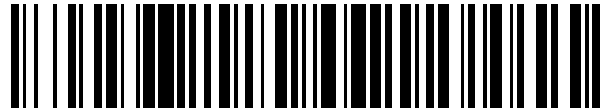


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 447 816**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61F 2/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2004 E 10156691 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2233112**

54 Título: **Implante inyectable de liberación prolongada que comprende un núcleo de matriz bioerosionable y una piel bioerosionable**

30 Prioridad:

13.11.2003 US 714549

09.02.2004 US 543368 P

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

13.03.2014

73 Titular/es:

PSIVIDA US, INC. (100.0%)

400 Pleasant Street

Watertown, MA 02472, US

72 Inventor/es:

CHOU, KANG-JYE;

GUO, HONG;

ASHTON, PAUL;

SHIMIZU, ROBERT W. y

WATSON, DAVID A.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 447 816 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

Implante inyectable de liberación prolongada que comprende un núcleo de matriz bioerosionable y una piel bioerosionable

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a dispositivos de suministro de fármacos de liberación prolongada inyectables, y a procedimientos útiles para obtener tales dispositivos.

Breve Descripción de la Técnica Relacionada

10 La patente de los Estados Unidos nº 6.375.972, de Hong Guo et al., incorporada aquí como referencia en su totalidad, describe ciertos dispositivos de suministro de fármacos que usan diversas combinaciones de núcleos de fármacos y revestimientos poliméricos para controlar la velocidad de suministro de los fármacos implantados en el tejido vivo. Aunque tiene ventajas significativas, la reducción del tamaño de tales dispositivos como parte de un ciclo de desarrollo de producto normal puede hacer más difícil la fabricación de los dispositivos. Como se describe en la
15 patente 6.375.972, el depósito del fármaco se puede formar dentro del tubo que lo soporta mediante un número de métodos diferentes, incluyendo inyectar la matriz de fármaco en el tubo preformado. Con tubos más pequeños y materiales de matriz de fármaco más viscosos, esta técnica se hace cada vez más difícil.

Un enfoque para esta dificultad se describe en un artículo de Kajihara et al. que aparece en Journal of Controlled Release, 73, p. 279-291 (2001), que describe la preparación de formulaciones de liberación prolongada para fármacos proteicos usando siliconas como vehículos. La descripción de este artículo se incorpora aquí en su totalidad.

20 Otro enfoque para reducir el tamaño de sistemas de suministro de fármacos de liberación prolongada se describe en la Solicitud de Patente U.S. nº 10/428.214, presentada el 2 de mayo de 2003. Aunque esta descripción no está limitada a dispositivos de ningún tamaño particular, las técnicas de coextrusión descritas allí son susceptibles a la fabricación de dispositivos pequeños.

25 A pesar de las dificultades inherentes en la fabricación de dispositivos de suministro de fármacos de liberación prolongada pequeños, tales dispositivos han comenzado a aproximarse a tamaños en los que la inyección del dispositivo es una posibilidad. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de sistemas de suministro de fármacos de liberación prolongada inyectables mejorados, y técnicas para obtener los mismos.

SUMARIO DE LA INVENCION

30 Un dispositivo de suministro de fármacos inyectable incluye un núcleo que contiene uno o más fármacos y uno o más polímeros. El núcleo puede estar rodeado por una o más capas exteriores de polímero (denominadas aquí como "revestimientos", "pieles", o "capas exteriores"). En ciertas realizaciones, el dispositivo se forma extruyendo o preformando de otro modo una piel polimérica para un núcleo de fármaco. El núcleo de fármaco se puede coextruir con la piel, o se puede insertar en la piel después de que la piel se ha extruido, y posiblemente curar. En otras realizaciones, el núcleo de fármaco se puede revestir con uno o más revestimientos poliméricos. Estas técnicas se pueden aplicar de forma útil para fabricar dispositivos que tienen un amplio conjunto de formulaciones farmacéuticas y
35 pieles que se pueden seleccionar para controlar el perfil de velocidad de liberación y otras diversas propiedades de los fármacos en el núcleo del fármaco en una forma adecuada para inyección usando agujas de calibre estándar o no estándar. El dispositivo se puede formar combinando al menos un polímero, al menos un fármaco, y al menos un disolvente líquido para formar una suspensión o disolución líquida en el que, con la inyección, tal suspensión o disolución sufre un cambio de fase y forma un gel. La configuración puede proporcionar una liberación controlada del fármaco o fármacos durante un período prolongado.
40

En realizaciones que usan una piel, la piel puede ser permeable, semipermeable o impermeable al fármaco, o al entorno fluido al que se puede exponer el dispositivo. El núcleo de fármaco puede incluir una matriz polimérica que no afecta significativamente a la velocidad de liberación del fármaco. Como alternativa, tal matriz polimérica puede
45 afectar a la velocidad de liberación del fármaco. La piel, la matriz polimérica del núcleo de fármaco, o ambas, pueden ser bioerosionables. El dispositivo se puede fabricar como una masa extendida que es segmentada en dispositivos de suministro de fármacos, que se pueden dejar sin revestir de forma que el núcleo del fármaco esté expuesto en todos los lados o (cuando se usa una piel) en los extremos de cada segmento, o se puede revestir con una capa, tal como una capa que sea permeable al fármaco, semipermeable al fármaco, impermeable, o bioerosionable.

50 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La invención de la presente Solicitud se describirá ahora con más detalle con referencia a los dibujos que se acompañan, en los que números de referencia iguales designan elementos idénticos o correspondientes:

La Fig. 1 muestra un aparato para coextruir dispositivos de suministro de fármacos;

las Figs. 2-5 muestran las velocidades de liberación de diversas formulaciones extruidas;

la Fig. 6 muestra un aparato para extruir una piel para un dispositivo de suministro de fármacos;

la Fig. 7 es un diagrama de flujo de un proceso para obtener un dispositivo de suministro de fármacos inyectable;

5 la Fig. 8 muestra un dispositivo de suministro de fármacos inyectable;

la Fig. 9 muestra un sistema de suministro de fármacos inyectable; y

la Fig. 10 muestran las velocidades de liberación de ciertos dispositivos.

La Fig. 11 muestra la velocidad de liberación de FA a partir de un dispositivo.

10 La Fig. 12 muestra las velocidades de liberación comparativas de un dispositivo y de un dispositivo de la técnica anterior.

Las Figs. 13-15 muestran la velocidad de liberación de ciertos fármacos a partir de un dispositivo de la técnica anterior.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 Para proporcionar una comprensión global de la invención, se describirán ahora ciertas realizaciones ilustrativas, incluyendo sistemas y métodos para dispositivos de suministro de fármacos de liberación prolongada inyectables que tienen secciones transversales cilíndricas fabricadas usando extrusión. Sin embargo, se entenderá que los sistemas y métodos descritos aquí se pueden aplicar de forma útil a un número de diferentes dispositivos, tales como dispositivos con diversas geometrías de sección transversal, o dispositivos con dos o más núcleos concéntricamente alineados o no alineados concéntricamente de diferentes agentes activos. Se apreciará además que diversas combinaciones de cualquiera de los fármacos y capas exteriores descritos aquí, u otros fármacos o capas exteriores no mencionados específicamente aquí, están dentro del alcance de esta descripción y se pueden emplear de forma útil en un dispositivo de suministro de fármacos inyectable de la presente invención. Todavía en otras realizaciones, la invención se puede adaptar fácilmente al dispositivo inyectable de fármacos mediante el uso de formulaciones gelantes in situ y otros dispositivos de suministro tales como suspensiones líquidas. Tales realizaciones están destinadas a caer dentro del alcance de la invención descrita aquí.

20 La Figura 1 muestra un aparato para coextruir dispositivos de suministro de fármacos. Como se ilustra en la Fig. 1, un sistema 100 puede incluir un dispositivo 102 de coextrusión que incluye al menos una primera extrusora 104 y una segunda extrusora 106, las cuales están conectadas a una cabeza 108 de matriz de una manera bien conocida por los expertos en las técnicas de extrusión. La cabeza 108 de la matriz tiene un puerto 110 de salida, del cual se extraen los materiales coextruidos procedentes de las extrusoras 104, 106. La cabeza 108 de la matriz y/o el puerto 110 de salida pueden establecer una forma de sección transversal de la materia extruida. Las extrusoras adecuadas comercialmente disponibles para uso como las extrusoras 104, 106 incluyen la Randcastle model RCP-0250 Microtruder (Randcastle Extrusion Systems, Cedar Grove, New Jersey), y sus calentadores asociados, controladores, y hardware asociado. En las patentes U.S. nos 5.569.429, 5.518.672, y 5.486.328, por ejemplo, también se describen extrusoras ejemplares.

25 Las extrusoras 104, 106 pueden extruir un material a través de la cabeza 108 de la matriz de una manera conocida, formando un producto 112 coextruido de material compuesto que sale de la cabeza 108 de la matriz en el puerto 110 de salida. Cada extrusora 104, 106 puede extruir más de un material a través de la cabeza 108 de la matriz, para formar un producto 112 coextruido de material compuesto. El sistema 100 también puede tener más de dos extrusoras para extruir, por ejemplo, matrices de fármaco adyacentes o concéntricas, o capas exteriores adicionales. El producto 112 puede incluir una piel 114 y un núcleo 116. Como se describe con mayor detalle aquí, la piel 114 puede ser (o es el precursor del) el tubo 112, 212, y/o 312 impermeable de fármaco en los dispositivos de la patente 6.375.972 mencionada anteriormente, y el núcleo 116 puede ser (o puede ser el precursor del) el depósito 114, 214, y/o 314 en los dispositivos de la patente 6.375.972.

30 En general, el producto 112 coextruido puede tener un diámetro exterior adecuado para uso con una aguja que oscila en tamaño desde alrededor de una aguja de calibre 30 hasta alrededor de una aguja de calibre 12, o con una aguja que oscila en diámetro interior desde alrededor de 0,01397 centímetros (0,0055 pulgadas) hasta alrededor de 0,2159 centímetros (0,0850 pulgadas). Se apreciará que el producto 112 coextruido se puede revestir con una o más capas adicionales, y que el tamaño inicial puede ser tal que el dispositivo revestido tenga un diámetro exterior que corresponde a un tamaño específico de aguja. También se apreciará que el intervalo de tamaños de agujas es solamente ejemplar, y que los sistemas descritos aquí se pueden usar para fabricar dispositivos inyectables para uso con agujas más grandes o más pequeñas que las específicamente citadas anteriormente. Se debería apreciar además que la expresión "dispositivos inyectables", como se usa aquí, no se refiere estrictamente a dispositivos que son

inyectables usando sólo tamaños de agujas hipodérmicas descritos anteriormente. Más bien, la expresión está destinada a ser interpretada de forma amplia, y puede incluir dispositivos que se administran a través de un artroscopio, catéter, u otro dispositivo médico. De forma similar, los términos “inyectar” e “inyectado” pretenden incluir la administración por medios más amplios que vía una aguja hipodérmica, tales como mediante artroscopio, catéter, u otro dispositivo médico. En ciertas realizaciones, el dispositivo se puede inyectar en la vecindad de un ojo del paciente como una inyección intraocular o periocular.

En un proceso de extrusión, los parámetros de extrusión se pueden controlar, tales como la presión del fluido, el caudal, y la temperatura del material que se está extruyendo. Se pueden seleccionar extrusoras adecuadas en busca de la capacidad para suministrar los materiales coextruidos a presiones y caudales suficientes para formar el producto 112 a tamaños de la cabeza 108 de la matriz y del puerto 110 de salida que producirán un producto que, cuando se segmenta, se puede inyectar en un paciente. El término “paciente”, como se usa aquí, se refiere a un ser humano o a un animal no humano. Como se describe con mayor detalle más abajo, la elección de los materiales que se van a extruir a través de las extrusoras 104, 106 también puede afectar al proceso de extrusión e implica parámetros adicionales del proceso de extrusión, así como del sistema 100 global.

El sistema 100 puede incluir dispositivos adicionales de procesamiento que proporcionan un procesamiento adicional de los materiales extruidos por las extrusoras 104, 106 y/o el producto 112 extruido. A título de ejemplo y no de limitación, el sistema 100 puede incluir además una estación 118 de curado que cura al menos parcialmente el producto 112 a medida que pasa a través de la estación. La estación 118 de curado puede curar la piel 114, el núcleo 116, o ambos, y puede funcionar continuamente sobre el producto 112 extruido a medida que pasa a través de la estación 118 de curado, o en intervalos coordinados con el paso del material extruido. La estación 118 de curado puede aplicar calor, radiación ultravioleta, o alguna otra energía adecuada para curar los polímeros en el producto 112. Se apreciará que se pueden emplear polímeros curables correspondientes, tales como polímeros curables por calor o polímeros curables por radiación, en la piel 114 y/o el núcleo 116. Generalmente, el grado de curado se puede controlar controlando la cantidad de energía aplicada por la estación 118 de curado.

Se puede proporcionar una estación 120 de segmentación que segmenta o corta de otro modo el producto 112 en una serie de productos 112, más cortos. La estación 120 de segmentación puede usar cualquier técnica adecuada para cortar el producto 112 extruido, que puede variar dependiendo de si el producto 112 está curado, no curado, o parcialmente curado. Por ejemplo, la estación 120 de segmentación puede emplear pinzas, cizallas, cuchillas rebanadoras, o cualquier otra técnica. La técnica aplicada por la estación 120 de segmentación puede variar según la configuración deseada para cada porción de corte del producto 112. Por ejemplo, cuando se desean extremos abiertos para la adición de una membrana de difusión u otro revestimiento funcional, puede ser apropiada una acción de cizallamiento. Sin embargo, cuando se desea cerrar herméticamente cada extremo a medida que se realiza el corte, se puede usar una pinza. Se pueden proporcionar múltiples instrumentos cortantes cuando se deseen diferentes cortes para cada extremo, o para diferentes grupos de productos 112, más cortos.

Los materiales 122, 124 adecuados para uso con el dispositivo 102 de coextrusión para formar la piel 114 y el núcleo 116, respectivamente, son numerosos. A este respecto, la patente 6.375.972 describe un número de materiales adecuados para formar dispositivos de suministro de fármacos implantables, materiales los cuales se pueden usar más específicamente para dispositivos de suministro de fármacos inyectables. Preferiblemente, los materiales usados como materiales 122, 124 se seleccionan por su capacidad para ser extruidos a través del sistema 100 sin afectar negativamente a las propiedades para las cuales son específicos. Por ejemplo, para aquellos materiales que van a ser impermeables a los fármacos dentro del núcleo 116, se selecciona un material que, al ser procesado a través de un dispositivo de extrusión, es o permanece impermeable. De forma similar, se pueden seleccionar materiales biocompatibles para los materiales que, cuando el dispositivo de suministro de fármacos está completamente construido, entrarán en contacto con los tejidos biológicos del paciente. Los polímeros adecuados para uso como materiales 122, 124 incluyen, pero no se limitan a, poli(caprolactona) (PCL), polímero de etileno-acetato de vinilo (EVA), poli(etilenglicol) (PEG), poli(acetato de vinilo) (PVA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), policianoacrilato de alquilo, poliuretano, nailons, o sus copolímeros. En polímeros que incluyen monómeros de ácido láctico, el ácido láctico puede ser D, L, o una mezcla de isómeros D y L.

Además de los polímeros, como materiales 122, 124 en la preparación del núcleo 116 se pueden emplear de forma útil disolventes no acuosos tales como PEG. Por ejemplo, se pueden emplear de forma útil disolventes no acuosos que disuelven el polímero usado en el núcleo 116, que provocan un cambio de fase del núcleo 116, o que facilitan la extrusión (por ejemplo, proporcionando un mayor intervalo de temperaturas de trabajo) u otro procesamiento del producto 112.

Ciertos parámetros de la extrusión pueden estar dictados o sugeridos por una selección del material o materiales 124 que se han de alimentar en la extrusora 104 para formar el núcleo 116 de fármaco interno. Como apreciará el experto en la técnica, los dispositivos de extrusión incluyen típicamente uno o más calentadores y uno o más tornillos de transmisión, émbolos, u otros dispositivos generadores de presión. Puede ser un objetivo de la extrusora elevar la temperatura, la presión del fluido, o ambos, del material que se está extruyendo. Esto puede presentar dificultades cuando se incluye un fármaco farmacéuticamente activo en los materiales que se procesan y se extruyen por la extrusora 104. El fármaco activo se puede calentar y/o exponer a presiones elevadas que afectan negati-

vamente a su eficacia. Esta dificultad se puede agravar cuando el propio fármaco se va a mantener en una matriz polimérica, y por lo tanto también se mezcla y se calienta y/o se somete a presión un material polimérico con el fármaco en la extrusora 104. Los materiales 124 se pueden seleccionar de forma que la actividad del fármaco en el núcleo 116 del producto 112 sea suficiente para producir el efecto deseado cuando se inyecta. Además, cuando el fármaco se mezcla con un polímero para formar una matriz en el núcleo 116 extruido, el material polimérico que forma la matriz se puede seleccionar ventajosamente de forma que el fármaco no se desestabilice por la matriz. El material de matriz se puede seleccionar de forma que la difusión a través de la matriz tenga poco o ningún efecto sobre la velocidad de liberación del fármaco a partir de la matriz. También, el tamaño de partículas del fármaco o fármacos usados en la matriz se puede seleccionar para que tenga un efecto controlante sobre la disolución del fármaco o fármacos.

