



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 288 165**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01920587 .1**

86 Fecha de presentación : **21.03.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1294356**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2003**

54 Título: **Sistemas de administración de liberación sostenida para solutos.**

30 Prioridad: **21.03.2000 US 190878 P**
27.07.2000 US 221070 P
02.03.2001 US 798777

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.01.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.01.2008

73 Titular/es: **Farrington Pharmaceuticals, L.L.C.**
304 Madera Lane
Chapel Hill, North Carolina 27517, US

72 Inventor/es: **Brines, Michael;**
Cerami, Anthony y
Wuerth, Jean-Paul

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 288 165 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistemas de administración de liberación sostenida para solutos.

5 La presente invención se refiere a sistemas de administración que permiten la liberación sostenida de uno o más solutos. En particular, la presente invención se refiere a dispositivos para la administración de sustancias al cuerpo de un animal o dentro de otros entornos requiriendo una administración constante y a procedimientos de administración de estas sustancias de una forma constante y de liberación sostenida.

10 Antecedentes de la invención

La administración de fármacos de manera clásica ha sido en formas de dosis vía oral que liberan el fármaco a medida que se disuelve en el tracto gastrointestinal. Estos sistemas de administración de manera típica proporcionan una rápida liberación de la sustancia activa, lo que conduce a la presencia de concentraciones máximas del fármaco en la sangre seguido por una rápida disminución en la concentración a medida que el fármaco se metaboliza y se limpia. En estas concentraciones máximas, los fármacos pueden ser altamente tóxicos. Además, si la concentración disminuye rápidamente en el cuerpo, entonces el tiempo durante el que existe un nivel efectivo desde el punto de vista terapéutico es breve, y la eficacia terapéutica requiere la administración de múltiples dosis. Además, si la liberación de una sustancia en el cuerpo no se puede controlar, entonces puede que no sea administrada de una manera efectiva al sitio del cuerpo que requiera el tratamiento.

Otros solutos también se benefician de dispositivos que permiten su liberación sostenida. Por ejemplo, la dosificación de piscinas con cloro o en saunas con bromo como agentes antimicrobianos actualmente requiere la adición de estas sustancias al agua sobre una base uniformemente regular. Además, si la concentración no está controlada y comienza a ser demasiado alta al realizarse la adición, entonces el agua puede que no sea segura o agradable para los bañistas hasta que la concentración se establezca en valores más bajos. Otros usos de los sistemas de administración de liberación sostenida incluyen, por ejemplo, la administración de alimento o insecticidas a plantas, la administración de vacunas, antibióticos, agentes antiparasitarios, factor de crecimiento u otros fármacos para la cría de ganado, administración de agentes de desinfección o perfumes para aseos o fosas sépticas, la administración de antibióticos o de otros fármacos a animales de compañía, la administración de tintes, lejías u otras sustancias en el proceso textil, la administración de alguicidas a torres o estanques de agua, la administración de comida a los peces en acuarios o en estanques, y la administración de cualquier sustancia que requiera una administración constante en un proceso de fabricación industrial.

Se han descrito varios dispositivos de administración de liberación sostenida, incluyendo aquellos en los que un soluto está contenido dentro de una carcasa impermeable con una o más aberturas desde la que el soluto sale por medio de difusión. Dichos dispositivos dan a entender que administran el soluto a una velocidad constante (orden cero); sin embargo, muchos se desvían de manera significativa del orden cero o de la administración lineal. Además, dichos dispositivos a menudo están limitados en la cantidad de dosis total que se puede administrar, así como por parámetros fijos que hacen difícil o imposible ajustar las cinéticas de administración. Una característica común de dichos dispositivos de la técnica anterior es que sus cinéticas de liberación se caracterizan por una ráfaga inicial de liberación de soluto antes de un período de velocidad de liberación relativamente constante, y la velocidad de liberación relativamente constante a menudo solamente se aproxima al orden cero de forma aproximada. Por varias razones, dicha ráfaga inicial no es deseable, ya que de manera temporal administra una dosis en exceso de la dosis efectiva, desperdiciando de esta manera soluto, y además, pueden administrar una cantidad de soluto que sea tóxica o que en cualquier otro caso pueda ser dañina para la aplicación particular. Además, la liberación inicial de una gran cantidad de soluto reduce la cantidad total de soluto posteriormente disponible para la liberación prolongada por el dispositivo, acortando de esta forma la duración de la administración relativamente constante, reduciendo su vida efectiva y requiriendo una sustitución más frecuente.

50 El documento EP0259113 describe un dispositivo frustocónico que tiene un orificio en la punta - Hsieh y colaboradores (J. Pharm. Sci. 1983, 72: 17-22) describe un dispositivo semiesférico con un orificio centrado sobre la cara plana. Sin embargo, ninguno de estos dispositivos administra el soluto a una velocidad constante.

55 Los dispositivos y los procedimientos de la presente invención superan las desventajas de los dispositivos y de los procedimientos actuales para la administración de solutos proporcionando la liberación sostenida de solutos adecuada y ajustable en entornos acuosos y no acuosos. Además de mostrar velocidades de liberación ajustables, casi constantes durante períodos de tiempo adecuadamente prolongados, los dispositivos y los procedimientos de la invención proporcionan la modulación o la supresión de la ráfaga inicial anteriormente mencionada. Los dispositivos y los procedimientos de la invención se pueden aplicar a cualquiera de los dispositivos de la técnica anterior dependiendo de una abertura u orificio y en una cubierta impermeable a fluidos y al soluto, para proporcionar una liberación prolongada y de orden casi cero.

65 El tratar o el citar una referencia en este documento no se debe interpretar como una admisión de que dicha referencia es de una técnica anterior a la presente invención.

Sumario de la invención

En una primera realización, la presente invención se refiere a un dispositivo para la liberación continua, lineal y sostenida de uno o de más solutos. El dispositivo comprende al menos un dispensador, comprendiendo cada uno de los dispensadores al menos un elemento de depósito del soluto, el elemento de depósito del soluto definido por medio de una pared impermeable a los fluidos e impermeable al soluto y que tiene al menos un orificio en el la misma al que se hace referencia como un elemento de fuente, estando cada elemento de fuente en coincidencia de fluido con un elemento formador de gradiente, el elemento formador de gradiente teniendo un orificio de liberación. El elemento formador de gradiente se proporciona para evitar la ráfaga inicial no deseada y la liberación de soluto mientras se facilita la liberación controlada, prolongada de orden casi cero.

El elemento de depósito de soluto puede tener una forma, pero que no está limitado a estas formas, de semiesfera, esfera, pirámide, cilindro, tetraedro, paralelepípedo o poliedro. Un elemento de depósito de soluto en forma de semiesfera o en forma de pirámide es el que se prefiere. El más preferido es el elemento de depósito de soluto en forma de semiesfera. De manera preferible, la relación del radio de una semiesfera o la parte de la misma que representa la superficie de difusión máxima interna del elemento de depósito de soluto, respecto al radio del elemento de superficie, es aproximadamente igual o mayor que dos, y de manera más preferible, la relación es aproximadamente mayor o igual a cinco. La manera más preferible es que la relación sea aproximadamente igual o mayor de diez.

El elemento de fuente es una abertura o pasillo entre el elemento de depósito de soluto y el elemento formador de gradiente. De manera preferible tiene una sección transversal circular pero no es limitadora, y puede tener cualquier forma.

El elemento formador de gradiente puede tener una forma tal como, pero no limitada a una semiesfera, esfera, pirámide, cilindro, tetraedro, paralelepípedo o poliedro. De manera preferible, el elemento modificador de gradiente es una pirámide, la pirámide más preferida un cono circular recto truncado (un tronco). Más preferido es un cono circular recto con un ángulo de vértice de aproximadamente 10° y aproximadamente 135° , e incluso más preferido es un ángulo de vértice de aproximadamente 60° a aproximadamente 120° . De manera preferible, la relación entre la dimensión del elemento formador de gradiente que se extiende desde el elemento de fuente al orificio de liberación (al que se hace referencia en este documento como la altura del elemento formador de gradiente) y los radios del orificio de liberación y el elemento de fuente son tales que la altura del elemento formador de gradiente sea menor que aproximadamente cuatro veces la relación del cuadrado del radio del elemento de fuente respecto al radio del orificio de liberación. De manera más preferible, la altura del elemento formador de gradiente es menor que aproximadamente dos veces la relación anteriormente mencionada, y de manera más preferible, la altura del elemento formador de gradiente es menor que dos veces a la relación anteriormente mencionada pero mayor de una décima de la relación anteriormente mencionada.

En otra realización preferida de la presente invención, el dispositivo anterior tiene un elemento formador de gradiente cilíndrico, un extremo del cilindro en coincidencia de fluido con el elemento de fuente, y el otro extremo proporcionando el orificio de liberación. De manera preferible, la relación del radio de la semiesfera que comprende el elemento de depósito del soluto respecto del radio del elemento de fuente es igual o mayor que aproximadamente dos, de manera más preferible igual o mayor que cinco, y de la manera más preferible igual o mayor que diez. La altura del cilindro es de manera preferible aproximadamente menor a cuatro veces su radio, de manera más preferible aproximadamente menor que dos veces su radio, y de la manera más preferible 0,1 a 2 veces su radio. Dichos dispositivos son particularmente útiles para la administración vía oral de un agente terapéutico, aunque no está limitado a esto.

En otra realización, el dispositivo de la presente invención puede tener un elemento de depósito de soluto en forma de un cono esférico truncado o de un cono circular recto truncado. El elemento formador de gradiente puede tener una forma de entre las formas descritas anteriormente; lo preferido es una forma cilíndrica. De manera preferible, el radio de una semiesfera o una parte del mismo contenida dentro del cono y que represente la superficie de difusión máxima interna es mayor que dos veces el radio del elemento de fuente; más preferido es una semiesfera que tenga un radio de cinco a diez veces el radio del elemento de fuente; lo más preferido es una semiesfera que tenga un radio de más de diez veces el radio el radio del elemento de fuente. La longitud del elemento formador de gradiente que se extiende desde la abertura es de manera preferible menor de cuatro veces su radio, de manera más preferible menos de dos veces su radio y de la manera más preferible de 0,1 a 2 veces su radio. El elemento formador de gradiente puede tener también una forma de cono circular recto truncado, en el que la base del elemento formador de gradiente está en coincidencia de fluido con la abertura del elemento de depósito de soluto en forma de cono, teniendo de esta forma el dispensador la apariencia de un cono más pequeño que se extiende desde el vértice del más grande.

En otra realización adicional de la invención, se recogen en este documento las modificaciones del dispensador con las características anteriormente mencionadas pero teniendo las mismas o similares propiedades. Por ejemplo, un dispensador particularmente adecuado para el uso parenteral, tal como proporcionando en una posición subcutánea, tiene forma de un elemento de depósito de soluto en forma cilíndrica. Un sector longitudinal del cilindro está ausente, las paredes del cilindro son impermeables a fluidos y al soluto. La cavidad en forma de sector longitudinal ausente en el cilindro forma el elemento formador de gradiente anteriormente mencionado, y su interfaz exterior a la forma global del cilindro forma el orificio de liberación. El elemento de fuente que proporciona el soluto desde el elemento de depósito de soluto al elemento formador de gradiente se proporciona en forma de una serie de aberturas en al menos

una de las dos o en ambas caras planas que forman el sector. Se proporcionan una serie de filas de aberturas paralelas al eje longitudinal del cilindro, con las filas más estrechamente espaciadas al interior del sector (es decir, hacia el centro), y pasando a estar menos cercanamente espaciadas al aproximarse a la superficie exterior del cilindro.

5 También se puede proporcionar una configuración similar por medio de varios elementos de depósito de soluto con formas diversas que están provistos de un dentado, invaginación o cavidad profunda contigua con el exterior del dispensador, formando el dentado el elemento formador de gradiente. El elemento de depósito de soluto y el dentado son impermeables a los fluidos y al soluto. Como en la realización anterior, una serie de aberturas entre el elemento de depósito de soluto y el elemento formador de gradiente proporcionan los elementos de fuente necesarios. Si se proporcionan una serie de filas de aberturas, pueden estar más cercanamente espaciadas distales a la interfaz entre el elemento formador de gradiente y el exterior del dispensador, y comienzan a estar menos cercanamente espaciadas hacia el exterior. Un elemento de depósito de soluto de la invención puede tener múltiples elementos formadores de gradiente de tipo cavidad, de una combinación tanto de elementos formadores de gradiente de tipo cavidad y del tipo de elemento formador de gradiente exterior descrito anteriormente, tal como un cono o una extensión cilíndrica desde el elemento de depósito de soluto. De esta forma, la invención realiza tanto los elementos formadores de gradiente interiores como exteriores, o combinaciones de los mismos en un solo dispensador o dispositivo. Dichos dispositivos proporcionan las características de liberación deseadas como se describe en este documento, con cinéticas de tipo de orden cero o casi orden cero y la ausencia de una ráfaga inicial. Como se ha hecho notar con los otros dispensadores, la geometría y las dimensiones de los dispositivos con elementos formadores de gradiente interior se puede confeccionar de una manera sencilla para la aplicación particular o para las necesidades particulares del dispositivo, incluyendo la localización, la duración, el flujo, la permanencia, la biodegradabilidad, entre otros factores.

Cualquier discusión en este documento de las características o de los aspectos generales de los dispositivos de la invención son aplicables a cualquiera o a todas las realizaciones anteriormente mencionadas.

En un aspecto, el elemento de depósito de soluto de un dispositivo de la invención está vacío. En otra realización, el elemento de depósito de soluto contiene un sustrato poroso. En una realización adicional, el elemento de depósito de soluto contiene uno o más solutos, con o sin un sustrato poroso. El orificio de liberación puede estar cubierto con un material que sea soluble bajo condiciones preseleccionadas, tales como un pH preseleccionado.

El soluto o los solutos contenidos dentro de un dispositivo de la invención pueden ser, a modo de ejemplo no limitador, un agente terapéutico. Ejemplos de tales agentes terapéuticos incluyen la sal de calcio, la hormona paratiroidea, agentes antihipertensivos, diuréticos, fármacos simpaticolíticos, vasodilatadores, bloqueadores de canal de calcio, analgésicos, opiáceos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos, antidepresivos, hipnóticos, sedantes, agentes antiépilépticos, agentes antiarrítmicos, agentes antiparasitarios, agentes antimicrobianos, cloroquina, agentes antiparkinsonianos, agentes antineoplásicos, contraceptivos, hipoglucemiantes, electrolitos, vitaminas, minerales, agentes nutricionales, anestésicos locales, agentes de diagnóstico, factores péptidos de crecimiento, hormonas, citoquinas, estimulantes, anfetaminas, metil-fenidato, agentes antiansiolíticos, benzodiazepinas, agentes hematopoyéticos, eritropoyetina, factor de célula madre, interleucinas y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el soluto o los solutos son una eritropoyetina o cloroquina.

El soluto o los solutos se pueden disolver en un disolvente o en un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o pueden estar presentes en el dispositivo en una forma seca. En una realización, el soluto o los solutos no son agua soluble. Un dispositivo de la invención también puede incluir un agente modificador del soluto.

En otro aspecto amplio, la invención está dirigida a un procedimiento para la administración de uno o más solutos de una forma lineal de liberación sostenida, por medio de la administración a un sitio deseado de la administración de al menos un dispositivo como se menciona con anterioridad. Dicha administración puede ser vía oral, sublingual, rectal, vaginal, intradérmica, intramuscular, ocular, tópica, nasal, ótica, intravenosa o directamente dentro de una localización anatómica en particular.

En un aspecto adicionalmente más amplio, la invención está dirigida a un kit que comprende al menos un dispositivo como el que se menciona con anterioridad.

En este documento se abarcan por completo las variaciones en el diseño de los dispensadores de la invención que proporcionan las propiedades de liberación deseadas. Por ejemplo, un dispensador puede tener un único elemento de fuente, un único elemento formador de gradiente y un único orificio de liberación. Otra variación comprende una pluralidad de orificios de liberación. En otra realización, un dispensador puede tener una pluralidad de elementos de fuente, cada uno de los elementos de fuente con su propio elemento formador de gradiente. En otra realización adicional, un elemento formador de gradiente puede estar asociado con varios elementos de fuente, y en una realización adicional, un depósito de soluto puede tener una pluralidad de dichos elementos formadores de gradiente, cada uno de ellos con múltiples elementos de fuente. Además, un dispensador puede tener múltiples elementos formadores de gradiente, cada uno de los cuales proporciona unas cinéticas de liberación preseleccionadas pero diferentes atribuibles a todo el dispensador.

El dispensador puede tener una forma seleccionada del grupo consistente en cono, cilindro, esfera, elipse, semi-esfera, cápsula, varilla, aguja y lámina. El dispensador o el orificio de liberación del mismo puede estar cubierto o recubierto con un material separable para evitar la liberación del soluto hasta que la carcasa haya residido en una

localización particular durante un período de tiempo predeterminado, o esté sometida a condiciones particulares que provoquen que el material comience a desalojarse e iniciar la liberación.

5 El dispositivo de la invención puede estar adaptado para soportar uno o más de los dispensadores descritos con anterioridad. A modo de ejemplos no limitadores, el dispositivo puede estar fenestrado de manera simple o múltiple para permitir la salida del soluto al entorno tras la salida desde al menos un dispensador contenido en el mismo, o el dispositivo puede estar diseñado para abrir o degradar para liberar los dispensadores independientes después de un cierto período de tiempo o bajo ciertas condiciones. En un ejemplo adicional, el dispositivo puede estar dotado con 10 al menos una abertura exterior en coincidencia de fluido con un orificio de liberación en un dispensador contenido dentro del mismo. Para un dispositivo con una pluralidad de dichas aberturas exteriores, cada orificio asociado con un orificio de liberación de un dispensador, cada abertura exterior está separada al menos tres radios de orificio de liberación exterior unas de otras, de manera preferible, una separación de diez radios.

15 El elemento de depósito de soluto puede estar relleno con uno o más solutos en una cantidad adecuada para dar suministro al elemento de fuente del dispositivo, y el elemento formador de gradiente de manera opcional puede estar relleno con el soluto o los solutos.

20 En un segundo aspecto amplio, la presente invención se refiere a un procedimiento para la administración de uno o de más solutos de una manera de liberación sostenida lineal, comprendiendo la administración al sitio de administración de dicho soluto o solutos en un dispositivo comprendiendo al menos un dispensador como se ha descrito en este documento con anterioridad, conteniendo el dispensador al menos un soluto o capaz de ser relleno con al menos un soluto. Al usar el dispositivo, el soluto o los solutos pueden ser administrados dentro del cuerpo de un animal, por ejemplo, vía oral, sublingual, rectal, vaginal, intradérmica, intramuscular, ocular, nasal, ótica, intravenosa, sobre la superficie de la piel o directamente dentro de una localización anatómica específica.

25 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un kit, que comprende un dispositivo para la liberación continua, lineal, sostenida de un soluto, comprendiendo el dispositivo al menos un dispensador como se ha descrito en este documento con anterioridad.

30 Éstos y otros aspectos de la presente invención serán mejor apreciados por medio de la referencia a los siguientes dibujos y a la Descripción Detallada.

Breve descripción de las figuras

35 La figura 1 representa un esquema de la forma general de un ejemplo no limitador de un dispensador de la invención, teniendo el ejemplo un elemento de depósito del soluto de forma semiesférica, una abertura circular, el elemento de fuente, en el centro de la cara plana de la semiesfera, y un elemento formador de gradiente con forma frustocónica que tiene un orificio de liberación desde el que se libera el soluto.

40 La figura 2 muestra un esquema del dispositivo de la figura 1, con ciertas superficies etiquetadas.

La figura 3 representa el la corriente de escape de cloroquina dependiente con el tiempo de una técnica anterior, dispositivo con forma semiesférica con una fenestración de 1,5 mm.

45 La figura 4 muestra la corriente de escape dependiente con el tiempo de cloroquina desde un elemento de depósito de soluto con forma semiesférica con un elemento formador de gradiente frustocónico con un orificio de liberación de 1,5 mm.

50 La figura 5 muestra la corriente de escape dependiente con el tiempo de cloroquina desde un elemento de depósito de soluto con forma semiesférica con un elemento formador de gradiente frustocónico con un orificio de liberación de 3,0 mm.

