvente volátil como el etanol. La introducción incremental de la solución en el depósito con la eliminación concomitante del disolvente, por ejemplo, a temperatura elevada, una corriente de nitrógeno o presión reducida, es otro enfoque. Una mezcla sólida o semisólida de fármaco y agente modificador de la solubilidad también puede extruirse en el depósito mediante métodos estándar conocidos en la técnica. Después del llenado con fármaco seco, el extremo abierto del depósito se sella usando una tapa de extremo presionada mecánicamente descrita anteriormente y el depósito se vuelve a pesar y se calcula el peso de llenado de fármaco. Alternativamente, el extremo abierto puede equiparse con una segunda membrana porosa para aumentar (duplicar) el área superficial efectiva disponible para la liberación difusa del fármaco, como se ilustra en las figuras 4-5.

La suspensión acuosa, en una realización, se prepara mezclando un polvo cristalino, amorfo, liofilizado, secado por aspersión o secado de otro modo, gránulos o polvo micronizado del agente (o el agente co-mezclado como una mezcla física, mezcla fundida o de fusión o con varios agentes de carga y excipientes conocidos en la técnica), y excipientes modificadores de la solubilidad con el medio acuoso interno en condiciones diseñadas para lograr el gradiente de concentración deseado. Una pequeña porción del agente seco se disuelve en la solución acuosa de una vez, mientras que la mayor parte permanece en forma de suspensión insoluble. Inicialmente, solo la pequeña proporción de la cantidad total de agente cargada en el depósito interno que se disuelve en la fase acuosa interna está disponible para difundirse fuera de la cámara a través del tabique poroso. A medida que la forma soluble del agente se difunde fuera del depósito a través del tabique hacia el medio externo, se reemplaza por la disolución de la forma insoluble dentro del depósito. El equilibrio entre la salida del agente inicialmente disuelto y el proceso continuo de disolución del agente insoluble mantiene una concentración casi constante de agente soluble dentro del depósito del dispositivo.

En producción a pequeña escala, el extremo de membrana de cada depósito se inserta en un tubo conectado a un extremo de una válvula de 3 vías. La conexión se sella con una junta tórica seleccionada para encajar alrededor de la carcasa del depósito y el racor de compresión con tapón de rosca. Una jeringa llena de solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7.4) se conecta a un segundo orificio de la válvula de tres vías. El tercer orificio se conecta a una fuente de vacío. Inicialmente, la válvula se coloca de modo que el depósito esté conectado a la fuente de vacío y el aire del depósito se evacue durante 10 minutos. A continuación, la válvula se coloca de modo que el depósito vacío, seco y cargado de fármaco se conecte a la jeringa que contiene el tampón. El PBS se introduce en el depósito evacuado a presión reducida creada durante la etapa de vacío, creando instantáneamente una suspensión de fármaco in situ dentro del depósito. Una tapa retirable se fija al extremo de la membrana del depósito hasta que se usa.

Para dispositivos individuales equipados con membranas en cada extremo, el dispositivo se coloca primero en un tubo cilíndrico con un diámetro interior ligeramente mayor que el diámetro exterior del dispositivo y una longitud total ligeramente mayor. El tubo está tapado y sellado en un extremo. El extremo abierto del tubo se conecta luego a la válvula de 3 vías, se vacía y se rellena con tampón como se describió anteriormente. Alternativamente, se pueden colocar múltiples dispositivos en una cámara más grande o sistema de colector y llenar de manera similar con tampón después de la evacuación de la cámara al vacío.

En producción a mayor escala, se colocan depósitos sellados, cargados con fármaco, en viales de liofilización de vidrio de borosilicato con cuello de 13 mm diseñados para contener cada dispositivo. Los viales se ajustan holgadamente con un tapón de liofilización y se colocan en un horno de vacío equipado con estantes móviles mecánicamente. Los viales se calientan a 140 °C durante 30 minutos para esterilizar los sistemas de manera terminal. Después de volver a la temperatura ambiente, se aplica vacío durante 24 horas, momento en el que los viales se sellan al vacío levantando el estante y asentando completamente los tapones. Los tapones se fijan a los viales con engarces de aluminio retirables. Los viales se inspeccionan, etiquetan y almacenan para su uso a temperatura ambiente.

C. Rendimiento del dispositivo de administración de fármacos: liberación in vitro

En una realización, el dispositivo es configurado, operable y/o capaz de administrar un agente terapéutico escasamente soluble a una tasa de liberación constante durante un período de al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses, preferiblemente, en una realización, a una tasa de liberación de orden cero. A continuación, se describe el rendimiento in vitro e in vivo de los dispositivos, preparados como se describió anteriormente, y capaces de tal administración.

Como se describe en el Ejemplo 1, las células de difusión típicas de tipo Franz se equiparon con un tabique poroso que separa una cámara donante de una cámara receptora. Los tabiques se seleccionaron para abarcar una amplia gama de tamaños de poros (es decir, valores de corte de peso molecular o "MWCO", o diámetro de pose nominal). Los tabiques porosos seleccionados para su uso en este estudio tenían valores de corte de peso molecular de 100 000 Daltons y 3000 Dalton. Además, se usó un tabique poroso en forma de filtro de membrana de fluoruro de

polivinilinido de 0.45 µm (Durapore®). Se preparó una formulación de fármaco en forma de suspensión acuosa que comprendía risperidona, como modelo para un agente terapéutico soluble ahorrador, un excipiente modificador de la solubilidad PLGA (copolímero de ácido glicólico de poliláctica), un copolímero biodegradable y biocompatible, y se colocó la cámara de donantes. Se midió la liberación de risperidona de la formulación a la cámara receptora en función del tiempo, y los resultados se muestran en las figuras 7A-7B.

Las figuras 7A-7B son gráficos que muestran la liberación acumulada de risperidona *in vitro,* en mg (figura 7A), y la tasa de liberación de risperidona, en mg/día (figura 7B), en función del tiempo, en días. Se obtuvo una tasa de liberación sostenida, sustancialmente de orden cero, como se ve mejor en la figura 7B. La risperidona se liberó de los dispositivos con los tabiques porosos de corte de peso molecular de 100 000 Dalton (triángulos), corte de peso molecular de 3000 Dalton (cuadrados) y el filtro de membrana de polivinildenofluoruro de 0.45 µm (círculos) a tasas de 200 µg/día. Se consiguieron 100 µg/día y 70 µg/día, respectivamente, tras una breve fase de equilibrio de 3-4 días.

La solubilidad acuosa de muchos fármacos escasamente solubles, como la risperidona, aumenta a medida que el pH desciende por debajo de la característica de los fluidos fisiológicos (es decir, pH de 7.4). La risperidona es escasamente soluble en agua a un pH de 7.4 (-0.42 mg/ml). Suponiendo una concentración de risperidona de 0.42 mg/ml, un área de poros (*A*) de un tabique de 3.5 mm es de 0.09 cm^2, que dos de tales tabiques se utilizan en cada extremo de un dispositivo de administración de fármacos como se describe en este documento para proporcionar un área de difusión total de 2 x A, que una constante de difusión de glucosa es 7.0 x 10^{-6}, y que el grosor del tabique es de 0.12 cm, se puede utilizar la ley de Fick para determinar la tasa de eflujo, J, de la siguiente manera:

$$J = A(D \cdot \frac{C}{T} \quad (5)$$

$$J = 0.01\ cm^2(7\ x\ 10^{-6} cm^2 s^{-1}\ x\ \frac{0.42\ mg \cdot ml^{-1}}{0.12\ cm}) \quad (6)$$

J - 0.012 mg día-1 (7)

Esta tasa de eflujo está muy por debajo de la dosis de risperidona necesaria para proporcionar efectos terapéuticos en humanos. Se necesitaría una tasa *in vitro* de aproximadamente 1-2 mg/día para lograr un efecto terapéutico. Para ajustar la solubilidad de la risperidona a una concentración dentro del dispositivo que proporcione una tasa de eflujo de aproximadamente 1-2 mg/día, sería necesario aumentar la concentración interna de risperidona soluble a 1-2 mg/ml. Por lo tanto, se necesita mejora de la solubilidad del fármaco escasamente soluble para lograr una tasa de liberación del dispositivo que proporcione una dosis terapéutica. Un enfoque consiste en reducir el pH de la suspensión acuosa en el dispositivo. Por ejemplo, a pH 6.8, la concentración de equilibrio de risperidona es de aproximadamente 1.5 mg/ml (véase la figura 6). A esta concentración en el ejemplo anterior, la tasa de salida estaría en el intervalo terapéutico. Pero, dado que el depósito del dispositivo que contiene la suspensión acuosa del fármaco se comunica con el medio externo en el entorno de uso que está lleno de líquido intersticial, cuyo pH está regulado por tampones (principalmente bicarbonato-pCO_2) sea de 7.4, es inevitable que el pH interno del dispositivo se equilibre a pH 7.4 rápidamente después de la implantación, independientemente del pH inicial de la fase acuosa interna. El presente dispositivo se basa en un descubrimiento que elude este dilema. La inclusión de excipientes modificadores de la solubilidad capaces de generar grupos ácidos durante un período prolongado de tiempo mantiene un pH de la suspensión acuosa en el dispositivo que proporciona una solubilidad del fármaco suficiente para lograr una tasa terapéutica de liberación del dispositivo durante un período de tiempo prolongado. En una realización, los excipientes modificadores de la solubilidad son un copolímero biocompatible y biodegradable de ácidos poliláctico y poliglicólico (PLGA). El PLGA reduce eficazmente el pH interno de la suspensión acuosa, ya que el polímero erosiona y libera grupos ácidos, ácidos lácticos y glicólicos libres, respectivamente. La liberación continua de grupos ácidos aumenta la solubilidad del fármaco en la suspensión acuosa y proporciona mayores tasas de liberación a pesar de que el pH del tampón externo se mantiene a pH 7.4.