Los materiales 122, 124, a partir de los cuales se coextruye el producto 112, se pueden seleccionar para que sean estables durante el período de liberación para el dispositivo de suministro de fármacos. Los materiales se pueden seleccionar opcionalmente de forma que, después de que el dispositivo de suministro de fármacos ha liberado el fármaco durante una cantidad predeterminada de tiempo, el dispositivo de suministro de fármacos se erosione in situ, es decir, sea bioerosionable. Los materiales también se pueden seleccionar de forma que, para la vida deseada del dispositivo de suministro, los materiales sean estables y no se erosionen significativamente, y el tamaño de poros de los materiales no cambie. Opcionalmente, cualquiera o ambos materiales 122, 124 se pueden escoger para que sean bioerosionables a velocidades que controlen, o contribuyan a controlar, la velocidad de liberación de cualesquiera agentes activos. Se apreciará que se pueden seleccionar de forma similar otros materiales, tales como revestimientos adicionales sobre parte o todo el dispositivo, por sus propiedades bioerosionables.

De este modo, en un aspecto, se describe aquí un procedimiento para seleccionar materiales para ser usados en un proceso de coextrusión para fabricar dispositivos de suministro de fármacos inyectables. En general, el proceso de selección del material para los materiales 122, 124 puede transcurrir según lo siguiente: (1) se selecciona uno o más fármacos; (2) se selecciona un material o clase de materiales extruible; (3) el material o clase de materiales se evalúa para averiguar si afecta y cómo afecta a la velocidad de liberación del fármaco o fármacos escogidos a partir del material o clase de materiales; (4) se evalúan la estabilidad y las propiedades físico-químicas del material o clase de materiales; (5) se evalúa la estabilidad del fármaco dentro de una matriz del material o clase de materiales; y (6) el material o clase de materiales se evalúa para averiguar si, cuando se forma en una matriz con el fármaco o fármacos escogidos, el material o clase de materiales evita que las moléculas biológicas (por ejemplo, materiales proteicos) migren a la matriz e interaccionen con el fármaco o fármacos. De este modo, hay al menos dos funciones del material interno: permitir la coextrusión o extrusión del núcleo; e inhibir, o prevenir, la erosión o degradación del fármaco en el núcleo. Una ventaja del sistema es que se pueden controlar las diferencias entre las velocidades de liberación de fármaco desde los dispositivos de suministro hacia diferentes entornos, tales como diferentes tipos de tejidos o diferentes afecciones.

Los materiales 122, 124 pueden incluir uno o múltiples fármacos farmacéuticamente activos, polímeros formadores de matriz, cualesquiera biomateriales tales como lípidos (incluyendo ácidos grasos de cadena larga) y ceras, antioxidantes, y, en algunos casos, modificadores de la velocidad (por ejemplo, agua o tensioactivos). Estos materiales pueden ser biocompatibles y permanecen estables durante los procesos de extrusión. La mezcla de fármacos activos y polímeros debería ser extruible en las condiciones de procesamiento. Los polímeros formadores de matriz o cualesquiera biomateriales usados pueden ser capaces de portar una cantidad suficiente de fármaco o fármacos activos para producir acciones terapéuticamente eficaces a lo largo del período de tiempo deseado. También se prefiere que los materiales usados como vehículos farmacéuticos no tengan ningún efecto perjudicial, o ningún efecto perjudicial significativo, sobre la actividad de los fármacos farmacéuticos.

Los polímeros empleados en la piel 114 y en el núcleo 116, o los revestimientos añadidos a la piel 114 y/o al núcleo 116, se pueden seleccionar con respecto a la permeabilidad a uno o más fármacos dentro del núcleo 116. La permeabilidad es necesariamente un término relativo. Como se usa aquí, el término "permeable" quiere decir permeable o sustancialmente permeable a una sustancia, que es típicamente el fármaco que el dispositivo libera excepto que se indique de otro modo (por ejemplo, cuando una membrana es permeable a un fluido biológico desde el entorno en el que se libera un dispositivo). Como se usa aquí, el término "impermeable" quiere decir impermeable o sustancialmente impermeable a una sustancia, que es típicamente el fármaco que el dispositivo libera excepto que se indique de otro modo (por ejemplo, cuando una membrana es impermeable a un fluido biológico desde el entorno en el que se libera un dispositivo). El término "semipermeable" quiere decir selectivamente permeable a algunas sustancias, pero no a otras. Se apreciará que, en ciertos casos, una membrana puede ser permeable a un fármaco, y también puede controlar sustancialmente una velocidad a la que el fármaco se difunde o pasa de otro modo a través de la membrana. Consecuentemente, una membrana permeable también puede ser una membrana delimitante de la velocidad de liberación o controladora de la velocidad de liberación, y, en ciertas circunstancias, la permeabilidad de tal membrana puede ser una de las características más significativas que controle la velocidad de liberación para un dispositivo. De este modo, si parte de un dispositivo se reviste con un revestimiento permeable y el resto del dispositivo se cubre con un revestimiento impermeable, se contempla que, incluso aunque parte del fármaco puede pasar a través del revestimiento impermeable, el fármaco se liberará predominantemente a través de la parte del dispositivo revestida sólo con el revestimiento permeable.

Los polímeros u otros biomateriales usados como vehículos farmacéuticos activos se pueden seleccionar de forma que la velocidad de liberación de los fármacos a partir de los vehículos se determine mediante las propiedades físico-químicas de los propios fármacos, pero no por las propiedades de los vehículos farmacéuticos. El vehículo farmacéutico activo también se puede seleccionar para que sea un modificador de la liberación, o se puede añadir un modificador de la liberación para personalizar la velocidad de liberación. Por ejemplo, se puede usar un ácido orgánico, tal como ácido cítrico y ácido tartárico, para facilitar la difusión de fármacos básicos débiles a través del medio de liberación, mientras que la adición de aminas, tales como trietanolamina, puede facilitar la difusión de fármacos ácidos débiles. También se pueden usar polímeros con un valor de pH ácido o básico, para facilitar o atenuar la velocidad de liberación de fármacos activos. Por ejemplo, PLGA puede proporcionar un microentorno ácido en la matriz, puesto que tiene un valor de pH ácido después de la hidrólisis. Para un fármaco hidrófobo, se puede incluir un agente hidrófilo para incrementar su velocidad de liberación.

También se pueden emplear tensioactivos en el material que forma el núcleo 116, a fin de alterar sus propiedades. La carga, lipofilia o hidrofilia de cualquier matriz polimérica en el núcleo 116 se puede modificar incorporando de alguna manera un compuesto apropiado en la matriz. Por ejemplo, los tensioactivos se puede usar para potenciar la humectabilidad de composiciones hidrófobas o poco solubles. Los ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen dextrano, polisorbatos y laurilsulfato de sodio. Más generalmente, las propiedades y usos de tensioactivos son bien conocidos, y se pueden incorporar ventajosamente en el núcleo 116 en ciertas aplicaciones de suministro de fármacos de la presente invención.

Ahora se discutirán con mayor detalle los parámetros de procesamiento para la coextrusión.

Temperatura: la temperatura del procesamiento (temperatura de extrusión) debería de estar por debajo de las temperaturas de descomposición del fármaco activo, de los polímeros y de los modificadores de la liberación (si existen). La temperatura se puede mantener de forma que los polímeros formadores de matriz sean capaces de acomodar una cantidad suficiente de fármaco activo para lograr la carga de fármaco deseada. Por ejemplo, PLGA puede portar hasta 55% de acetónido de fluocinolona (FA) cuando las mezclas de fármaco-polímero se extruyen a 100°C, pero 65% a 120°C. Las mezclas de fármaco-polímero deberían presentar buenas propiedades de fluidez a la temperatura de procesamiento, para asegurar la uniformidad de los productos finales y para lograr la relación de estiramiento deseada de forma que se pueda controlar bien el tamaño de los productos finales.

Velocidad del tornillo: las velocidades del tornillo para las dos extrusoras en el sistema de coextrusión se pueden ajustar a velocidades a las que se coextruye una cantidad predeterminada de piel 114 polimérica con la cantidad correspondiente de materiales de núcleo 116 farmacéutico para lograr el grosor deseado de la piel 114 polimérica. Por ejemplo: se puede producir un 10% en peso de piel 114 de PCL y 90% en peso de núcleo 116 farmacéutico de FA/PCL haciendo funcionar la extrusora 106 a una velocidad nueve veces más lenta que la de la extrusora 104, con la condición de que las extrusoras 104 y 106 tengan el mismo tamaño de tornillo. También se pueden usar diferentes tamaños de tornillo, con ajustes adecuados de sus velocidades.

Un fármaco u otro compuesto se puede combinar con un polímero disolviendo el polímero en un disolvente, combinando esta disolución con el fármaco u otro compuesto, y procesando esta combinación según sea necesario para proporcionar una pasta extruible. Para incorporar el fármaco y el polímero en una pasta extruible, también se pueden emplear técnicas de granulación en estado fundido, incluyendo granulación en estado fundido sin disolventes, con las cuales los expertos en la técnica están familiarizados.

Las Figuras 2-5 muestran velocidades de liberación de diversas formulaciones extruidas. La velocidad de liberación de FA a partir de una matriz de núcleo de FA/PCL (por ejemplo, 75/25) o FA/PLGA (por ejemplo, 60/40) con piel polimérica no coextruida mostró en ambos casos un patrón de liberación bifásico: una fase de liberación explosiva, y una fase de liberación lenta (véanse las Figuras 2 y 3). La fase de liberación explosiva fue menos pronunciada cuando los niveles de FA (carga) en la matriz de PCL se redujeron de 75% a 60% o 40% (compárese la Figura 2 con las Figuras 3-5). Un repaso de los datos presentados en las Figuras 3 y 4 revela que el tiempo para alcanzar la liberación de orden casi cero para la preparación de la coextrusión (fármaco en una matriz polimérica con una piel de PLGA) fue mucho más corto que la preparación sin un revestimiento con la piel de PLGA. Una matriz de núcleo de FA/polímero coextruida, con PLGA como un revestimiento de la piel, puede minimizar significativamente el efecto de estallido, como se demuestra mediante las Figuras 4 y 5.

Los dispositivos de suministro de fármacos segmentados se pueden dejar abiertos en un extremo, dejando expuesto el núcleo de fármaco. El material 124 que se coextruye para formar el núcleo 116 de fármaco del producto 112, así como los calores y presiones de coextrusión y la estación 118 de curado, se pueden seleccionar de forma que el material de matriz del núcleo de fármaco inhiba o evite el paso de enzimas, proteínas, y otros materiales al núcleo de fármaco, que destruirían el fármaco antes de que tuviese la oportunidad de ser liberado desde el dispositivo. A medida que el núcleo se vacía, la matriz se puede debilitar y romper. Entonces, la piel 114 se expondrá a la degradación tanto exterior como interior a partir de la acción del agua y la acción enzimática. Los fármacos que tienen una mayor solubilidad se pueden enlazar para formar conjugados de baja solubilidad usando las técnicas descritas en la patente U.S. n° 6.051.576, como se explicará posteriormente más abajo; como alternativa, los fármacos se pueden enlazar juntos para formar moléculas suficientemente grandes para ser retenidas en la matriz.

El material 122 a partir del cual se forma la piel 114 se puede seleccionar para que sea curable mediante una fuente no calorífica. Como se describe anteriormente, algunos fármacos pueden verse afectados negativamente por temperaturas elevadas. De este modo, un aspecto del sistema se refiere a la selección y extrusión de un material que se puede curar mediante métodos distintos del calentamiento, incluyendo, pero sin limitarse a, catalización, radiación y evaporación. A título de ejemplo y no de limitación, en el material 122 se pueden usar o incluir materiales capaces de ser curados mediante radiación electromagnética (EM), por ejemplo en los intervalos visible o visible cercano, por ejemplo, de longitudes de onda ultravioleta o azul. En este ejemplo, la estación 118 de curado puede incluir una o más fuentes correspondientes de la radiación EM que cura el material, tal como una fuente de luz intensa, un láser sintonizado, o similar, a medida que el producto 112 avanza a través de la estación 118 de curado. A título de ejemplo y no de limitación, como material 122 se pueden usar adhesivos acrílicos curables.

Otros parámetros pueden afectar a la velocidad de liberación del fármaco desde el núcleo 116 del fármaco de un dispositivo de suministro de fármacos inyectable, tal como el pH de la matriz del núcleo. Los materiales 124 del núcleo de fármaco pueden incluir un tampón del pH o similar para ajustar el pH en la matriz para particularizar adicionalmente la velocidad de liberación del fármaco en el producto 112 acabado. Por ejemplo, se puede usar un ácido orgánico, tal como ácido cítrico, tartárico y succínico, para crear un pH ácido del microentorno en la matriz. El bajo valor constante de pH puede facilitar la difusión de fármaco básico débil a través de los poros creados con la disolución del fármaco. En el caso de un fármaco ácido débil, se puede usar una amina, tal como trietanolamina, para facilitar las velocidades de liberación del fármaco. También se puede usar un polímero como un modificador de la liberación dependiente del pH. Por ejemplo, PLGA puede proporcionar un microentorno ácido en la matriz puesto que tiene un valor de pH ácido después de la hidrólisis.

En el material 124, y por lo tanto en el núcleo 116 del producto 112, se puede incluir más de un fármaco. Los fármacos pueden tener las mismas velocidades de liberación, o diferentes. Como ejemplo, el 5-fluorouracilo (5-FU) es muy soluble en agua y es difícil de mantener una liberación controlada del fármaco. Por otro lado, los esteroides tales como acetónido de triamcinolona (TA) son mucho más lipófilos, y pueden proporcionar un perfil de liberación más lenta. Cuando una mezcla de 5-FU y TA forma un pelete (ya sea por compresión o por coextrusión), el pelete proporciona una liberación controlada de 5-FU durante un período de 5 días para dar un efecto farmacéutico inmediato a corto plazo, a la vez que simultáneamente proporciona una liberación controlada de TA durante un período mucho más prolongado. En consecuencia, una mezcla de 5-FU y TA, y/o cofármacos o profármacos de la misma, sola o con otros fármacos y/o ingredientes poliméricos, se puede extruir para formar el núcleo 116.

Además de las realizaciones ilustradas anteriormente, los expertos en la técnica entenderán que se puede adoptar cualquiera de un número de dispositivos y formulaciones para uso con los sistemas descritos aquí. El núcleo puede comprender un fluido o aceite biocompatible combinado con un sólido biocompatible (por ejemplo, un polímero bioerosionable) y un agente activo. En ciertas realizaciones, el núcleo interno se puede suministrar como un gel, mientras que, en otras ciertas realizaciones, el núcleo interno se puede suministrar como un material en partículas o un líquido que se convierte en un gel al entrar en contacto con agua o fluido fisiológico. Los ejemplos de este tipo de sistema se describen, por ejemplo, en la Solicitud Provisional U.S. nº 60/501.947, presentada el 11 de septiembre de 2003. La solicitud 501.947 también proporciona el suministro de líquidos inyectables que, al inyectarlos, sufren una transición de fase y se transforman in situ en vehículos de suministro de geles. Tales líquidos se pueden emplear con los dispositivos inyectables descritos aquí.

Se pueden usar composiciones gelantes in situ inyectables con los sistemas descritos aquí, que comprenden una sustancia farmacéutica, un disolvente biocompatible (por ejemplo, un polietilenglicol (PEG)), y un polímero biocompatible y bioerosionable. Ciertas realizaciones de esta formulación pueden ser particularmente adecuadas, tales como aquellas que proporcionan la inyección de partículas de fármacos sólidos que se disuelven, dispersan o suspenden en el PEG, y realizaciones que permiten la inyección en un paciente de un gel polimérico que contiene el fármaco. Los ejemplos de composiciones gelantes in situ inyectables se pueden encontrar en la Solicitud Provisional U.S. nº 60/482.677, presentada el 26 de junio de 2003.

El término "fármaco", como se usa aquí, pretende englobar todos los agentes que proporcionan un efecto fisiológico o farmacológico local o sistémico cuando se administran a mamíferos, incluyendo, sin limitación, cualesquiera fármacos específicos señalados en la siguiente descripción, y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos.