La figura 6 compara la liberación de una preparación de cloroquina comercial (ARALEN) a dos dispositivos de la presente invención.

55 La figura 7 compara la liberación *en vivo* de cloroquina desde un dispositivo de la técnica anterior a un dispositivo de la presente invención.

60 La figura 8 representa la liberación acumulativa de albúmina desde un dispositivo de la invención en un plazo de 24 horas.

La figura 9 muestra los resultados de un experimento *en vivo* que compara la respuesta a una sola dosis de eritropoyetina administrada de manera subcutánea a un dispositivo de la invención implantado de manera parenteral que contiene el mismo agente, que fue administrado durante un período de tres semanas.

65 La figura 10 muestra un dispositivo de la invención con un elemento de depósito de soluto semiesférico, un elemento formador de gradiente tubular, con una pluralidad de orificios de liberación proporcionado alrededor de la base del elemento formador de gradiente.

ES 2 288 165 T3

La figura 11 muestra un dispositivo de la invención que tiene un elemento de depósito de soluto en forma de cubo, con el elemento formador de gradiente proporcionado como una cavidad tubular que se extiende parcialmente a través del elemento de depósito de soluto. Los elementos de fuente son proporcionados como una serie de fenestraciones en forma de circunferencia alrededor de la cavidad tubular, próximamente espaciados cerca de la parte más interior del elemento formador de gradiente y pasando a estar espaciados más separadamente a medida que se aproximan al único orificio de liberación en la superficie del cubo.

La figura 12 representa un dispositivo similar al dispositivo de la figura Figure 11, con tres elementos formadores de gradiente en un único depósito de soluto.

La figura 13 muestra una interpretación en tres dimensiones de un dispositivo preferido de la invención que comprende un único elemento de fuente y un único elemento formador de gradiente.

La figura 14 muestra un dispositivo de la invención adecuado para la administración parenteral, que comprende un elemento de depósito de soluto en forma tubular, un sector longitudinal ausente que proporciona el elemento formador de gradiente, y una pluralidad de filas de aberturas entre ellos estando más cercanas en el centro del elemento tubular y comenzando a estar espaciadas cada vez más distantes hacia el exterior, las aberturas formando el elemento de fuente.

La figura 15 representa un dispositivo de la invención con un elemento de depósito de soluto semiesférico y un elemento formador de gradiente cilíndrico y un orificio de liberación circular.

La figura 16 representa la forma general de otra realización de la invención que comprende un elemento de depósito de soluto con forma frustocónica y un elemento formador de gradiente cilíndrico.

La figura 17 representa un dispositivo con forma de cápsula que comprende un elemento de depósito de soluto con forma semiesférica con un elemento formador de gradiente cilíndrico continuo con la superficie externa del dispositivo.

La figura 18 ilustra múltiples dispensadores con diferentes cinéticas de liberación se pueden incorporar dentro de un único dispositivo de forma que administren el soluto de una manera que no se puede obtener por medio de un único dispensador.

La figura 19 compara de manera teórica el flujo relativo desde un dispositivo frustocónico sin elemento formador de gradiente, mostrando una ráfaga inicial y una liberación de primer orden, en comparación con dispositivos idénticos pero con elementos formadores de gradiente cilíndricos de $1/3$, $1/7$ y $1/15$ del radio del elemento de fuente o del orificio de salida. Los dispositivos con elementos formadores de gradiente no muestran ráfaga inicial y liberación de orden casi cero.

La figura 20 ilustra la liberación real de cloroquina desde los dispositivos frustocónicos construidos de acuerdo con los cálculos teóricos generados para la figura 21. Como se ha verificado de manera experimental para una relación 1:3, un elemento formador de gradiente cilíndrico no solamente amortigua la ráfaga inicial de liberación, sino que también aumenta la velocidad de administración durante períodos prolongados de tiempo en comparación con un dispensador que carezca de un elemento formador de gradiente.

La figura 21 ilustra que un elemento de depósito de soluto frustocónico con un elemento formador de gradiente cilíndrico puede diseñarse para administrar cloroquina de una manera de orden cero, en contraste con un elemento de depósito de soluto frustocónico solo y que administra una ráfaga inicial seguida por una caída rápida exponencial.

La figura 22 ilustra la administración acumulativa de cloroquina por medio de los dispositivos representados en la figura 21.

La figura 23 ilustra un dispensador que consiste en un elemento de depósito de soluto frustocónicos y un elemento formador de gradiente cilíndrico diseñados para la liberación sostenida de fármaco en un 1 día cuando se administre vía oral.

La figura 24 ilustra qué cambios son necesarios en la geometría del dispensador ilustrado en la figura 23 para administrar la carga de fármaco de una manera sostenida durante 2 días.

La figura 25 ilustra un diseño para un dispositivo parenteral para administrar proteína a una velocidad baja, constante durante aproximadamente 30 días.

La figura 26 muestra una forma intermedia en el proceso de la fabricación de una realización preferida de la invención.

La figura 27 representa las cinéticas de liberación de hasta 12 dispensadores que contienen cloroquina agrupados juntos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida por lo general a varios dispositivos capaces de administrar uno o más solutos a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, con cinéticas de orden cero y de orden casi cero, sin una ráfaga inicial. Los parámetros para un dispositivo con estas características deseables se pueden determinar por medio de las enseñanzas que se encuentran en este documento. La capacidad para controlar la administración de un soluto, por medio de un ejemplo no limitador, un agente farmacológicamente activo dentro de la circulación de un animal a una velocidad de liberación controlada durante un período extenso sin una ráfaga inicial, ofrece las ventajas de mantener niveles terapéuticamente efectivos durante un período prolongado de tiempo sin desperdiciar el soluto en exceso, para una profilaxis o terapia seguras, efectivas, convenientes y económicas. Los agentes farmacéuticos con un índice terapéutico estrecho, para los que sería inaceptable un alto nivel inicial de liberación, son un ejemplo de un beneficio de los dispositivos instantáneos sobre aquéllos conocidos previamente. Más allá de los agentes farmacéuticos, los dispositivos, los procedimientos y los kits de la invención se pueden aplicar a la administración predeterminada y controlada de cualquier soluto o solutos desde los dispositivos instantáneos dentro del entorno exterior. La flexibilidad de los parámetros de los dispositivos actuales proporciona la capacidad de diseño de un dispositivo con las características anteriormente mencionadas deseadas para especificaciones particulares con la liberación prolongada y ausencia de ráfaga inicial.

La invención de este documento está ampliamente dirigida a un dispositivo de administración de liberación controlada, y los procedimientos para la administración de uno o más solutos que usen el dispositivo, en los que el soluto sale desde el dispositivo por medio de difusión desde una o más aberturas en un contenedor impermeable a fluidos y al soluto. Como se verá más adelante, los distintos elementos que comprenden el dispensador de la invención pueden ser rápidamente confeccionados para proporcionar los parámetros particulares de liberación deseada tales como la duración y el flujo del soluto.

El dispensador de la presente invención tiene al menos cuatro elementos que contribuyen a sus propiedades de administración. Cada uno de los elementos individuales será descrito con mayor detalles más adelante; la presente discusión está dirigida a la interacción entre los elementos que proporcionan las características de administración del dispensador que se pueden conseguir hasta este momento sin la combinación de estos elementos.

El elemento de depósito del soluto se proporciona para contener todo o la mayor parte del soluto que se desea sea administrado por medio del dispensador. Se proporciona al menos una abertura, adaptada al elemento de fuente entre el elemento de depósito de soluto y una cámara a la que se hace referencia como un elemento formador de gradiente. El elemento formador de gradiente tiene al menos un orificio de salida. El elemento formador de gradiente proporciona un medio para crear un gradiente de soluto que se extiende desde el elemento de fuente hacia el orificio de liberación. Este gradiente se proporciona de manera que se consiguen las características de liberación de soluto deseadas del dispositivo. El elemento formador de gradiente puede o no estar relleno con el soluto, para proporcionar una liberación inicial de bolo que va desde un nivel máximo a no liberación de bolo.

El elemento de depósito de soluto de un dispensador puede ser de cualquier forma tridimensional, tal como, pero sin limitarse a estas formas, una semiesfera, una esfera, una pirámide, un cilindro, un tetraedro, un paralelepípedo o un poliedro. Se prefieren una semiesfera o una pirámide. Lo más preferido es un elemento de depósito de soluto con forma de semiesfera o una forma que comprenda de manera eficiente una semiesfera, es decir, una forma semiesférica reside dentro de la forma global del elemento de depósito de soluto. Como se hace notar más adelante, las dimensiones del elemento de depósito de soluto se describen por medio del diámetro de la semiesfera mayor que se puede ajustar dentro del elemento de depósito de soluto con la posición del elemento de fuente en el centro del diámetro.

Si el elemento de depósito de soluto es una semiesfera o una forma que comprenda una semiesfera, el elemento de fuente se proporciona de manera preferible en el centro de la cara plana de la semiesfera o su equivalente. Por ejemplo, un elemento de depósito de soluto con forma de cubo con una abertura (elemento de fuente) en el centro de una de las caras comprende una semiesfera que tiene un radio igual a la mitad de la longitud de los lados.

Como será evidente a continuación, las formas preferidas a las que se suscriben los dispensadores de la invención esencialmente tienen una semiesfera o una parte de una semiesfera en su núcleo. La liberación de orden cero o casi cero ocurre durante el período de liberación cuando la cavidad creciente de soluto que ha salido define una forma semiesférica. La última liberación es lineal, a diferencia de otros dispositivos, que es por una caída exponencial. De esta forma, una forma del elemento de depósito de soluto que comprende de manera eficiente una semiesfera proporcionará al menos la cantidad de soluto desperdiciado que no se pueda liberar por medio de las cinéticas deseadas, el final de la vida operativa del dispositivo. Sin embargo, por las razones descritas en este documento, otras razones pueden dictar la forma del dispositivo y el desperdicio o la pérdida del perfil de liberación deseado puede que no sea importante para el uso o la localización particulares del dispositivo. De esta manera, la forma semiesférica eficiente del elemento de depósito de soluto es preferida pero no es esencial.

Las características de liberación de los dispositivos de la invención son proporcionadas para dispositivos con ciertas características preferidas y con las características más preferidas, aunque la invención no es limitadora y alguien que sea experto en la técnica puede diseñar rápidamente un dispositivo con las dimensiones apropiadas y el contenido de soluto para proporcionar la duración deseada y las cinéticas de liberación deseadas. En una realización preferida, el elemento de depósito de soluto es una semiesfera o comprende una semiesfera, y el elemento de fuente es una abertura

circular centrada en la cara plana de la semiesfera, teniendo el elemento de fuente un radio. El elemento formador de gradiente es un cono circular recto truncado, al que también se hace referencia como un tronco, cuya base (el extremo mayor) está en coincidencia de fluido con el elemento de fuente, la base del tronco y la abertura formando el elemento de fuente siendo uno y el mismo y teniendo por lo tanto el mismo radio. El extremo truncado del cono (el vértice del tronco) forma el orificio de liberación. En el ejemplo de esta realización, de manera preferible, la relación del radio de la semiesfera, o parte del mismo que represente la máxima superficie de difusión interna del elemento de depósito de soluto, respecto del radio del elemento de fuente, es igual o mayor que aproximadamente dos, y de manera más preferible, la relación es igual o mayor que aproximadamente cinco. De la manera más preferible, la relación es igual o mayor que aproximadamente diez. Como se ha hecho notar anteriormente, de manera preferible el elemento modificador de gradiente es una pirámide, la pirámide más preferida es un cono circular recto truncado. Lo más preferido es un cono circular recto con un ángulo del vértice entre aproximadamente 10° y aproximadamente 135° , e incluso más preferido es un ángulo de vértice de aproximadamente 60° a aproximadamente 120° . En esta realización, de manera preferible, la relación entre la dimensión lineal del elemento formador de gradiente que se extiende desde el elemento de base al orificio de liberación (a la que se hace referencia en este documento como la altura del elemento formador de gradiente), y los radios del orificio de liberación y el elemento de fuente, son tales que la altura del elemento formador de gradiente sea menor que aproximadamente cuatro veces la relación del cuadrado del radio del elemento de fuente respecto al radio del orificio de liberación; de manera más preferible, menos de aproximadamente dos veces el radio, y de la manera más preferible, entre aproximadamente 2 veces y aproximadamente 0,1 veces el radio. En base a las dimensiones etiquetadas en la figura 1, las anteriores relaciones se pueden expresar de manera matemática de la siguiente manera.

Con respecto a la relación entre el radio de la semiesfera dentro del elemento de depósito de soluto, R_{sr} , y el radio del elemento de fuente R_{se} , de manera preferible, $\frac{R_{se}}{R_{sr}} \geq 2$; de manera más preferible, $\frac{R_{se}}{R_{sr}} \geq 5$; y de la manera más preferible, $\frac{R_{se}}{R_{sr}} \geq 10$. Con respecto a la relación entre la altura del elemento formador de gradiente, B , y el radio del elemento de fuente R_{se} y el radio del orificio de liberación, R_{ro} , de manera preferible $B \leq 4 \frac{R_{se}^2}{R_{ro}}$; de manera más preferible, $B \leq 2 \frac{R_{ro}^2}{R_{ro}}$; y de la manera más preferible, $\frac{R_{se}^2}{10R_{ro}} \leq B \leq 2 \frac{R_{se}^2}{R_{ro}}$; B puede ser incluso menor que 0,1 lo anterior.

Las formas tridimensionales del elemento de depósito de soluto así como otros componentes de los dispositivos o dispensadores a lo que se hace referencia en este documento pueden ser descritas de la siguiente manera. El término “pirámide” hace referencia por lo general a un poliedro con una cara un polígono (la base) y todas las otras caras triángulos o polígonos que se juntan en el vértice (el ápice). La sección transversal de una pirámide disminuye desde la base al vértice, y puede disminuir mientras mantiene la misma forma en sección transversal, o la forma puede cambiar de forma o de orientación desde la base hasta la punta, tal como en un cono en espiral. Varios tipos de pirámides incluyen conos, pirámides triangulares, pirámides cuadradas, pirámides pentagonales, etc., dependiendo del número de caras. Un cono es un tipo particular de pirámide en el que la base y la sección transversal son circulares. Una pirámide truncada da como resultado una forma denominada un tronco. Un cono circular recto tiene una base plana; un cono esférico tiene una base esferoidal. A modo de ilustración, un cono circular recto con un ángulo del vértice de aproximadamente 30° tiene la forma de un cono de helado vacío, con el vértice siendo la “punta” y la base siendo la parte de recepción para el helado. El cono esférico como se ha hecho referencia en este documento se puede describir como una forma geométrica particular en forma de cono en tres dimensiones derivada de una esfera, que se extiende desde el centro de la esfera a la superficie. Un cono esférico tiene la forma de un cono de helado relleno solamente con el helado suficiente para proporcionar un abombamiento abovedado por encima del borde del cono, siendo todos los puntos de la bóveda equidistantes de la punta del cono. Generalmente, se puede hacer referencia tanto los conos circulares rectos como los conos esféricos de manera colectiva como conos. Para proporcionar las aberturas, los conos se pueden trincar, es decir, el vértice (“punta”) del cono se corta, de manera preferible pero no de manera necesaria con un ángulo recto respecto del eje longitudinal del cono. Se hace referencia a la forma resultante como una forma frustocónica. Como se verá más adelante, para los propósitos de la invención, los conos circulares rectos y los conos esféricos pueden tener ángulos de vértice (es decir, el ángulo que forma el “punto” del cono) mayores que cero y menores de 180° . Las formas de los elementos formadores de gradiente con ángulos de vértice pequeños pueden asemejarse a agujas; aquéllos con ángulos de vértice grandes pueden aproximarse a la forma de una semiesfera. El valor representado en este documento por θ (la letra griega theta) es la mitad del ángulo de vértice, como se muestra en la figura 1.

En otra realización preferida de la invención, se proporciona un dispositivo similar al ejemplo descrito, pero que tiene un elemento formador de gradiente cilíndrico. En este caso, el radio del elemento de fuente y el del orificio de liberación son los mismos. De manera preferible, el radio de la semiesfera o parte del mismo que representa la superficie de difusión interna máxima es mayor de dos veces el radio del elemento formador de gradiente (radio del elemento de fuente u orificio de liberación); de manera más preferida es una semiesfera que tiene un radio más de aproximadamente cinco veces el radio del cilindro; y de la manera más preferible, es una semiesfera que tiene un radio de más de diez veces el radio del cilindro. Además, la altura del cilindro (elemento formador de gradiente) que se extiende desde el elemento de fuente hasta la abertura es preferiblemente menor de cuatro veces el radio del cilindro, de manera más preferible menos de dos veces el radio, y de la manera más preferible, 0,1 a 2 veces el radio.

En otro aspecto de la invención, un dispositivo puede comprender un único elemento de depósito del soluto con una pluralidad de elementos de fuente y los elementos formadores de gradiente asociados, cada elemento formador de gradiente teniendo un orificio. Cada elemento de fuente y el elemento formador de gradiente asociado está situado separado al máximo de los otros de forma que el soluto que sale alrededor de cada elemento de fuente forma lentamente una cavidad semiesférica siempre creciente, cada cavidad creciente manteniendo la separación de las otras hasta que una o más se junten y se fusionen en algún momento después de un período prolongado de liberación de orden cero. Por ejemplo, se puede preparar un dispositivo con forma de cápsula, que comprenda una única masa de soluto fluido, en el que cada uno de uno o más orificios de liberación desde los que se libera el soluto desde el dispositivo está asociado con un elemento formador de gradiente y un elemento de fuente que se extiende desde la masa única de soluto. En una realización adicional, los orificios de liberación pueden estar cubiertos o taponados con un material que sea soluble en el intestino delgado pero no en el estómago. Al tragar, la cápsula pasa a través del estómago intacta; al quedar expuesta en el intestino delgado, la cubierta se disuelve, y se inicia la liberación del soluto, sin ráfaga inicial y con cinéticas casi de orden cero. El paso continuado de la cápsula a través del tracto digestivo da como resultado la administración deseada del soluto desde las múltiples aberturas durante un período prolongado de tiempo.

El término “dispositivo” y “dispensador” se pueden usar de manera intercambiable, aunque se entiende que un dispositivo de la invención puede comprender uno o más dispensadores similares o diferentes.

Los términos “excipiente” o “agente modificador del soluto” se define en este documento como cualquier sustancia incluida en el elemento de depósito de soluto y/o elemento modificador de gradiente del dispositivo que no sea el soluto (por ejemplo, agente terapéutico, perfume, alguicida, etc.) y sirva para alterar las características del soluto o del funcionamiento del dispositivo. Ejemplos incluyen compuestos que alteran la actividad biológica del soluto, por ejemplo, para desactivar la actividad biológica del soluto durante su residencia en el dispositivo, para ayudar en la precipitación del soluto dentro del dispositivo; para alterar el pH para mantener la estabilidad; para promover la solubilidad; para reducir o evitar el reconocimiento de células del sistema inmunológico del soluto dentro del dispositivo; para disuadir la entrada de células del sistema inmunológico u otras células dentro del orificio; o para modular la viscosidad del soluto. Ejemplos de dichos compuestos se describen a continuación en este documento. Los excipientes también se extienden a matrices porosas, esponjas u otros materiales que se proporcionan con el soluto dentro del dispensador para el propósito de, por ejemplo, estabilizar el contenido de la agitación, derrame, etc.

Un dispositivo de la invención comprende al menos uno de los dispensadores anteriormente descritos. Puede estar formado como un producto acabado con una forma para mejorar el manejo, montaje, administración, fijación, tragado, inserción, retirada y otras consideraciones estéticas y/o prácticas en el empleo de uno o más dispensadores para propósitos deseados particulares, como se elaborarán de aquí en adelante. Más de un dispensador puede estar contenido dentro de una carcasa; una pluralidad de dispensadores similares o diferentes, por ejemplo, con diferentes solutos o características de liberación, o diferentes formas, se pueden colocar dentro de una carcasa única.