Este efecto se ilustra en el estudio descrito en el Ejemplo 3, en donde se midió la liberación del fármaco escasamente soluble risperiodona, como modelo de todos los fármacos escasamente solubles, a partir de suspensiones acuosas que comprenden diversas cantidades de PLGA en función del tiempo. Como se ve en la figura 8, la adición de 5 mg (diamantes), 10 mg (cuadrados) o 15 mg (triángulos) de 85:15 PLGA a la suspensión acuosa de risperidona contenida en el depósito de los dispositivos proporcionó un aumento dependiente de la dosis en tasa de liberación de fármacos. Las formulaciones de fármacos con 15 mg de PLGA (triángulos) produjeron una tasa de liberación que se acercó a aproximadamente 0.6 a 1.0 mg/día. Los dispositivos de administración de fármacos con cantidades crecientes de excipiente modificador de la solubilidad PLGA de 5 mg, 10 mg a 15 mg, dieron un aumento lineal en la tasa de liberación, de 0.25 mg/día a 0.43 mg/día a 0.64 mg/día, como se ve en la figura 9. Duplicar la cantidad de excipiente modificador de la solubilidad PLGA duplicó la tasa de liberación.

Se realizaron más estudios para evaluar el tipo y las combinaciones de excipientes modificadores de la solubilidad. Como se discutió anteriormente, PLGA se prepara por copolimerización de dos monómeros diferentes, ácido glicólico y ácido láctico. La proporción de lactida a glicolida utilizada en la síntesis produce diferentes formas de PLGA. Se llevó a cabo un estudio para evaluar la tasa de liberación de un fármaco escasamente soluble desde dispositivos como se describe en este documento utilizando varios tipos de PLGA. Como se describe en el Ejemplo 3, se prepararon suspensiones acuosas de risperidona con cinco copolímeros de PLGA diferentes. Los tres copolímeros fueron 50:50

poli (dl-lactida-co-glicolida-1A), 50:50 poli(dl-lactida-co-glicolida-2A) y 85:15 poli(dl-lactida-co-glicolida). Los resultados se muestran en la figura 11.

La figura 11 muestra la tasa de liberación de risperidona, en mg/día, en función del tiempo, en días, para dispositivos llenos con las diversas formulaciones de fármacos. La serie de curvas ilustra la influencia del agente modificador de la solubilidad PLGA con diferentes proporciones de ácido láctico:ácido glicólico sobre la liberación in vitro de risperidona. Las dos primeras curvas de la figura 11 muestran la liberación de risperidona de una suspensión acuosa que comprende un PLGA 50:50 (DL1A y DL2A). La tercera curva muestra la liberación de risperidona de una suspensión acuosa que comprende 85:15 PLGA. Las curvas cuarta y quinta ilustran la liberación proyectada de risperidona a partir de una suspensión acuosa que comprende PLGA con proporciones de 90:10 y 95:5, respectivamente. Los datos y las proyecciones presentados en la figura 11 ilustran que la tasa de erosión de PLGA en medios acuosos disminuye al aumentar el contenido de ácido láctico. Se pueden seleccionar mezclas acuosas de PLGA con contenido de ácido láctico en aumento (a partir de 50:50) para generar un número constante de equivalentes de ácido libre (ácido glicólico ácido láctico) durante un período de tiempo seleccionado, por ejemplo, durante un período de 2, 3, 4, 5, 6 meses o más. Los equivalentes de ácido láctico libre y ácido glicólico generados por la erosión diferencial de los diversos copolímeros de la familia de copolímeros PLGA aumentan la solubilidad de la risperidona y, por lo tanto, aumentan su tasa de difusión a través del tabique poroso del dispositivo de administración del fármaco. Seleccionando mezclas de PLGA con diferentes, y en una realización, tasas de erosión superpuestas, la liberación aumentada mediada por ácido libre de un fármaco escasamente soluble se mantiene durante un período sostenido. En la práctica, los dispositivos de administración de fármacos pueden llenarse con mezclas físicas de polvo seco de risperidona y uno o más PLGA, seleccionados para proporcionar una liberación sostenida del fármaco escasamente soluble. Después de la hidratación y la implantación, los PLGA comienzan a erosionarse a una tasa que depende de su proporción de ácido láctico:glicólico, generando continuamente equivalentes de ácido libre que, a su vez, elevan la solubilidad del fármaco escasamente soluble dentro del depósito y así mantienen su tasa de liberación constante desde el dispositivo. Se pueden alcanzar tasas de liberación en el intervalo terapéutico de 1 a 2 mg/día durante períodos que van de 1 a 6 meses.

En consecuencia, en una realización, se contemplan dispositivos que comprenden una formulación de fármaco con un agente modificador de la solubilidad, en donde el agente modificador de la solubilidad es uno o más copolímeros de poli(dl-lactida-co-glicolida), seleccionados para tener un contenido de glicolida de menos del 15%, preferiblemente menos del 10%, más preferiblemente menos del 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1%, para lograr una liberación continua y sostenida de grupos ácidos en la formulación de fármaco, logrando así una liberación sostenida de orden cero de un fármaco escasamente soluble. En una realización, la formulación de fármaco es una suspensión acuosa que comprende el fármaco escasamente soluble. Es decir, el depósito del dispositivo antes de su uso comprende una suspensión acuosa del fármaco y uno o más excipientes modificadores de la solubilidad. En otra realización, la formulación de fármaco es una mezcla seca o secada del fármaco escasamente soluble y uno o más excipientes modificadores de la solubilidad. En esta última realización, la formulación de fármaco seco se hidrata después de la implantación del dispositivo mediante la entrada de líquido intersticial a través del tabique poroso.

En otro estudio, descrito en el Ejemplo 4, se prepararon dispositivos a partir de tubos cilíndricos de titanio. El depósito de cada dispositivo se llenó con base libre de risperidona en forma de polvo seco, y en un grupo de dispositivos, se incluyó una mezcla de PLGA 50:50 y PLGA 85:15. Los dispositivos estaban equipados con un tabique poroso en cada extremo, como se ilustra en las figuras 4A-4B y 5A-5B. Se midió la liberación de risperidona de los dispositivos a un tampón receptor y los resultados se muestran en la figura 11. Como se ve, sin el PLGA agregado, los dispositivos liberaron risperidona a una tasa de menos de 0.05 mg/día, muy por debajo del nivel de dosis terapéutica de> 1 mg/día. Por el contrario, los dispositivos con PLGA añadido liberaron risperidona en un promedio de 1-1.2 mg/día, muy dentro del intervalo terapéutico objetivo.

En otro estudio más, los dispositivos se prepararon como se describe en el presente documento y se probaron in vitro e in vivo. Como se describe en el Ejemplo 5, los dispositivos que tienen una carcasa de titanio cilíndrica con un depósito interno se llenaron con risperidona en polvo seca. Un grupo de dispositivos incluía además una mezcla de PLGA 50:50 y PLGA 85:15 mezclada con risperidona. Se probó un subconjunto de cada grupo de dispositivos en cuanto a la liberación in vitro de risperidona y el otro subconjunto se implantó por vía subcutánea en ratas. La liberación de risperidona se determinó tomando alícuotas de tampón o sangre, según corresponda. Los resultados se muestran en las figuras 12A-12B.

La figura 12A muestra tasas de liberación in vitro para los dispositivos que contienen solo risperidona (triángulos) en comparación con dispositivos que contienen risperidona más PLGA (una mezcla de PLGA 50:50 y PLGA 85:15, cuadrados). Los dispositivos sin PLGA muestran una liberación limitada; los dispositivos con PLGA mantienen una tasa de liberación superior a 0.4 mg/día durante 30 días, mientras que aquellos sin PLGA liberan menos de 0.05 mg/día durante el mismo período.

La figura 12B presenta datos *in vivo* comparables. Para el grupo que contiene solo risperidona (triángulos), los niveles plasmáticos de risperidona (más 9-hidroxirisperidona) son apenas detectables durante la primera semana y luego caen por debajo de los límites de cuantificación del ensayo (0.1 ng/ml). En los dispositivos que incluyen un agente modificador de la solubilidad (cuadrados), los niveles plasmáticos de risperidona (más 9-hidroxirisperidona) se acumulan rápidamente y se mantienen por encima de 4 ng/ml durante todo el período de un mes.

Una excelente correlación in vitro/in vivo es evidente al comparar los datos presentados en las figuras 12A-12B. Es evidente a partir de estos datos que es posible optimizar el rendimiento in vivo de los dispositivos utilizando datos in vitro. Es posible aumentar o prolongar la producción (o ambos) mediante la selección de la masa y las tasas de erosión apropiadas del agente o agentes modificadores de la solubilidad.

Aunque los ejemplos específicos dados en este documento son con respecto al fármaco modelo risperidona, se apreciará que se puede utilizar cualquier fármaco escasamente soluble en el dispositivo descrito en este documento. El Ejemplo 6 ilustra dispositivos diseñados para la administración de asenapina, un fármaco con una solubilidad en agua de 3 mg/ml a pH 7-7.4. La siguiente tabla presenta la solubilidad y los parámetros farmacocinéticos de fármacos ejemplares contemplados para su uso en los dispositivos descritos en este documento.