En los dispositivos descritos aquí se pueden incorporar muchos fármacos diferentes. Por ejemplo, los fármacos adecuados incluyen esteroides, agonistas de receptores alfa, antagonistas de receptores beta, inhibidores de anhidrasa carbónica, agentes adrenérgicos, péptidos y/o proteínas fisiológicamente activos, agentes antineoplásicos, antibióticos, analgésicos, agentes antiinflamatorios, relajantes musculares, antiepilépticos, agentes antiulcerosos, agentes antialérgicos, cardiotónicos, agentes antiarrítmicos, vasodilatadores, agentes antihipertensivos, agentes antidiabéticos, antihiperlipidémicos, anticoagulantes, agentes hemolíticos, agentes antituberculosis, hormonas, antagonistas narcóticos, supresores osteoclásticos, promotores osteogénicos, supresores de la angiogénesis, antibacterianos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), glucocorticoides y otros corticosteroides antiinflamatorios, analgésicos alcaloides, tales como analgésicos opioides, antivirales, tales como antivirales nucleosídicos o antivirales no nucleosídicos, agentes contra la hipertrofia prostática benigna (BPH), compuestos antifúngicos, compuestos

- antiproliferativos, compuestos contra el glaucoma, compuestos inmunomoduladores, agentes que impiden el transporte/movilidad celular, agentes pegilados citocínicos, alfa-bloqueantes, antiandrógenos, agentes anticolinérgicos, agentes purinérgicos, agentes dopaminérgicos, anestésicos locales, vainilloides, inhibidores del óxido nítrico, agentes antiapoptóticos, inhibidores de la activación de macrófagos, antimetabolitos, neuroprotectores, bloqueantes de los canales de calcio, antagonistas del ácido gamma-aminobutírico (GABA), agonistas alfa, agentes antipsicóticos, inhibidores de tirosina cinasas, compuestos nucleosídicos, y compuestos nucleotídicos, y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos.
- 5
- Los NSAID adecuados incluyen diclofenaco, etoldolaco, fenoprofeno, floctafenina, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, quetoprofeno, quetorolaco, lornoxicam, morazona, naproxeno, perisoxal, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, suxibuzona, tropesina, ximoprofeno, saltoprofeno, cileutón, y zomepirac, y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos.
- 10
- Los inhibidores de anhidrasa carbónica adecuados incluyen brinzolamida, acetazolamida, metazolamida, diclorfenamida, etoxzolamida, y dorzolamida, y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos.
- 15
- Los agentes adrenérgicos adecuados incluyen brimonidina, apraclonidina, bunazosina, levobetaxolol, levobunolol, carteolol, isoprenalina, fenoterol, metipranolol, y clenbuterol, y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos.
- Los agonistas de receptores alfa adecuados incluyen brimonidina y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos.
- 20
- Los antagonistas de receptores beta adecuados incluyen betaxolol y timolol, y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos.
- Los agentes antivirales adecuados incluyen nevirapina y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos.
- 25
- Los analgésicos alcaloides adecuados incluyen desmorfina, desocina, dihidromorfina, eptazocina, etilmorfina, glafenina, hidromorfona, isoladol, quetobenidona, p-lactofetida, levorfanol, moptazinol, metazocina, metopón, morfina, nalbufina, nalmefero, nalorfina, naloxona, norlevorfanol, normorfina, oxmorfona, pentazocina, fenderitina, fenilramidol, tramadol, y viminol, y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos.
- 30
- Los glucocorticoides adecuados incluyen 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, acetato de anacortavo, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clorocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivasol, deflazacort, desonida, desoximetasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, flucoronida, flumetasona, flunisolida, fluorocortinbutilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, hidrocortamato, hidrocortisona, meprednisona, metilprednisolona, parametasona, prednisolona, 21-dietilaminoacetato de prednisolona, acetato de fluprednidenol, formocortal, etabonato de loteprednol, medrisona, furoato de mometasona, prednicarbato, prednisolona, 25-dietilaminoacetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetónido de triamcinolona, y hexacetónido de triamcinolona, y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos.
- 35
- 40
- Otros esteroides adecuados incluyen halcinonida, propionato de halbetasol, halometasona, acetato de halopredona, isoflupredona, etabonato de loteprednol, mazipredona, rimexolona, y tixocortol, y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos.
- Los fármacos contra BPH adecuados incluyen finasterida y osaterona, y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos.
- 45
- Los compuestos antineoplásicos adecuados incluyen alitretinoína (ácido 9-cis-retinoico); bleomicina, incluyéndose bleomicina A; capecitabina (5'-desoxi-5-fluoro-citidina); carubicina; clorozotocina, cromomicinas, incluyéndose cromomicina A₃, cladribina; colquicina, citarabina; daunorrubicina; demecolcina, denopterina, docetaxel, doxiifluridina, doxorubicina; dromostanolona, edatrexato, encitabina, epirubicina, epitostanol, estramustina; etopósido; floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, formestana, gemcitabina; irinotecán; lentinano, lonidamina, melengestrol, melfalán; menogarilo, metotrexato; mitolactol; nogalamicina; ácido nordihidroguayarático, olivomicinas tales como olivomicina A, paclitaxel; pentostatina; pirarrubicina, plicamicina, porfiromicina, prednimustina, puromicina; ranimustina, ristocetinas tales como ristocetina A; temozolamida; tenipósido; tomudex; topotecán; tubercidina, ubenimax, valrubicina (N-trifluoroacetiladriamicin-14-valerato), vinorelbina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, y zorubicina y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos.
- 50

Los compuestos antibacterianos adecuados incluyen capreomicinas, incluyendo capreomicina IA, capreomicina IB, capreomicina IIA y capreomicina IIB; carbomicinas, incluyendo carbomicina A; carumonam; cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolina, cefbuperazona, cefcapeno pivoxilo, cefclidina, cefdinir, cefditoreno, cefima, cefamet, cefmenoxima, cefmetzol, cefminox, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotetán, cefotiam, ceftiofina, cefpimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefprozilo, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, cefteteram, ceftazol, ceftibuteno, ceftiofur, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefalexina, cefalogicina, cefaloridina, cefalosporina C, cefalotina, cefapirina, cefamicinas, tales como cefamicina C, cefradina, clortetraciclina; claritromicina, clindamicina, clometocilina, clomociclina, cloxacilina, ciclacilina, danofloxacina, demeclociclina, destomicina A, dicloxacilina, dicloxacilina, diritromicina, doxiciclina, epicilina, eritromicina A, etambutol, fenbenicilina, flomoxef, florfenicol, floxacilina, flumequina, fortimicina A, fortimicina B, forfomicina, foraltadona, ácido fusídico, gentamicina, gliconiazida, guameciclina, hetacilina, idarrubicina, imipenem, isepamicina, josamicina, canamicina, leumicinas tales como leumicina A₁, lincomicina, lomefloxacina, loracarbef, limeciclina, meropenam, metampicilina, metaciclina, meticilina, mezlocilina, micronaomicina, midecamicinas tales como midecamicina A₁, micamicina, minociclina, mitomicinas tales como mitomicina C, moxalactam, mupirocina, nafcilina, netilicina, norcardianos tales como norcardiano A, oleandomicina, oxitetraciclina, panipenam, pazufloxacina, penameciclina, penicilinas tales como penicilina G, penicilina N y penicilina O, ácido penílico, pentilpenicilina, peplomicina, feneticilina, pipaciclina, piperacilina, pirlimicina, pivampicilina, pivcefalexina, porfiromicina, propialina, quinacilina, ribostamicina, rifabutina, rifamida, rifampina, rifamicina SV, rifapentina, rifaximina, ritipenem, rekitamicina, rolitetraciclina, rosaramicina, roxitromicina, sanciclina, sisomicina, esparfloxacina, espectinomicina, estreptozocina, sulbenicilina, sultamicilina, talampicilina, teicoplanina, temocilina, tetraciclina, tostreptona, tiamulina, ticarcilina, tigemonam, tilmicosina, tobramicina, trospespectromicina, trovafloxacina, tilosina, y vancomicina, y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos.

Los fármacos y profármacos antiproliferativos/antimitóticos incluyen productos naturales tales como alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina, y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido, tenipósido), antibióticos (por ejemplo, actinomicinas, daunorrubicina, doxorubicina e idarrubicina), antraciclina, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa); profármacos antiplaquetarios; profármacos alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas de nitrógeno (meclorothamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), sulfonatos de alquilo-busulfano, nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), triazenos, dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos del ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (fluorouracilo, floxuridina, y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina (cladribina); complejos de coordinación del platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiaurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (por ejemplo, estrógeno, progestina); anticoagulantes (por ejemplo, heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina); profármacos fibrinolíticos tales como activador de plasminógeno tisular, estreptocinasa y urocinasa, aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; agentes antimigratorios; antiseoretos (breveldina); anti-inflamatorios tales como corticosteroides (cortisol, cortisona, fludrocortisona, flucinolona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, betametasona, y dexametasona), NSAIDS (ácido salicílico y derivados, aspirina, acetaminofeno, ácidos indol- e indenacéticos (indometacina, sulindaco y etodalaco), ácidos heteroarilacéticos (tolmetina, diclofenaco, y quetorolaco), ácidos arilpropiónicos (por ejemplo, ibuprofeno y derivados), ácidos antranílicos (ácido mefenámico, y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona, y oxifentratazona), nabumetona, compuestos de oro (auranofina, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro); inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimo (FK-506), sirolimo (rapamicina), azatioprina, y micofenolato mofetilo); agentes angiogénicos tales como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); bloqueador del receptor de angiotensina; donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos anti-sentido y sus combinaciones; inhibidores del ciclo celular, inhibidores de mTOR, inhibidores de cinasas de la transducción de señales de factores de crecimiento, inhibidores de la neovascularización, inhibidores de la angiogénesis, e inhibidores de la apoptosis, y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos.

Los sistemas descritos aquí se pueden emplear de forma útil en la administración de agentes antivirales. De este modo, en un aspecto, se describe aquí un método para tratar o reducir el riesgo de infección retroviral o lentiviral, que comprende inyectar un sistema de suministro de fármacos de liberación prolongada, que incluye un agente antiviral, en un paciente que necesite de tratamiento, en el que una dosis de dicho agente se libera durante al menos 7 días. Otro aspecto del sistema proporciona un método para tratar o reducir el riesgo de infección retroviral o lentiviral, que comprende inyectar un sistema de suministro de fármacos de liberación prolongada, que incluye un agente antiviral, en un paciente que necesite de tratamiento, en el que la liberación de dicho agente mantiene una concentración deseada de dicho agente en el plasma sanguíneo durante al menos 7 días.

En ciertas realizaciones, el sistema reduce el riesgo de transmisión de infecciones víricas de madre a hijo. Los ejemplos de infecciones víricas incluyen VIH, papulosis bowenoide, varicela, enfermedad por VIH en la infancia, infección por virus de la vacuna humana, hepatitis C, dengue, enterovírica, epidermodisplasia verruciforme, eritema infeccioso (quinta enfermedad), condiloma acuminata gigante de Buschke y Lowenstein, fiebre aftosa humana, herpes simple, virus del herpes 6, herpes Zoster, erupción variceliforme de Kaposi, sarampión, nódulos de Milker, mo-

lusco contagioso, viruela de los monos, dermatitis pustulosa por virus Orf, roséola infantil, rubéola, viruela, fiebres hemorrágicas víricas, verrugas genitales, y verrugas no genitales.

En algunas realizaciones, el agente antiviral se selecciona de azidouridina, anasinicina, amantadina, bromovinildesoxusidina, clorovinildesoxusidina, citarbina, didanosina, desoxinojirimicina, didesoxicitidina, didesoxiinosina, didesoxinucleósido, desciclovir, desoxiaciclovir, edoxuidina, enviroxima, fiacitabina, foscamet, fialuridina, fluorotimidina, floxuridina, hipericina, interferón, interleucina, isetionato, nevirapina, pentamidina, ribavirina, rimantadina, estavirdina, sargramostina, suramina, tricosantina, tribromotimidina, triclorotimidina, vidarabina, zidoviridina, zalcitabina y 3-azido-3-desoxitimidina. En ciertas realizaciones, el agente antiviral se selecciona de nevirapina, delavirdina y efavirenz. En realizaciones preferidas, el agente antiviral es nevirapina.

En otras realizaciones, el agente antiviral se selecciona de 2',3'-didesoxiadenosina (ddA), 2',3'-didesoxiguanosina (ddG), 2',3'-didesoxicitidina (ddC), 2',3'-didesoxitimidina (ddT), 2',3'-didesoxi-didesoxitimidina (d4T), 2'-desoxi-3'-tiacitosina (3TC o lamivudina), 2',3'-didesoxi-2'-fluoroadenosina, 2',3'-didesoxi-2'-fluoroinosina, 2',3'-didesoxi-2'-fluorotimidina, 2',3'-didesoxi-2'-fluorocitosina, 2',3'-didesoxi-2',3'-dideshidro-2'-fluorotimidina (Fd4T), 2',3'-didesoxi-2'-beta-fluoroadenosina (F-ddA), 2',3'-didesoxi-2'-beta-fluoro-inosina (F-ddI), y 2',3'-didesoxi-2'-beta-fluorocitosina (F-ddC).

En algunas realizaciones, el agente antiviral se selecciona de fosfomonoformiato trisódico, ganciclovir, trifluorotimidina, aciclovir, 3'-azido-3'-timidina (AZT), didesoxiinosina (ddi), idoxuridina.

Los fármacos antivirales ejemplares incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste en aciclovir, azidouridina, anasmicina, amantadina, bromovinildesoxusidina, clorovinildesoxusidina, citarbina, didanosina, desoxinojirimicina, didesoxicitidina, didesoxiinosina, didesoxinucleósido, desciclovir, desoxiaciclovir, edoxuidina, enviroxima, fiacitabina, foscamet, fialuridina, fluorotimidina, floxuridina, ganciclovir, hipericina, interferón, interleucina, isetionato, idoxuridina, nevirapina, pentamidina, ribavirina, rimantadina, estavirdina, sargramostina, suramina, tricosantina, trifluorotimidina, tribromotimidina, triclorotimidina, fosfomonoformiato trisódico, vidarabina, zidoviridina, zalcitabina y 3-azido-3-desoxitimidina.

En ciertas realizaciones, el agente antiviral es aquel que inhibe o reduce la infección por VIH, o la susceptibilidad a la infección por VIH. Se prefieren los análogos no nucleosídicos, e incluyen compuestos tales como nevirapina, delavirdina y efavirenz, por nombrar unos pocos. Sin embargo, también se pueden usar derivados nucleosídicos, aunque son menos preferibles, incluyendo compuestos tales como 3'-azido-3'-timidina (AZT), didesoxiinosina (ddI), 2',3'-didesoxiadenosina (ddA), 2',3'-didesoxiguanosina (ddG), 2',3'-didesoxicitidina (ddC), 2',3'-didesoxitimidina (ddT), 2',3'-didesoxi-didesoxitimidina (d4T), y 2'-desoxi-3'-tiacitosina (3TC o lamivudina). También se pueden usar derivados nucleosídicos halogenados, incluyendo, por ejemplo, 2',3'-didesoxi-2'-fluoronucleósidos tales como 2',3'-didesoxi-2'-fluoroadenosina, 2',3'-didesoxi-2'-fluoroinosina, 2',3'-didesoxi-2'-fluorotimidina, 2',3'-didesoxi-2'-fluorocitosina, y 2',3'-didesoxi-2',3'-dideshidro-2'-fluoronucleósidos, incluyendo, pero sin limitarse a, 2',3'-didesoxi-2',3'-dideshidro-2'-fluorotimidina (Fd4T), 2',3'-didesoxi-2'-beta-fluoroadenosina (F-ddA), 2',3'-didesoxi-2'-beta-fluoro-inosina (F-ddI) y 2',3'-didesoxi-2'-beta-fluorocitosina (F-ddC).

En la práctica de la presente invención se puede emplear cualquier forma farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, es decir, la base libre o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de la misma. Las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, incluyen sulfato, lactato, acetato, estearato, hidrocloreuro, tartrato, maleato, y similares.

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, significa material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, o material encapsulante, implicado en portar o transportar los presentes antagonistas desde un órgano, o una porción del organismo, a otro órgano, o porción del organismo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tal como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de haba de soja; (10) glicoles, tal como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; y (16) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Los cofármacos o profármacos se pueden usar para suministrar fármacos de manera prolongada. En ciertas realizaciones, los cofármacos y profármacos se pueden adaptar para uso en el núcleo 116 o en la piel 114 de los dispositivos de suministro de fármacos descritos anteriormente. En la patente U.S. nº 6.051.576 se puede encontrar un ejemplo de sistemas de liberación prolongada que usan cofármacos y profármacos. Esta referencia se incorpora

aquí en su totalidad como referencia. En otras realizaciones, los cofármacos y profármacos se pueden incluir con el gelante, la suspensión, y otras realizaciones descritas aquí.

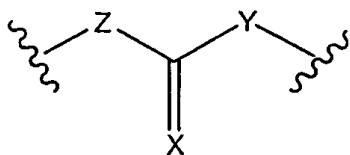
5 Como se usa aquí, el término “cofármaco” significa un primer resto constituyente enlazado químicamente a al menos algún otro resto constituyente que es el mismo que, o diferente de, el primer resto constituyente. Los restos constituyentes individuales se reconstituyen como las formas farmacéuticamente activas de los mismos restos, o sus cofármacos, antes de la conjugación. Los restos constituyentes se pueden enlazar entre sí vía enlaces covalentes reversibles, tales como enlaces de éster, amida, carbamato, carbonato, cetil cíclico, tioéster, tioamida, tiocarbamato, tiocarbonato, xantato y éster de fosfato, de forma que, en el sitio requerido en el organismo se escinden para regenerar las formas activas de los compuestos farmacéuticos.