En los dispositivos de la presente invención, las partes que determinan el flujo de soluto incluyen (1) una cavidad o carcasa con forma en la que están presentes el soluto o más de un soluto (es decir, el elemento de depósito del soluto); (2) una pared impermeable a los fluidos y al soluto que rodea la cavidad que está fenestrada con al menos una abertura (el elemento de fuente); (3) un elemento formador de gradiente dentro del que el soluto se difunde desde el elemento de fuente; y (4) un orificio de liberación en el elemento formador de gradiente desde el que fluye el soluto fuera del dispensador. El tamaño del elemento de depósito de soluto puede oscilar dentro del límite, dependiendo del tamaño físico del dispositivo y puede ser de muy pequeño a muy grande. En una realización, los dispensadores consisten en una cavidad que está rellena solamente con el soluto con o sin ligantes o excipientes. Los excipientes ácidos, básicos o anforéticos pueden incluirse para facilitar la solubilidad del soluto dentro del dispensador y para mantener la solubilidad después de la liberación, tal como se describe en un ejemplo más adelante. La estructura del dispositivo asegura que estos componentes modificadores persisten con el otro soluto o solutos dentro del dispositivo para hacer posible la administración continua de soluto.

En otra realización, la cavidad del elemento de depósito del soluto está rellena con un sustrato poroso o un sustrato similar a un gel que permite establecer un gradiente de concentración estable. El sustrato poroso puede incluir, pero no se limita a esto, agar, esponjas de polivinilo, rebordes microporosos o fibras de polímero. La naturaleza del sustrato poroso y los parámetros del elemento formador de gradiente influirán de manera predecible en la velocidad de liberación de un soluto desde el dispositivo. Sin estar limitado por una teoría, el sustrato poroso disminuye de manera efectiva el coeficiente de difusión. Además de una matriz, también puede proporcionar un medio para mantener el gradiente de concentración dentro del elemento de depósito de soluto en entornos con turbulencias extremas.

Como se ha mencionado anteriormente, el elemento de depósito de soluto tiene una forma geométrica que puede ser pero que no es necesario que sea simétrica alrededor del eje perpendicular al plano del elemento de fuente. Se prefiere una forma geométrica simétrica para los dispensadores de la invención ya que dichas formas han sido identificadas por medio de cálculo para permitir la administración prolongada de soluto casi constante y más eficiente o la administración lineal del soluto. La carcasa impermeable que rodea el dispensador o todo el dispositivo al completo puede no ser biodegradable o ser biodegradable. De manera alternativa, todo el dispositivo o los orificios de liberación pueden estar cubiertos con un material que regule la liberación, por ejemplo, un tapón que se disuelva bajo ciertas condiciones y que proporcione un orificio patente. De manera preferible, el dispositivo está hecho de uno o más polímeros no reactivos y biocompatibles que incluyen, pero que no se limitan a éstos, polímeros de acrílico-nitrilo tales como ter-

ES 2 288 165 T3

5 polímero de acrilonitrilo-butadieno-estireno; polímeros o copolímeros halogenados tales como poli-tetra-fluoretileno y poli-cloro-trifluoretileno; poliamida; polisulfona; policarbonato; polietileno; polipropileno; copolímero polivinilcloruro-acrílico; dialquil fumarato; cloruro de vinilideno y poliestireno, metil-celulosa, polietileno glicol o combinaciones de los mismos. Se pueden emplear polímeros biodegradables tales como los poliácidos y los poliésteres, así como los derivados modificados de la celulosa tales como la metil-celulosa.

10 Como se ha mencionado anteriormente, los dispositivos de la matriz o el depósito de la técnica anterior se basan en que la difusión para la administración no ha sido satisfactoria por un número de razones incluyendo la liberación de ráfaga inicial, la desviación significativa del orden cero o la administración lineal, la limitación significativa de la dosis total administrada y los parámetros rígidos, todos ellos haciendo difícil ajustar las cinéticas de administración, incluyendo la duración de la administración. Los dispositivos de difusión de la técnica primera que utilizan una abertura pequeña en comparación con el volumen encerrado de soluto se caracterizan por la liberación potencial de orden casi cero durante tiempos posteriores en la liberación después de la ráfaga inicial o la suelta del soluto. El ajuste de los parámetros de liberación es relativamente insensible a cambiar las dimensiones de la abertura, ya que el flujo de soluto a través de la abertura es directamente proporcional a su dimensión lineal.

15 Un dispositivo mejorado de dichos dispositivos se puede obtener mediante la utilización de dispositivos de varios tamaños y formas rodeados por una membrana impermeable tanto para el contenido como para el medio en el que está colocado.

20 Esta membrana está fenestrada en una localización (definida por el análisis teórico como se ha esbozado además) por medio de proporcionar un elemento de fuente (una abertura), y se proporciona con una cámara en la que el escape de soluto proveniente del elemento de fuente es modificado por el elemento formador de gradiente para proporcionar las características deseadas de liberación en el orificio de liberación. Esta cámara, a la que se hace referencia en este documento como un elemento formador de gradiente, puede ser mucho más pequeña en tamaño que el elemento de depósito de soluto, y puede aparecer solamente como una cubeta cónica (o con otra forma) sobre el elemento de depósito del soluto. El elemento formador de gradiente inicialmente puede estar desprovisto de soluto, o puede estar relleno con soluto, como el elemento de depósito de soluto antes de la liberación.

30 Los dispositivos fenestrados de la técnica anterior, tanto si contienen una matriz como si funcionan como un depósito solamente, funcionan de una manera bien descrita caracterizada por una "amplificación" del gradiente de concentración interna para proporcionar una concentración relativamente alta en la superficie de la fenestración. A medida que la difusión del soluto continúa fuera del dispositivo, se establece que los frentes de difusión de concentración constante toman la forma de semiesferas concéntricas para profundidades mayores a una o dos veces la dimensión lineal de la sección transversal de la fenestración. Esto quiere decir que existe una difusión de soluto en aumento desde las profundidades del dispositivo hasta la superficie, de forma que se tiende a mantener la concentración en la abertura en un estado constante. Si hay suficiente soluto y las dimensiones de estos dispositivos se optimizan, se pueden obtener velocidades de liberación casi lineales para longitudes variables de tiempo. La liberación inicial de soluto desde la fenestración ocurre por lo general a una alta concentración, de forma que ocurre una ráfaga inicial de liberación.

45 La presente invención proporciona un procedimiento por medio del que los dispositivos fenestrados de cualquier configuración se pueden modificar para proporcionar una liberación más próxima al orden cero, la regulación de la ráfaga inicial de liberación, la prolongación de la duración de la administración y ofrecer la capacidad de diseñar de manera precisa y fácil un dispositivo de un tamaño o forma requeridos para la administración a una velocidad específica. En su forma más básica, el elemento formador de gradiente actúa como un compuesto para añadir impedancia o resistencia al flujo de salida del soluto desde la fenestración (elemento de fuente). Al producirse el inicio de la liberación difusiva, que podría ocurrir, por ejemplo, cuando se hidrata un dispositivo administrado vía oral dentro del tracto alimentario, inicialmente el escape de soluto ocurre dentro del elemento formador de gradiente vacío a una velocidad definida por la resistencia difusiva del elemento formador de gradiente y por la concentración de soluto en el elemento de fuente. Se contribuye al movimiento de soluto desde el interior del dispositivo (elemento de depósito del soluto) por medio de una superficie de área de difusión creciente en relación directa con la distancia desde la entrada del elemento de fuente. De esta manera, el soluto que abandona el interior del dispositivo es sustituido por el soluto proveniente de la parte más profunda del dispositivo. A medida que progresa el frente de difusión a través del elemento formador de gradiente, alcanza el entorno externo con un retraso e inicialmente a una concentración mucho más baja que la del soluto en el elemento de fuente, es decir, en la fenestración o abertura. Después de un tiempo suficiente, se establece una velocidad de difusión en estado constante a partir del gradiente de concentración que se ha establecido desde el interior del dispositivo a través del elemento formador de gradiente. Esto se puede estimar de manera matemática usando variaciones de la siguiente ecuación.

60 La adición de un elemento formador de gradiente con forma frustocónica a un elemento de depósito de depósito de soluto semiesférico puede aumentar y prolongar la velocidad de administración comparada con una sola semiesfera. Esta modificación lleva a cabo esto manteniendo la concentración dependiente con el tiempo del orificio de liberación más alta de lo que sería en un orificio idéntico en la cara del elemento de depósito de soluto semiesférico. El elemento formador de gradiente evita una salida demasiado rápida del soluto del dispositivo, que se traduce en una velocidad de administración de pico inferior, pero en una meseta de estado casi constante más alto y más prolongado.

La diferencia entre las velocidades de liberación de estado casi constante de una semiesfera en comparación con una semiesfera frustocónica se puede ver por medio de comparación de las ecuaciones pertinentes. Estas ecuaciones que describen el flujo de estado casi constante, desde una semiesfera de radio R_s con el poro de salida de radio R_B viene dada por:

$$i = \frac{\pi R_B R_s D C_0}{\frac{(R_B - R_s)}{2} + \frac{\pi R_s}{4}}$$

La siguiente ecuación describe el flujo de estado casi constante, i , desde un dispensador con un elemento de resistencia ajustable frustocónico, tal como se muestra en la figura 1. Las variables se indican en la figura 1. El valor de θ representa la mitad del ángulo del vértice (es decir, el ángulo del vértice es 2θ).

$$i = \frac{\pi R_{ro} R_{se} D C_0}{\frac{(R_{se} - R_{sr}) R_{ro}}{R_{sr} 8} + \frac{\pi R_{se}}{4} + \frac{\tan \theta (R_{ro} - R_{se})}{2(1 - \cos \theta)}}$$

Las dimensiones preferidas del dispositivo se describen expresando el área en sección transversal en términos de círculos correspondientes con áreas de superficie equivalentes. Como se muestra en la figura 2, el elemento de fuente tiene un área de sección transversal representada por A_{se} y el orificio de liberación tiene un área de sección transversal representada por A_{ro} . Las características de liberación para dispositivos en los que el elemento de fuente y/o el orificio de salida no sean circulares se pueden calcular mediante la determinación del radio equivalente de la abertura en la que tiene un área de sección transversal circular igual. Las aberturas alternas pueden ser, a modo de ejemplo no limitador, elíptica y cuadrada, y la forma del elemento formador de gradiente se forma de manera correspondiente con esto último.

En el caso en el que el elemento formador de gradiente sea un cilindro, tal como se muestra en la figura 15, y de esta manera R_{ro} y R_{se} sean iguales, siendo la altura del cilindro B , la liberación del estado constante se describe por medio de la siguiente fórmula:

$$i = \frac{\pi R_{se}^2 D C_0}{\frac{(R_{se} - R_{sr}) R_{se}}{2 R_{sr}} + \frac{\pi R_{se}}{4} + B}$$

Dicho dispositivo con un dispositivo cilíndrico puede ser más fácil de fabricar, como, por ejemplo, el dispensador acabado puede tener la forma de una semiesfera con el elemento de fuente y el elemento formador de gradiente en el centro de la cara plana, en la que el grosor de la cubierta sobre la superficie plana proporciona la altura del elemento formador de gradiente.

En el caso en el que el elemento formador de gradiente sea cilíndrico, y el elemento de depósito de soluto pueda ser semiesférico o comprenda una forma semiesférica con el elemento de fuente centrado sobre la superficie plana de la semiesfera, de manera preferible, el radio de la semiesfera o parte de la misma que representa la máxima superficie de difusión interna es igual o mayor que aproximadamente dos veces el radio del elemento formador de gradiente (radio del elemento de fuente o el orificio de liberación); de manera más preferida es una semiesfera que tiene un radio más de aproximadamente cinco veces el radio del cilindro; y de manera más preferida es una semiesfera que tiene un radio igual o mayor que diez veces el radio del cilindro. Además, la altura del cilindro (elemento formador de gradiente) que se extiende desde el elemento de fuente a la abertura es preferiblemente menor de cuatro veces el radio del cilindro, de manera más preferible menor de dos veces el radio, y de la manera más preferible, de 0,1 a 2 veces el radio. La relación del radio del cilindro respecto del radio de la semiesfera que da el escape máximo mientras aún amortiguando el transitorio inicial de liberación, es de 0,08 a 0,086, o de aproximadamente 1:12. Estos parámetros no son limitadores sino que son meramente ilustrativos.

ES 2 288 165 T3

En otra realización preferida, el elemento de depósito de soluto del dispensador de la invención tiene la forma de un cono circular recto truncado o un cono esférico truncado. Estas formas se han descrito anteriormente. El elemento formador de gradiente puede tener cualquier forma que proporcione las características de liberación deseadas, tal como, como pero no limitado a, una forma frustocónica o forma cilíndrica. Estas formas preferidas del elemento formador de gradiente son como se ha descrito en este documento con anterioridad con relación al elemento de depósito de soluto con forma semiesférica. Todos los otros aspectos y las características adicionales de los dispensadores anteriormente mencionados también son aplicables a esta realización.

En esta realización particular, el elemento de depósito de soluto con forma de cono más preferido tiene un ángulo de vértice de entre aproximadamente 10° y aproximadamente 135° e incluso más preferido es un cono con un ángulo de vértice de aproximadamente 60° a aproximadamente 120° . El cono con un ángulo de vértice de 180° es una semiesfera, y se ha descrito anteriormente. El elemento de fuente es de manera más preferible proporcionado en el vértice del elemento de depósito de soluto, es decir, donde la punta del cono esté truncada. Para un dispositivo como el que se describe con un elemento de depósito de soluto con forma cónica y un elemento formador de gradiente con forma frustocónica o cilíndrica, las ecuaciones anteriores se pueden usar para indicar el flujo de soluto desde el orificio de liberación del dispositivo, cuando se usa el radio del depósito de soluto semiesférico más grande contenido dentro del cono, y el elemento de fuente posicionado en el vértice del cono. Además, las realizaciones preferidas y más preferida son similares. A modo de ejemplo no limitador, el intervalo útil de parámetros de dispositivo del dispositivo anteriormente mencionado con un elemento formador de gradiente cilíndrico de la invención es de la siguiente manera. R_{esfera} (el radio máximo de las superficies de difusión internas) es de manera preferible mayor que dos veces el radio del elemento formador de gradiente, de manera más preferible de 5 a 10 veces el radio, y de la manera más preferible mayor de 10 veces el radio. La relación del radio del elemento formador de gradiente respecto del radio de la esfera que da el escape máximo mientras aún amortiguando el transitorio inicial de liberación es de 0,080 a 0,086, o aproximadamente 1:12. Con relación a la altura y al radio del elemento formador de gradiente, la longitud del elemento formador de gradiente puede ser de manera preferible menor de 4 veces su radio, de manera más preferible menos de 2 veces su radio, y de la manera más preferible de 0,1 a 2 veces su radio. Estos parámetros no son limitadores sino meramente ilustrativos.

De esta manera, siguiendo las enseñanzas del presente documento y las ecuaciones anteriores, los que sean expertos en la técnica pueden construir rápidamente un dispositivo para una aplicación en particular, administrando de esta forma un soluto o solutos particulares durante un período de tiempo ampliado con cinéticas de orden cero o de orden casi cero. Cualquier velocidad de administración reducida que sea dictada para proporcionar las características de liberación deseadas para un tamaño o forma particulares de dispositivo pueden ser desplazada mediante el incremento de la concentración del soluto (C_0) dentro del elemento de depósito de soluto, o mediante el cambio de la geometría por medio de las enseñanzas que se dan en este documento.

En una realización, el orificio de liberación del dispositivo está cubierto (y/o el elemento formador de gradiente relleno) con un material que sea soluble solamente bajo un conjunto particular de condiciones. En una realización preferida, el orificio de liberación de un dispositivo usado para la administración vía oral de solutos al cuerpo de un animal está cubierto con un material que sea soluble solamente en un pH básico, haciendo posible de esta manera que el soluto sea liberado en los intestinos del animal en lugar de en el estómago.

Los orificios o las aberturas se pueden generar por medio de procedimientos bien conocidos por aquéllos que sean expertos en la técnica. Por ejemplo, las aberturas se pueden formar por medio de, entre otros, seguimiento nuclear grabado; un taladrado láser, sónico o mecánico; o la descarga eléctrica; grabado; o por moldeado. Los dispositivos pueden estar preparados por medio de cualquier procedimiento que proporcione el dispensador o dispensadores y su carcasa, tal como la microfabricación, moldeado por inyección, grabado de un bloque sólido en forma de la carcasa, etc. el tamaño del dispositivo está regido por las características de liberación, la cantidad total de solutos que se vayan a administrar y puede oscilar desde dispositivos microscópicos, por ejemplo, para entrar en la circulación vascular de animales, a dispositivos muy grandes, de forma que se pueden colocar en un tanque para el tratamiento del agua, piscina o depósito, para la liberación sostenida de alguicidas, etc.

En una realización, el dispositivo tiene un dispensador y un orificio de liberación. En otra realización, el dispositivo tiene más de un dispensador, cada uno de ellos separado por medio de un material impermeable y para los que los orificios de liberación están lo suficientemente lejos como para no interferir unos con otros. En una realización, el dispensador o los dispensadores contienen uno o más materiales de soluto. En otra realización, un dispositivo con más de un dispensador, cada uno de ellos separado por medio de un material impermeable, tiene un orificio de liberación para cada carcasa del dispensador.

En algunos casos, un dispensador semiesférico, cónico, cúbico o con cualquier otra forma, diseñado de acuerdo con las enseñanzas anteriores puede no ser adecuado para el dispositivo acabado, y será deseable rodear o proporcionar al dispensador una forma acabada alternativa. Dichas consideraciones se pueden hacer, por ejemplo, para mejorar la aceptación del dispositivo por parte del cliente, o para eliminar las partes de bordes o partes salientes para una facilidad de tragar o de insertar y, si fuese necesario, recuperar desde una cavidad corporal. Dichas formas pueden incluir, pero no se limitan a esto, un cono, un cilindro, una esfera, una elipse, una semiesfera, una cápsula, una varilla, una aguja o una lámina. La lista anteriormente mencionada y no limitadora es la forma del dispositivo acabado. En algunos casos, el dispensador del dispositivo y la carcasa pueden ser un material continuo, del que, por ejemplo, están fabricados un elemento de depósito de soluto interior con forma de semiesfera y un elemento formador de gradiente asociado, o del

que están ahuecados, el mismo material impermeable para formar una carcasa acabada de una forma diferente y más amigable para el usuario. El orificio o los orificios y el dispensador o los dispensadores pueden estar fabricados para abrir la superficie de la carcasa para proporcionar la salida del dispositivo directamente dentro del compartimento en el que se coloca el dispositivo; de manera alternativa, el dispensador o los dispensadores pueden liberar dentro del interior de la carcasa y el soluto liberado pasar dentro del compartimento exterior a través de una o más tomas de escape. La carcasa puede tener un número de tomas de escape, tales como poros o material regularmente perforado, desde el que el soluto se desplaza rápidamente hacia dentro del compartimento exterior. Se puede proporcionar el dispositivo de forma que antes del uso, pueda ser abierto para colocar dentro del dispensador, el soluto que puede estar por ejemplo en forma de un comprimido de fármaco de prescripción prefabricada sin provisión de cinéticas de liberación controlada. Estos y otros detalles de las características particulares de los dispositivos son abarcados dentro de las enseñanzas de este documento, y alguien que sea experto en la técnica diseñará rápidamente una caja o carcasa externa para albergar al dispensador o los dispensadores para proporcionar un producto compatible para cumplir con las necesidades de la aplicación particular.

Por ejemplo, se puede proporcionar una carcasa elíptica o con forma de cápsula para ayudar a tragar el dispositivo que liberará el soluto durante su tránsito a través del tracto digestivo. El elemento o los elementos formadores de gradiente del dispensador o de los dispensadores pueden vaciarse hacia el exterior desde las tomas de escape que están a nivel con la superficie de la carcasa. Un dispositivo de laterales suaves sin bordes es particularmente deseable para otros usos *en vivo* como se ha mencionado anteriormente, de manera particular para la introducción dentro de una cavidad u orificio corporal, o para la implantación quirúrgica y, en caso de que sea necesario, para su posterior recuperación. En otra realización, se proporciona un ambientador de aire para su uso en un vehículo en movimiento que libere de un líquido volátil a una velocidad constante en forma de un bote ornamental que se pueda fijar al salpicadero o se pueda colgar en el espejo retrovisor. El soluto, que en este caso es un líquido, se mantiene de la agitación por medio del elemento de la carcasa del depósito de soluto que se está rellenando con esponjas o con rebordes microporosos en los que el líquido fragante se satura. Las formas acabadas de las carcasas de dichos dispositivos pueden integrarse dentro de la localización particular de uso, o incorporar características estéticas u otras características de diseño para su aceptación por parte del usuario final.