Parámetro	Olanzapina	Paliperidona	Aripiprazol	Asenapina	Risperidona	Haloperidol
CL (l/h) (iv)	21		2.37	52	2.84	42; 22
CL (L/día)	504		57	1248	68	960
Concentración plasmática en estado estacionario objetivo (ng/ml)	30		100	2.1	20	2
Tasa de producción	15		5.7	2.62	1.36	1.92
Vida media (h)	45	24	3	24	3	29
Biodisponibilidad						
• oral	60%	28%	87%	2%	65	65%
• sublingual				30%		
Solubilidad en agua (mg/mL)						
• pH neutro		0.54		3.0	0.48	0.025
• pH ácido		100 x neutral		13		4.2

III. Métodos de tratamiento

En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar enfermedades o trastornos utilizando el dispositivo descrito anteriormente en el presente documento. En realizaciones particulares, el dispositivo implantable administra un agente terapéutico durante 1 a 3 meses, más preferiblemente durante 1 a 4 meses, aún más preferiblemente durante 1 a 5 meses, 1 a 6 meses, 2 a 4 meses, 2 a 6 meses, o durante 2-12 meses. Para las enfermedades crónicas, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o el alcoholismo, los pacientes pueden ser tratados durante muchos meses, tal vez años. En tales situaciones de enfermedad, cuando un dispositivo se gasta después de varios meses de funcionamiento, se retira y se reemplaza por un dispositivo nuevo completamente cargado para brindar una terapia ininterrumpida. El dispositivo se puede implantar en el mismo lugar o en un lugar diferente.

IV. Ejemplos

Los siguientes ejemplos son de naturaleza ilustrativa y de ninguna manera pretenden ser limitantes.

Ejemplo 1

Liberación in vitro de risperidona

Células de difusión típicas de tipo Franz se equiparon con tabiques porosos que separan una cámara donante de una cámara receptora. Los tabiques porosos eran membranas con tamaños de poro de corte de peso molecular de 3000 Daltons, corte de peso molecular de 100 000 Daltons y un filtro de membrana de fluoruro de polivinildeno de 0.45 micrones (Durapore®). Se preparó una suspensión acuosa que comprendía risperidona (10 mg/ml de PBS, pH 7.4) y ácido poli (láctico-co-glicólico) y se colocó en la cámara donante de cada célula. Las células se mantuvieron a temperatura ambiente. La concentración de risperidona en el tampón en la cámara receptora se midió mediante espectroscopia UV a 270 nm usando un coeficiente de extinción para risperidona de 20.5. El tampón se diluyó a 20-50 microgramos/ml antes de la medición para asegurar que la concentración estuviera dentro del intervalo lineal de la medición UV. El tampón se reemplazó cada día. Los resultados se muestran en las figuras 7A-7B.

Ejemplo 2

Liberación in vitro de risperidona

Células de difusión de Franz se prepararon como se indicó anteriormente. Se prepararon suspensiones acuosas que comprendían risperidona (10 mg) y 5 mg, 10 mg o 15 mg de poli (ácido láctico-co-glicólico) 85:15 y se colocaron en la cámara donante de cada célula. Las células se mantuvieron a temperatura ambiente. La concentración de risperidona en el tampón en la cámara receptora se midió mediante espectroscopia UV a 270 nm usando un coeficiente de extinción para risperidona de 20.5. El tampón se diluyó a 20-50 microgramos/ml antes de la medición para asegurar que la concentración estuviera dentro del intervalo lineal de la medición UV. El tampón se reemplazó cada día. Los resultados se muestran en la figura 8.

Ejemplo 3

Liberación in vitro de risperidona

Se ensamblaron dos grupos de dispositivos de administración de fármacos como sigue. Se prepararon tubos cilíndricos de titanio, de 4 mm de diámetro y 35 mm de longitud. Se introdujo base libre de risperidona en forma de un polvo seco (100 mg, Ren-Pharm Intl, tamaño de partícula 2-100 micrómetros) en el primer grupo de dispositivos (Grupo A, n = 9). En un segundo grupo de dispositivos (Grupo B, n = 5), se mezcló la misma cantidad de risperidona con 5 mg de PLGA 50:50 y con 15 mg de PLGA 85:15 (Lakeshore Biomaterials, Birmingham, AL). Los depósitos de los dispositivos se llenaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 7.4 a presión reducida. Cada uno de los dispositivos del Grupo B se equipó con dos membranas de celulosa regenerada (corte de peso molecular de 5000 Daltons) en cada extremo del tubo cilíndrico intercalando la membrana entre una junta tórica y una frita de titanio (poros de 5 micrones), como se ilustra en figuras 5A-5B. Los dispositivos del Grupo A eran idénticos, excepto que se omitió la membrana de celulosa, como se ilustra en las figuras 4A-4B. Luego, los dispositivos se colocaron individualmente en tubos que contenían aproximadamente 1 ml de PBS. Los tubos se colocaron en una rejilla giratoria (1 revolución por hora) a 37 °C.

La concentración de risperidona en el tampón receptor se midió mediante espectroscopia UV a 270 nm usando un coeficiente de extinción para risperidona de 20.5. El tampón se diluyó a 20-50 microgramos/ml antes de la medición para asegurar que la concentración estuviera dentro del intervalo lineal de la medición UV. El tampón se reemplazó cada día. Las tasas de liberación de los dispositivos del Grupo B (círculos cerrados, con dos PLGA diferentes) y del Grupo A (círculos abiertos, sin PLGA) se muestran en la figura 10. Los dispositivos sin excipientes modificadores de la solubilidad se liberan a una tasa inferior a 0.05 mg/día, muy por debajo del nivel de dosis terapéutica de> 1 mg/día. Por el contrario, los dispositivos con un excipiente modificador de la solubilidad, una mezcla de dos PLGA diferentes, se liberaron con un promedio de 1-1.2 mg/día, muy dentro del intervalo terapéutico objetivo para la risperidona.

Ejemplo 4

Dispositivos con mezcla de PLGA con tasas de erosión acuosa diferenciales

Se investigó la influencia de la relación ácido láctico:ácido glicólico de los PLGA en la tasa de liberación in vitro de risperidona. Se prepararon mezclas físicas de 100 mg de risperidona y 5-15 mg de PLGA con relaciones de ácido láctico:ácido glicólico de 50:50 y 85:15 y se suspendieron en solución salina tamponada con fosfato. La liberación de risperidona se midió como se describe en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la figura 11. Las dos primeras curvas en la figura 11 muestran la liberación de risperidona mezclada con dos muestras diferentes de PLGA 50:50 (DL1A y DL2A suministradas por Lakeshore Biomaterials, Birmingham, AL). La tercera curva muestra la liberación de risperidona cuando se mezcla con 15 mg de PLGA 85:15 (también obtenido de Lakeshore Biomaterials, Birmingham, AL). Las curvas cuarta y quinta ilustran la liberación proyectada de risperidona cuando se mezcla con PLGA con proporciones de 90:10 y 95:5, respectivamente.

Ejemplo 5

Administración in vitro e in vivo

Se prepararon dos grupos de dispositivos (n = 6). El cuerpo principal de cada dispositivo consistía en un tubo cilíndrico de titanio, definiendo un depósito interno. Los tubos tenían 35 mm de longitud, con un diámetro exterior (OD) de 4.3 mm y un diámetro interior (ID) de aproximadamente 3 mm (Peridot Manufacturing, Pleasanton, CA). Ambos extremos de cada tubo se estrecharon (tornearon) para aceptar un tapón de presión que servía para retener un tabique poroso, como se ilustra en las figuras 4-5. El primer grupo de dispositivos se equipó en un extremo una frita sinterizada de titanio que tenía un diámetro de 3.5 mm, una profundidad de 0.5 mm y un tamaño de retención de partículas nominal de 5 micrones (Applied Porous Materials, Farmington, CT). La frita se aseguró en cada tubo colocando el tubo horizontalmente en un soporte y luego colocando sobre el extremo abierto, en secuencia, la frita, una junta tórica y la tapa de presión. La pila de frita/junta tórica se selló en el sitio en los cantos del depósito presionando hacia abajo sobre la copa de prensa de membrana (Peridot Manufacturing, Pleasanton, CA) usando una prensa mecánica (Schmidt Press No 307).

Los dispositivos se invirtieron y se llenaron con 100 mg de risperidona en polvo seca (Ren-Pharm Intl, tamaño de partícula 2-100 micrómetros). En el depósito se colocó una bola de acero inoxidable de 2.5 mm para proporcionar mezcla. Se selló una segunda frita al extremo abierto restante del depósito usando el mismo procedimiento que se describió anteriormente para el otro extremo.

El segundo grupo de dispositivos se montó cada uno de acuerdo con el mismo procedimiento, pero incluía una membrana polimérica circular de 3.5 mm de diámetro (membranas MWCO 3KD, Millipore # PLBC02510) colocada entre la frita y una junta tórica como se ilustra en las figuras 5A-5B. La membrana de polímero estaba destinada a servir como interfaz biocompatible entre la frita y el tejido subcutáneo después de la implantación. Los dispositivos del segundo grupo se llenaron con una mezcla física compuesta por 100 mg de risperidona, 15 mg de PLGA 50:50 y 50 mg de PLGA 85:15 (Lakeshore Biomaterials, Birmingham, AL), más la bola mezcladora de acero inoxidable de 2.5 mm.

Después de llenar con fármaco y/o PLGA, todos los dispositivos de cada grupo se hidrataron colocando cada uno en una cámara de vacío, evacuando la cámara al vacío y volviendo a llenar con PBS desgasificado.

Ambos grupos de dispositivos se dividieron por igual, cada subgrupo de 3 dispositivos destinados a pruebas *in vitro* o *in vivo*. La tasa de liberación *in vitro* se determinó sumergiendo los dispositivos en 1 ml de PBS en crioviales con tapón de rosca. Los tubos se sellaron y se colocaron en una rejilla giratoria (1 revolución por hora) en una incubadora a 37 °C. Cada día, cada dispositivo se movió a un tubo nuevo que contenía tampón nuevo y se midió la concentración de risperidona en el tampón de liberación mediante espectroscopia UV.