10 Como se usa aquí, la expresión “resto constituyente” significa uno de dos o más restos farmacéuticamente activos enlazados para formar un cofármaco según la presente invención como se describe aquí. En algunas realizaciones según la presente invención, dos moléculas del mismo resto constituyente se combinan para formar un dímero (que puede tener o no un plano de simetría). En el contexto en el que se cite la forma libre, no conjugada del resto, la expresión “resto constituyente” significa un resto farmacéuticamente activo, antes de que se combine con otro resto farmacéuticamente activo para formar un cofármaco, o después de que el cofármaco se ha hidrolizado para eliminar el enlace entre los dos o más restos constituyentes. En tales casos, los restos constituyentes son químicamente los mismos que las formas farmacéuticamente activas de los mismos restos, o sus cofármacos, antes de la conjugación.

15 El término “profármaco” pretende englobar compuestos que, en condiciones fisiológicas, se convierten en los agentes terapéuticamente activos de la presente invención. Un método habitual para obtener un profármaco es incluir restos seleccionados, tales como ésteres, que se hidrolizan en condiciones fisiológicas para convertir el profármaco en un resto biológico activo. En otras realizaciones, el profármaco se convierte mediante una actividad enzimática del animal hospedante. Los profármacos se forman típicamente mediante modificación química de un resto biológicamente activo. En *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, por ejemplo, se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados.

25 En el contexto de la referencia al cofármaco según la presente invención, la expresión “resto de un resto constituyente” significa aquella parte de un cofármaco que deriva estructuralmente de un resto constituyente distinto del grupo funcional a través del cual el resto está enlazado a otro resto constituyente. Por ejemplo, cuando el grupo funcional es $-NH_2$, y el grupo constituyente forma un enlace de amida ($-NH-CO-$) con otro resto constituyente, el resto del resto constituyente es aquella parte del resto constituyente que incluye el $-NH-$ de la amida, pero que excluye el hidrógeno (H) que se pierde cuando se forma el enlace de amida. En este sentido, el término “resto”, como se usa aquí, es análogo al sentido de la palabra “resto” como se usa en la química de péptidos y proteínas para referirse a un resto de un aminoácido en un péptido.

30 Los cofármacos se pueden formar a partir de dos o más restos constituyentes enlazados covalentemente entre sí ya sea directamente o a través de un grupo enlazante. Los enlaces covalentes entre restos incluyen una estructura enlazante tal como:



40 en la que Z es O, N, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$ o $-CH_2-S-$, Y es O, o N, y X es O o S. La velocidad de escisión de los restos constituyentes individuales se puede controlar mediante el tipo de enlace, la elección de los restos constituyentes, y/o la forma física del cofármaco. La labilidad del tipo de enlace seleccionado puede ser específica de enzimas. En algunas realizaciones, el enlace es selectivamente lábil en presencia de una esterasa. En otras realizaciones de la invención, el enlace es químicamente lábil, por ejemplo a la hidrólisis catalizada por ácidos o bases. En algunas realizaciones, el grupo enlazante no incluye un grupo azúcar, azúcar reducido, pirofosfato, o fosfato.

45 El enlace fisiológicamente lábil puede ser cualquier enlace que sea lábil en condiciones que se aproximen a las encontradas en fluidos fisiológicos. El enlace puede ser un enlace directo (por ejemplo, enlace de éster, amida, carbamato, carbonato, cetil cíclico, tioéster, tioamida, tiocarbamato, tiocarbonato, xantato, éster de fosfato, sulfonato, o sulfamato), o puede ser un grupo enlazante (por ejemplo, un dialcohol de C_1-C_{12} , un ácido hidroxialcanoico de C_1-C_{12} , una hidroxialquilamina de C_1-C_{12} , un diácido de C_1-C_{12} , un aminoácido de C_1-C_{12} , o una diamina de C_1-C_{12}). Los enlaces especialmente preferidos son enlaces directos de amida, éster, carbonato, carbamato, y sulfamato, y enlaces vía ácido succínico, ácido salicílico, ácido diglicólico, oxoácidos, oxametileno, y haluros de los mismos. Los enlaces son lábiles en condiciones fisiológicas, lo que generalmente significa pH de alrededor de 6 a alrededor de 8. La

labilidad de los enlaces depende del tipo particular de enlace, del pH preciso y la fuerza iónica del fluido fisiológico, y de la presencia o ausencia de enzimas que tienden a catalizar in vivo reacciones de hidrólisis. En general, la labilidad del enlace in vivo se mide con relación a la estabilidad del enlace cuando el cofármaco no se ha solubilizado en un fluido fisiológico. De este modo, aunque algunos cofármacos pueden ser relativamente estables en algunos fluidos fisiológicos, no obstante son relativamente vulnerables a la hidrólisis in vivo (o in vitro, cuando se disuelven en fluidos fisiológicos, ya sea de origen natural o simulados) en comparación a cuando están puros o disueltos en fluidos no fisiológicos (por ejemplo, disolventes no acuosos tales como acetona). De este modo, los enlaces lábiles son tales que, cuando el cofármaco se disuelve en una disolución acuosa, la reacción se lleva hasta los productos de hidrólisis, que incluyen los restos constituyentes expuestos anteriormente.

Los cofármacos para la preparación de un dispositivo de suministro de fármacos para uso con los sistemas descritos aquí se pueden sintetizar de la manera ilustrada en uno de los esquemas sintéticos a continuación. En general, cuando los restos constituyentes primero y segundo se van a enlazar directamente, el primer resto se condensa con el segundo resto en condiciones adecuadas para formar un enlace que es lábil en condiciones fisiológicas. En algunos casos es necesario bloquear algunos grupos reactivos en uno, en el otro, o en ambos restos. Cuando los restos constituyentes se van a enlazar covalentemente vía un enlazador, tal como oxametileno, ácido succínico, o ácido diglicólico, es ventajoso condensar en primer lugar el primer resto constituyente con el enlazador. En algunos casos es ventajoso llevar a cabo la reacción en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, en presencia de catalizadores adecuados, tales como carbodiimidas, incluyendo EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida) y DCC (DCC: dicitclohexilcarbodiimida), o en condiciones adecuadas para eliminar el agua de condensación u otros productos de reacción (por ejemplo, reflujo o tamices moleculares), o una combinación de dos o más de las mismas. Después de que el primer resto constituyente se condensa con el enlazador, el primer resto constituyente y el enlazador combinados se pueden condensar entonces con el segundo resto constituyente. Nuevamente, en algunos casos es ventajoso llevar a cabo la reacción en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, en presencia de catalizadores adecuados, tales como carbodiimidas, incluyendo EDCI y DCC, o en condiciones adecuadas para eliminar el agua de condensación u otros productos de reacción (por ejemplo, reflujo o tamices moleculares), o una combinación de dos o más de las mismas. Cuando se ha bloqueado uno o más grupos activos, puede ser ventajoso eliminar los grupos bloqueantes en condiciones selectivas; sin embargo, puede ser ventajoso dejar bloqueados los grupos activos cuando el producto de hidrólisis del grupo bloqueante y del grupo bloqueado son fisiológicamente benignos.

La persona que tiene pericia en la técnica reconocerá que, aunque los diácidos, dialcoholes, aminoácidos, etc., se describen como enlazadores adecuados, se contempla que otros enlazadores están dentro de la presente invención. Por ejemplo, mientras que el producto de hidrólisis de un cofármaco descrito aquí puede comprender un diácido, el reactivo real usado para obtener el enlace puede ser, por ejemplo, un haluro de acilo, tal como cloruro de succinilo. La persona experta en la técnica reconocerá que se pueden usar otros derivados de ácido, de alcohol, de amino, de sulfato y de sulfamoilo posibles como reactivos para obtener el enlace correspondiente.

Cuando los restos constituyentes primero y segundo se van a enlazar directamente vía un enlace covalente, se realiza esencialmente el mismo proceso, excepto que en este caso no es necesaria la etapa de adición de un enlazador. Los restos constituyentes primero y segundo se combinan simplemente en condiciones adecuadas para formar el enlace covalente. En algunos casos puede ser deseable bloquear ciertos grupos activos en uno, el otro, o en ambos restos constituyentes. En algunos casos puede ser deseable usar un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, un catalizador adecuado para formar el enlace directo, tal como carbodiimidas, incluyendo EDCI y DCC, o condiciones diseñadas para eliminar agua de condensación (por ejemplo, reflujo) u otros subproductos de reacción.

Aunque en algunos casos los restos primero y segundo se pueden enlazar directamente en su forma original, es posible derivatizar los grupos activos para incrementar su reactividad. Por ejemplo, cuando el primer resto es un ácido y el segundo resto es un alcohol (es decir, tiene un grupo hidroxilo libre), el primer resto se puede derivatizar para formar el haluro de ácido correspondiente, tal como un cloruro de ácido o un bromuro de ácido. La persona experta en la técnica reconocerá que existen otras posibilidades para incrementar el rendimiento, reducir los costes de producción, mejorar la pureza, etc., del cofármaco descrito aquí usando materiales de partida convencionalmente derivatizados para obtener los cofármacos descritos aquí.

Los restos constituyentes primero y segundo del cofármaco pueden ser cualquier fármaco, incluyendo cualquiera de los agentes enumerados anteriormente, y análogos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, cofármacos, y formas protegidas de los mismos. En ciertas realizaciones, los restos constituyentes primero y segundo son fármacos diferentes; en otras realizaciones, son los mismos.

En ciertas realizaciones de cofármacos, el primer resto constituyente es un NSAID. En algunas realizaciones, el segundo resto constituyente es corticosteroide. En ciertas realizaciones, el primer resto constituyente es 5-FU y el segundo es TA. En ciertas realizaciones, el primer resto constituyente es un antibiótico beta-lactámico, tal como amoxicilina, y el segundo es un inhibidor de beta-lactamasa, tal como clavulanato.

En los Esquemas 1-4, a continuación, se ilustran esquemas de reacción ejemplares según la presente invención. Estos Esquemas se pueden generalizar sustituyendo otros agentes terapéuticos que tienen al menos un grupo funcional que puede formar un enlace covalente por otro agente terapéutico que tiene un grupo funcional similar o dife-

rente, ya sea directa o indirectamente a través de un enlazador farmacéuticamente aceptable. La persona experta en la técnica apreciará que estos esquemas también se pueden generalizar usando otros enlazadores apropiados.

ESQUEMA 1 $R_1 - \text{COOH} + R_2 - \text{OH} \rightarrow R_1\text{-COO-}R_2 = R_1\text{-L-}R_2$, en la que L es un enlazador de éster -COO-, y R_1 y R_2 son los restos de los restos constituyentes primero y segundo o restos farmacológicos, respectivamente.

ESQUEMA 2 $R_1 - \text{COOH} + R_2 - \text{NH}_2 \rightarrow R_1\text{-CONH-}R_2 = R_1\text{-L-}R_2$, en la que L es un enlazador amídico -CONH-, y R_1 y R_2 tienen los significados dados anteriormente.

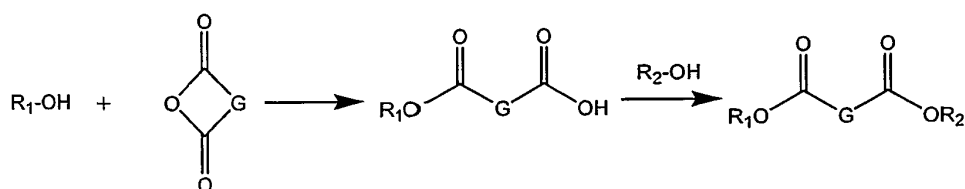
ESQUEMA 3

Etapa 1: $R_1\text{-COOH} + \text{HO-L-CO-Prot} \rightarrow R_1\text{-COO-L-CO-Prot}$, en la que Prot es un grupo protector reversible adecuado.

Etapa 2: $R_1\text{-COO-L-CO-Prot} \rightarrow R_1\text{-COO-L-COOH}$

Etapa 3: $R_1\text{-COO-L-COOH} + R_2\text{-OH} \rightarrow R_1\text{-COO-L-COOR}_2$, en la que R_1 , L y R_2 tienen los significados expuestos anteriormente.

ESQUEMA 4



en el que R_1 y R_2 tienen los significados expuestos anteriormente, y G es un enlace directo, un alquileo de $C_1\text{-}C_4$, un alquilenilo de $C_2\text{-}C_4$, un alquinileno de $C_2\text{-}C_4$, o un anillo 1,2-condensado, y G, junto con el grupo anhídrido, completa un anhídrido cíclico. Los anhídridos adecuados incluyen anhídrido succínico, anhídrido glutárico, anhídrido maleico, anhídrido diglicólico, y anhídrido ftálico.

Como se señala anteriormente, los fármacos también se pueden incluir en el material 122, y por lo tanto se pueden incorporar en la piel 114 de un segmento 112, de producto extruido. Esto puede proporcionar una liberación bifásica, con un estallido inicial, de forma que, cuando tal sistema se coloca en primer lugar en el cuerpo, una fracción sustancial del fármaco total liberado es liberada desde la piel 114. Subsiguientemente, se libera más fármaco desde el núcleo 116. El fármaco o fármacos incluidos en la piel 114 pueden ser el mismo fármaco o fármacos que hay en el interior del núcleo 116. Como alternativa, los fármacos incluidos en la piel 114 pueden ser diferentes del fármaco o fármacos incluidos en el núcleo 116. Por ejemplo, el núcleo 116 puede incluir 5-FU, mientras que la piel 114 puede incluir TA o etabonato de loteprednol.

Como se señala en ciertos ejemplos anteriores, se apreciará que se puede usar una variedad de materiales para la piel 114 para lograr diferentes perfiles de velocidad de liberación. Por ejemplo, como se explica en la patente 6.375.972 mencionada anteriormente, una capa exterior (tal como la piel 114) se puede rodear por una capa adicional que es permeable, semipermeable o impermeable (números 110, 210 y 310 de los elementos de la patente 6.375.972), o ella misma puede estar formada por un material permeable o semipermeable. En consecuencia, se pueden proporcionar dispositivos coextruidos que tienen una o más capas usando técnicas y materiales completamente descritos en la patente 6.375.972. Estas capas adicionales se pueden proporcionar, por ejemplo, con un tercer material coextruido concéntrico a partir de un dispositivo de coextrusión que puede coextruir tres materiales a la vez. A través de tales materiales permeables o semipermeables, los agentes activos en el núcleo se pueden liberar a diversas velocidades controladas. Además, incluso los materiales considerados como impermeables pueden permitir la liberación de fármacos u otros agentes activos en el núcleo 116 en ciertas circunstancias. De este modo, la permeabilidad de la piel 114 puede contribuir a la velocidad de liberación de un agente activo a lo largo del tiempo, y se puede usar como un parámetro para controlar la velocidad de liberación a lo largo del tiempo para un dispositivo agotado.

Además, una masa continua de producto 112 coextruido se puede segmentar en los dispositivos 112 que tienen, por ejemplo, una piel 114 impermeable que rodea a un núcleo 116, estando además cada segmento revestido con una capa semipermeable o permeable para controlar la velocidad de liberación a través de los extremos expuestos de los mismos. De forma similar, la piel 114, o una o más capas de la misma, o una capa que rodea al dispositivo, puede ser bioerosionable a una velocidad conocida, de forma que el material del núcleo se expone después de un cierto período de tiempo a lo largo de parte o toda la longitud del tubo, o en uno o ambos extremos del mismo.

De este modo, se apreciará que, usando diversos materiales para la piel 114 y una o más capas adicionales que rodean a un dispositivo coextruido, se puede controlar la velocidad de suministro para el dispositivo agotado para lograr una variedad de perfiles de velocidad de liberación.

5 La extrusión, y más particularmente la coextrusión, del producto 112 permite tolerancias muy exactas de las dimensiones del producto. Se ha encontrado que un factor significativo que afecta a la velocidad de liberación del fármaco desde un dispositivo formado a partir del producto 112 es el diámetro interno de la piel 114, que se relaciona con el área superficial total (al menos inicial) disponible para la difusión del fármaco. De este modo, manteniendo tolerancias exactas del diámetro interno de la piel 114, se puede reducir la variación en las velocidades de liberación desde los núcleos de fármacos de los lotes. El diámetro exterior del dispositivo de suministro también se puede controlar
10 variando los parámetros del procesamiento, tales como la velocidad de la cinta transportadora y el diámetro de la matriz.

EJEMPLOS

15 Para fabricar un dispositivo de suministro inyectable para FA, se puede usar una línea de coextrusión que consiste en dos microextrusoras Randcastle, una matriz de coextrusión concéntrica, y una cinta transportadora. El polvo micronizado de FA se puede granular con el siguiente material formador de matriz: PCL o poli(acetato de vinilo) (PVAC) a un nivel de carga de fármaco de 40% ó 60%. La mezcla resultante se puede coextruir con o sin PLGA o EVA como un revestimiento de capa externa, para formar un producto con forma de tubo de material compuesto. Se pueden llevar a cabo estudios de liberación in vitro usando un tampón de fosfato pH 7,4 para evaluar las características de liberación de FA a partir de diferentes dispositivos de suministro.