Los que sean expertos en la técnica reconocerán en el diseño para un dispositivo con más de un dispensador, que no todos los dispensadores necesitan de manera necesaria tener los mismos parámetros de liberación o la misma forma. Un dispositivo puede tener un dispensador con un elemento formador de gradiente con una forma y tamaño particulares, y otro con otro conjunto de parámetros, por ejemplo, un dispositivo que comprenda una forma de cloro para la desinfección de una piscina puede tener un dispensador sin elemento formador de gradiente, conteniendo el dispensador la cantidad de cloro necesario para “descargar” la piscina, por ejemplo, tras un período de no utilización o durante la primera utilización de la temporada. La descarga proporciona una gran cantidad de cloro que sería indeseable para el entretenimiento de las personas. Después de la ráfaga inicial, el cloro se disipa después de unos pocos días. Un segundo dispensador en el dispositivo comprende un elemento formador de gradiente para proporcionar la liberación de orden cero del cloro de una cantidad compatible con la natación pero para mantener la antisepsia, durante un período ampliado tal como un mes. De esta manera, el dispensador de la presente invención puede combinarse con otros dispositivos para conseguir las características deseables para los propósitos deseados de liberación controlada.

Los dispositivos de la presente invención pueden ser hechos de cualquier tamaño, incluyendo pero no limitándose a, dispositivos en el orden de un milímetro o menos que se pueden poner dentro de una cápsula y que puedan ser tragados por aquéllos que estén en el orden de decenas de centímetros o mayores, dependiendo del uso deseado.

En una realización, muchos dispositivos, cada uno de ellos llevando una cantidad de soluto, se colocan dentro de una cápsula para ser tragados, de forma que cuando se rompe la cápsula y se abre o la cápsula se disuelve, los dispositivos se liberan dentro del cuerpo del animal y el soluto se administra desde cada uno de los dispositivos. Los dispositivos de la invención pueden estar fabricados de cualquier material. En otra realización, los dispositivos son biodegradables. En otra realización adicional, los dispositivos están hechos de material no biodegradable.

Se puede proporcionar una duración de la liberación deseada mediante la configuración del dispositivo como se ha descrito en este documento. En una realización, los procedimientos de la invención se pueden usar para administrar solutos de una manera lineal durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente un mes, de manera más preferible, para una duración de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 2 semanas y de la manera más preferible, para una duración de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 48 horas. En una realización particularmente preferida, los procedimientos de la invención se usan para administrar solutos de una manera lineal al cuerpo de un animal durante un período de tiempo de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 24 horas.

Se pueden administrar uno o más solutos usando los dispositivos de la presente invención. En una realización, el soluto o los solutos administrados por los dispositivos de la presente invención son agentes beneficiosos, tales como agentes terapéuticos o profilácticos, que son administrados al cuerpo de un animal. Estos agentes beneficiosos incluyen, pero no se limitan a éstos, agentes antihipertensión tales como diuréticos, fármacos simpaticolíticos, vasodilatadores y bloqueantes del canal de calcio, analgésicos tales como opiáceos y agentes antiinflamatorios no esteroides, antihistamínicos, antidepresivos, hipnóticos, sedantes, agentes antiepilépticos, agentes antiarrítmicos, agentes antiparasitarios, agentes antimicrobianos, agentes antiparkinsonianos, agentes antineoplásicos, contraceptivos, hipoglucemiantes, electrolitos, vitaminas, minerales, agentes nutricionales, anestésicos locales, agentes de diagnóstico,

factores de crecimiento péptidos, hormonas y citoquinas, estimulantes tales como anfetaminas y metil-fenidato, agentes antiansiedad tales como benzodiazepinas y agentes hematopoyéticos tales como eritropoyetina, factor de célula madre, interleucinas, y mezclas de los mismos. Dichos agentes también pueden ser agentes de diagnóstico, tales como agentes de radioimagen o sustancias para evaluar el metabolismo o aclarado, por ejemplo, la función hepática o renal.

5 En una realización preferida, el agente beneficioso es eritropoyetina. En otra realización preferida, el agente beneficioso es la cloroquina, glipizida, las sales de calcio o la hormona paratiroidea. En una realización, se administra un solo agente beneficioso usando los dispositivos de la invención. En otra realización, se administran combinaciones de dos o más agentes beneficiosos usando los dispositivos de la invención. Por ejemplo, un descongestivo y una antihistamina se pueden administrar juntos al cuerpo de un animal para el tratamiento de síntomas de resfriado usando los dispositivos de la invención. Como se ha hecho notar anteriormente, un único dispositivo de la invención puede comprender una pluralidad de unidades de liberación, cada una de las cuales puede albergar un soluto diferente y liberarlo con unas cinéticas particulares deseables, de forma que la administración conjunta de solutos se pueda optimizar para cada soluto independiente. De manera alternativa, un dispensador puede comprender una pluralidad de solutos que son dispensados de manera conjunta con las mismas cinéticas.

15 En una realización, el soluto o los solutos se disuelven en un disolvente. Los que sean expertos en la técnica apreciarán que el tipo de disolvente usado para disolver el soluto o los diferentes solutos depende de las propiedades de solubilidad del soluto o de los diferentes solutos. El disolvente puede ser un disolvente acuoso, un medio aceitoso o no acuoso. En una realización, el soluto o los diferentes solutos son un agente beneficioso que se ha de administrar al cuerpo de un animal y que se puede administrar solo o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, el término “farmacéuticamente aceptable” quiere decir aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o del gobierno estatal o listad en la Farmacopedia de los Estados Unidos o en otras farmacopedias generalmente reconocidas para su uso en mamíferos. El término “vehículo” se refiere a un diluyente, coadyuvante, excipiente o portador con el que se administran el soluto o los solutos. Dichos vehículos farmacéuticos son de manera preferible líquidos, tales como el agua y los aceites, incluyendo aquéllos de origen en el petróleo, de origen animal, vegetal o de origen sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Cuando son administrados a un mamífero, el soluto o los solutos y los vehículos farmacéuticamente aceptables son de manera preferible estériles. También se pueden usar como vehículos líquidos soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y de glicerol. El soluto o los solutos, si se desea, se pueden administrar también con cantidades necesarias de agentes tensoactivos o agentes emulsificadores, o agentes de tampón del pH.

20 Se hace referencia en este documento a dichos agentes en el dispositivo distintos al agente deseado para su administración como agentes modificadores del soluto. Además de los anteriores, se pueden usar otros excipientes para modificar el soluto o los solutos o las propiedades del dispositivo, tales como, pero no limitándose a las siguientes actividades. Agentes para reducir la inmunodetección del soluto o de los solutos en el dispositivo o para evitar la colonización y la obstrucción por medio de células móviles del animal o del entorno en el que se implante o se coloque, tales como los glóbulos blancos de la sangre o las bacterias que se incrustan u otros microorganismos; agentes para el quelato de calcio para evitar la coagulación de plasma o de la sangre dentro del dispositivo; polímeros para aumentar la viscosidad del soluto dentro de la carcasa del dispensador primario del dispositivo; surfactantes para mantener la solubilidad; etc. Dichos agentes pueden o no ser liberados desde el dispositivo junto con el soluto o los solutos deseado; al producirse la liberación, dichos agentes pueden disociarse del soluto o de los solutos o diluirse de forma que no tengan efecto o tengan los efectos mínimos sobre el objetivo del dispositivo y sobre los procedimientos para la administración del soluto.

25 En otra realización, el soluto o los solutos que se han de administrar usando los dispositivos de la invención no se disuelven en un disolvente, sino que están presentes en el dispositivo en forma seca. En esta realización, el soluto o los solutos se disuelven o se suspenden en el fluido cuando se sumerge el dispositivo, por ejemplo, en los fluidos gastrointestinales de un animal si el dispositivo se traga, o en el agua si el dispositivo se usa para administrar alguicidas en una piscina. El soluto o los solutos pueden estar presentes en el dispositivo como, entre otros, un polvo, a cristal, un sólido amorfo, y similares.

30 En otra realización, se puede preparar un dispositivo que pueda ser llenado por el usuario o que se pueda rellenar con las características descritas en este documento con anterioridad, de forma que, por ejemplo, una forma de dosis preparada de un agente farmacéutico, tal como un comprimido de cloroquina, se pueda cargar dentro del dispositivo por parte del usuario, pueda ser tragada, y se pueda conseguir la administración lineal prolongada del agente farmacéutico en el cuerpo. Un dispositivo implantado podría ser rellenado a intervalos, por ejemplo, por medio de la inyección transcutánea dentro del dispositivo. Dichos dispositivos pueden ser biodegradables. Otro de dichos dispositivos para liberar perfume a orden cero puede ser rellenado por el usuario y ser llevado después por la persona, por ejemplo, en forma de joya o de manera oculta en la ropa, para proporcionar una fragancia local agradable, de nivel continuo.

35 La presente invención también incluye procedimientos para la administración de solutos de una forma lineal usando los dispositivos de la invención. En una realización preferida, se usan los procedimientos de la invención para la administración de uno o más solutos al cuerpo de un animal. En una realización, los procedimientos de la invención se usan para administrar uno o más solutos que son pobremente solubles en un medio acuoso para el cuerpo de un animal. En esta realización, el soluto o los solutos en el dispositivo se disuelven en un aceite o en otro medio no acuoso. Sin estar limitado por ninguna teoría, los solicitantes observan que la velocidad de difusión de un soluto soluble no en agua proveniente de un dispositivo de la invención es parcialmente dependiente del coeficiente de partición del soluto en el agua. En otra realización, el soluto o los solutos en el dispositivo están en forma seca, y se disuelven o se suspenden

en líquido solamente cuando el dispositivo está sumergido. Los procedimientos de la presente invención se pueden usar para administrar sustancias al cuerpo de un animal por medio de varios caminos incluyendo, pero no limitándose a, la vía oral, sublingual, rectal, vaginal, intradérmica, tópica, intramuscular, ocular, nasal, ótica, intraperitoneal e intravenosa. En una realización, los procedimientos de la presente invención emplean un dispositivo inyectable de la invención hecho de material biodegradable. En otra realización, el dispositivo podría ser incorporado dentro de un parche dérmico para administrar agentes de manera intradérmica.

Los dispositivos de la invención pueden administrar otros solutos, incluyendo, pero no limitándose a, fragancias, desodorantes y otras sustancias volátiles por aire tales como las contenidas en ambientadores; productos químicos industriales, de forma que puedan ser administrados a una velocidad sostenida a un proceso industrial; desinfectantes tales como el cloro o el bromo para su administración dentro de piscinas y saunas; la administración de larvicidas de mosquito a estanques; la administración de fertilizantes a plantas. Un dispositivo de la invención se puede colocar en una conducción o en una corriente a través de la que pase un fluido, el dispositivo administrando soluto dentro del flujo que se desplaza. Estos ejemplos son meramente ilustrativos y no son limitadores con relación a la amplia variedad de usos que se pueden hacer de los dispositivos y procedimientos instantáneos.

La presente invención incluye de manera adicional kits para la administración de uno o más solutos. Los kits de la invención comprenden uno o más dispositivos de la invención. Los kits de la invención se pueden usar para la administración de uno o más solutos al cuerpo de un animal, a depósitos de agua, a piscinas, a saunas, plantas, aseos, fosas sépticas, textiles, torres de agua, acuarios, estanques, y para procesos de fabricación industrial. Los dispositivos de la invención pueden ser proporcionados en una forma reutilizable, tal como un dispositivo que se pueda abrir para su relleno. El dispositivo del kit puede proporcionarse en un formato vacío sin ningún soluto para su relleno por parte del usuario antes de su colocación dentro del entorno deseado.

Los procesos de fabricación se pueden llevar a cabo de una manera sencilla usando procedimientos bien conocidos para alguien que sea conocedor del mundo farmacéutico. En una realización adicional de la invención, se proporcionan dispositivos con dispensadores que se ilustran en las figuras 10 a la 12. En el ejemplo de la figura 10, se proporciona una pluralidad de orificios de liberación alrededor de la base de un elemento formador de gradiente tubular. En las figuras 11 a la 13, se proporciona una pluralidad de elementos de fuente a un elemento formador de gradiente que se proporciona en forma de una muesca tubular dentro del elemento de depósito de soluto, los elementos de fuente proporcionados en bandas circunferenciales en el elemento formador de gradiente, con una distancia entre bandas creciente a medida que las bandas se aproximan al orificio de liberación, que está a nivel con la superficie del elemento de depósito de soluto. Ambos dispositivos proporcionan, de acuerdo con la presente invención, los elementos de fuente y los elementos modificadores del gradiente para proporcionar las características de liberación deseables como las que se describen en este documento.

La presente invención puede ser mejor comprendida por medio de la referencia a los siguientes ejemplos no limitadores, que se proporcionan como ejemplos de la invención. Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de ilustrar de manera más completa las realizaciones preferidas de la invención. En modo alguno deberían ser interpretados, sin embargo, como limitadores del amplio alcance de la invención.

Ejemplo 1

Un molde semiesférico de latón se relleno con polvo de cloroquina (aproximadamente 500 mg) y después se comprimió usando una prensa hidráulica (6 toneladas) durante 1 minuto usando un pistón cóncavo o frustocónico para obtener comprimidos con las siguientes dimensiones:

	Pistón:	plano	frustocónico
50	R_{sr}	0,635 cm	0,635 cm
	R_{se}	0,15 cm	0,15cm
	R_{ro}	0,15 cm	0,075 cm
55	θ	0°	45°
	B	0,25 cm	0,25 cm
60	C_0	900 mg/mL	900 mg/ml

El escape dependiente con el tiempo de cloroquina se determinó usando el procedimiento de columna ascendente (Langenbucher, 1969; J. Pharm. Sci. 59:1265). Las velocidades de liberación de estos dos dispositivos (como carga de cloroquina porcentual) se muestra en las figuras 3 y 4. Aquí, la semiesfera y la semiesfera frustocónica tienen una liberación total similar (área bajo la curva; ABC) pero en la del modulador de liberación frustocónico (figura 4), la liberación de pico es aproximadamente del 50% que la de la semiesfera sola, pero se mantiene durante un período prolongado de tiempo.

Las cinéticas de liberación del dispositivo frustocónico se pueden cambiar de varias maneras mediante la especificación de diferentes parámetros, como será evidente para alguien que sea experto en la técnica. Por ejemplo, multiplicando por dos el tamaño del orificio de salida, de un radio de 0,075 cm a 0.150 cm, se obtiene una liberación de pico sostenida más alta (figura 5), pero a costa de una duración de administración más breve.

5 Ejemplo 2

Se hizo una comparación entre las cinéticas de liberación de cloroquina usando un dispositivo de la presente invención y una preparación de liberación inmediata, ARALEN. La cloroquina cristalina se colocó en dos dispositivos, 10 diseñados para administrar o no administrar una dosis de carga de fármaco. Los dispositivos rellenos se colocaron en una cámara a través de la que se bombeó agua a una velocidad de 0,75 ml/mm. La perfusión se recogía de manera continua a intervalos de 15 minutos por medio de un colector fraccionario. El contenido de cloroquina de las fracciones se determinó por medio de la absorción de luz con referencia a una curva estándar. Los triángulos cerrados definen la 15 velocidad de liberación del dispositivo que administra una dosis de carga, mientras que los círculos abiertos definen la velocidad de liberación del dispositivo con una dosis de carga amortiguada (figura 6). Ambos dispositivos alcanzaron una liberación en estado constante de aproximadamente 250 microgramos/15 minutos. Los resultados demuestran la capacidad de los dispositivos como se ha descrito en este documento para liberar cloroquina de una manera controlada. En comparación con la disminución exponencial de la preparación comercializada de la velocidad de liberación sobre el tiempo, el dispositivo 1 muestra una caída lineal de la velocidad de liberación y el dispositivo 2 se aproxima a una 20 velocidad de liberación de orden cero.

La figura 7 muestra el comportamiento fármaco-cinético en una persona del sexo masculino de la formulación de cloroquina comercialmente disponible ARALEN y un dispositivo prototipo de la presente invención, ambas preparaciones 25 conteniendo 300 mg de esta cloroquina base. Los datos son consecuentes con las dinámicas de liberación de las dos preparaciones (véase la figura 6). El dispositivo de la presente invención consiguió niveles de suero dentro de un intervalo estrecho durante un período de 24 horas, cuando se compara con el ARALEN.

La figura 8 muestra los datos para la liberación acumulativa de la albúmina macromolecular desde un dispositivo de liberación controlada de la presente invención. Los datos reflejan la liberación a velocidad de orden cero de la 30 albúmina sobre una duración de 24 horas. La albúmina de suero bovino (MW 68,000) se disolvió en una solución salina tamponada con fosfato y se cargó dentro de un dispositivo diseñado para administrar una dosis de carga. Tras una liberación de ráfaga inicial, la velocidad pasó a ser constante. Se trazan los datos como la administración acumulada de albúmina sobre el tiempo, medida como se describe para la figura 5. Se administraron aproximadamente 10 mg en 24 horas.

La figura 9 muestra los resultados de un experimento *en vivo*, que compara la respuesta biológica sobre un período de tres semanas de una única dosis de la proteína eritropoyetina administrada de manera subcutánea, con la administración 35 parenteral de una dosis idéntica de eritropoyetina con un dispositivo de liberación controlada de la presente invención. La liberación sostenida de la proteína estaba asociada con la actividad biológica mayor en la semana 3, cuando se comparó con la administración subcutánea.

40 Ejemplo 3

Administración de un soluto insoluble en agua a sitios específicos

En una realización del dispositivo dispensador, se pueden añadir otro soluto o solutos al elemento de depósito del soluto para hacer posible o mejorar la solubilidad del soluto objetivo. Las características del dispensador que lo hace adecuado para una liberación prolongada y lineal del soluto dentro del entorno también se aplican al interior del dispensador. Esto es, los solutos dentro del depósito son retenidos, comparados con formulaciones convencionales 50 para las que el agente de solubilización se difunde rápidamente.

Existe un ejemplo de la utilidad de la unidad de dispensador para la administración vía oral de las sales de calcio para el tratamiento de una variedad de estados, por ejemplo, la osteoporosis. La sal de calcio más ampliamente empleada es el carbonato cálcico (que contiene un 40% de calcio elemental), que, sin embargo, es insoluble en un 55 medio acuoso a menos que el pH sea menor de aproximadamente 5. Por lo tanto, las preparaciones orales estándar de carbonato de calcio dependen de la acidificación en el estómago para su disolución. Para las personas que carezcan de la capacidad de acidificar el contenido del estómago (por ejemplo, aquellas personas con anemia perniciosa) no pueden obtener calcio a partir de estas medicaciones. Aunque las personas normales pueden ser capaces de solubilizar el carbonato de calcio en el estómago, no tiene prácticamente lugar ninguna absorción en el estómago de las mismas 60 (<2% del total). En lugar de esto, la absorción se produce principalmente por medio de un mecanismo específico saturable en la longitud restante de las tripas, con un margen decreciente de absorción, íleon (60% del total), yeyuno (20%), y colon. De esta manera, para un bolo de calcio solubilizado en el estómago para su absorción, al calcio debe permanecer en forma no compleja con otras fracciones activas en la tripa y se debe presentar a una sección de la tripa que transporte por debajo de la tasa máxima (saturada).

Para solubilizar el calcio y para presentarlo a partes secuenciales de la tripa de una manera que minimice el cambio de quelación u otras reacciones desactivadoras, se fabrica un dispensador híbrido con un elemento formador de gradiente frustocónico, y que contiene dos solutos. De manera específica, la adición del ácido ascórbico (o cualquier 65

otro acidificador soluble) a una carga de carbonato de calcio, al producirse la hidratación, producirá un bajo pH dentro del dispensador de forma que el carbonato de calcio entre en disolución. Durante el paso a través de la tripa, se proporcionará una administración continua y lineal de calcio desde el interior del entorno protegido del dispensador de manera local a cada región de la tripa capaz de realizar la absorción específica o no específica del calcio.