Para los experimentos in vivo, las ratas fueron anestesiadas y los dispositivos se colocaron por vía subcutánea en el dorso, lateral a la línea media, utilizando un trócar. Se obtuvieron muestras de sangre completa mediante punción venosa de la vena de la cola. El plasma se separó inmediatamente de los elementos formados mediante centrifugación. Las muestras de plasma se enviaron a un laboratorio de referencia (Integrated Analytics Solutions, Berkeley, CA) para la detección de concentraciones de risperidona y 9-hidroxirisperidona en el plasma, y se cuantificaron mediante un método LC/MS/MS validado. El límite inferior de cuantificación fue de 0.10 ng/ml. Los resultados se muestran en las figuras 12A-12B.

La figura 12A muestra tasas de liberación *in vitro* para los dispositivos que contienen solo risperidona en comparación con los dispositivos que contienen risperidona más PLGA (una mezcla de PLGA 50:50 y PLGA 85:15 como se describió anteriormente). El grupo sin PLGA muestra una liberación limitada; los dispositivos con PLGA mantienen una tasa de liberación superior a 0.4 mg/día durante 30 días, mientras que aquellos sin PLGA liberan menos de 0.05 mg/día durante el mismo período.

La figura 12B presenta datos *in vivo* comparables. Para el grupo que contiene solo risperidona, los niveles plasmáticos de risperidona (más 9-hidroxirisperidona) son apenas detectables durante la primera semana y luego caen por debajo de los límites de cuantificación del ensayo (0.1 ng/ml). En el grupo con PLGA, por otro lado, los niveles plasmáticos de risperidona (más 9-hidroxirisperidona) se acumulan rápidamente y se mantienen por encima de 4 ng/ml durante todo el período de un mes. Una excelente correlación in vitro/in vivo es evidente al comparar los datos presentados en las figuras 12A y 12B.

Ejemplo 6

Dispositivo para entrega de asenapina

La asenapina ejemplifica un agente que se beneficiará del dispositivo descrito en este documento. Este agente tiene una actividad reconocida en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar, pero adolece de varios factores que le restan valor clínico. Tiene poca biodisponibilidad oral (<2%) debido a un elevado efecto de primer paso; su forma de dosificación actual es una tableta sublingual que debe tomarse dos veces al día, lo que dificulta el cumplimiento en la población de pacientes objetivo. La asenapina se elimina rápidamente de la circulación (aclaramiento plasmático 52 L/h) pero es activa a concentraciones plasmáticas bajas (70% D_2 ocupación del receptor a 2.1 ng/ml). Para el dispositivo de administración de fármacos habilitado aquí, la tasa de producción requerida se puede calcular multiplicando el CL (en ml/día) por la concentración plasmática en estado estable requerida para la eficacia (mg/ml): = 1.25×10^6 ml/día x 2.1×10^{-6} mg/ml = producción de 2.65 mg/día para mantener 2.1 ng/ml.

El fármaco presenta una solubilidad en agua limitada a pH neutro (3 mg/ml a pH 7.0), pero su solubilidad mejora a medida que se reduce el pH (13 mg/ml en HCl 0.1 N).

El dispositivo de administración de fármacos reivindicado en el presente documento consistiría típicamente en un cilindro de titanio de 3.8 mm de DI y 40 mm de longitud equipado en cada extremo con fritas de titanio sinterizadas de 0.2 cm de grosor y un tamaño de poro ≤ 2 µm. El volumen del depósito = $\pi r^2 h$ = 453 µL. La el área de superficie combinada de las dos fritas es de 0.23 $cm.^2$; la porosidad de las fritas es del 30%, por lo que el área de poros efectiva disponible para la difusión es de 0.07 cm^2. Si el depósito se llenó con una suspensión acuosa de 250 mg de solo el fármaco, el flujo (la difusión hacia el exterior) a pH neutro se puede calcular a partir de la ley de Fick: J (mg/s) = D (cm/s) x ΔC (el gradiente de concentración entre el interior y el exterior del depósito expresado en mg/cm^3)/0.2 cm (el grosor de la membrana de difusión, o el grosor de la frita en este caso) x A (área de poro efectiva disponible para la difusión expresada en cm^2). La concentración en el medio externo (líquido intersticial) puede considerarse cero. La

concentración dentro de la fase acuosa del depósito será de 3 mg/ml, la solubilidad inherente del fármaco a pH neutro, entonces ΔC = 3 mg/ml, o 3 mg/cm^3. El coeficiente de difusión del fármaco puede aproximarse al de una molécula pequeña como la glucosa (7 x 10^{-6} cm^2/segundo). Por lo tanto, a pH neutro, el flujo sería de 7 x 10^{-6} cm • s^{-1} x 3 mg • cm$^{3-1}$/0.2 cm x 0.07 cm^2 = 7.35 x 10^{-6} mg • s^{-1}. Convirtiendo *J* a mg/día, el flujo máximo en estas condiciones sería de 0.6 mg/día. Este nivel es cuatro veces menor que la producción necesaria para proporcionar una dosis terapéutica del fármaco, 2.65 mg/día.

El dispositivo actual proporciona un medio para aumentar la tasa de producción de asenapina al cargar una mezcla de polímeros PLGA junto con el fármaco. En este caso, se cargarían 250 mg de fármaco más aproximadamente 200 mg de PLGA en el depósito de 450 µl. El dispositivo se hidrata y se implanta debajo de la piel. A medida que el PLGA se hidroliza con el tiempo, se generan equivalentes de ácido láctico y ácido glicólico a partir del polímero insoluble dentro del depósito, lo que reduce eficazmente el pH interno. Además, los monómeros de lactida y glicolida forman una sal con la base de asenapina y mejoran la solubilidad del fármaco en agua dentro del depósito hasta al menos 13 mg/ml. Recalculando el flujo en estas condiciones, la tasa de producción sería de 2.6 mg/día y, dado que el fármaco total cargado es de 250 mg, esta producción se puede mantener durante 96 días, proporcionando así un nivel terapéutico de fármaco durante un período de 3 meses después de la implantación.

Ejemplo comparativo 1

Dispositivos de la técnica anterior como se describe en los n.^{os} de patente de EE. UU. 3,896,819; 3,948,254; 3,948,262; 3,993,072; y 3,993,073 fueron examinados y comparados con el presente dispositivo. La deficiencia de los dispositivos de la técnica anterior es evidente al examinar los datos in vivo presentados en la figura 12B, en donde se comparan dos dispositivos; uno modelado según las enseñanzas de estos documentos de la técnica anterior y el otro según las enseñanzas actuales. En esta comparación, los dispositivos son depósitos cilíndricos, cuya superficie exterior es una superficie lisa, biocompatible y con acabado satinado, apta para la implantación debajo de la piel. Los extremos del depósito están equipados con tabiques porosos. Los datos de biodisponibilidad para tales dispositivos que contienen solo risperidona (curva inferior, triángulos) y modelados según las enseñanzas de la técnica anterior (es decir, "rodeado por un recinto que al menos está parcialmente formado por una membrana microporosa diseñada para ser permeable al fármaco") no proporcionan una salida suficiente para mantener una dosis terapéutica. Esto se debe a que la solubilidad acuosa de la risperidona es demasiado baja para crear un gradiente de concentración suficiente para impulsar el transporte de masa del fármaco a través de la superficie porosa de los dispositivos con esta configuración. Por el contrario, los dispositivos que contienen un excipiente modificador de la solubilidad preferido como se describe en este documento producen un fármaco activo de nivel terapéutico durante al menos un mes (curva superior, cuadrados).

Las limitaciones del dispositivo de la técnica anterior, en el caso de la risperidona, se ilustran en el siguiente análisis. La solubilidad acuosa de risperidona a pH 7.4 es aproximadamente 0.42 mg/ml. Por lo tanto, cuando el fluido portador es agua y se carga una suspensión acuosa de risperidona en el dispositivo contemplado en el dispositivo de la técnica anterior, y aplicando la ley de Fick, el área de superficie porosa requerida para producir una tasa de salida de aproximadamente 1.78 mg/día (es decir, se puede calcular la dosis necesaria para mantener una respuesta terapéutica de este fármaco).

Las suposiciones para esta ilustración son:

i. La solubilidad de equilibrio de la base libre de risperidona en PBS es de 0.42 mg/ml a pH 7.4.
ii. La concentración externa será efectivamente cero, por lo que el gradiente de concentración se aproxima a la concentración interna (es decir, 0.42 mg/ml).
iii. La tasa de producción (tasa de liberación) deseada para el producto, basada en la tasa de dosis de Risperdal Consta, es de 1.78 mg/día (es decir, basada en la dosis recomendada de Risperdal Consta de 25 mg cada 2 semanas, www.risperdalconsta.com),
iv. La constante de difusión de risperidona es igual a la de glucosa (7 x 10^{-6} cm^2/s, http://www.cl.umn.eciu/~cilong/samrpt.html).
v. El grosor de la porción porosa del revestimiento es de 1.2 x 10^{-1} cm.
vi. La porosidad de la porción porosa del revestimiento es del 50%.