20 Los gránulos de FA usados para formar el núcleo de fármaco se pueden preparar mezclando 100 g de polvo de FA con 375 g y 167 g de disolución al 40% de PCL para preparar formulaciones de carga de fármaco de 40% y 60%, respectivamente. Tras secar en el horno a 55°C durante 2 horas, los gránulos se pueden triturar hasta un tamaño de malla 20, manualmente o usando un molino criogénico. La mezcla resultante de fármaco/polímero se puede usar como material 124 y se puede coextruir con PLGA como material 122 usando dos microextrusoras Randcastle Modelo RCP-0250 para formar un producto 112 con forma de tubo, coextruido, de material compuesto.

25 Las preparaciones como se describen en el Ejemplo anterior fueron capaces de proporcionar una liberación prolongada a largo plazo de FA, según se representa en las Figs. 2-5. Como se puede observar a partir de las Figuras, la liberación de FA a partir de una matriz de PCL sin la capa externa de revestimiento polimérico fue mucho más rápida que aquella con la piel de PLGA. Mostró un patrón de liberación bifásico: una fase de liberación explosiva, seguida de una fase de liberación lenta. Por otro lado, la preparación con el revestimiento de PLGA dio una liberación lineal de FA durante al menos cinco meses independientemente del nivel de fármaco. Parece que el revestimiento de PLGA fue capaz de minimizar significativamente el efecto de estallido. También se observó que la velocidad de liberación de FA fue proporcional al nivel de carga de fármaco en la matriz. Comparado con PLGA, EVA retardó en gran parte la liberación de FA. Además de las variaciones en la velocidad de liberación, se apreciará que diferentes polímeros pueden poseer diferentes propiedades físicas para la extrusión.

30 En los dispositivos de suministro de fármacos inyectables coextruidos, la liberación de los fármacos, tales como esteroides, se puede atenuar usando una combinación diferente de materiales internos formadores de matriz y materiales externos poliméricos. Esto hace a estos dispositivos adecuados para una variedad de aplicaciones en las que se desea la liberación controlada y prolongada de fármacos, incluyendo esteroides. Como se describe más abajo, también se puede usar la extrusión simple, es decir, la extrusión de un solo material o mezcla, para extruir una piel, que entonces se cura y se llena con una mezcla de núcleo de fármaco en un proceso sin extrusión.

35 La Figura 6 muestra un aparato para extruir una piel para un dispositivo de suministro de fármacos. Como se ilustra, un sistema 600 puede incluir un dispositivo 602 de extrusión que tiene una extrusora 604 conectada a una cabeza 608 de matriz de una manera bien conocida por los expertos en las técnicas de extrusión. La cabeza 608 de matriz puede tener un puerto 610 de salida, a partir del cual se hacen salir los materiales desde la extrusora 604. La cabeza 608 de matriz y/o el puerto 610 de salida pueden crear una forma de sección transversal de la materia extruida. Como la extrusora 604, se pueden usar extrusoras comercialmente disponibles, incluyendo la microextrusora Randcastle modelo RCP-0250 (Randcastle Extrusion Systems, Cedar Grove, New Jersey), y sus calentadores, controladores, etc., asociados. También se describen extrusoras ejemplares, por ejemplo en las patentes U.S. nos 5.569.429, 5.518.672, y 5.486.328. En general, el sistema 600 puede ser un sistema como se describe anteriormente con referencia a la Fig. 1, excepto que no se coextruye ningún núcleo central con la piel 614, dejando una región 622 central abierta.

40 También se puede proporcionar una estación 618 de curado y una estación 620 de segmentación, y pueden ser como se describe anteriormente con referencia a la Fig. 1. Se apreciará que la región 622 central puede tener tendencia a colapsarse por gravedad. En una realización, el material 612 extruido se puede extruir verticalmente de forma que se puede curar y/o segmentar sin que las paredes de la piel 614 se colapsen por gravedad, dando como resultado una adhesión y cierre indeseados de la región 622 central. El material 612 extruido se puede segmentar en

la estación 620 de segmentación en una pluralidad de segmentos 612_i que pueden formar una piel para un dispositivo de suministro de fármacos de liberación prolongada.

Se apreciará que se pueden emplear otras técnicas para preformar un tubo o cánula útil para obtener los dispositivos de suministro de fármacos inyectables descritos aquí. Una técnica que se ha empleado con éxito es sumergir un alambre, tal como Nitinol, de diámetro externo adecuado, en una poliimida no curada u otro polímero adecuado. La poliimida se puede curar entonces. El alambre se puede extraer entonces de la poliimida para proporcionar un tubo polimérico en el que se puede inyectar o de otro modo insertar las formulaciones farmacéuticas deseadas. Esta técnica se ha usado, por ejemplo, para construir los dispositivos caracterizados en la Fig. 10 más abajo.

De forma similar, se pueden construir dispositivos inyectables usando núcleos preformados de fármaco o de material de matriz de fármaco. El núcleo se puede formar mediante extrusión, compresión u otro medio, y entonces se puede pulverizar o revestir de otro modo con una película de material que tiene propiedades adecuadas. El núcleo, ya sea preparado en segmentos o una longitud continua de material que se cortará en segmentos, se puede revestir mediante inmersión en un polímero no curado u otro material adecuado y, si es apropiado, se puede curar para formar dispositivos de suministro de fármacos de dimensiones adecuadas.

La capa polimérica exterior, formada de cualquier manera, puede ser permeable, no permeable o parcialmente permeable según el tipo de núcleo y el perfil deseado de velocidad de liberación para el dispositivo. La capa exterior también puede incluir uno o más poros que proporcionan un medio para la entrada de fluidos biológicos o agua y la salida de agentes activos desde el núcleo. La capa exterior también puede ser bioerosionable o no bioerosionable. Las capas exteriores bioerosionables se pueden erosionar a una velocidad que es más rápida o más lenta que (o la misma que) una velocidad de erosión del núcleo, el cual puede ser él mismo bioerosionable o no bioerosionable. Los materiales adecuados para la capa exterior incluyen cualquier polímero biocompatible, incluyendo, pero sin limitarse a, PCL, EVA, PEG, PVA, PLA, PGA, PLGA, poliimida, policianoacrilato de alquilo, poliuretano, nailons, o sus copolímeros. En polímeros que incluyen monómeros de ácido láctico, el ácido láctico puede ser el isómero D, L, o cualquier mezcla de isómeros D y L. Tales capas exteriores se pueden emplear adecuadamente con cualquiera de los dispositivos inyectables descritos aquí.

En ciertas realizaciones, el núcleo puede estar formado por una matriz de fármaco que controla independientemente la velocidad de liberación de uno o más fármacos en el núcleo, usando, por ejemplo, las técnicas de extrusión o compresión señaladas anteriormente. En tales realizaciones, la capa polimérica exterior se puede omitir totalmente, o el núcleo se puede revestir con una capa que afecta a otras propiedades del dispositivo inyectable, incluyendo lubricantes o adhesivos.

La Figura 7 es un diagrama de flujo de un proceso para obtener un dispositivo de suministro de fármacos inyectable. El método 700 puede comenzar extruyendo una piel 704 polimérica usando una extrusora tal como la extrusora descrita anteriormente con referencia a la Fig. 6. Se puede usar cualquier polímero adecuado, incluyendo un polímero bioerosionable o un polímero con una permeabilidad deseada, tal como impermeabilidad, semipermeabilidad, o permeabilidad a un fármaco a suministrar o a un fluido biológico en el que se introduce el dispositivo. La capacidad de erosión y la permeabilidad se pueden seleccionar según un fármaco deseado (y la solubilidad del mismo), una velocidad de liberación deseada, y un entorno biológico esperado, como se explica generalmente antes. Un polímero adecuado para aplicaciones intraoculares y perioculares es poliimida.

La masa continua de piel extruida se puede segmentar, como se muestra en la etapa 706, en segmentos individuales que tienen una región central abierta. La segmentación se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando la estación segmentadora descrita en referencia a las Figs. 1 y 6 anteriormente.

Como se muestra en la etapa 708, los fármacos se pueden insertar en un segmento cortado a partir de la masa de piel extruida. El fármaco puede ser cualquiera de los fármacos y formulaciones farmacéuticas descritos anteriormente, y puede incluir formulaciones que controlan la velocidad de liberación, tales como geles biocompatibles, mezclas, matrices de polímero/fármaco, compuestos farmacéuticos granulados, y otras formulaciones adecuadas para insertar mediante inyección u otras técnicas en el segmento. Una formulación adecuada es una suspensión de PVA y FA, que se puede introducir en el segmento y curar.

Como se muestra en la etapa 710, se puede proporcionar una membrana de difusión para limitar la velocidad de liberación del núcleo de fármaco. La membrana de difusión puede funcionar, por ejemplo, limitando que el fluido fluya hacia el interior del núcleo de fármaco, o limitando el paso de fármacos hacia fuera del núcleo de fármaco. Se pueden llevar a cabo etapas de procesamiento adicionales. Por ejemplo, el segmento curado y cargado con fármaco, en la etapa 708, se puede insertar en un tubo polimérico adicional, tal como poliimida, de dimensiones ligeramente más anchas y más largas. Este tubo adicional puede proporcionar un depósito en uno o ambos extremos, que se puede rellenar, por ejemplo, con la membrana de difusión en uno o ambos extremos del dispositivo.

Como se muestra en la etapa 712, se puede unir un anclaje al dispositivo. Como se usa aquí, el término "anclaje" hace referencia a cualquier objeto usado para asegurar el dispositivo en una localización en un cuerpo, tal como un pequeño ojo para recibir una sutura, un alambre que se expande o material flexible que aprieta el orificio de punción

formado por la aguja que inyecta el dispositivo, un adhesivo, o similar. Como anclaje, se puede usar cualquier mecanismo adecuado para asegurar el dispositivo en su localización pretendida y que sea adecuado para uso con un dispositivo de suministro de fármacos inyectable. En una realización, un depósito, tal como el depósito descrito anteriormente con referencia a la etapa 710, se puede rellenar con un adhesivo curable, tal como un adhesivo curable por rayos ultravioletas. Una porción de un anclaje se puede insertar en el adhesivo, y el adhesivo se puede curar, tal como aplicando radiación ultravioleta, de forma que el anclaje se asegura al dispositivo.

Como se muestra en la etapa 714, el dispositivo se puede envasar, tal como precargando una aguja de calibre apropiado con el dispositivo y encerrando el conjunto en un envase adecuado para el transporte a un usuario final. Como se muestra en la etapa 716, el envase cerrado se puede esterilizar adicionalmente de cualquier manera adecuada.

Se apreciará que, en diversas realizaciones, algunas de las etapas anteriores se pueden omitir, alterar, o recolocar, con la condición de que las etapas utilizadas den como resultado un dispositivo de suministro de fármacos de liberación prolongada, inyectable. Por ejemplo, la etapa de añadir una membrana 710 de difusión se puede omitir completamente, o se puede sustituir por una etapa de revestir todo el dispositivo con un revestimiento polimérico de propiedades adecuadas. En otra realización, una longitud de la piel polimérica extruida se puede llenar con un núcleo de fármaco, después de lo cual toda la masa se puede curar (si es apropiado) y cortar en un número de segmentos. También se debería entender que ciertas etapas, tales como el curado de la piel extruida, se pueden adaptar a un método de fabricación particular, tal como curando parcialmente la piel en una etapa, produciéndose un curado adicional en una etapa de procesamiento subsiguiente. Todas estas variaciones están destinadas a caer dentro del alcance de esta descripción, con la condición de que den como resultado un dispositivo de suministro de fármacos de liberación prolongada, inyectable, como se describe aquí.

La Figura 8 muestra un dispositivo de suministro de fármacos inyectable. El dispositivo 800 puede incluir un núcleo 802 de fármaco, una piel 804 de una o más capas poliméricas, y un anclaje 806 unido al dispositivo 800. El núcleo 802 de fármaco, la piel 804, y el anclaje 806 pueden ser cualquiera de los núcleos, pieles y anclajes descritos aquí. En ciertas configuraciones, la velocidad de liberación puede estar determinada principalmente por el área superficial del núcleo 802 en un extremo del dispositivo 800, y la duración de la liberación puede estar determinada principalmente por la longitud del dispositivo 800.

Se apreciará además que un dispositivo de suministro de fármacos inyectable de tamaño y características de liberación de fármaco adecuados se puede fabricar de otras maneras. Por ejemplo, un dispositivo comprimido sólido, formado por una matriz de fármaco/polímero, puede tener propiedades de liberación adecuadas para uso sin una piel 804 u otro revestimiento que afecte a la velocidad de liberación. El dispositivo comprimido se puede formar, por ejemplo, como una masa cilíndrica que es extruida usando la extrusora de la Fig. 6, y después se puede curar en una masa sólida (antes o después de la segmentación). En su lugar, el dispositivo comprimido se puede formar comprimiendo gránulos de fármaco, ya sea solo o en mezcla con otras sustancias, en un molde preformado de tamaño adecuado.

Se apreciará que una ventaja significativa de muchos de los métodos de obtención de un dispositivo inyectable como se describe aquí es que se puede controlar y/o mejorar la estabilidad del propio fármaco. Por ejemplo, cuando está contenido en el núcleo, el fármaco se puede proteger de fuerzas en el entorno exterior que pueden degradar o alterar su actividad, ya sea en la fabricación, en el almacenamiento, o en uso. La matriz en el núcleo de fármaco y/o la capa o capas de piel pueden proporcionar una medida de protección. De este modo, por ejemplo, cuando un dispositivo incluye un núcleo de fármaco, una piel interna y una piel externa, la piel interna puede estar compuesta de material que absorbe la radiación ultravioleta (por ejemplo, poliimida). Si la capa externa se cura durante la fabricación usando luz ultravioleta, la piel interna puede evitar que la radiación ultravioleta entre en contacto con el fármaco en el núcleo. De este modo, es menos probable que el fármaco se degrade durante el proceso de curado. La piel o pieles y la matriz del núcleo también pueden proteger al fármaco de la degradación química y del metabolismo en fluidos biológicos, controlando y limitando la interacción del fármaco y fluido. Este mecanismo también ayuda a estabilizar el fármaco en el dispositivo durante el almacenamiento, limitando la interacción del fármaco con aire o humedad.

La Figura 9 muestra un sistema de suministro de fármacos inyectable. En uso, una aguja 902 puede pinchar una pared de un material 904 biológico. La aguja 902 se puede precargar con un dispositivo 906 de suministro de fármacos inyectable, que se puede inyectar en un medio 908 biológico, tal como fluido biológico o tejido, en un lado opuesto de la pared 904, y que puede ser llevado al medio 908 biológico mediante un fluido 910, tal como disolución salina, en un depósito de la aguja. Dependiendo de si se incluye un anclaje en el dispositivo 906, y de si el anclaje está destinado a quedar unido a la pared 904 biológica, la aguja se puede colocar de forma diversa a diferentes profundidades dentro del medio 908 biológico.

La Figura 10 muestra las velocidades de liberación de ciertos dispositivos. Para ensayar las velocidades de liberación, se prepararon tubos preformados de poliimida, con un diámetro interno de 0,02921 centímetros (0,0115 pulgadas) y un diámetro interno de 0,03175 centímetros (0,0125 pulgadas), usando el método de alambre sumergido descrito anteriormente. Los dispositivos de suministro de fármacos se formaron entonces inyectando una pasta de FA/PVA (en una relación de 90:10) en el tubo preformado. El tubo relleno se cortó entonces en secciones de 3 mm y

se secó en condiciones ambientales, después de lo cual las secciones se curaron a 135°C durante dos horas. Esto logró una carga de fármaco total de alrededor de 26 µg/mm en cada dispositivo. Algunos de los dispositivos se dejaron con los dos extremos abiertos. Otros dispositivos se cerraron herméticamente en un extremo usando un adhesivo de silicona. Como se observa en la Fig. 10, los dispositivos con dos extremos abiertos liberaron el fármaco a aproximadamente 0,4 µg/día (después de una explosión inicial de mayor liberación), y los dispositivos con un extremo abierto liberaron el fármaco a aproximadamente 0,2 µg/día (también después de un estallido inicial).

Las Figuras 11-15 ilustran además resultados de velocidades de liberación experimentales de dispositivos inyectables del tipo descrito aquí. Los resultados también ilustran el uso de dispositivos inyectables del tipo descrito en la Solicitud U.S. 10/714549, cuya descripción se incorpora en su totalidad como referencia. Un dispositivo inyectable de muestra (diámetro exterior de aproximadamente alrededor de 0,8 mm) se extruyó con el fármaco FA y se combinó in vitro con tampón de fosfato 0,1 M a pH 7,4. Se tomaron muestras durante varios días, y se midieron las cantidades (µg) de FA liberado. También se preparó in vitro un dispositivo implantable de muestra, desarrollado con el nombre comercial Retisert™, con un fármaco de muestra, y se midieron las cantidades (µg) de fármaco liberado. Los resultados se muestran en las Figuras 11-15.

La Figura 11 muestra el perfil de liberación in vitro de FA a partir de un dispositivo inyectable del tipo descrito aquí durante un período de más de 20 días.

La Figura 12 muestra perfiles in vitro comparativos de la liberación de FA a partir de un dispositivo inyectable del tipo descrito aquí, y a partir de un dispositivo inyectable desarrollado con el nombre comercial Retisert™.

La Figura 13 muestra el perfil de liberación in vitro de etabonato de loteprednol (LE) a partir de un dispositivo implantable desarrollado con el nombre comercial Retisert™.