5 A modo de otro ejemplo, el compuesto de calcio contenido en el dispensador podría ser un fosfato de calcio tribásico, que tenga aproximadamente el mismo contenido de calcio elemental que el del carbonato de calcio. Mediante la mezcla de fosfato de calcio en polvo y de ácido cítrico juntos en las proporciones molares de 1:2, se produce una mezcla que se puede comprimir dentro de un comprimido con forma semiesférica bajo presión. Después de aplicar
10 una cubierta impermeable al agua y de proporcionar una fenestración y un elemento formador de gradiente, los iones de calcio serán liberados sin la producción de efervescencia, como ocurre con el carbonato de calcio.

Usando los procedimientos desarrollados aquí, será inmediatamente obvio para alguien que sea conocedor en la técnica cómo diseñar y cómo fabricar varios dispensadores de calcio. Como un ejemplo específico, pero no limitador,
15 el carbonato de calcio en polvo y el ácido ascórbico se mezclan juntos con una proporción de 1:1 miliequivalente, comprimidos en una prensa hidráulica dentro de una semiesfera de radio 5 mm y posteriormente se cubre con una mezcla de acetato de celulosa /PEG 600/ acetona, con un elemento de fuente de 3 mm de diámetro, y un elemento formador de gradiente frustocónico con una altura de 1 mm y un orificio de liberación de 1,5 mm.

20 Ejemplo 4

Configuraciones alternativas de los dispositivos de la invención

Mientras que los dispositivos representados en forma tridimensional de la figura 13 representan una realización preferida de la presente invención, con un elemento de depósito de soluto con forma semiesférica, una única abertura que forma un elemento de fuente (que no se ve en esta descripción) y un elemento formador de gradiente frustocónico con un orificio de liberación, las enseñanzas de este documento pueden abarcar otras muchas formas alternativas del dispositivo. Dichos ejemplos se muestran en las figuras 10 a la 12 y en la figura 14. En la figura 10, el dispensador comprende el elemento de depósito de soluto, el elemento de fuente (que no es visible en la figura), y un elemento
30 formador de gradiente, pero en este caso, la liberación del soluto se proporciona a partir de una pluralidad de orificios de liberación situados en un diseño circunferencial a lo largo de la parte de un elemento formador de gradiente con forma tubular próximo al elemento de depósito de soluto. El dispositivo proporciona una liberación a velocidad casi de orden cero sin una ráfaga inicial.

En la figura 11, se proporciona un elemento de depósito del soluto en forma de cubo, con un elemento formador de gradiente que toma la forma de una cavidad tubular desde la superficie y que está formado en parte a través del cubo. El orificio de liberación del elemento formador de gradiente está presente en la superficie del cubo en donde comienza la cavidad. El elemento de fuente se proporciona por medio de una pluralidad de anillos de orificios orientados de manera circunferencial espaciados cercanamente juntos cerca del fondo de la cavidad y el espacio entre los anillos de orificios se ensancha a medida que se aproxima a la superficie del cubo. En una realización alternativa de la configuración de elemento de fuente plural, la figura 12 representa un elemento de depósito de soluto tubular con tres agujeros perforados que pasan casi pero no completamente a través del depósito de soluto. El elemento de fuente comprende una serie de orificios orientados de manera circunferencial como en la figura 11, de esta manera, las tres interfaces de los agujeros perforados con el elemento de depósito de soluto proporcionan los orificios de liberación del dispositivo.
45 En una realización adicional particularmente adecuada y útil para la localización y la administración parenteral, la figura 14 muestra un elemento de depósito de soluto con forma tubular con un sector longitudinal retirado, el sector ausente proporcionando el elemento formador de gradiente. El elemento de fuente se proporciona por medio de filas de orificios a lo largo de las superficies internas planas del depósito de soluto, estando las filas espaciadas de manera cercana hacia el centro y comenzando a estar más distanciadas a medida que se va hacia el exterior.

50 En otra realización de la invención, un dispensador puede tener un elemento de depósito de soluto en forma de un cono esférico truncado y un elemento formador de gradiente en forma de un cilindro, como se muestra en la figura 16.

Como se ha mencionada anteriormente, la forma final del dispositivo de la invención se puede confeccionar para la utilidad particular. Para una facilidad de tragarlo, un dispensador puede ser proporcionado en forma de una cápsula, tal como se muestra en la figura 17. La cápsula comprende un dispensador con un elemento de depósito de soluto con forma semiesférica y un elemento formador de gradiente cilíndrico. La figura 18 muestra una cápsula similar fácil de tragar que contiene cuatro de los mencionados dispensadores, que en este caso tienen diferentes formas y de esta manera diferentes características de liberación: dos tienen un elemento formador de gradiente corto y dos tienen elementos formadores de gradiente largos. Todos los dispensadores de un dispositivo pueden ser los mismos o pueden ser diferentes, dependiendo de los parámetros de liberación deseada del dispositivo acabado. Todas las realizaciones alternas anteriormente mencionadas de un dispositivo de la invención son meramente ilustrativas de las variaciones en la configuración de la combinación de un elemento de depósito de soluto, uno o más elemento de fuente, y uno o más
65 elementos formadores de gradiente, cada uno de estos últimos con uno o más orificios de liberación, para administrar uno o más disolventes con una velocidad de orden cero o casi de orden cero de liberación sobre el tiempo sin una liberación inicial.

Como se ha mencionado anteriormente, el dispositivo de la invención puede estar adaptado para mantener uno o más de los dispensadores anteriormente descritos. Para un dispositivo con una pluralidad de dichas aberturas exteriores, cada orificio está asociado con un orificio de liberación de un dispensador, cada abertura exterior está separada al menos tres radios de orificio de liberación unas de otras, de manera preferible diez radios de separación. La figura 27 representa las cinéticas de liberación de dispositivos que contienen cloroquina que tienen hasta 12 dispensadores en un grupo, con una distancia decreciente entre los orificios de liberación con un número creciente de dispensadores. Cada dispensador tiene un elemento formador de gradiente de 1 mm de altura, un orificio de liberación de 3 mm de diámetro y una longitud total del dispensador de 3 cm.

10 Ejemplo 5

La figura 19 muestra la modulación teórica de las velocidades de liberación inicial y el tiempo para alcanzar el estado constante provocado por los elementos formadores de gradiente cilíndricos de dimensiones diferentes unidos a conos esféricos truncados idénticos como se determina por medio de la solución numérica de la ecuación de difusión. Un cono truncado común, uno que fuese achatado (es decir, la relación de la base respecto de la punta mayor que 1), y se usó una longitud fija del elemento formador de gradiente para cada una de las condiciones trazadas en la curva. Se evaluaron los siguientes parámetros: (1) un dispositivo sin un elemento formador de gradiente ("sin elemento formador de gradiente"); (2) un dispositivo con un elemento formador de gradiente que tiene un radio de 1/3 el radio de un poro del cono (elemento formador de gradiente 1:3); (3) un dispositivo con un elemento formador de gradiente de un radio de 1/7 el radio del poro (elemento formador de gradiente 1:7); y (4) un dispositivo que tiene un radio del elemento formador de gradiente que es 1/15 del radio del poro (elemento formador de gradiente 1:15). El dispositivo sin un elemento formador de gradiente muestra una rápida caída inicial a una velocidad de escape casi constante para tiempos $\gg 200$ unidades arbitrarias. La adición de un elemento formador de gradiente con una relación de 1:3 amortigua la rápida caída inicial pero también aumenta el flujo así como su constancia. Mediante la selección de una relación de elemento formador de gradiente 1:7, no solamente se puede amortiguar por completo la fase de liberación rápida inicial, sino que además, la velocidad de escape es ahora verdaderamente de orden cero. La disminución además del radio del elemento formador de gradiente (por ejemplo, 1:15) sirve solamente para disminuir adicionalmente la velocidad del flujo, que permanece esencialmente constante las relaciones exactas entre estos parámetros, incluyendo la influencia de la altura del elemento formador de gradiente, son exploradas en un ejemplo a continuación.

La figura 20 ilustra la liberación real de cloroquina desde dispositivos frustocónicos construidos de acuerdo con los cálculos teóricos generados para la figura 19. Como se verificó de manera experimental para una relación de 1:3, un elemento formador de gradiente no solamente amortigua la ráfaga inicial de liberación, sino que también aumentará la duración de la administración en comparación con un dispensador que carezca de un elemento formador de gradiente.

La figura 21 ilustra que se puede diseñar un dispositivo frustocónico con un elemento formador de gradiente cilíndrico para administrar cloroquina de una manera de orden cero a varias velocidades, en contraste con un cono idéntico pero sin recubrir que administra una ráfaga inicial seguida por una rápida caída exponencial, o un cono sin un elemento formador de gradiente. La figura 22 muestra el flujo relativo desde dispensadores frustocónicos con elementos formadores de gradiente cilíndricos de 1 mm y de 3 mm, en comparación con un dispensador sin recubrir y un dispensador recubierto sin un elemento formador de gradiente.

45 Ejemplo 6

Dispositivos de ejemplo para la administración de fármacos vía oral

El diseño de un dispositivo para la administración de solutos vía oral está de manera típica restringida por el requisito para una liberación casi completa de soluto dentro del tiempo de tránsito normal en el tracto gastrointestinal de los pacientes; es decir, aproximadamente 24 horas. Las figuras 23 y 24 ilustran dos formas diferentes de un dispositivo para la administración de cloroquina vía oral por liberación constante con una característica común de un diámetro de base idéntico. La figura 24 corresponde a un cono moderadamente delgado de ángulo de vértice 25° ("dispositivo grueso") mientras que la figura 23 corresponde a un cono más ancho de ángulo de vértice 60° ("dispositivo delgado"). Ambos asumen una altura del elemento formador de gradiente cilíndrico de 0,01 cm. Usando la ecuación del flujo dada para los dispensadores frustocónicos anteriores, para una concentración de carga de cloroquina a 500 mg/ml, y un coeficiente de difusión de 5×10^{-6} , los parámetros (mostrados en la siguiente tabla) son seleccionados para proporcionar una liberación de 1,2 mg/h para el dispositivo más grueso. La carga total de cloroquina es de ≈ 49 mg, con -29 mg siendo administrados sobre un período de 24 horas. En contraste con esto, el dispositivo delgado proporciona un flujo menor de $\approx 670 \mu\text{g/h}$, pero libera -16 mg de la carga de ≈ 16.5 mg. Mediante la modificación de los parámetros en la ecuación del flujo, alguien que tenga práctica en la técnica será capaz de diseñar de manera sencilla un dispositivo para proporcionar un perfil especificado de liberación de soluto.

ES 2 288 165 T3

Características del dispositivo delgado y grueso

	DISPOSITIVO DELGADO (120°)	DISPOSITIVO GRUESO (50°)
5	ÁNGULO DE VÉRTICE (2θ)	
	0,22 cm	0,815 cm
	0,2 cm	0,33 cm
10	PUNTA (T)	
	0,02 cm	0,487 cm
	33 μL	97 μl
	RADIO DE LA BASE (R2)	
15	RADIO DEL ORIFICIO DE LIBERACIÓN (R1)	
	0,38 cm	0,38 cm
	0,034 cm	0,226 cm
20	RADIO DEL ELEMENTO FORMADOR DE GRADIENTE (Rc)	
	0,03 cm	0,06 cm
25	LONGITUD DEL ELEMENTO FORMADOR DE GRADIENTE (Z)	
	0,1 mm	0,1 mm
30	[CLOROQUINA]	500.000 μg/mL
	500.000 μg/mL	500.000 μg/mL

Dispositivo de ejemplo para la administración de fármacos de manera parenteral

35 Los requisitos para la administración de fármacos de manera parenteral incluyen una forma para su fácil inserción y generalmente una prolongada duración de administración en comparación con la administración vía oral. Estos factores por lo general requieren un perfil de dispositivo largo y delgado. Como ejemplo, la figura 27 ilustra dicho dispositivo construido para la administración de la proteína eritropoyetina (MW ≈34,000) a una velocidad de 20 unidades por día durante un período de 30 días. Los parámetros seleccionados se tabulan a continuación.

40 *Características del dispositivo parenteral*

	ÁNGULO DEL VÉRTICE (2θ)	10°
45	ALTURA (H)	
	0,435 cm	
	TRONCO (B)	
	0,35 cm	
	PUNTA (T)	
50	VOLUMEN	
	0,085 cm	
	0,82 μl	
	RADIO DE LA BASE (R2)	
	0,038 cm (21,5 de calibre)	
	RADIO DEL ORIFICIO DE LIBERACIÓN (R1)	
55	RADIO DEL ELEMENTO FORMADOR DE GRADIENTE (Rc)	
	0,015 cm	
	0,004 cm	
60	LONGITUD DEL ELEMENTO FORMADOR DE GRADIENTE (Z)	
	0,2 cm	
	[rhEPO]	
	10 ⁶ U/mL (10 mg/mL)	
65	Unidades / dispositivo	
	≈ 650	
	Salida	
	0,9 U/h; ≈ 20 U/día	
	Duración de la administración	
	≈ 30 días	

ES 2 288 165 T3

Muchas variaciones en la construcción serán aparentes para los que sean expertos en la técnica. Por ejemplo, se puede colocar una alta concentración de soluto como un depósito en la base de un dispensador que proporcionará una concentración constante durante un largo período de tiempo.

5 Ejemplo 7

Fabricación y validación de un cono truncado con un elemento formador de gradiente cilíndrico para la administración vía oral de cloroquina

10 La fabricación de dispositivos con un elemento de depósito de soluto que tengan la forma de un cono circular recto truncado y un elemento formador de gradiente que tenga la forma de un cilindro se puede llevar a cabo de muchas maneras que serán evidentes para los que sean expertos en la técnica. El procesado puede incluir, entre otras cosas, el moldeado, vaciado, extrusión o la compresión del soluto con o sin un excipiente dentro de la forma y las dimensiones geométricas requeridas. De manera alternativa, el soluto o los solutos en polvo se pueden colocar dentro del armazón
15 de un dispensador con el disolvente posteriormente derivado tras la administración desde el entorno exterior mediante su entrada dentro de la cavidad para iniciar el proceso de difusión. El efecto de mecha, tal como la incorporación de fibras, agentes tensoactivos o una matriz hidrofílica, etc. se pueden incorporar con la mezcla del soluto dentro de la cavidad del dispositivo y del elemento formador de gradiente para ayudar a rellenar la cavidad con disolvente. Además, también se pueden incorporar otras sustancias con propósitos específicos distintos a la administración de soluto. Por
20 ejemplo, se pueden añadir sustancias inmunomoduladoras para reducir la respuesta inflamatoria local para dispositivos implantados o sales tampón añadidas para mantener el pH interno del dispensador dentro de un intervalo específico.

Además, la fabricación de un dispositivo que tenga un elemento de depósito de soluto que tenga forma de una semiesfera y un elemento formador de gradiente que tenga la forma de un cono recto truncado se pueden llevar a cabo
25 de muchas maneras que serán evidentes para los que sean expertos en la técnica. El procesado puede incluir, entre otras cosas, el moldeado, vaciado, extrusión o compresión del soluto con o sin un excipiente dentro de la forma y las dimensiones geométricas requeridas. En el ejemplo de una forma intermedia durante la fabricación mostrada en la figura 26, se prepara un vaciado en forma de pesa simétrica que comprende dos dispositivos conectados de orificio de liberación a orificio de liberación, y después es recubierto con material impermeable. El corte en el punto medio
30 produce dos dispensadores idénticos. En una realización alternativa, la pesa puede ser asimétrica para producir dos tipos de dispensadores con características diferentes.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para la liberación continua, lineal y sostenida de uno o más solutos, que comprende al menos un dispensador, comprendiendo el mencionado dispensador

- i) un elemento de depósito del soluto, estando dicho elemento de depósito del soluto definido por una pared impermeable a fluidos e impermeable al soluto y comprendiendo una forma de una semiesfera, teniendo la mencionada semiesfera una cara plana, un centro de la mencionada cara plana y un radio;
- ii) un elemento de fuente en la mencionada pared, dicho elemento de fuente consistiendo en un paso circular en el mencionado centro de dicha cara plana de la mencionada semiesfera, dicho elemento de fuente teniendo un radio, dicho paso permitiendo la difusión de un soluto desde el mencionado elemento de depósito de soluto dentro de un elemento formador de gradiente;
- iii) un elemento formador de gradiente en coincidencia de fluido con el mencionado elemento de fuente y dentro del que se difunde el mencionado soluto desde el mencionado elemento de depósito del soluto, dicho elemento formador de gradiente teniendo una pared impermeable a fluidos e impermeable al soluto y una forma de un cono circular recto truncado con una base, un vértice y una altura desde la mencionada base hasta dicho vértice;
- iv) un orificio de liberación definido por el mencionado vértice de dicho elemento formador de gradiente para la difusión del mencionado soluto desde el mencionado dispensador, dicho orificio de liberación teniendo un radio;

en el que una relación de dicho radio de la mencionada semiesfera respecto al mencionado radio de dicho elemento de fuente es igual o mayor que aproximadamente dos, y dicha altura del mencionado elemento formador de gradiente es igual o menor que aproximadamente cuatro veces una relación del mencionado cuadrado del radio de dicho elemento de fuente respecto del mencionado radio de dicho orificio de liberación.

2. El dispositivo de la reivindicación 1 en el que el mencionado tronco de un cono tiene un ángulo de vértice de entre aproximadamente 10° y aproximadamente 135°.

3. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que el mencionado ángulo de vértice es de aproximadamente 60° a aproximadamente 120°.

4. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el mencionado elemento de depósito de soluto está vacío.

5. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el mencionado elemento de depósito de soluto contiene un sustrato poroso.

6. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo tiene una forma seleccionada de entre el grupo que consiste en cono, cilindro, esfera, elipse, semiesfera, cápsula, varilla, aguja y lámina.

7. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el mencionado elemento de depósito de soluto contiene un soluto a una concentración inicial C_0 , dicho radio del mencionado elemento de depósito de soluto es R_{sr} , dicho elemento de fuente con radio R_{se} , dicho soluto teniendo un coeficiente de difusión D , dicho ángulo de vértice del mencionado elemento formador de gradiente es 2θ , dicho soluto tiene una velocidad de liberación desde el mencionado orificio de liberación, dicho orificio de liberación tiene un radio R_{ro} , dicha velocidad de liberación viene dada por:

$$i = \frac{\pi R_{ro} R_{se} D C_0}{\frac{(R_{se} - R_{sr}) R_{ro}}{R_{sr} \cdot 8} + \frac{\pi R_{se}}{4} + \frac{\tan \theta (R_{ro} - R_{se})}{2(1 - \cos \theta)}}$$

donde i es la mencionada velocidad de flujo de soluto desde el mencionado orificio de liberación en el estado constante.

8. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el mencionado orificio de liberación está recubierto con un material que es soluble bajo condiciones preseleccionadas.

9. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que el mencionado material es soluble a un pH preseleccionado.

10. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el mencionado soluto o solutos es un agente terapéutico.