Si el diámetro exterior del revestimiento poroso es de 4.6 mm y el diámetro interior es de 2.2 mm, el área superficial de la exposición interna del segmento poroso necesaria para proporcionar la tasa de liberación deseada se calcula como sigue. Primero, la tasa de liberación se reinicia en términos de mg por segundo:

$$Tasa\ de\ liberación\ (R) = \frac{1.78\ mg}{día} = \frac{1.78\ mg}{8.64\ x\ 10^4\ s} = 2.05\ x\ 10^{-5}\ mg \cdot\ s^{-1} \qquad (8)$$

El flujo se expresa en términos del número de moléculas (o masa) que se difunden a través de un área definida por unidad de tiempo. En este caso, el flujo tiene las unidades mg • seg^{-1} • cm$^{3-1}$, teniendo en cuenta el movimiento de moléculas a través de un área de superficie definida de la membrana (que se llamará "Å"). Es esta área la que deseamos determinar.

La ley de Fick establece (unidades entre paréntesis):

$$J\left(mg \cdot cm^{2^{-1}} \cdot s^{-1}\right) = D(cm^2 \cdot s^{-1}) \cdot \frac{C(mg \cdot cm^{3^{-1}}}{T(cm)} \quad (9)$$

Expresando el flujo en términos de tasa de liberación ("R"), es necesario incluir el área de superficie disponible para la difusión, es decir: R ÷ área de superficie de la membrana (A):

$$C\left(mg \cdot cm^{3^{-1}}\right) = \frac{\frac{R(mg \cdot s^{-1})}{A(cm^2)} \cdot T(cm)}{D(cm^2 \cdot s^{-1})} \quad (10)$$

Donde D es la constante de difusión del agente; y T_M = el grosor de la sección porosa. Insertar los valores de concentración, tasa de liberación y grosor:

$$0.4mg \cdot cm^{3^{-1}} = \frac{\frac{2.05\ x\ 10^{-5} mg \cdot s^{-1}}{A}\ \text{x}\ 1.2\ 10^{-1} cm}{7\ x\ 10^{-6} \cdot cm^2 \cdot s^{-1}} \quad (11)$$

Reordenando y resolviendo para A:

$$A = \frac{2.47\ x\ 10^{-6}\ mg \cdot cm \cdot s^{-1}}{(7x10^{-6} cm^2 \cdot s^{-1}) \cdot (0.42 mg \cdot cm^{3^{-1}})} \quad (12)$$

A = 0.84 cm^2

En la práctica, solo hasta aproximadamente el 50% de esta área está disponible para la difusión, por lo que el área de superficie porosa efectiva (A_{Ef}) necesario es:

$$A_{Ef} = \frac{0.84 cm^2}{0.50} = 1.68\ cm^2 \quad (13)$$

Por tanto, en el caso de la risperidona, debido a su baja solubilidad acuosa, un dispositivo modelado según las enseñanzas del dispositivo de la técnica anterior requeriría al menos 1.7 cm^2 de área de superficie porosa para proporcionar una dosis terapéutica in vivo.

Por las razones detalladas anteriormente, el dispositivo como se describe aquí, que está diseñado para ser implantado por vía subcutánea, es cilíndrico con paredes lisas. El tabique poroso necesario para la difusión de fármaco se coloca en uno o ambos extremos del depósito cilíndrico. Un dispositivo típico tendría un diámetro exterior de ≤ 0.46 cm para que el dispositivo pueda colocarse cómodamente debajo de la piel. Dado el grosor de la pared requerido para la resistencia mecánica, el DI del depósito es de 0.22 cm. Por tanto, el área de superficie porosa máxima disponible para un dispositivo con superficies tubulares lisas y equipadas en ambos extremos con un tabique poroso circular es:

$$A=\pi r^2 = \pi(0.11)^2 = 0.04\ cm^2 \quad (14)$$

y para dos membranas

$$0.04\ cm^2 \text{ x } 2 = 0.08\ cm^2 \quad (15)$$

Un dispositivo de este tamaño y forma, que sea adecuado para la implantación subcutánea, usando un fluido portador acuoso y modelado según las enseñanzas del dispositivo de la técnica anterior, no proporcionaría suficiente producción de fármaco cuando se seleccionen risperidona u otros agentes con una solubilidad acuosa igualmente baja. Como se muestra en los cálculos anteriores, siguiendo las enseñanzas del dispositivo de la técnica anterior, un área de superficie porosa efectiva de al menos 1.7 cm^2 sería necesario para proporcionar una dosis terapéutica de risperidona (Ecuación 13). Sin embargo, en la configuración aquí descrita que es adecuada para la implantación subcutánea, el tabique poroso proporciona solo 0.08 cm^2 de área superficial efectiva, 20 veces por debajo del valor requerido por el dispositivo de la técnica anterior.

Como se describe a continuación, y se presenta gráficamente en la figura 12A-12B, el dispositivo actual supera las limitaciones de ambos dispositivos de la técnica anterior y logra una tasa de salida suficiente de risperidona y otros fármacos con propiedades de solubilidad acuosa igualmente bajas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración de fármacos (50, 100), que comprende:

un miembro de carcasa no erosionable, no poroso (12, 52, 102) que define un depósito (14), teniendo dicho miembro de carcasa (12, 52, 102) extremos opuestos primero y segundo (106, 108);

un tabique poroso (22, 76, 114) colocado en el primer extremo del miembro de carcasa (12, 52, 102);

contenido dentro de dicho depósito (14), una formulación de fármaco comprende un fármaco escasamente soluble en agua a temperatura ambiente y un excipiente modificador de la solubilidad (24), dicho excipiente (24) modificador de la solubilidad capaz de generar grupos ácidos para solubilizar el fármaco cuando la formulación de fármaco se hidrata para formar una fase acuosa continua, lo que proporciona una concentración de fármaco soluble suficiente para proporcionar la liberación de una dosis terapéutica del fármaco soluble del dispositivo (50, 100) durante un período de más de un mes, a medida que el fármaco soluble se difunde fuera del dispositivo (50, 100) a través de dicho tabique (22, 76, 114).

2. El dispositivo (50, 100) según la reivindicación 1, en donde el miembro de carcasa (12, 52, 102) es impermeable al agua, como un metal.

3. El dispositivo (50, 100) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el tabique poroso (22, 76, 114) se selecciona entre una membrana de polímero porosa, una membrana metálica sinterizada y una membrana cerámica.

4. El dispositivo (50, 100) según cualquier reivindicación anterior, en donde el excipiente (24) modificador de la solubilidad es un polímero biocompatible y bioerosionable.

5. El dispositivo (50, 100) según la reivindicación 4, en donde el polímero se selecciona del grupo de polilactidas, poliglicolidas, sus copolímeros y polietilenglicol.

6. El dispositivo (50, 100) según la reivindicación 5, en donde el polímero es un copolímero de unidades monoméricas de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, en donde el contenido de ácido poliláctico está entre aproximadamente 50% y 100%.

7. El dispositivo (50, 100) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho fármaco es un agente neuroléptico, en donde dicho agente neuroléptico es risperidona, 9-hidroxirisperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o en donde dicho agente neuroléptico es olanzapina, paliperidona, asenapina, haloperidol o aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. El dispositivo (50, 100) según la reivindicación 7, en donde la cantidad total de dicho agente neuroléptico cargado en dicho depósito (14) es superior a 100 mg.

9. El dispositivo (50, 100) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el fármaco es buprenorfina.

10. El dispositivo (50, 100) según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el fármaco está presente en formas solubles e insolubles en una cantidad total superior a 100 mg/ml.

11. El dispositivo (50, 100) según la reivindicación 10, en donde la fracción soluble de fármaco es menos del 1% del total.

12. El dispositivo (50, 100) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de un paciente que padece un trastorno psicótico, en donde el fármaco es un agente neuroléptico.

13. El dispositivo (50, 100) para su uso según la reivindicación 12, en donde el agente neuroléptico se administra a una tasa de liberación sustancialmente constante durante entre 1 y 6 meses.

14. El dispositivo (50, 100) para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en donde el dispositivo (50, 100) está configurado para ser implantado subcutáneamente.

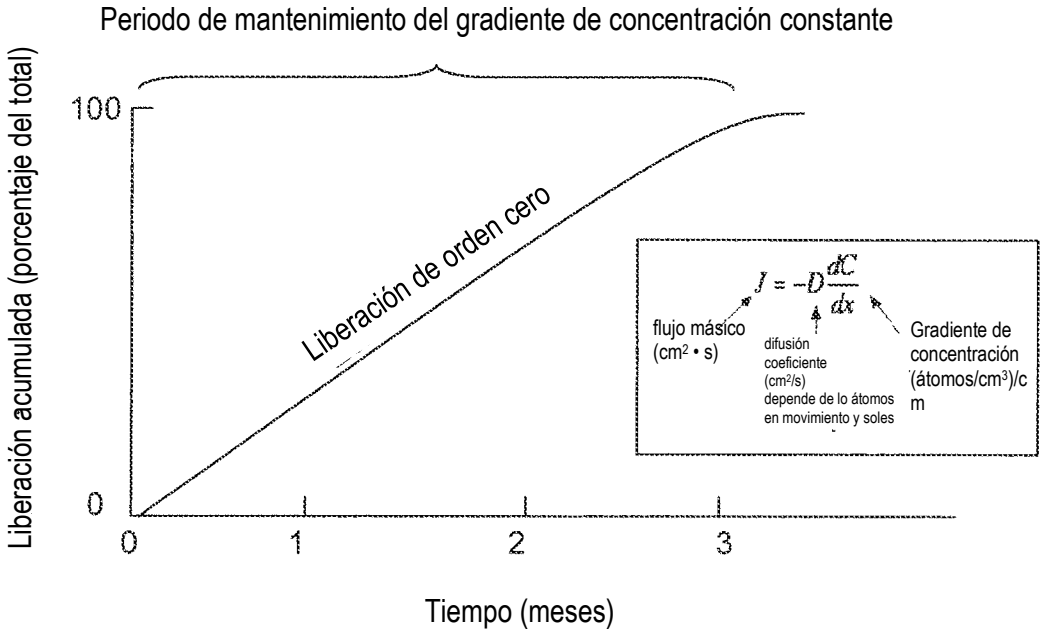

Periodo de mantenimiento del gradiente de concentración constante
Liberación acumulada (porcentaje del total)
100
0
Liberación de orden cero
0
1
2
3
Tiempo (meses)
$J = -D\frac{dC}{dx}$
flujo másico (cm² • s)
difusión coeficiente (cm²/s) depende de lo átomos en movimiento y soles
Gradiente de concentración (átomos/cm³)/cm