La Figura 14 muestra el perfil de liberación in vitro de diclorfenamida (2,2 mg) a partir de un dispositivo implantable desarrollado con el nombre comercial Retisert™.

La Figura 15 muestra el perfil de liberación in vitro de brimonidina (2,2 mg) a partir de un dispositivo implantable desarrollado con el nombre comercial Retisert™.

Aunque la invención se ha descrito con detalle con referencia a sus realizaciones preferidas, será manifiesto para un experto en la técnica que se pueden realizar diversos cambios, y se pueden emplear equivalentes, sin separarse del alcance de la invención. De este modo, la invención expuesta en las siguientes reivindicaciones se ha de interpretar en el sentido más amplio permisible por la ley. Cada una de las referencias y documentos publicados mencionados anteriormente se incorpora como referencia aquí en su totalidad.

También se describen aquí las siguientes realizaciones:

A. Un dispositivo de suministro de fármacos al que se le da una forma y tamaño para inyección, que comprende:

un núcleo que incluye uno o más fármacos; y

una piel polimérica que rodea al menos parcialmente al núcleo, comprendiendo la piel un primer uno o más polímeros.

B. El dispositivo del párrafo A en el que el núcleo comprende una matriz del uno o más fármacos y un segundo uno o más polímeros.

C. El dispositivo del párrafo B, en el que al menos uno del segundo uno o más polímeros es bioerosionable.

D. El dispositivo del párrafo B, en el que el segundo uno o más polímeros comprende al menos uno de poli(acetato de vinilo) (PVAC), poli(caprolactona) (PCL), polietilenglicol (PEG), poli(dl-lactida-co-glicolida) (PLGA), polímero de etileno-acetato de vinilo (EVA), poli(acetato de vinilo) (PVA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), policianoacrilato de alquilo, poliuretano, o nailon, o un copolímero de los mismos.

E. El dispositivo del párrafo A, en el que el uno o más fármacos incluye al menos uno de un cofármaco o un profármaco.

F. El dispositivo del párrafo A, en el que el núcleo comprende una formulación gelante biocompatible.

G. El dispositivo del párrafo A, en el que el uno o más fármacos incluye un esteroide.

H. El dispositivo del párrafo G, en el que el esteroide comprende al menos uno de etabonato de loteprednol, acetónido de triamcinolona (TA), acetónido de fluocinolona, o acetato de anacortavo.

I. El dispositivo del párrafo A, en el que al menos uno del uno o más fármacos comprende un antimetabolito.

- J. El dispositivo del párrafo A, en el que el antimetabolito comprende 5-fluorouracilo (5-FU).
- K. El dispositivo del párrafo A, en el que al menos uno del uno o más fármacos comprende un agente adrenérgico.
- L. El dispositivo del párrafo K, en el que el agente adrenérgico comprende brimonidina.
- 5 M. El dispositivo del párrafo A, en el que al menos uno del uno o más fármacos comprende un inhibidor de anhidrasa carbónica.
- N. El dispositivo del párrafo M, en el que el inhibidor de anhidrasa carbónica comprende al menos uno de acetazolamida, metazolamida, etoxzolamida, diclorfenamida, dorzolamida, o brinzolamida.
- O. El dispositivo del párrafo A, en el que al menos uno del uno o más fármacos comprende un agente antiviral.
- P. El dispositivo del párrafo O, en el que el agente antiviral comprende neviripina.
- 10 Q. El dispositivo del párrafo A, en el que la piel polimérica es una de impermeable, semipermeable, o permeable a al menos uno del uno o más fármacos.
- R. El dispositivo del párrafo A, en el que la piel polimérica comprende al menos uno de PVAC, PCL, PEG, PLGA, EVA, PVA, PLA, PGA, policianoacrilato de alquilo, poliuretano, o nailon, o un copolímero de los mismos.
- 15 S. El dispositivo del párrafo B, en el que al menos uno del primer uno o más polímeros y del segundo uno o más polímeros es bioerosionable.
- T. El dispositivo del párrafo B, en el que al menos uno del primer uno o más polímeros y del segundo uno o más polímeros es curable por radiación.
- U. El dispositivo del párrafo B, en el que al menos uno del primer uno o más polímeros y del segundo uno o más polímeros es curable por calor.
- 20 V. El dispositivo del párrafo B, en el que al menos uno del primer uno o más polímeros y del segundo uno o más polímeros es curable por evaporación.
- W. El dispositivo del párrafo B, en el que al menos uno del primer uno o más polímeros y del segundo uno o más polímeros es curable mediante catálisis.
- X. El dispositivo del párrafo A, en el que la piel polimérica comprende además al menos un fármaco.
- 25 Y. El dispositivo del párrafo A, que comprende además un anclaje, en el que al dispositivo se le da una forma y tamaño para inyección a través de al menos una de una aguja que tiene un tamaño de calibre de alrededor de 30 a calibre de alrededor de 15, o una cánula que tiene un tamaño de calibre de alrededor de 30 a calibre de alrededor de 15.
- 30 Z. El dispositivo del párrafo A, en el que al dispositivo se le da una forma y tamaño para inyección a través de al menos una de una cánula que tiene un tamaño de calibre de alrededor de 30 a calibre de alrededor de 15, o una aguja que tiene un tamaño de calibre de alrededor de 30 a calibre de alrededor de 15.
- AA. El dispositivo del párrafo A, en el que al dispositivo se le da forma y tamaño para al menos una de inyección periocular o intraocular.
- AB. El dispositivo del párrafo A, que comprende además un anclaje para sujetar el dispositivo tras la inyección.
- 35 AC. El dispositivo del párrafo A, en el que el dispositivo proporciona liberación sostenida del uno o más fármacos cuando se expone a un medio biológico.
- AD. El dispositivo del párrafo B, que comprende además una segunda piel polimérica.
- 40 AE. El dispositivo del párrafo AD, en el que la piel polimérica tiene una permeabilidad diferente al uno o más fármacos que la segunda piel polimérica, y el núcleo está cubierto completamente por una combinación de la piel polimérica y la segunda piel polimérica.
- AF. El dispositivo del párrafo AD, en el que al menos una de la piel polimérica, o la segunda piel polimérica es bioerosionable.
- AG. El dispositivo del párrafo AF, en el que una velocidad de liberación de al menos uno del uno o más fármacos está influida por una erosión de al menos una de la piel polimérica o la segunda piel polimérica.

- AH. El dispositivo del párrafo AF, en el que una velocidad de liberación de al menos uno del uno o más fármacos es independiente de una erosión de al menos una de la piel polimérica o la segunda piel polimérica.
- AI. El dispositivo del párrafo AE, en el que cada uno del núcleo, la piel polimérica y la segunda piel polimérica es bioerosionable.
- 5 AJ. El dispositivo del párrafo AE, en el que una velocidad de liberación de al menos uno del uno o más fármacos se controla mediante al menos una de la permeabilidad de la segunda piel polimérica a el al menos uno del uno o más fármacos y un área superficial del núcleo que no está cubierta por la piel polimérica.
- AK. El dispositivo del párrafo AE, en el que al menos una de la piel polimérica y la segunda piel polimérica evita la interacción directa de los fluidos biológicos con el núcleo.
- 10 AL. El dispositivo del párrafo AE, en el que una velocidad de liberación de al menos uno del uno o más fármacos se controla mediante un área superficial del núcleo.
- AM. El dispositivo del párrafo AE, en el que una velocidad de liberación de al menos uno del uno o más fármacos no está sustancialmente influida por la difusión del al menos un fármaco a través del núcleo.
- AN. El dispositivo del párrafo AE, en el que una velocidad de liberación de al menos uno del uno o más fármacos está influida significativamente por la difusión del al menos un fármaco a través del núcleo.
- 15 AO. El dispositivo del párrafo AE, en el que una velocidad de liberación de al menos uno del uno o más fármacos está influida significativamente por una solubilidad del al menos un fármaco en el núcleo.
- AP. El dispositivo del párrafo AE, en el que al menos uno del uno o más fármacos es más estable en el dispositivo que en un medio biológico.
- 20 AQ. El dispositivo del párrafo AE, en el que el dispositivo proporciona mayor estabilidad de al menos uno del uno o más fármacos a un procedimiento de curado.
- AR. El dispositivo del párrafo AE, en el que el dispositivo proporciona mayor estabilidad de al menos uno del uno o más fármacos al almacenamiento.
- AS. El dispositivo del párrafo AE, que comprende además un anclaje.
- 25 AT. Un método que comprende:
 extruir una piel polimérica;
 extruir en la piel polimérica un núcleo que contiene uno o más fármacos para proporcionar una masa coextruida que tiene un núcleo que incluye el uno o más fármacos; y
- 30 dar forma a la masa coextruida en al menos un dispositivo de suministro de fármaco que se conforma y se le da un tamaño para inyección.
- AU. El método del párrafo AT, en el que la piel polimérica incluye al menos un polímero curable, comprendiendo además el método curar al menos parcialmente la piel polimérica.
- AV. El método del párrafo AU, en el que el al menos un polímero curable es curable por radiación, comprendiendo además el método aplicar radiación a la piel polimérica.
- 35 AW. El método del párrafo AU, en el que la piel polimérica se cura en una estación de curado.
- AX. El método del párrafo AT, en el que la conformación de la masa coextruida incluye segmentar la masa coextruida en una pluralidad de segmentos.
- AY. El método del párrafo AX, que comprende además revestir la pluralidad de segmentos con una o más capas que incluyen al menos una de una capa que es permeable al uno o más fármacos, una capa que es semipermeable al uno o más fármacos, o una capa que es bioerosionable.
- 40 AZ. El método del párrafo AX, que comprende además revestir la pluralidad de segmentos usando al menos uno de revestimiento por inmersión o revestimiento de película.
- BA. El método del párrafo AX, en el que se proporciona una estación de segmentación para segmentar la masa coextruida.
- 45 BB. El método del párrafo AT, en el que la conformación de la mas coextruida incluye segmentar la masa coextruida en una pluralidad de segmentos tubulares.

BC. El método del párrafo AT, en el que la piel polimérica incluye al menos un fármaco.

BD. El método del párrafo AT, que comprende además unir un anclaje a uno del al menos un dispositivo de suministro de fármacos, adaptándose el anclaje para sujetar el dispositivo de suministro de fármaco tras la inyección.

BE. El método del párrafo BD, en el que la unión de un anclaje comprende:

- 5 aplicar un adhesivo curable por radiación ultravioleta al dispositivo de suministro de fármacos;
poner en contacto el anclaje con el adhesivo curable por radiación ultravioleta; y
exponer el adhesivo curable por radiación ultravioleta a radiación ultravioleta.

BF. Un dispositivo que comprende:

- 10 un núcleo de fármaco que contiene uno o más fármacos, teniendo el núcleo de fármaco una forma sustancialmente cilíndrica con una pared lateral, un primer extremo, y un segundo extremo;

una piel polimérica que rodea la pared lateral del núcleo de fármaco y que se extiende más allá de al menos el primer extremo del núcleo de fármaco para crear un depósito;

un adhesivo en el depósito; y

- 15 un anclaje adaptado para sujetar el dispositivo tras la inyección, embebiéndose parcialmente el anclaje en el adhesivo.

BG. El dispositivo del párrafo BF, en el que el adhesivo es un adhesivo curable.

BH. El dispositivo del párrafo BG, en el que el adhesivo es un adhesivo curable por radiación.

BI. El dispositivo del párrafo BG, en el que el adhesivo es un adhesivo curable por ultravioleta.

BJ. Un método para formar un dispositivo de suministro de fármacos inyectable, que comprende:

- 20 formar una piel polimérica que tiene una región interior;

insertar una mezcla en la región interior de la piel polimérica, incluyendo la mezcla al menos un fármaco;

segmentar la piel polimérica y mezcla en uno o más segmentos para proporcionar uno o más núcleos de fármaco, teniendo cada uno un primer extremo y un segundo extremo;

- 25 colocar uno de los núcleos de fármaco en un manguito polimérico que se extiende más allá del al menos el segundo extremo del núcleo de fármaco para proporcionar un depósito; y

crear una membrana de difusión sobre el primer extremo del núcleo de fármaco, siendo la membrana de difusión permeable al al menos un fármaco.

BK. El método del párrafo BJ, que comprende además:

- 30 insertar un adhesivo curable en el depósito en el segundo extremo del núcleo de fármaco; colocar una primera porción de un anclaje en el adhesivo curable, adaptándose una segunda porción del anclaje para sujetar in vivo un dispositivo de suministro de fármacos; y

curar el adhesivo curable.

BL. El método del párrafo BJ, que comprende además esterilizar el dispositivo de suministro de fármacos.

- 35 BM. El método del párrafo BJ, que comprende además empaquetar el dispositivo de suministro de fármacos para el transporte.

BN. Un método que comprende:

extruir una piel polimérica que tiene una región interior;

insertar uno o más fármacos en la región interior para proporcionar una masa sustancialmente cilíndrica que tiene un núcleo que incluye el uno o más fármacos; y

- 40 dar forma a la masa cilíndrica en al menos un dispositivo de suministro de fármacos conformado y con un tamaño para inyección.

- BO. El método del párrafo BN, que comprende además curar al menos parcialmente la piel polimérica antes de insertar uno o más fármacos.
- BP. El método del párrafo BN, que comprende además curar al menos parcialmente la masa cilíndrica antes de formar la masa cilíndrica.
- 5 BQ. El método del párrafo BN, que comprende además revestir el al menos un dispositivo de suministro de fármacos con una capa polimérica.
- BR. Un método que comprende:
- insertar un alambre en un polímero sin curar;
- curar el polímero;
- 10 extraer el alambre del polímero para obtener una piel polimérica que rodea una porción del alambre;
- eliminar la piel polimérica del alambre;
- insertar uno o más fármacos en una región interior de la piel polimérica para proporcionar una masa sustancialmente cilíndrica que tiene un núcleo que incluye el uno o más fármacos; y
- 15 dar forma a la masa cilíndrica en al menos un dispositivo de suministro de fármacos con una forma y tamaño para inyección.
- BS. El método del párrafo BR, en el que el polímero es poliimida.
- BT. El método del párrafo BR, en el que el alambre es alambre Nitinol.
- BU. El método del párrafo BR, en el que el uno o más fármacos comprende una matriz de fármaco de al menos un fármaco y al menos un polímero.
- 20 BV. Un método para tratar o reducir el riesgo de infección retroviral o lentiviral, que comprende inyectar un sistema de suministro de fármacos de liberación sostenida, que incluye un agente antiviral, en un paciente que necesite de tratamiento, en el que una dosis de dicho agente se libera durante al menos 7 días.
- BW. Un método para tratar o reducir el riesgo de infección retroviral o lentiviral, que comprende inyectar un sistema de suministro de fármacos de liberación sostenida, que incluye un agente antiviral, en un paciente que necesite de tratamiento, en el que la liberación de dicho agente mantiene una concentración deseada de dicho agente en el plasma sanguíneo durante al menos 7 días.
- 25 BX. Un método que comprende:
- formar un núcleo que incluye un fármaco;
- revestir el núcleo con una piel polimérica; y
- 30 dar forma al núcleo y a la piel polimérica en un dispositivo conformado y de un tamaño para inyección.
- BY. El método del párrafo BX, en el que el núcleo comprende una pluralidad de fármacos.
- BZ. El método del párrafo BX, en el que la formación del núcleo comprende extruir el núcleo.
- CA. El método del párrafo BX, en el que la formación del núcleo comprende comprimir una mezcla que incluye el fármaco en la forma del núcleo.
- 35 CB. El método del párrafo BX, en el que el revestimiento del núcleo comprende pulverizar la piel polimérica sobre el núcleo.
- CC. El método del párrafo BX, en el que el revestimiento del núcleo comprende revestir por inmersión el núcleo en un polímero no curado.
- 40 CD. El método del párrafo BX, en el que el revestimiento del núcleo comprende dejar sin revestir al menos una superficie del núcleo.
- CE. El método del párrafo BX, en el que el dispositivo es cilíndrico.
- CF. El método del párrafo BX, que comprende además unir un anclaje al dispositivo.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de suministro de fármacos al que se le da forma y tamaño para inyección en una aguja que oscila en tamaño desde el calibre 30 al calibre 15, o en una cánula que tiene un tamaño desde el calibre 30 al calibre 15, que comprende:
 - 5 un núcleo que incluye uno o más fármacos; y

una piel polimérica que rodea al menos parcialmente, pero no completamente, el núcleo, comprendiendo la piel un primer uno o más polímeros impermeables al paso del al menos uno del uno o más fármacos,

en el que el dispositivo proporciona liberación sostenida del uno o más fármacos cuando se expone a un medio biológico.
 - 10 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el núcleo comprende una matriz del uno o más fármacos y un segundo uno o más polímeros.
 3. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que al menos uno del segundo uno o más polímeros es bioerosionable.
 4. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que al menos uno del primer uno o más polímeros y del segundo uno o más polímeros es bioerosionable, curable por radiación, curable por calor, curable por evaporación, o curable por catálisis.
 - 15 5. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la piel polimérica comprende además al menos un fármaco.
 6. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que al dispositivo se le da forma y tamaño para al menos una de inyección periocular o intraocular.
 7. El dispositivo de la reivindicación 2, que comprende además una segunda piel polimérica.
 - 20 8. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que la piel polimérica tiene una permeabilidad diferente al uno o más fármacos que la segunda piel polimérica, y el núcleo está completamente cubierto por una combinación de la piel polimérica y la segunda piel polimérica.
 9. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que al menos una de la piel polimérica, o la segunda piel polimérica es bioerosionable.
 - 25 10. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que una velocidad de liberación de al menos uno del uno o más fármacos está influida por una erosión de al menos una de la piel polimérica o la segunda piel polimérica.
 11. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que una velocidad de liberación de al menos uno del uno o más fármacos es independiente de una erosión de al menos una de la piel polimérica o la segunda piel polimérica.
 - 30 12. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que cada uno del núcleo, de la piel polimérica y de la segunda piel polimérica es bioerosionable.
 13. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que una velocidad de liberación de al menos uno del uno o más fármacos está controlada por al menos una de la permeabilidad de la segunda piel polimérica al al menos uno del uno o más fármacos y un área superficial del núcleo que no está cubierta por la piel polimérica.
 - 35 14. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que al menos una de la piel polimérica y la segunda piel polimérica evita la interacción directa de los fluidos biológicos con el núcleo.
 15. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que una velocidad de liberación de al menos uno del uno o más fármacos está (i) controlada por un área superficial del núcleo; (ii) no está sustancialmente influida por difusión del al menos un fármaco a través del núcleo; (iii) está significativamente influida por la difusión del al menos un fármaco a través del núcleo; o (iv) está significativamente influida por una solubilidad del al menos un fármaco en el núcleo.
 - 40 16. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que al menos uno del uno o más fármacos es más estable en el dispositivo que en un medio biológico.
 17. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que el dispositivo proporciona mayor estabilidad de al menos uno del uno o más fármacos a un procedimiento de curado, o de al menos uno del uno o más fármacos al almacenamiento.
 18. El dispositivo de la reivindicación 1, u 8, que comprende además un anclaje.
 - 45 19. Uso de un primer polímero en la fabricación de un dispositivo de suministro de fármacos para inyección en un método de tratamiento a través de una aguja que oscila en tamaño desde calibre 30 a calibre 15, o una cánula que

tiene un tamaño desde calibre 30 a calibre 15, en el que el dispositivo comprende un núcleo que incluye uno o más fármacos; y

una piel polimérica que rodea al menos parcialmente (pero no completamente) el núcleo, comprendiendo la piel los mencionados primeros polímeros,