ES 2 288 165 T3

11. El dispositivo de la reivindicación 10, en el que el mencionado agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en una sal de calcio, una hormona paratiroidea, agentes antihipertensión, diuréticos, fármacos simpaticolíticos, vasodilatadores, bloqueantes del canal de calcio, analgésicos, opiáceos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antihistaminas, antidepresivos, hipnóticos, sedantes, agentes antiepilépticos, agentes antiarrítmicos, agentes antiparasitarios, agentes antimicrobianos, cloroquina, agentes antiparkinsonianos, agentes antineoplásicos, contraceptivos, hipoglucemiantes, electrolitos, vitaminas, minerales, agentes nutricionales, anestésicos locales, agentes de diagnóstico, factores péptidos del crecimiento, hormonas, citoquinas, estimulantes, anfetaminas, metil-fenidato, agentes antiansiedad, benzodiazepinas, agentes hematopoyéticos, eritropoyetina, factor de célula madre, interleucinas y mezclas de los mismos.
12. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el mencionado soluto o solutos es una eritropoyetina.
13. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el mencionado soluto o solutos es cloroquina.
14. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el mencionado soluto o solutos se disuelve en un disolvente o en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
15. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el mencionado soluto o solutos está seco.
16. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el mencionado soluto o solutos no es soluble en agua.
17. El dispositivo de la reivindicación 1 que contiene un agente modificador del soluto.
18. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la mencionada relación de dicho radio de la mencionada semiesfera respecto del mencionado radio de dicho elemento de fuente es igual o mayor que aproximadamente 5.
19. El dispositivo de la reivindicación 18, en el que la mencionada relación es igual o mayor que aproximadamente diez.
20. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la mencionada altura de dicho elemento formador de gradiente es igual o menor a aproximadamente dos veces una relación del cuadrado del mencionado radio de dicho elemento de fuente respecto del mencionado radio de dicho orificio de salida.
21. El dispositivo de la reivindicación 20, en el que la mencionada altura es igual o menor que aproximadamente dos veces la mencionada relación del cuadrado de dicho radio del mencionado elemento de fuente respecto del mencionado radio de dicho orificio de liberación y mayor que aproximadamente 0,1 veces el mencionado radio.
22. Un dispositivo para la liberación continua, lineal y sostenida de uno o más solutos que comprende al menos un dispensador, comprendiendo el mencionado dispensador:
- i) un elemento de depósito del soluto, estando el mencionado elemento de depósito del soluto definido por una pared impermeable al fluido e impermeable al soluto y que comprende una forma de semiesfera, la mencionada semiesfera teniendo una cara plana, un centro de la mencionada cara plana y un radio;
 - ii) un elemento de fuente en la mencionada pared, dicho elemento de fuente consistiendo en un paso circular en el mencionado centro de dicha cara plana de la mencionada semiesfera, dicho elemento de fuente teniendo un radio, dicho paso permitiendo la difusión de un soluto desde el mencionado elemento de depósito de soluto dentro de un elemento formador de gradiente;
 - iii) un elemento modificador del gradiente en coincidencia de fluido con el mencionado elemento de fuente y dentro del que el soluto se difunde desde el mencionado elemento de depósito de soluto, dicho elemento formador de gradiente teniendo una pared que es impermeable al fluido e impermeable al soluto, el mencionado elemento formador de gradiente teniendo la forma de un cilindro, el mencionado cilindro tendiendo un radio, un extremo en coincidencia de fluido con el mencionado elemento de fuente, una altura y otro extremo;
 - iv) un orificio de liberación definido por el mencionado otro extremo de dicho cilindro para la difusión del mencionado soluto desde dicho dispensador;
- en el que una relación del mencionado radio de dicha semiesfera respecto del mencionado radio de dicho elemento de fuente es igual o mayor que dos, y la mencionada altura de dicho elemento formador de gradiente es igual o menor a cuatro veces el radio del mencionado cilindro.
23. El dispositivo de la reivindicación 22, en el que el mencionado radio de dicha semiesfera comprendiendo la máxima superficie interna de difusión es igual o mayor que cinco veces el radio del mencionado cilindro.
24. El dispositivo de la reivindicación 22, en el que el mencionado radio de dicha semiesfera comprende la máxima superficie interna de difusión es igual o mayor que diez veces el mencionado radio de dicho cilindro.

ES 2 288 165 T3

25. El dispositivo de la reivindicación 22, en el que la mencionada altura de dicho cilindro es igual o menor a dos veces el mencionado radio.

26. El dispositivo de la reivindicación 25, en el que la mencionada altura es de 0,1 a 2 veces el mencionado radio.

27. Un kit que comprende un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 22 y un soluto.

28. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 26 para su uso en terapia.

29. El dispositivo para su uso de la reivindicación 28, en el que el mencionado dispositivo se administra vía oral, sublingual, rectal, vaginal, intradérmica, intramuscular, ocular, tópica, nasal, ótica, intravenosa o dentro de una localización anatómica particular.

30. Un dispositivo para la liberación continua, lineal y sostenida de al menos un soluto que comprende al menos un dispensador **caracterizado** por un elemento de depósito de soluto en forma tubular que tiene una cavidad que proporciona un elemento formador de gradiente, dicha cavidad comprendiendo un sector longitudinal de la misma, el mencionado dispensador teniendo superficies internas planas dentro del mismo, en el que el mencionado elemento de depósito de soluto está rodeado por una pared impermeable a fluido e impermeable al soluto que tiene filas de orificios a lo largo de las superficies internas planas del mencionado dispensador paralelos al eje longitudinal del dispositivo, dichas aberturas espaciadas más cercanamente hacia el centro del mencionado dispensador y separadas de manera más distante hacia el exterior del mismo.

31. El dispositivo de la reivindicación 30, **caracterizado** porque dicho elemento de depósito de soluto está vacío o contiene un sustrato poroso.

32. El dispositivo de la reivindicación 30, **caracterizado** porque dicho al menos un soluto, es un agente terapéutico.

33. El dispositivo de la reivindicación 30, **caracterizado** porque dicho al menos un soluto, es una eritropoyetina.

34. El dispositivo de la reivindicación 30, **caracterizado** porque dicho al menos un soluto, es cloroquina.

35. El dispositivo de la reivindicación 30, **caracterizado** porque dicho al menos un soluto, se disuelve en un disolvente o en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

36. El dispositivo de la reivindicación 30, **caracterizado** porque dicho al menos un soluto, es seco.

37. El dispositivo de la reivindicación 30, **caracterizado** porque dicho al menos un soluto, es insoluble en agua.

38. El dispositivo de la reivindicación 30, que contiene un agente modificador del soluto.

39. El dispositivo de la reivindicación 30 para su uso en terapia.

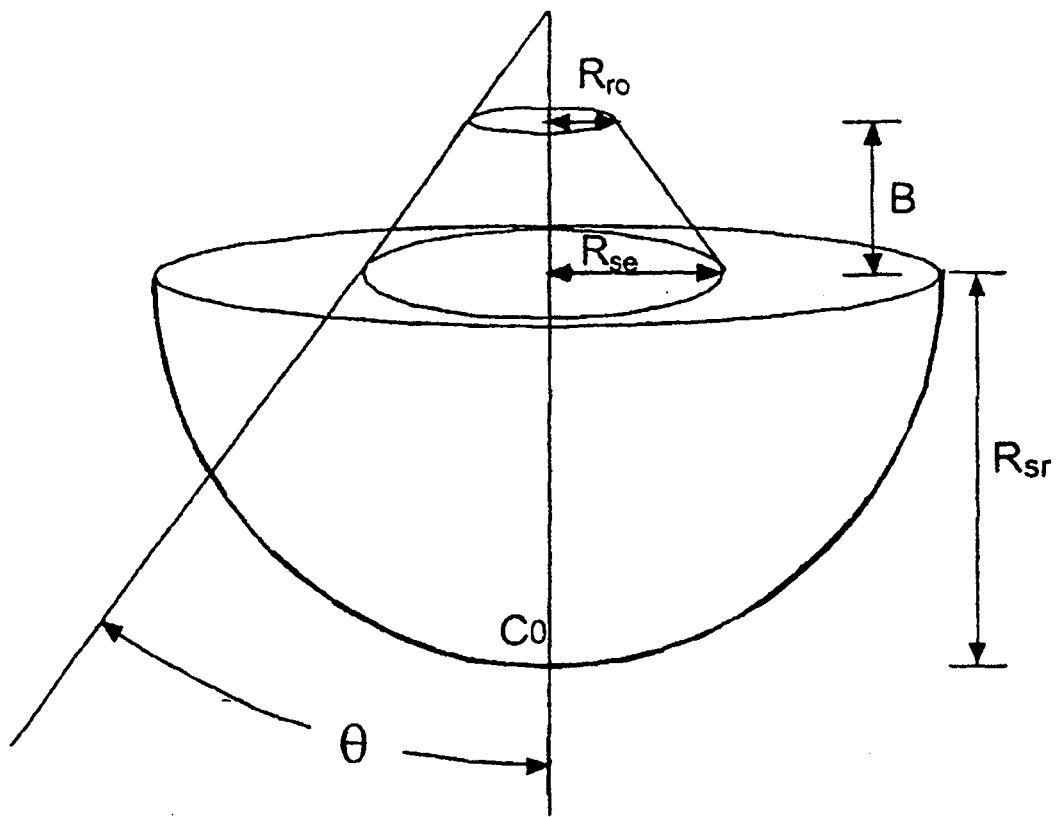


Figura 1

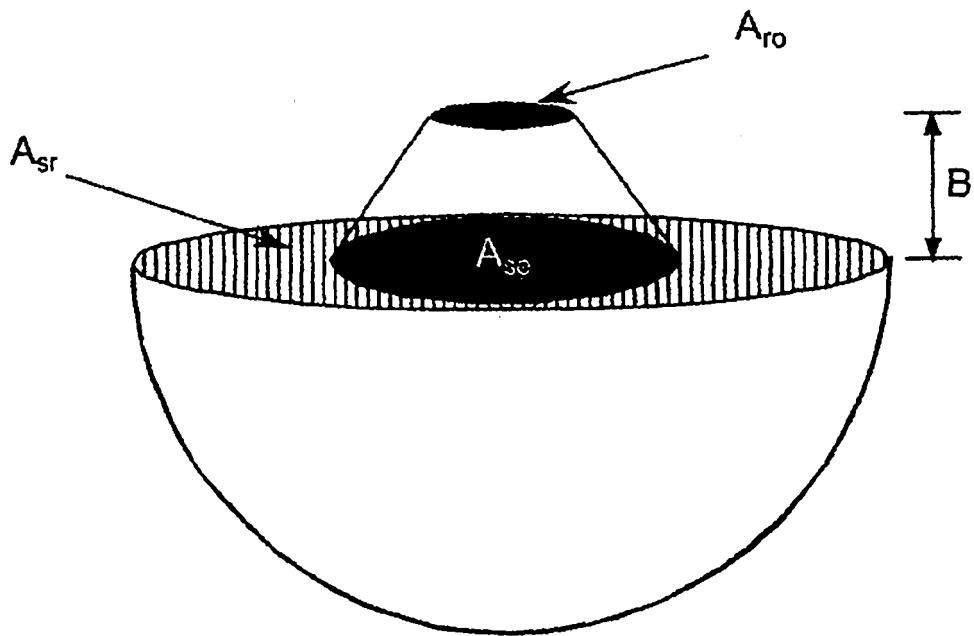


FIGURA 2

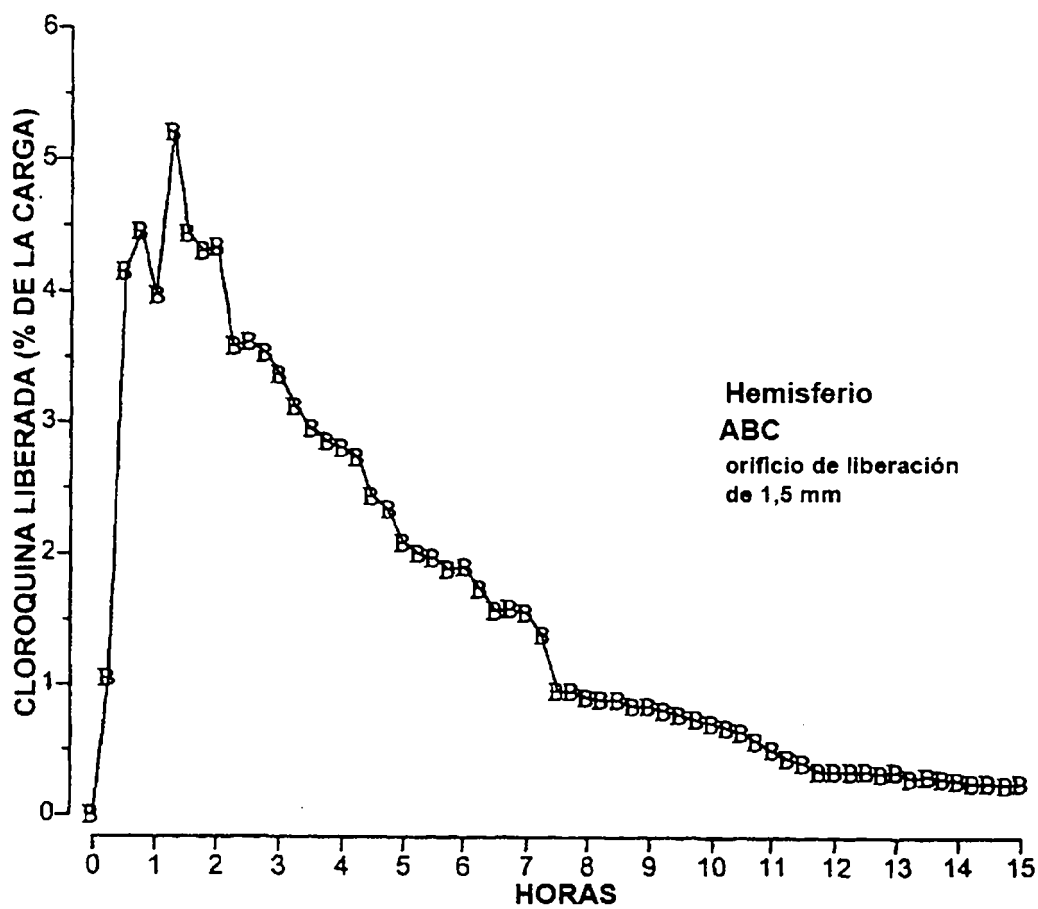


Figura 3

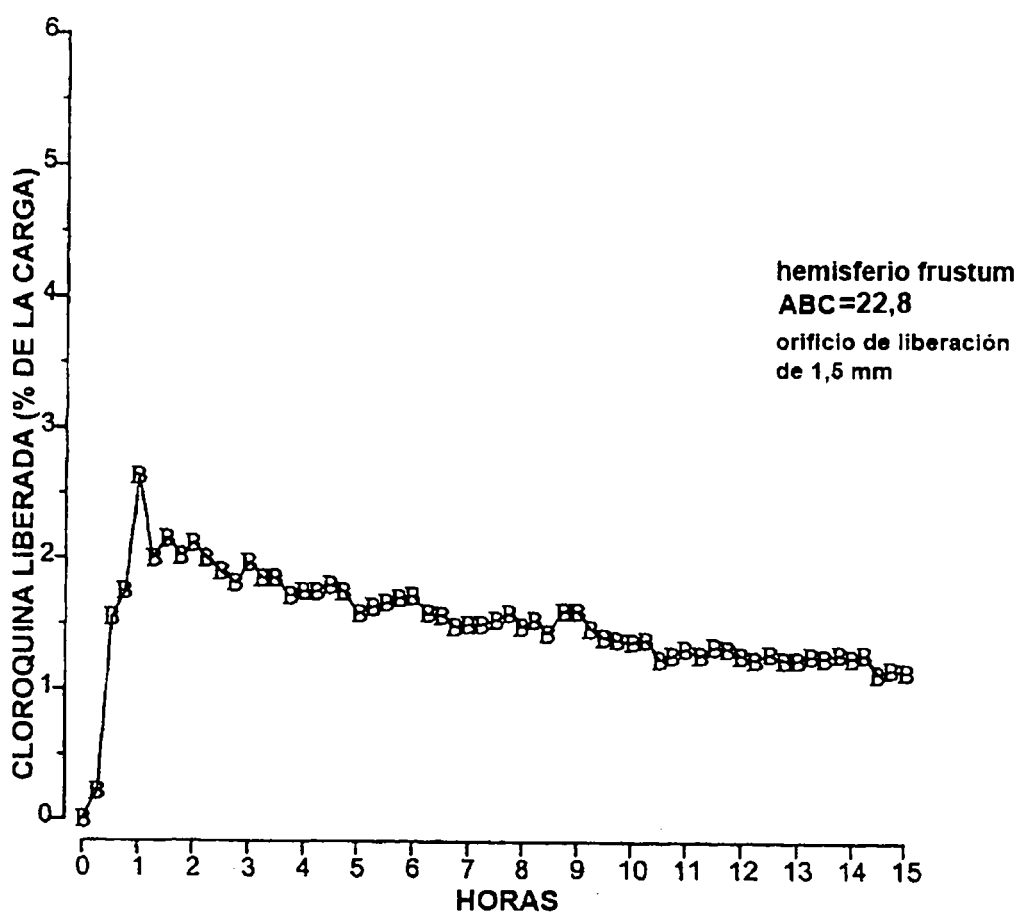


Figura 4

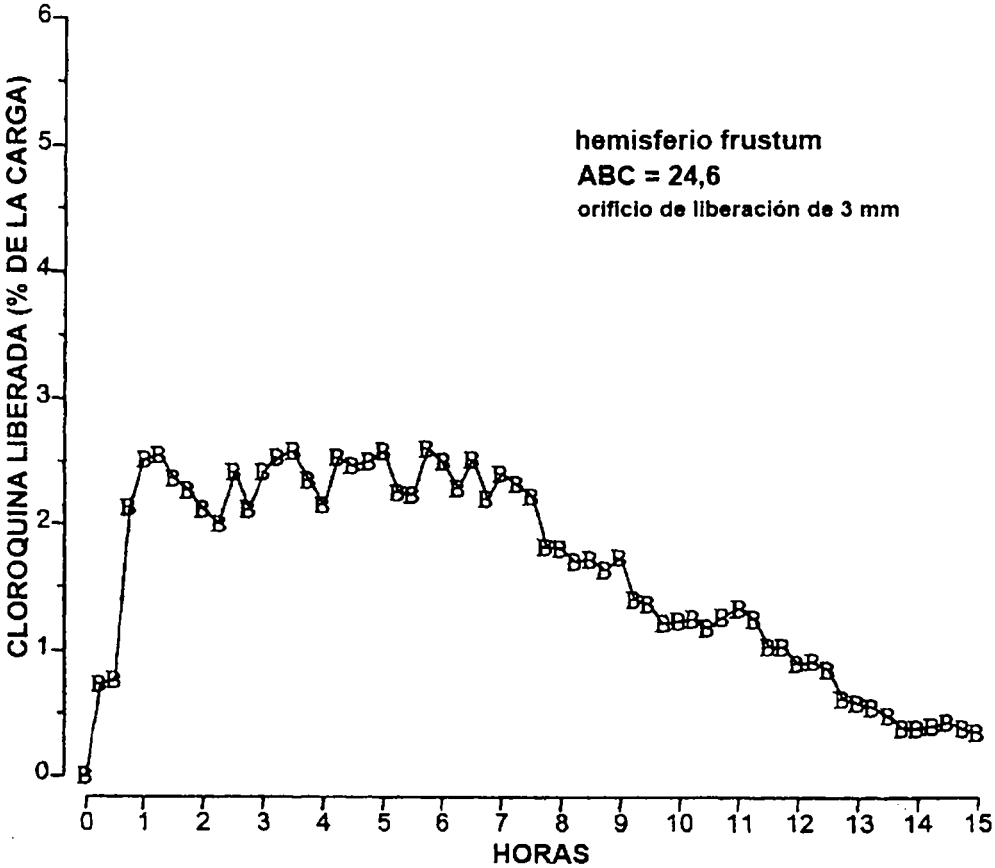


Figura 5

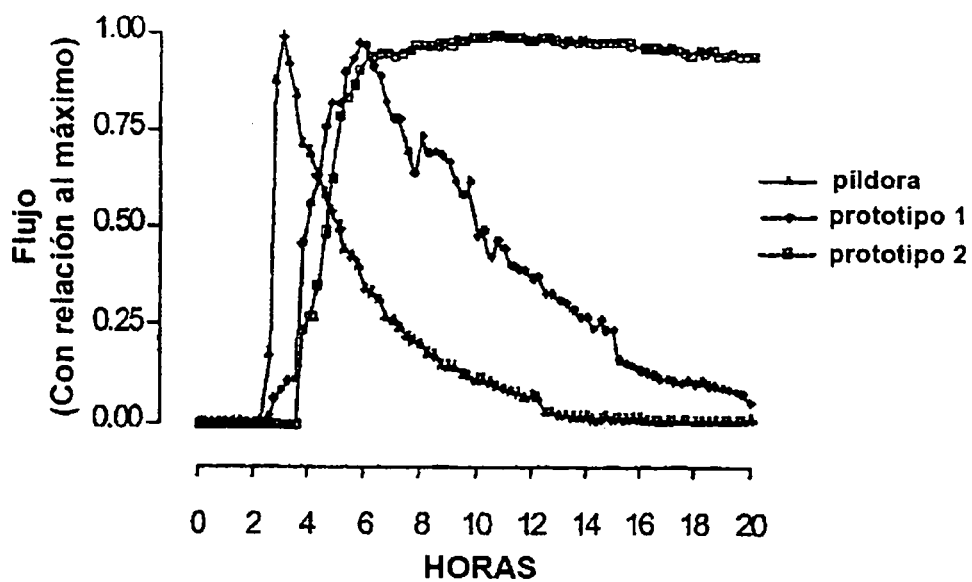


Figura 6

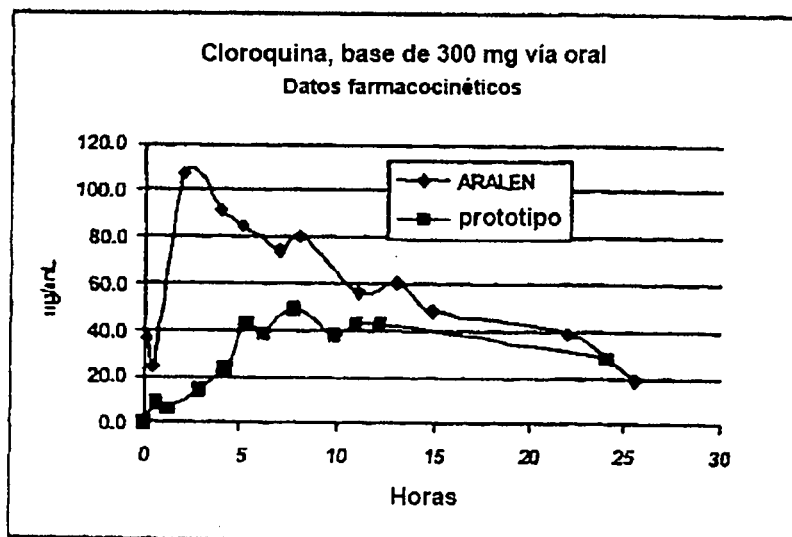


Figura 7

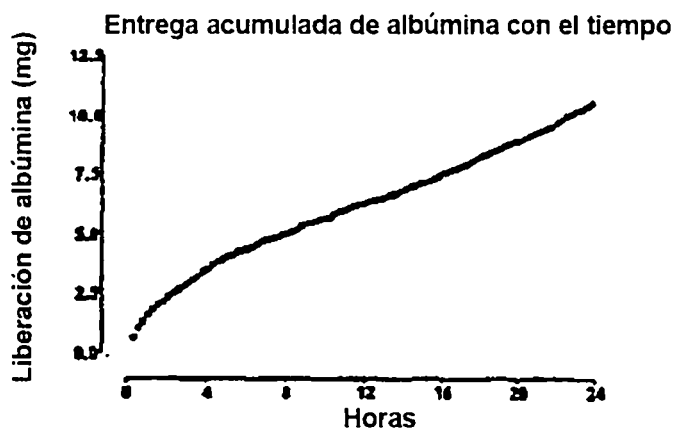


Figura 8

Inyección subcutánea convencional comparada con el uso parenteral de un dispositivo de liberación controlada