FIG. 1

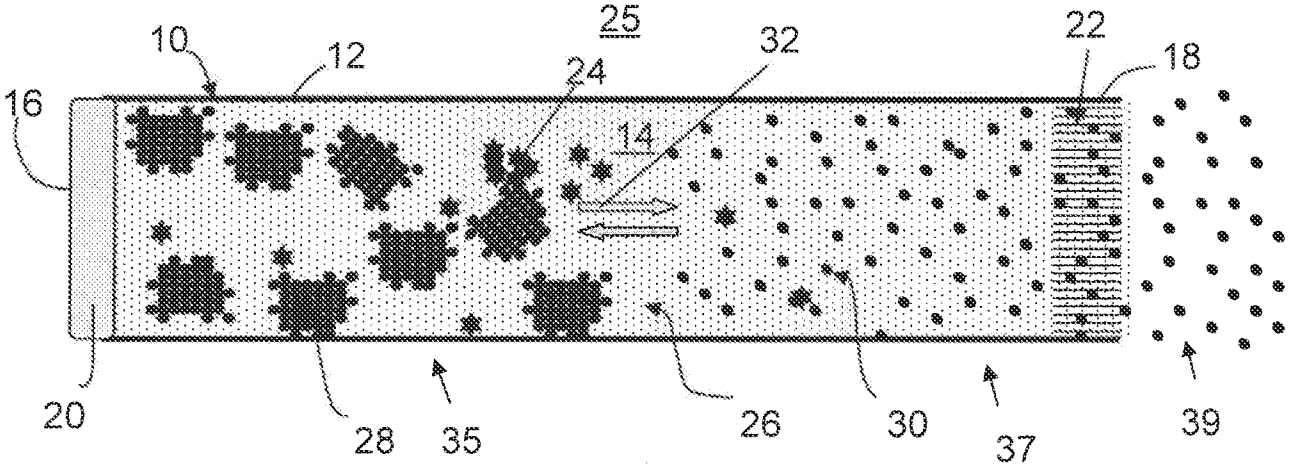

10
12
25
24
32
22
18
16
14
20
28
35
26
30
37
39

FIG. 2

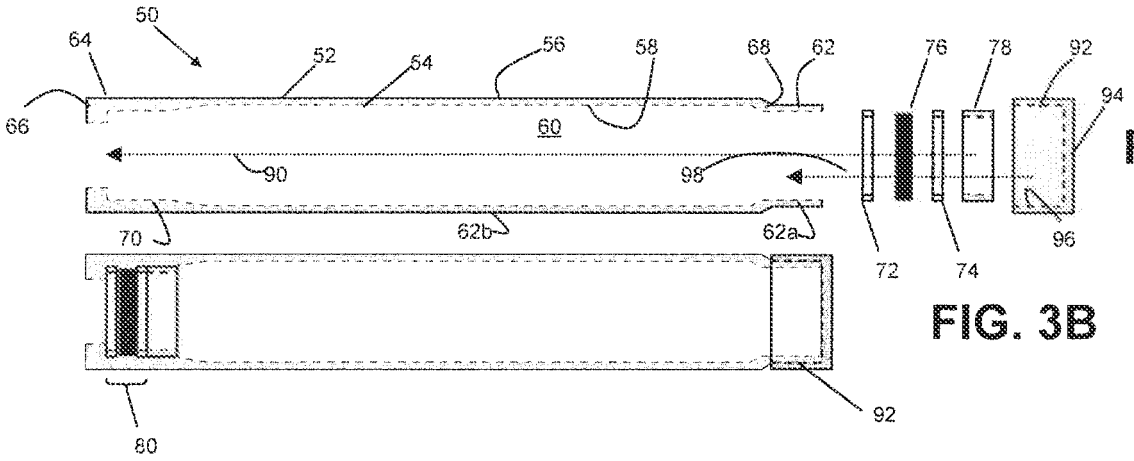


FIG. 3A

FIG. 3B

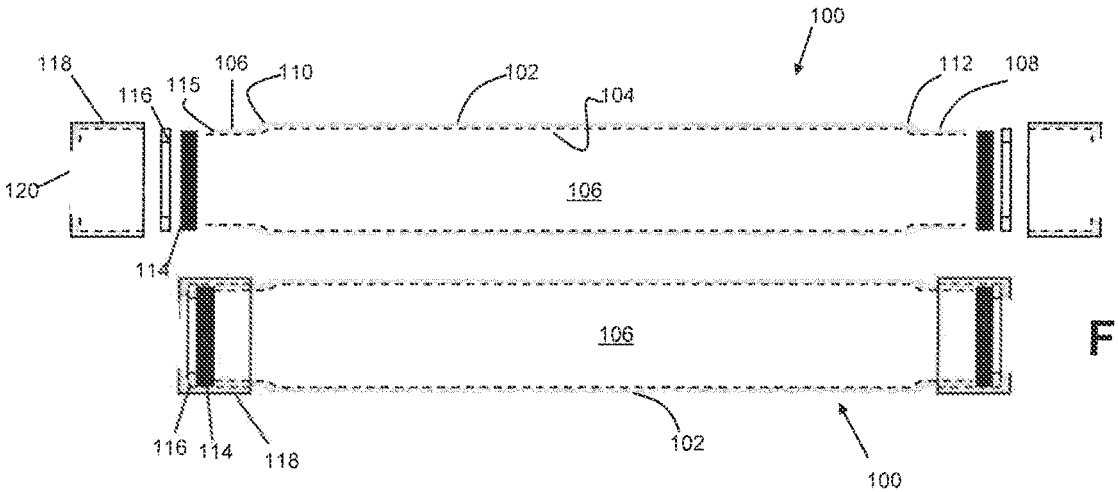


FIG. 4A

FIG. 4B

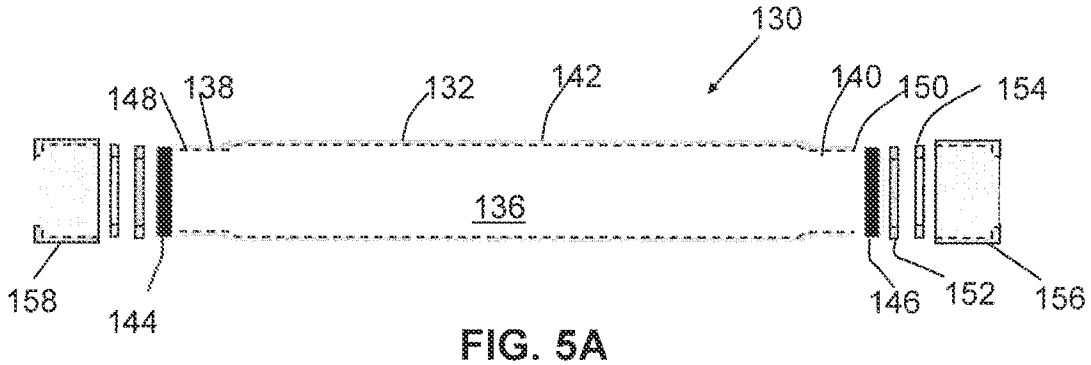


FIG. 5A

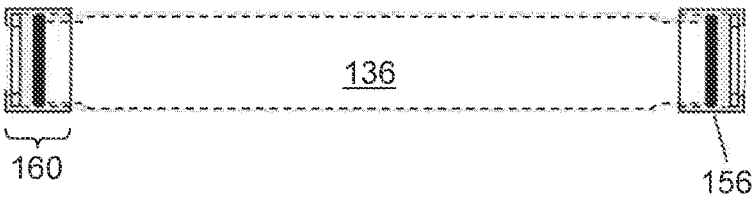


FIG. 5B

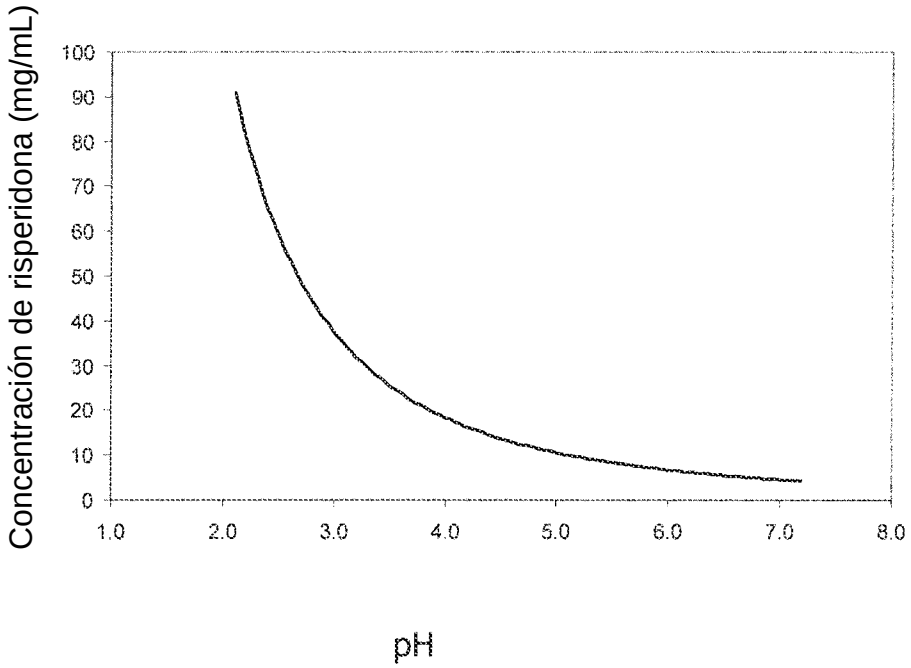


FIG. 6

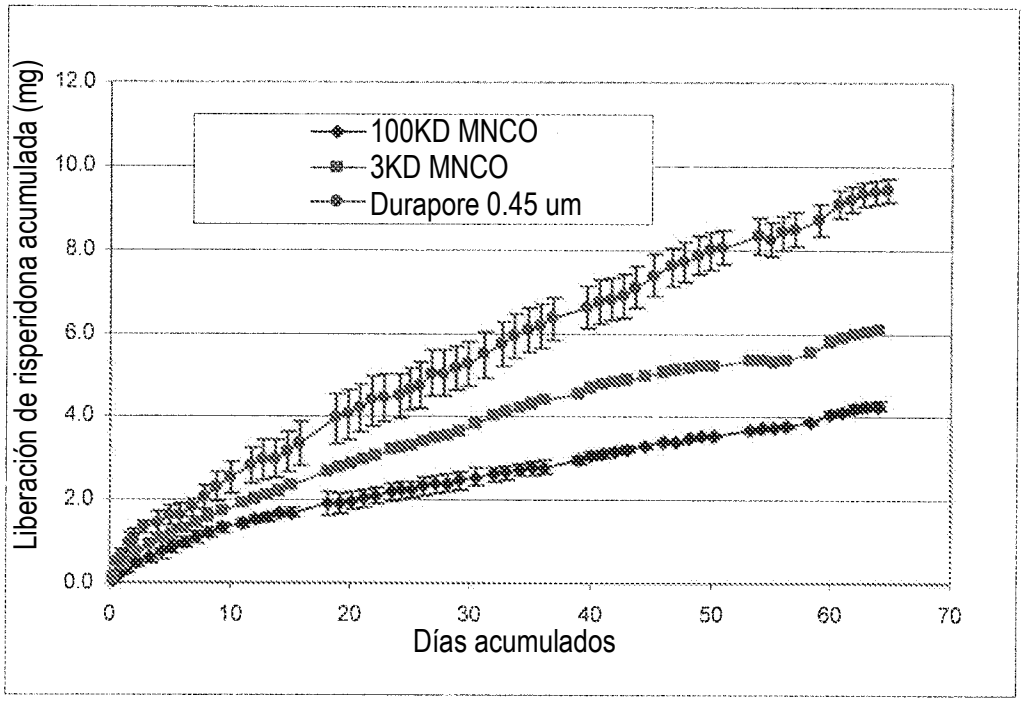

Liberación de risperidona acumulada (mg)
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
0
10
20
30
40
50
60
70
Días acumulados
100KD MNCO
3KD MNCO
Durapore 0.45 um