5 caracterizado por que el núcleo comprende una matriz del uno o más fármacos y un segundo uno o más polímeros, y en el que al menos uno del segundo uno o más polímeros es bioerosionable.

20. Uso según la reivindicación 19, en el que el dispositivo es un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

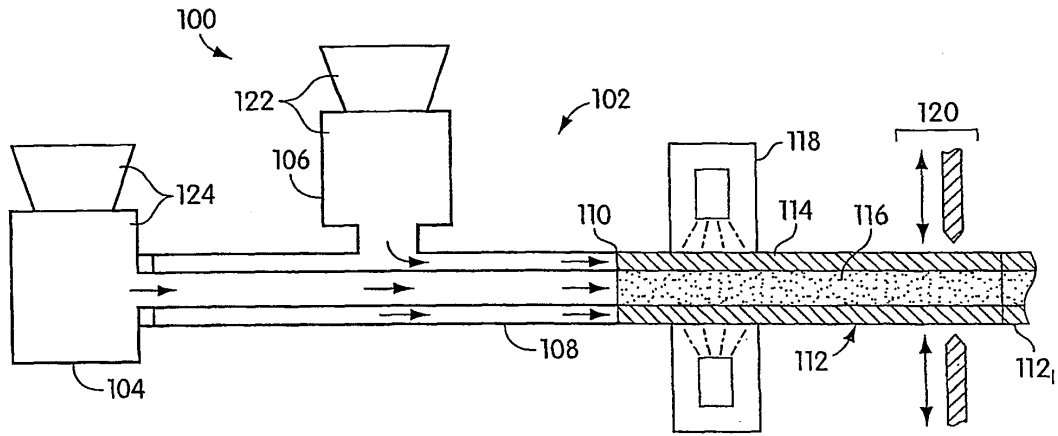


Fig. 1

LIBERACIÓN DE FA DESDE UNA MATRIZ DE PCL
(75% DE CARGA DE FÁRMACO)

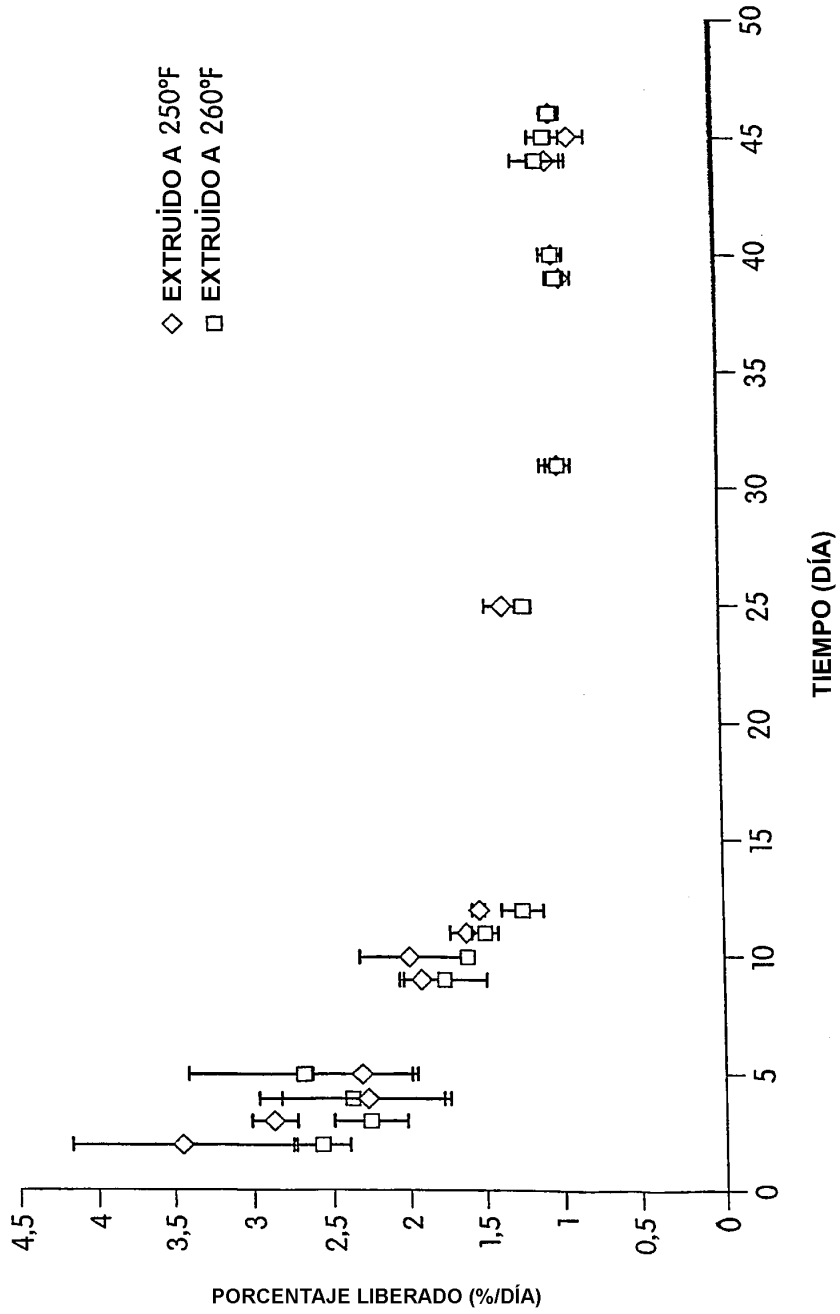


Fig. 2

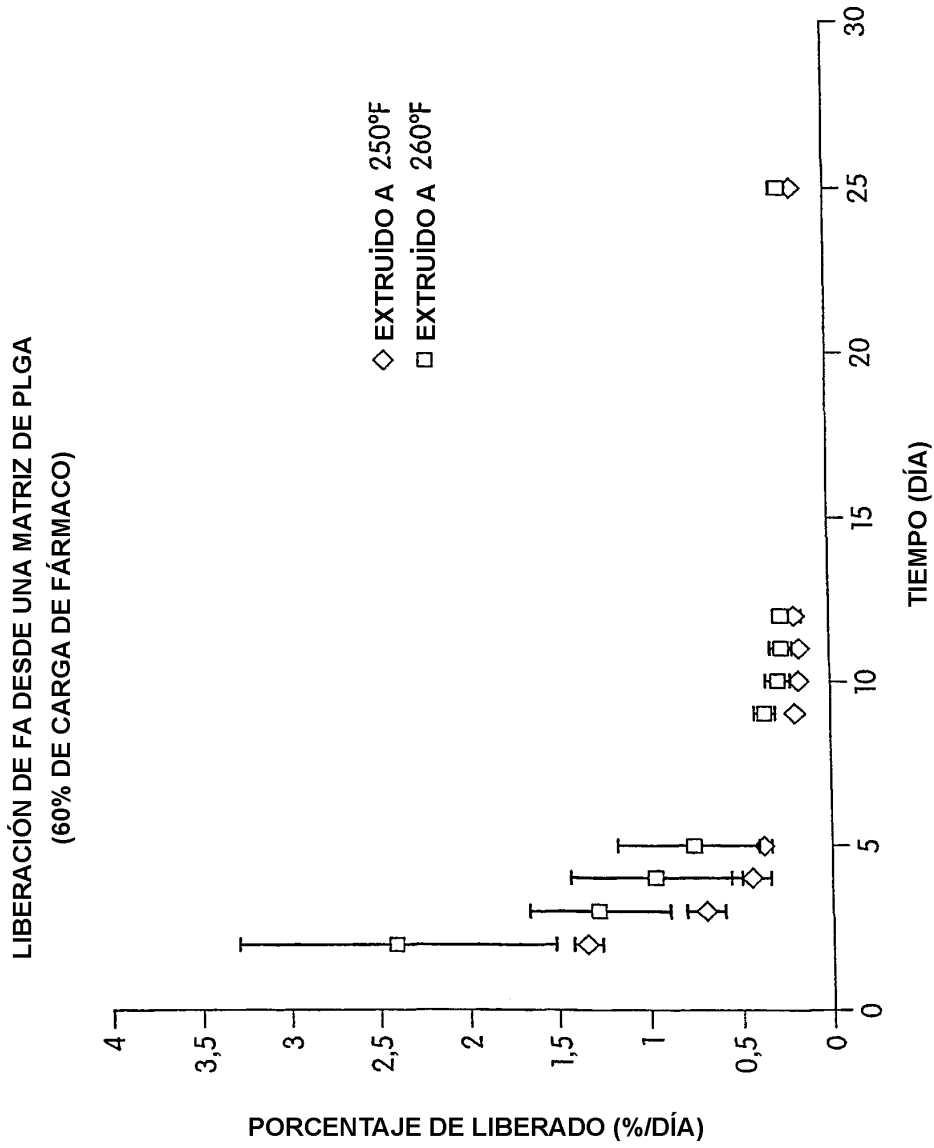


Fig. 3

LIBERACIÓN DE FA DESDE UNA MATRIZ DE PCL
(60% DE CARGA DE FÁRMACO)