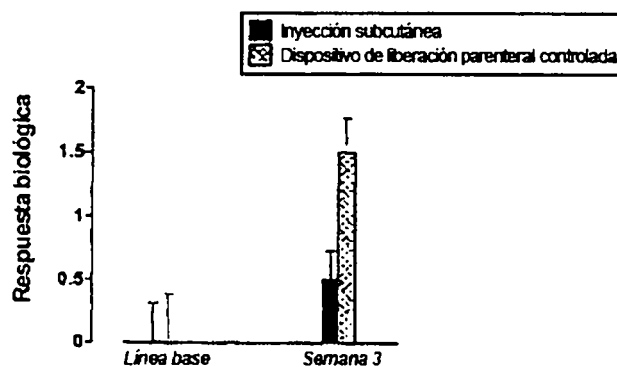


Figura 9

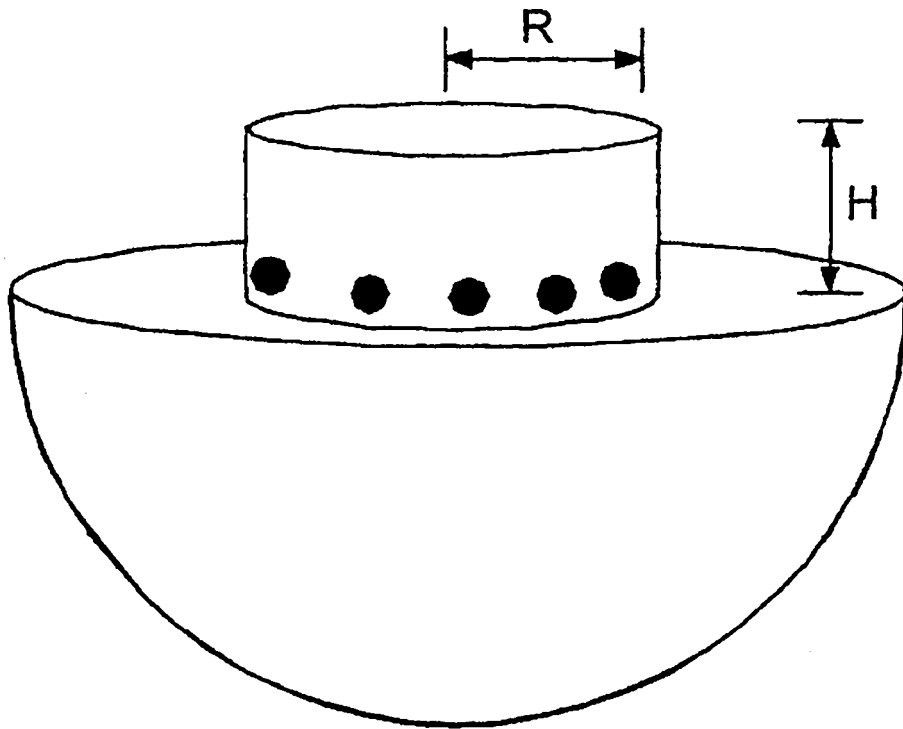


Figura 10

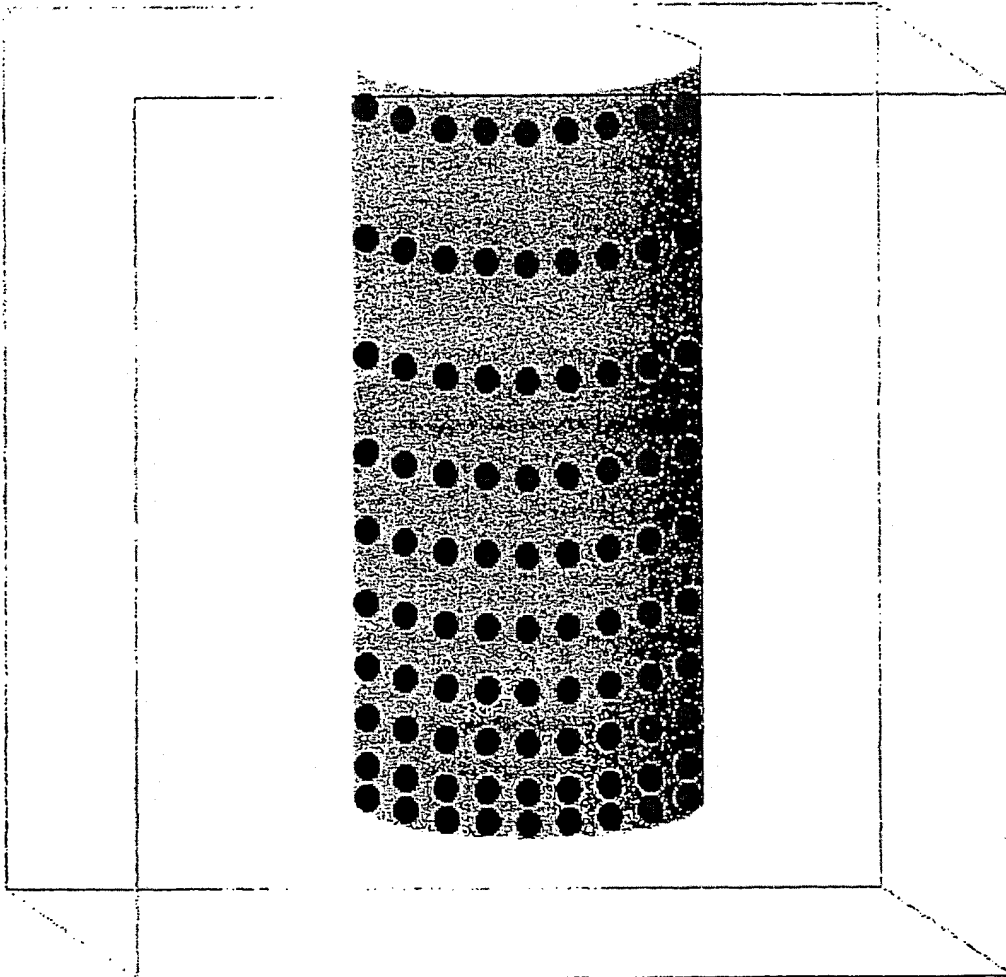


FIGURA 11

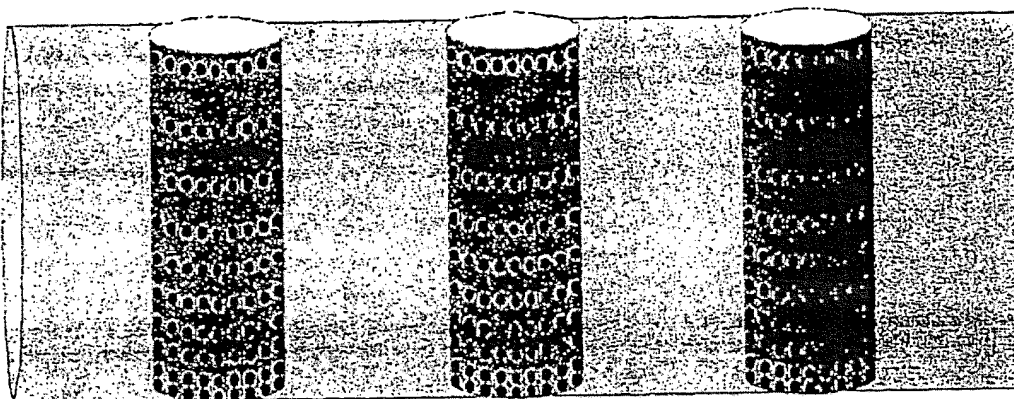


FIGURA 12

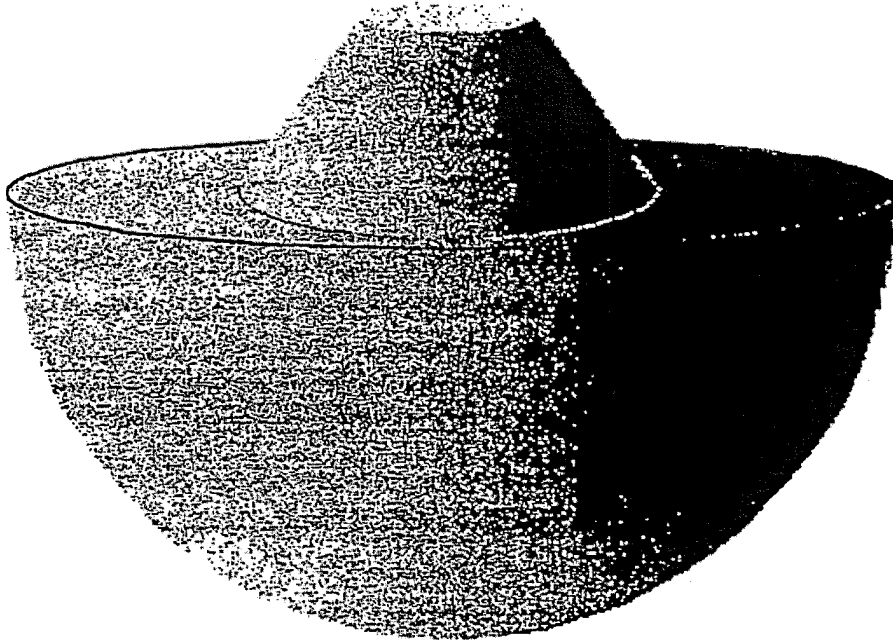


FIGURA 13

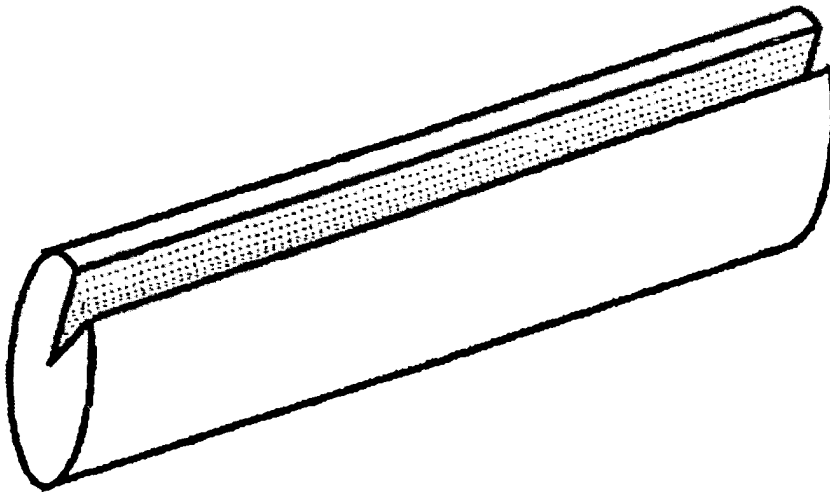


FIGURA 14

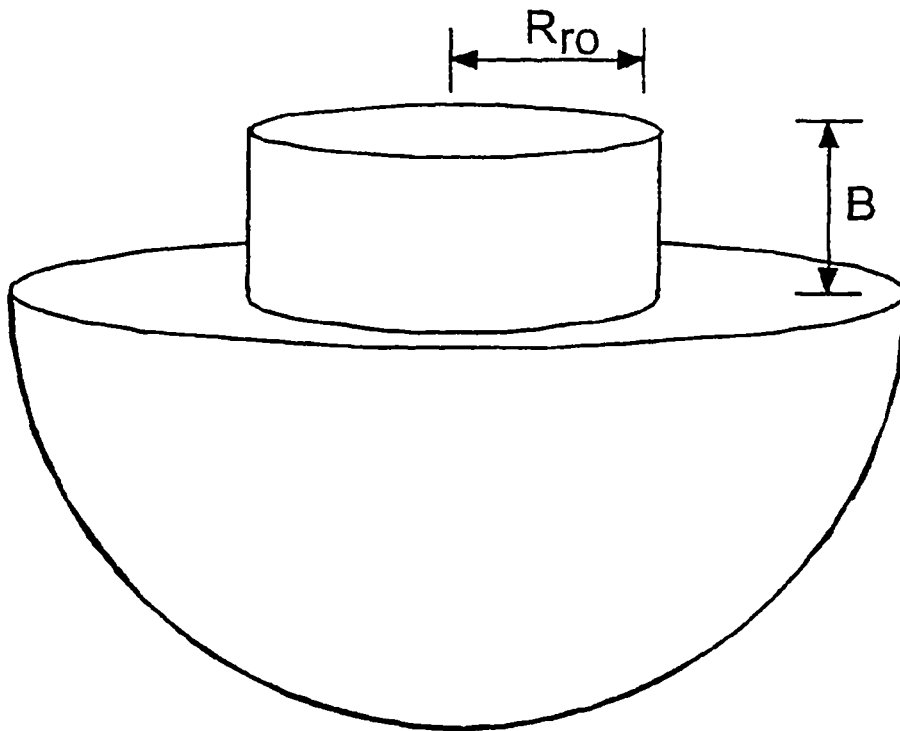


FIGURA 15

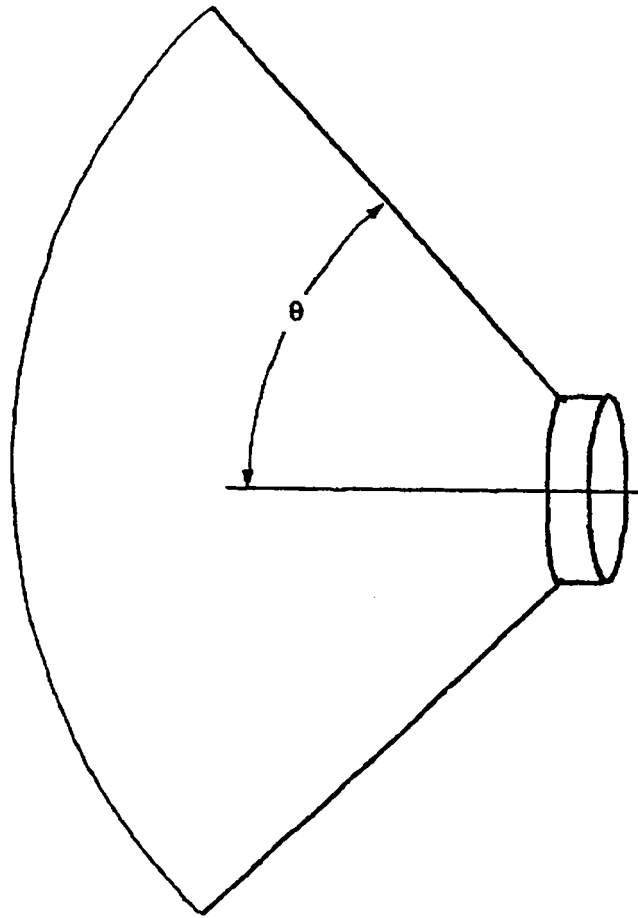


FIGURA 16

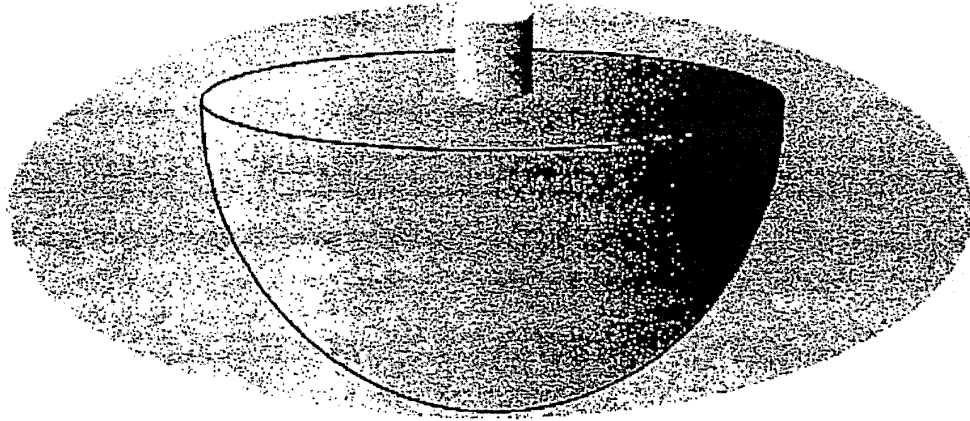


FIGURA 17

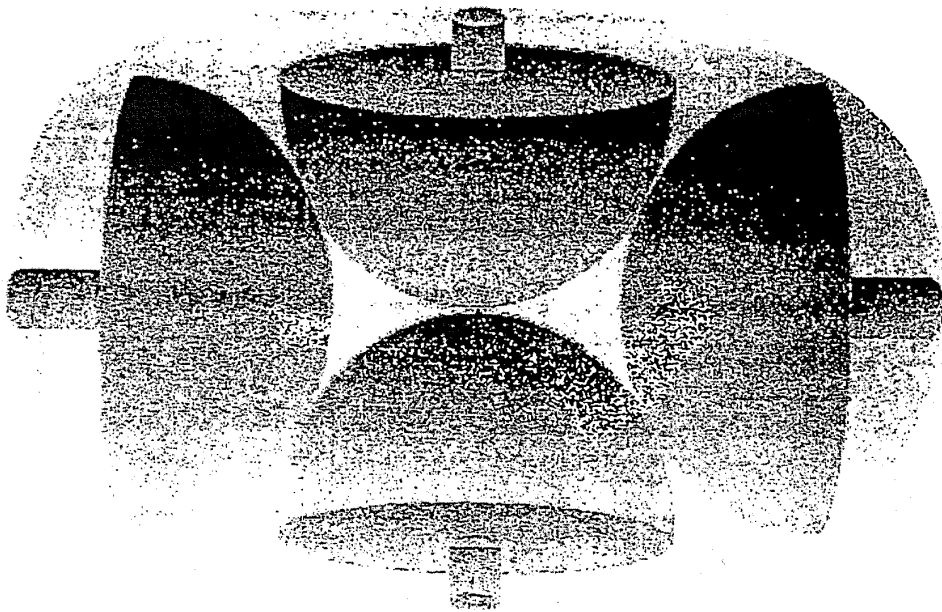
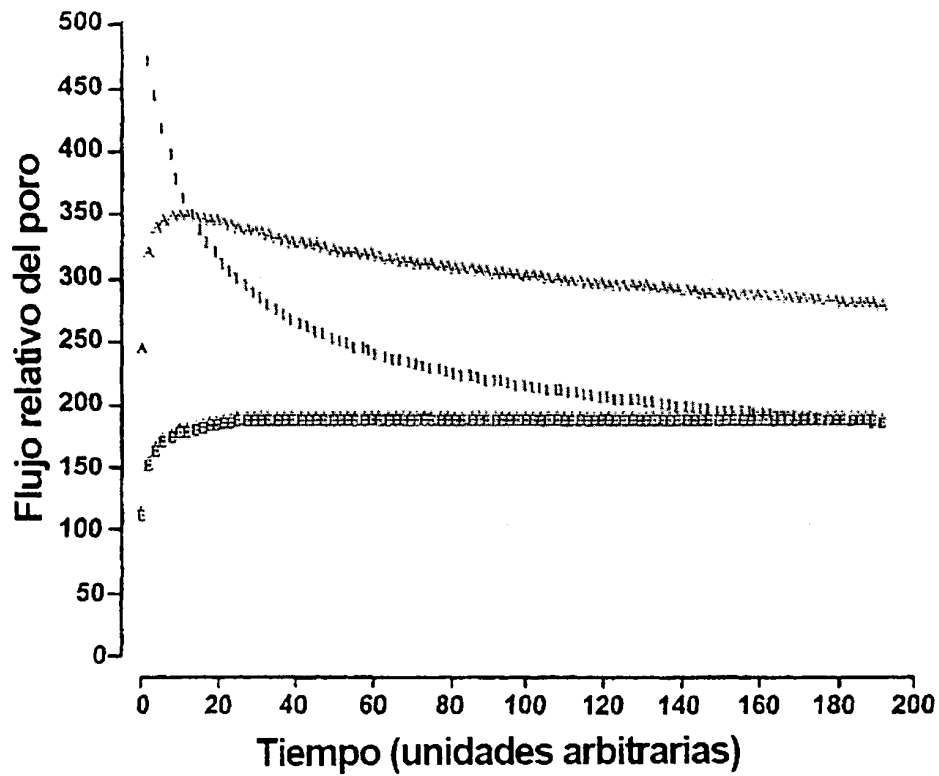