FIG. 7A

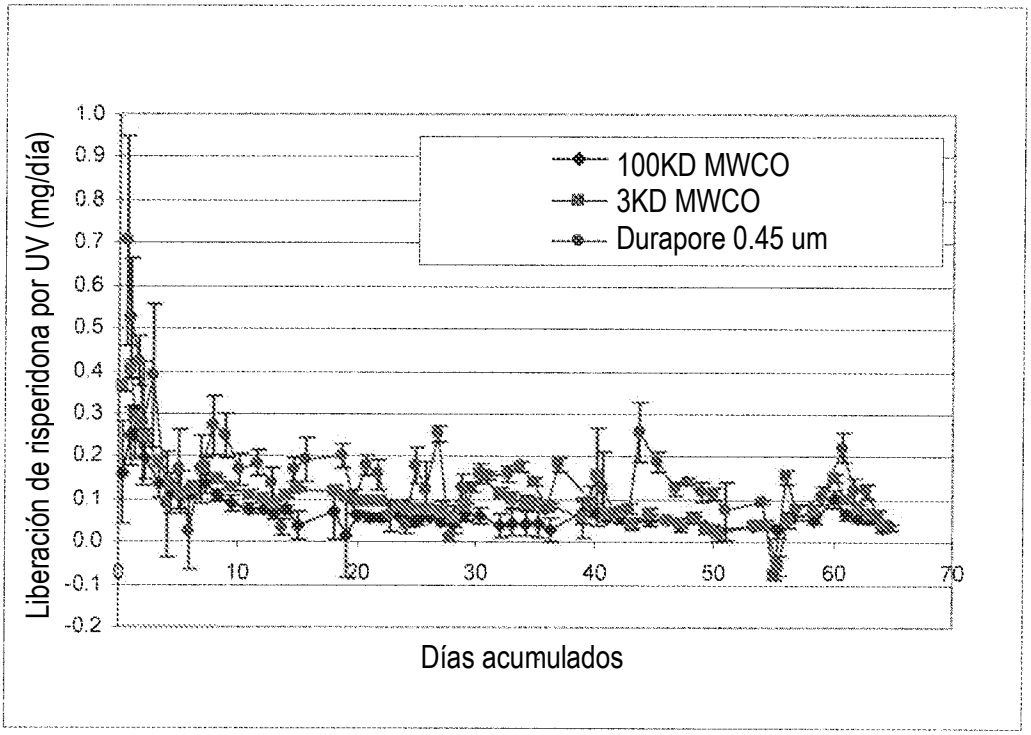

Liberación de risperidona por UV (mg/día)
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
0
10
20
30
40
50
60
70
Días acumulados
100KD MWCO
3KD MWCO
Durapore 0.45 um

FIG. 7B

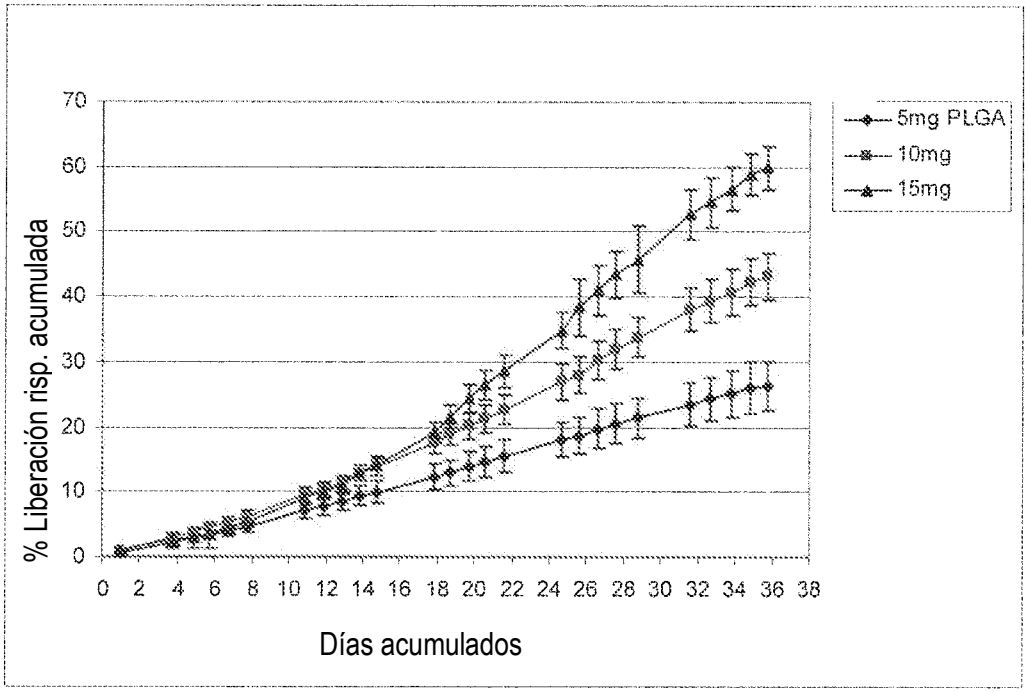

% Liberación risp. acumulada
Días acumulados
5mg PLGA
10mg
15mg
0
10
20
30
40
50
60
70
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38

FIG. 8

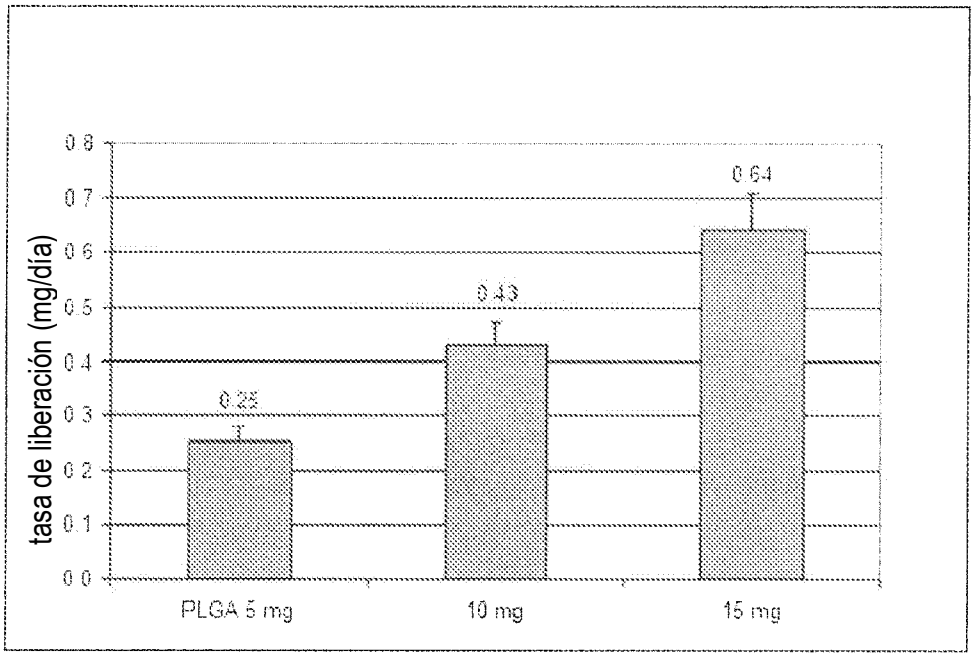

tasa de liberación (mg/día)
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0.64
0.43
0.25
PLGA 5 mg
10 mg
15 mg