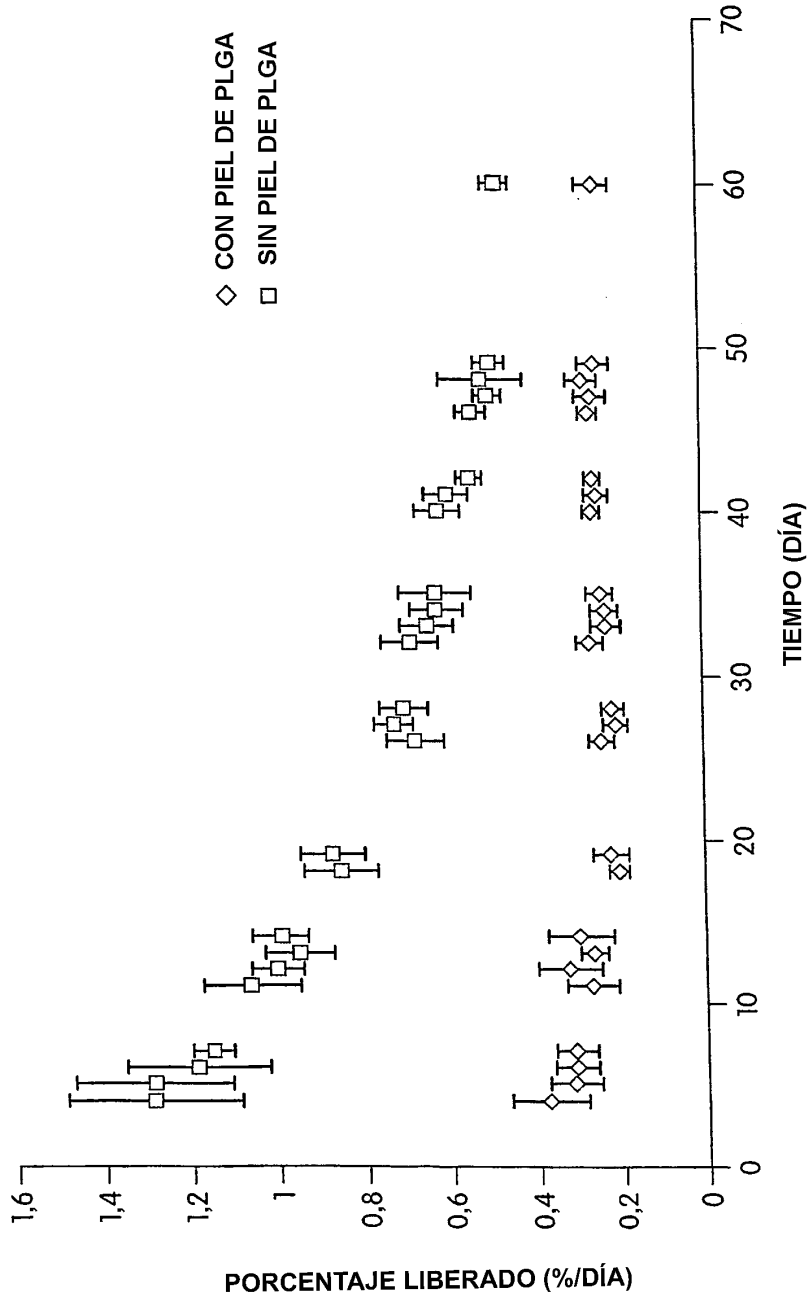


Fig. 4

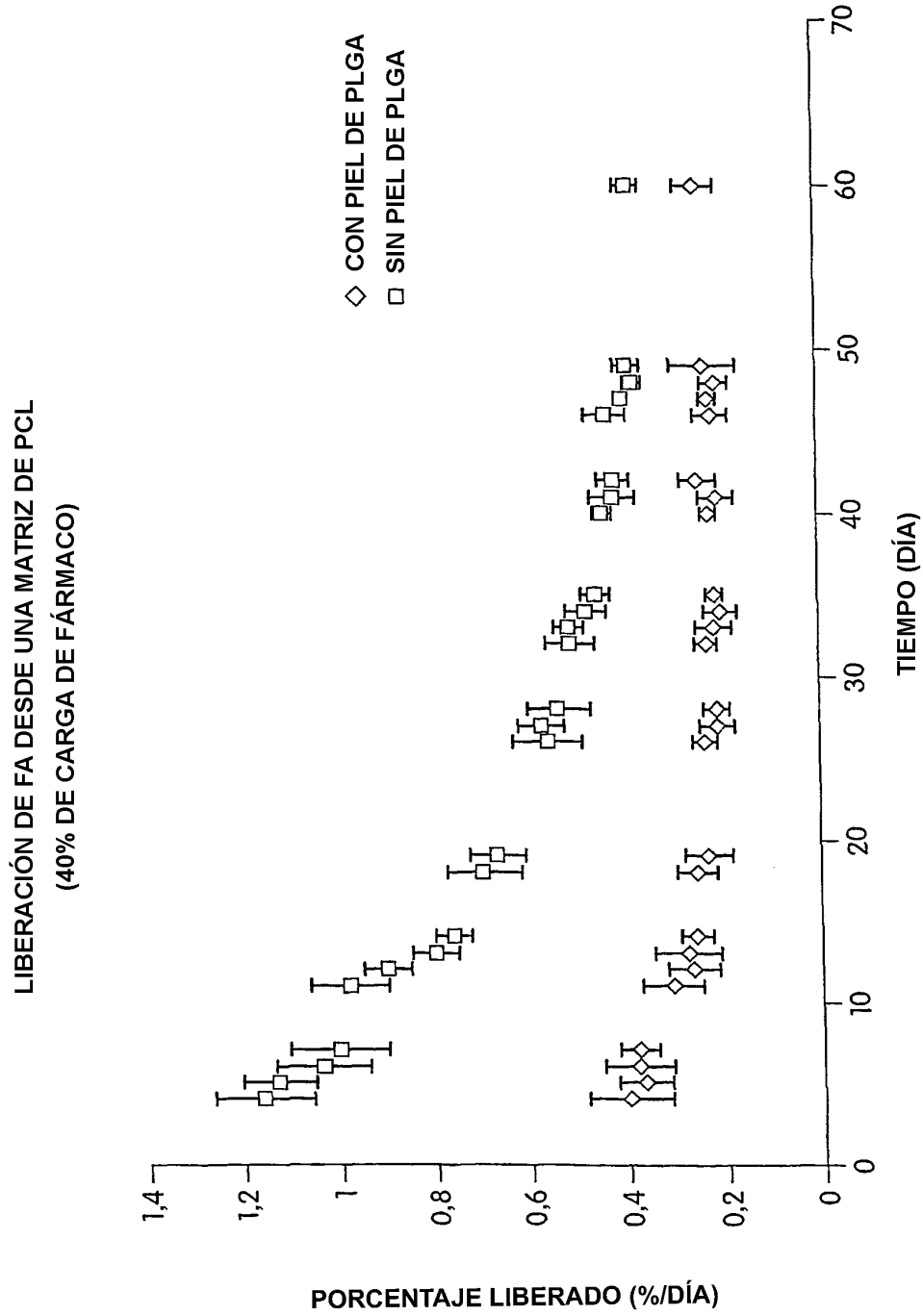


Fig. 5

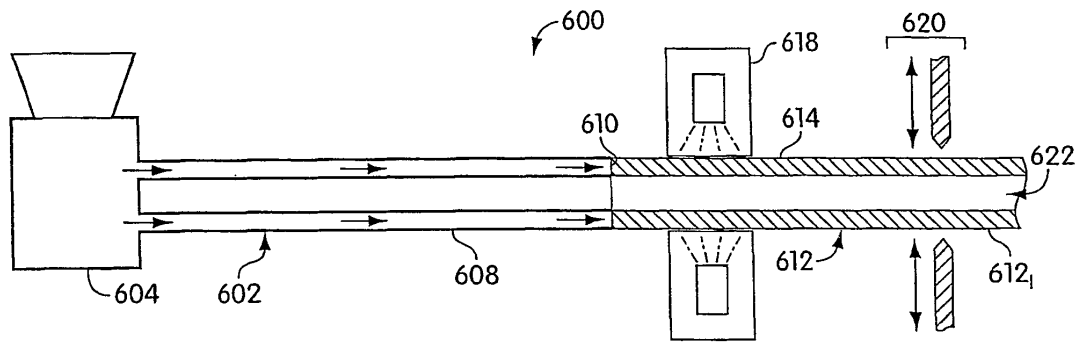


Fig. 6

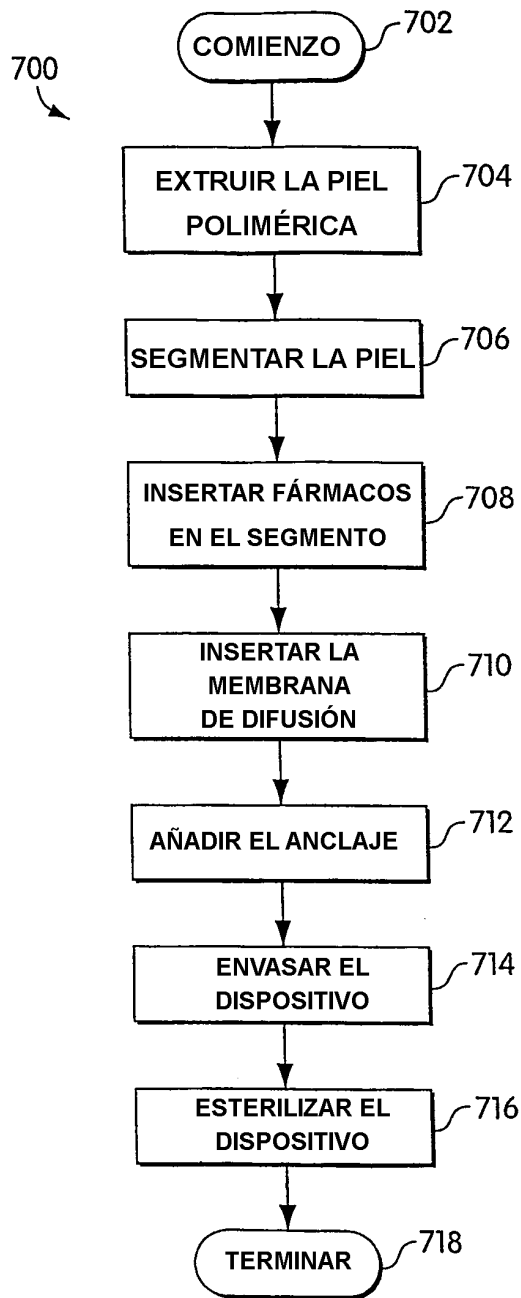


Fig. 7

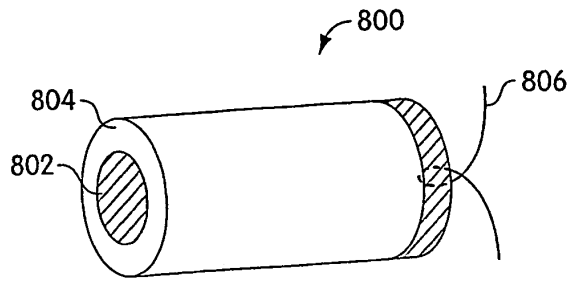


Fig. 8

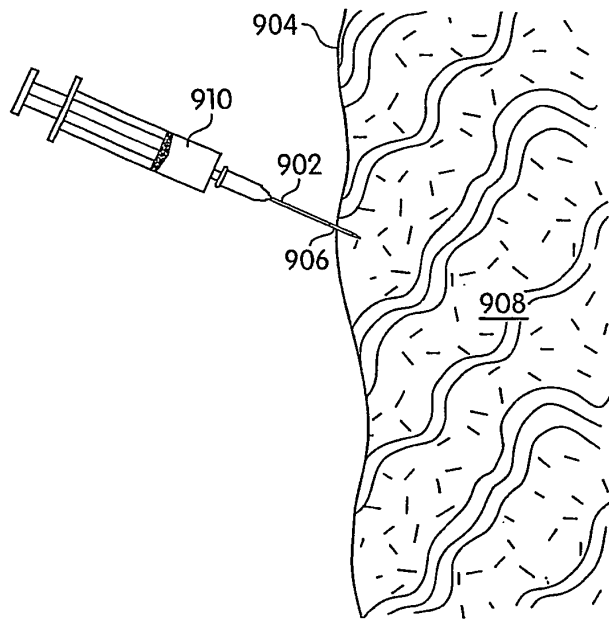


Fig. 9

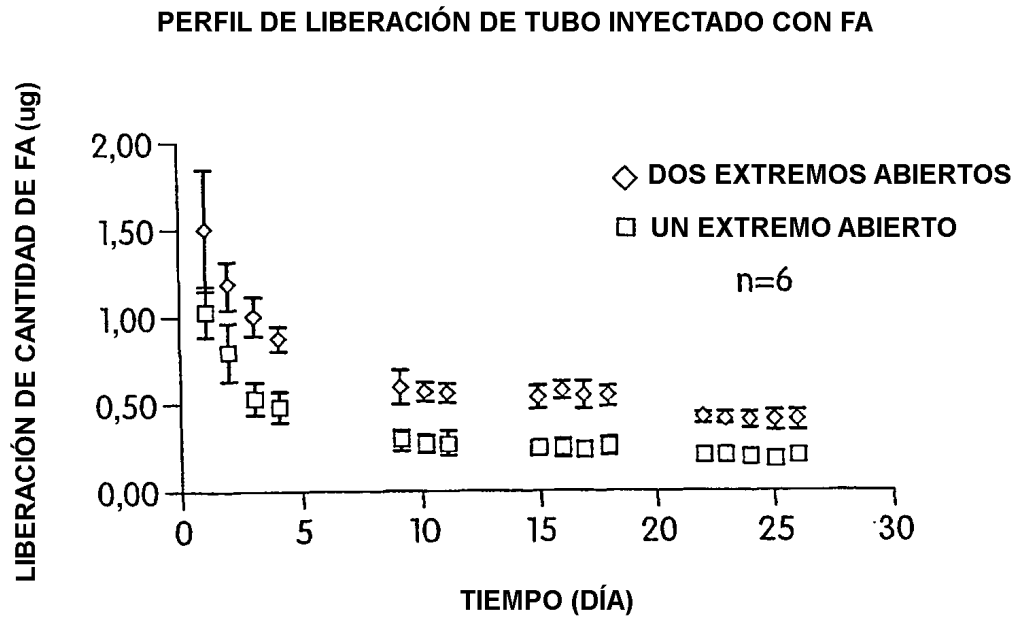


Fig. 10

FIG. 11

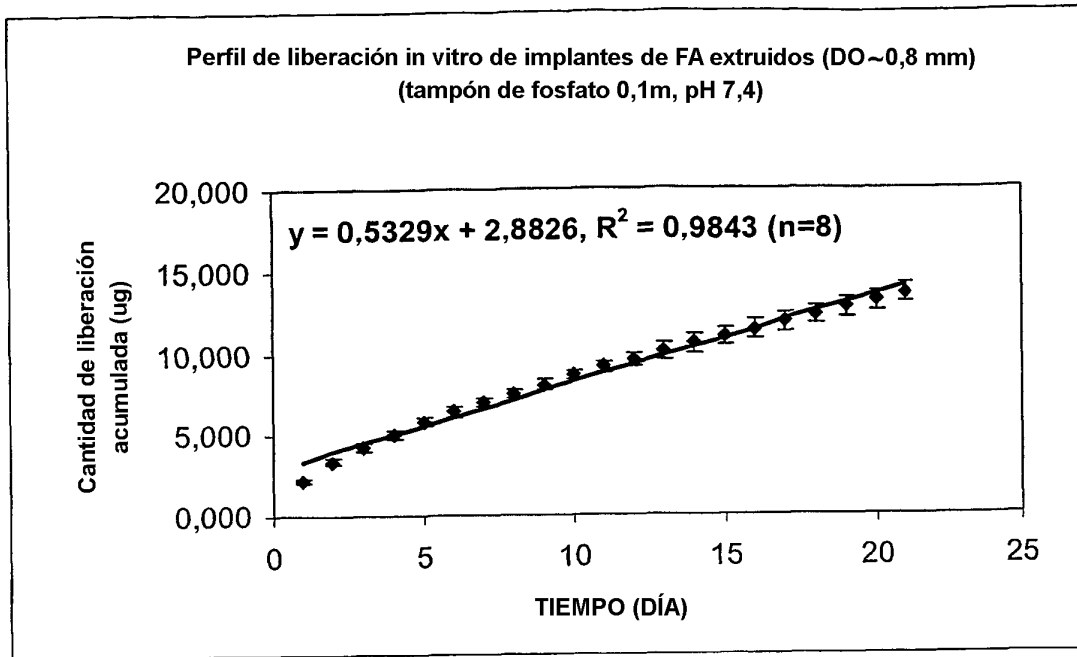


FIG. 12

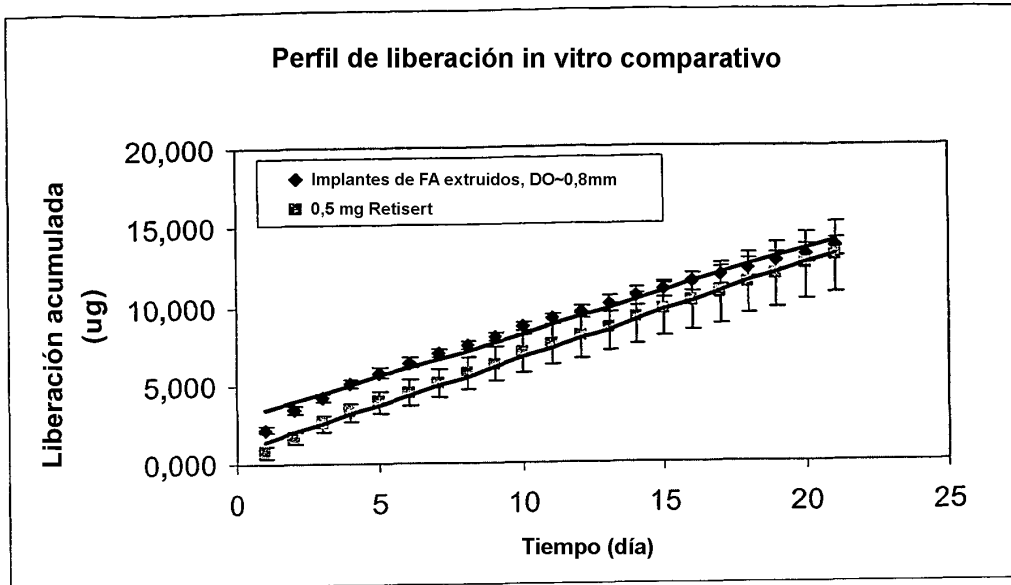


FIG. 13

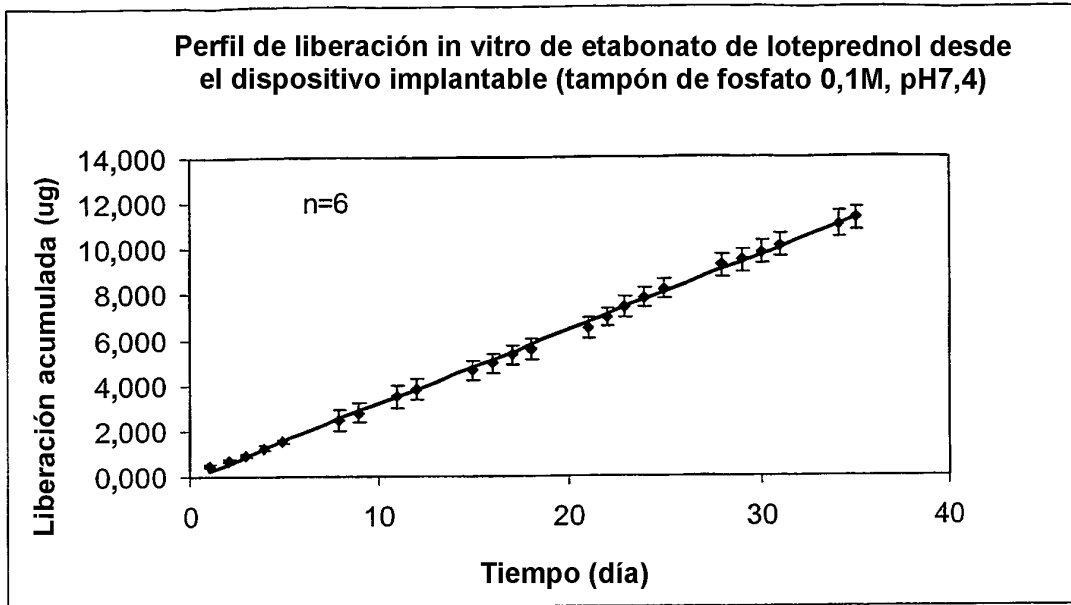


FIG. 14

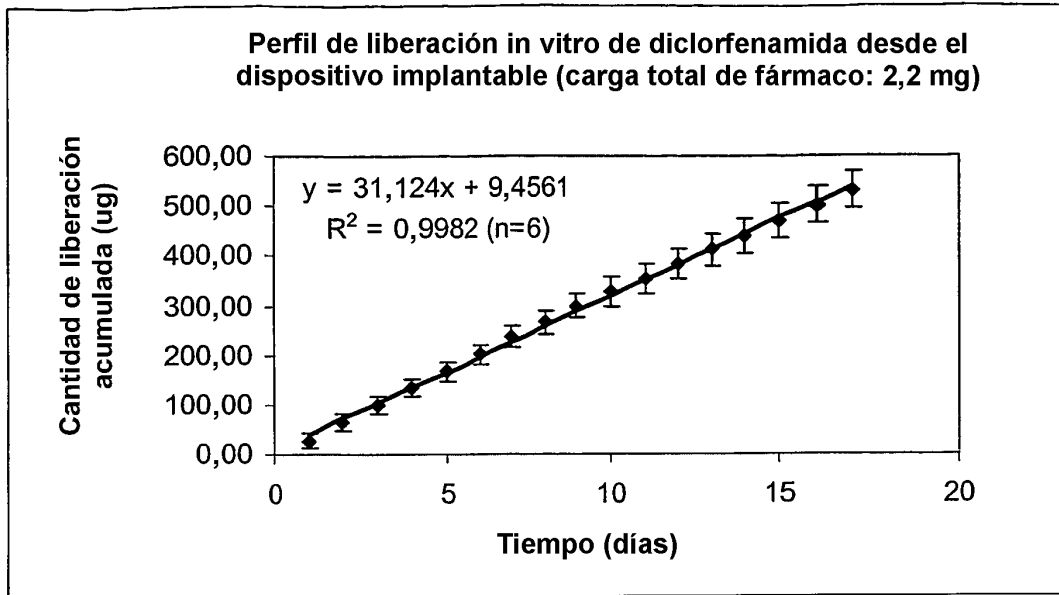


FIG. 15