FIGURA 18



- I Sin elemento formador de gradiente
- A elemento formador de gradiente 1:3
- E elemento formador de gradiente 1:7
- e elemento formador de gradiente 1:15

FIGURA 19

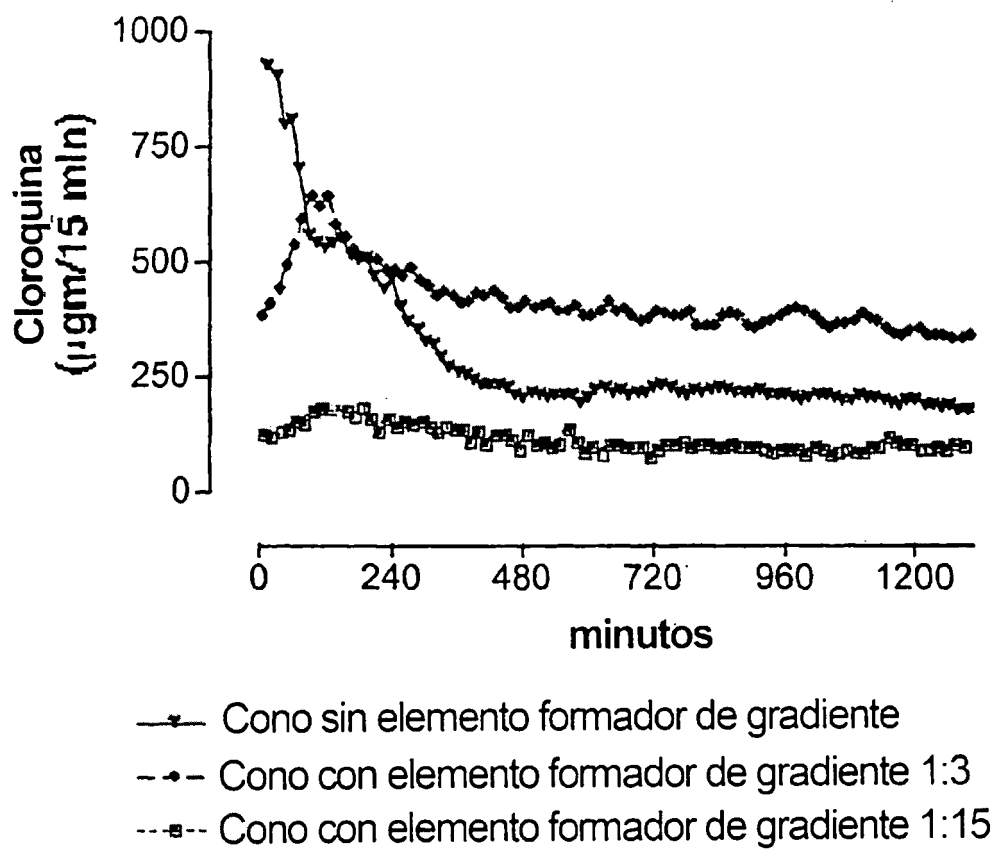


FIGURA 20

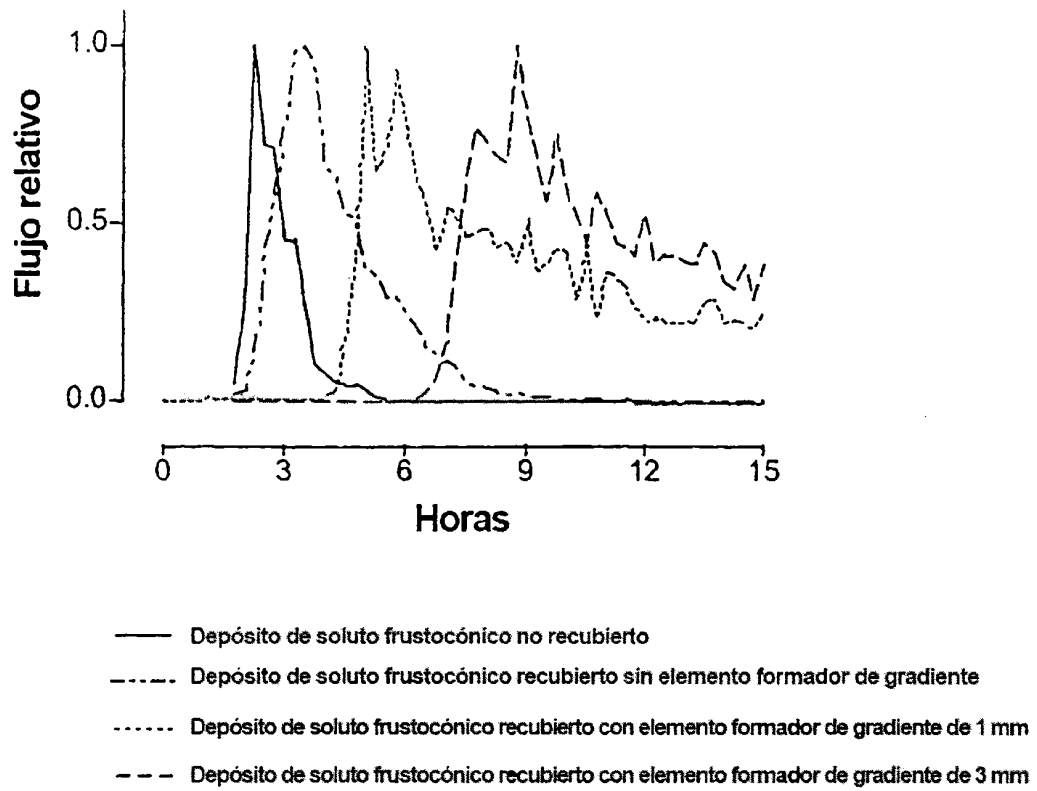


Figura 21

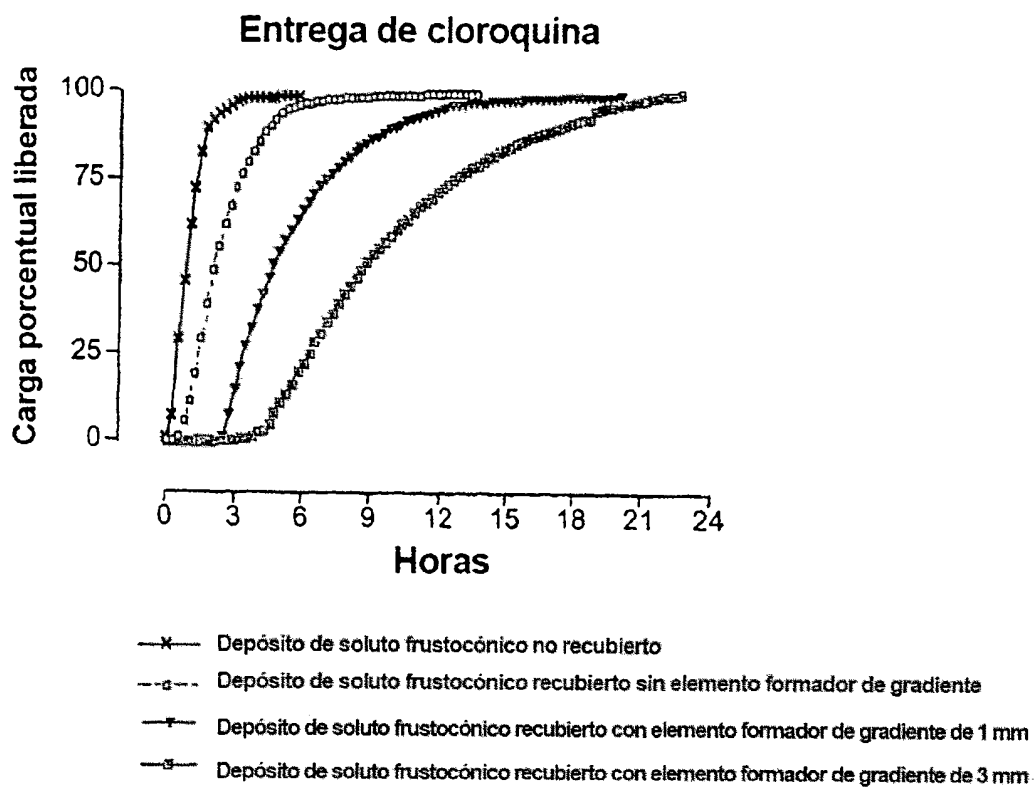
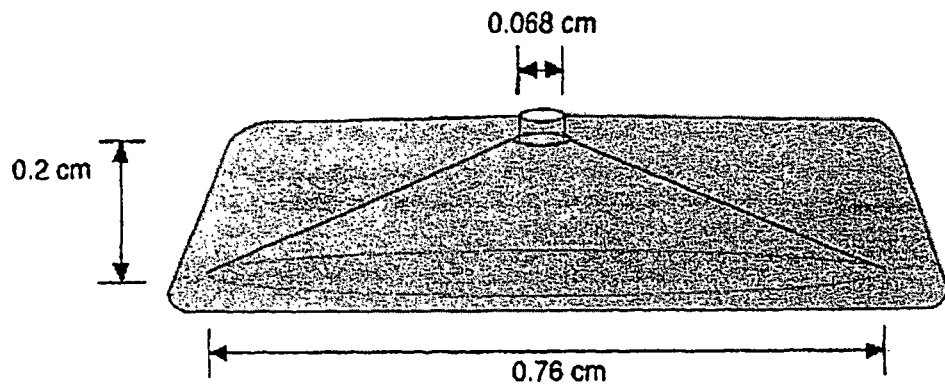
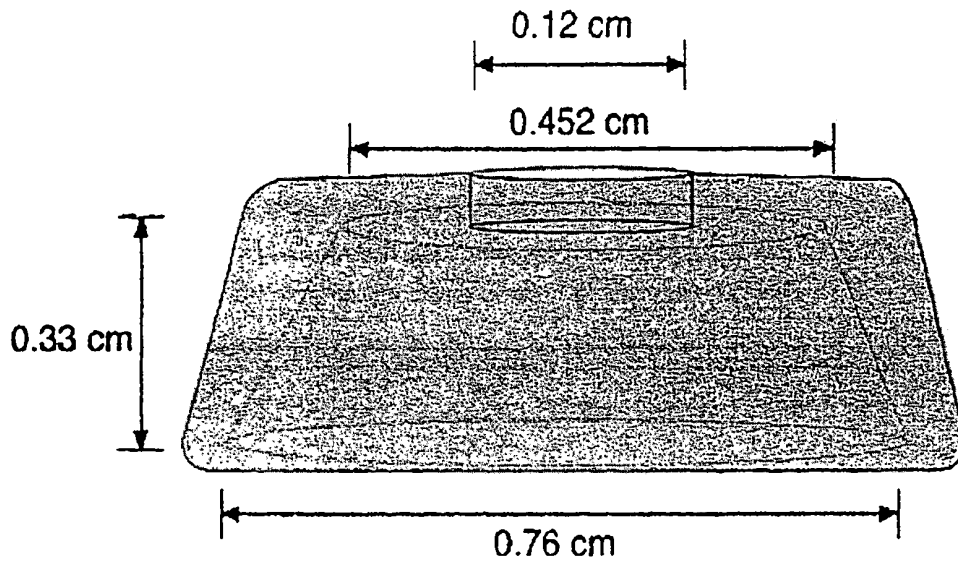


FIGURA 22



$\theta = 60^\circ$
Volumen = $33 \mu\text{L}$
Elemento formador de gradiente = 0.01 cm

Figura 23



$\theta = 25^\circ$
volumen $97 \mu\text{L}$
Elemento formador de gradiente = 0.01 cm

figura 24

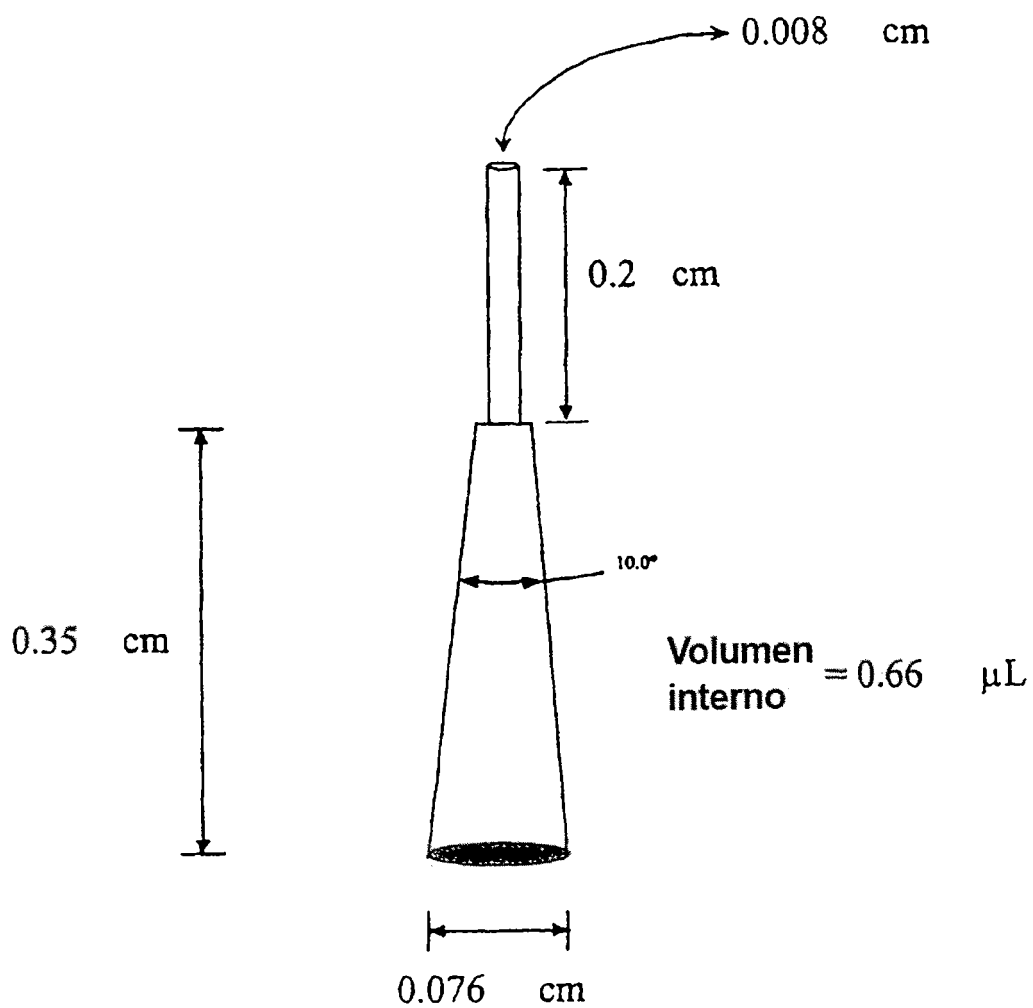


Figura 25

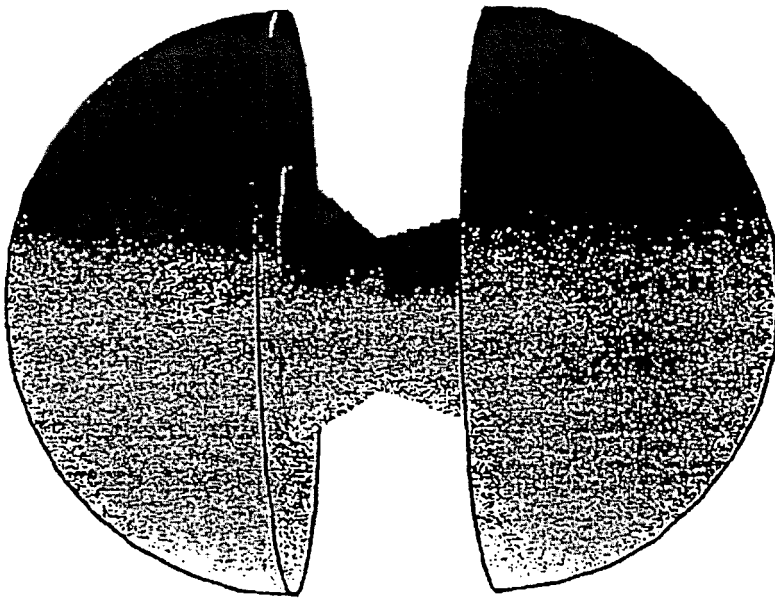
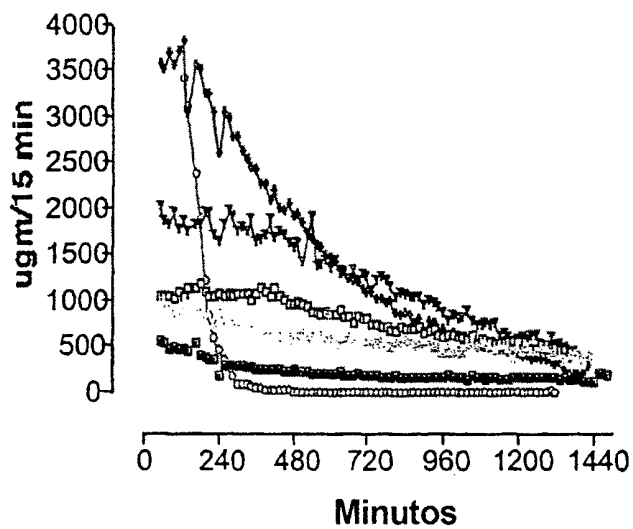


Figura 26

Liberación de cloroquina desde múltiples dispositivos agrupados



- dispositivo
- 3 dispositivos con orificios de liberación separados 6 radios
- ◻ 6 dispositivos con orificios de liberación separados 4 radios
- ▾ 9 dispositivos con orificios de liberación separados 2 radios
- ♣ 12 dispositivos con orificios de liberación separados 1 radio
- ◊ liberación desde la matriz sola

Figura 27