FIG. 9

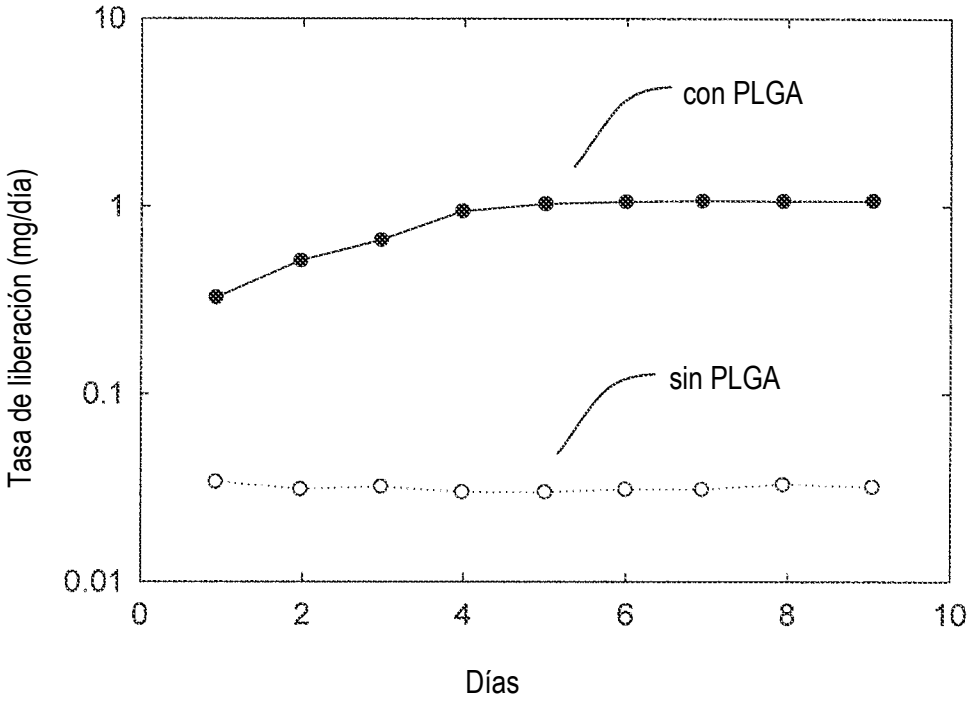

10
1
0.1
0.01
Tasa de liberación (mg/día)
con PLGA
sin PLGA
0
2
4
6
8
10
Días

FIG. 10

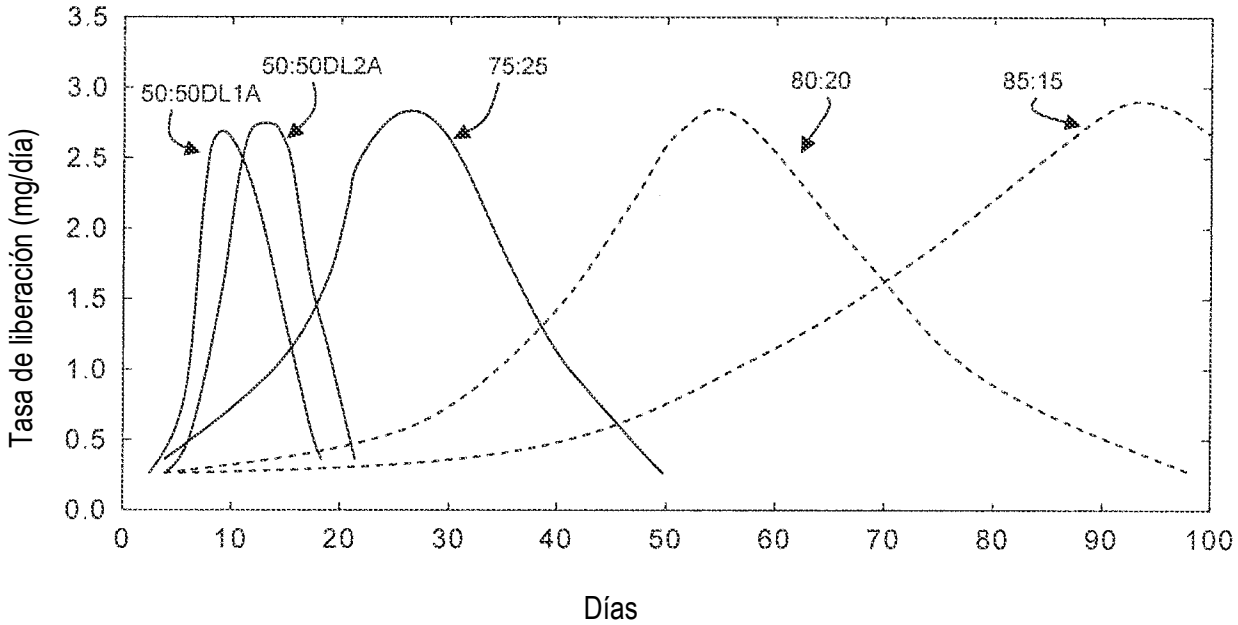

3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Tasa de liberación (mg/día)
50:50DL1A
50:50DL2A
75:25
80:20
85:15
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Días

FIG. 11

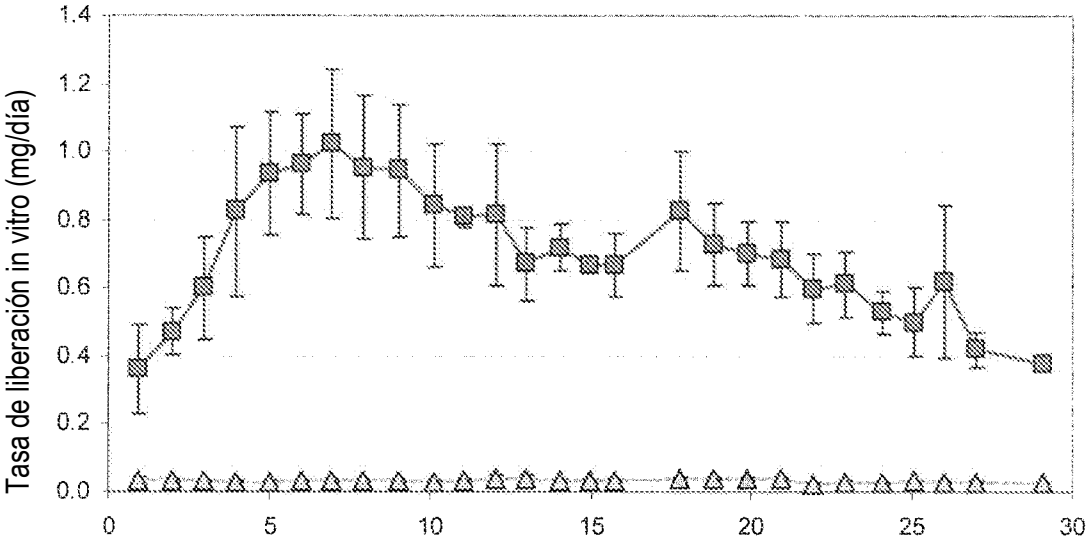


FIG. 12A

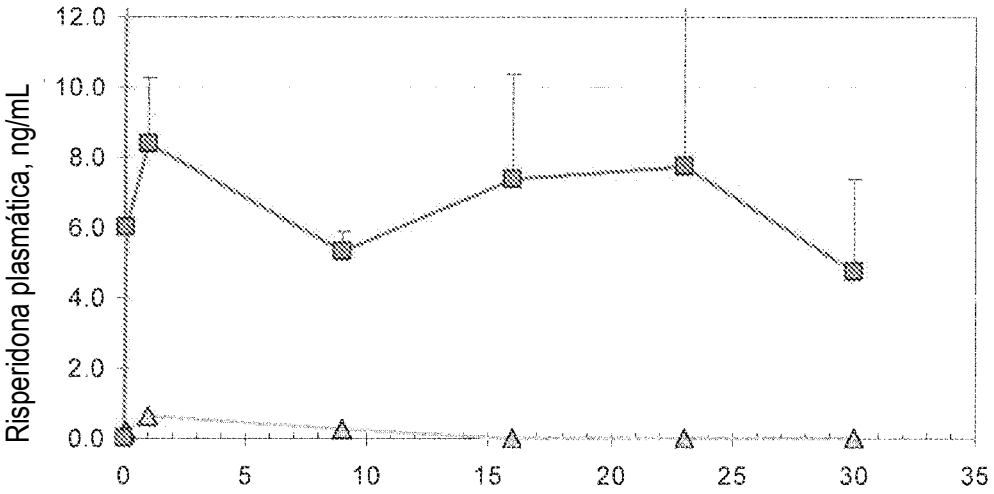


FIG. 12B