

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 084**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/54** (2006.01)  
**A61L 27/34** (2006.01)  
**A61L 29/08** (2006.01)  
**A61L 29/16** (2006.01)  
**A61L 31/10** (2006.01)  
**A61L 31/16** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2011 E 11731215 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 2588079**

54 Título: **Dispositivo de implante núcleo-vaina que tiene un lóbulo de núcleo interno**

30 Prioridad:

**30.06.2010 US 360140 P**

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

**04.12.2014**

73 Titular/es:

**EVONIK CORPORATION (100.0%)**  
**299 Jefferson Road**  
**Parsippany NJ 07054, US**

72 Inventor/es:

**HUDSON, MICHAEL E.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 524 084 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

Dispositivo de implante núcleo-vaina que tiene un lóbulo de núcleo interno.

### ANTECEDENTES

- 5 Los dispositivos de implante biodegradables incluyen a menudo una matriz polímera biocompatible o matriz polímera biodegradable que incluye un agente bioactivo dispersado o localizado en la matriz. El agente bioactivo puede liberarse de la matriz por varios mecanismos y perfiles de liberación diferentes. Estos dispositivos de implante son muy útiles dado que proporcionan un perfil de liberación adaptado para una terapia particular. Por ejemplo, los dispositivos de implante pueden proporcionar un perfil de liberación prolongada para liberar un agente bioactivo a lo largo de cierto periodo de tiempo, tal como días o incluso meses.
- 10 Los dispositivos de implante son compatibles con la mayoría de las clases de agentes bioactivos. Sin embargo, el diseño actual de muchos dispositivos de implante limita el número de perfiles de liberación diferentes que pueden conseguirse para un agente bioactivo particular. De acuerdo con ello, existe necesidad de dispositivos de implante mejorados que exhiban nuevos diseños que permitan flexibilidad en la adaptación de un perfil de liberación a una terapia particular. Estas necesidades y otras necesidades son satisfechas por la presente invención.
- 15 El documento US 2006/003006 da a conocer un sistema de suministro de fármaco que comprende a) una vaina exterior que comprende un polímero biocompatible y que tiene una superficie longitudinal de vaina al descubierto y superficies extremas proximales y distales al descubierto, y b) un núcleo interno que comprende un ingrediente biológicamente activo. El núcleo del fármaco y la vaina exterior pueden ser cilíndricos o tener otras secciones transversales, tales como óvalos, elipses, rectángulos, cuadrados, triángulos, así como cualesquiera otras formas poligonales regulares o irregulares. La vaina externa y el núcleo interno del sistema conformado pueden producirse ambos por medio de extrusión, sea por separado y ensamblarse posteriormente o, preferiblemente, co-extrudirse. Cada una de las composiciones del núcleo interior o la vaina exterior pueden extrudirse por medio de matrices circulares, elípticas o anulares.
- 20

### SUMARIO

- 25 El dispositivo de implante comprende una vaina exterior que comprende un polímero biocompatible y que tiene una superficie longitudinal de vaina al descubierto y superficies extremas proximales y distales al descubierto; y un núcleo interior que comprende un agente bioactivo y que tiene: i. una superficie longitudinal de núcleo que está rodeada completamente por la vaina; y ii. Un lóbulo longitudinal que se extiende hacia fuera desde la superficie longitudinal del núcleo al menos parcialmente a través de la vaina exterior y que tiene una superficie longitudinal del lóbulo; en el que al menos una porción de la superficie longitudinal del lóbulo está más próxima a la superficie longitudinal de la vaina al descubierto que cualquier porción de la superficie longitudinal del núcleo.
- 30

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 35 FIG. 1A es una vista isométrica de un dispositivo de implante que tiene un lóbulo de núcleo que se extiende parcialmente a través de la vaina exterior. La vaina exterior se representa en línea imaginaria para indicar que la vaina exterior puede tener cualquier geometría.

FIG. 1B es una vista isométrica de un dispositivo de implante que tiene un lóbulo de núcleo que se extiende completamente a través de la vaina exterior y define una superficie longitudinal de núcleo al descubierto. De nuevo, la vaina exterior se representa en línea imaginaria.

- 40 FIGs. 1C-E son variaciones de FIG. 1A o 1B que muestran geometrías posibles diferentes de la vaina exterior en combinación con un núcleo interior, representadas en línea imaginaria, que pueden tener cualquier geometría núcleo-lóbulo.

FIG. 2A es una variación de FIG. 1A o 1B que representan el núcleo interior en línea imaginaria. Diversas geometrías del núcleo interior se muestran en FIGs. 2B-2E.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 45 En esta solicitud se utilizan los términos siguientes y tienen los siguientes significados:

El término "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende(n)" implica la inclusión del componente o paso indicado pero no la extrusión de ningún otro componente o paso.

Las formas singulares "un", "uno(a)" y "el/la" incluyen los plurales correspondientes a no ser que el contexto indique claramente otra cosa.

- 50 Un "porcentaje en peso" de un componente, a no ser que se indique específicamente lo contrario, está basado en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito a continuación puede ocurrir o no.

Los intervalos pueden expresarse como de o hasta "aproximadamente" un valor particular. Dicho intervalo incluye un intervalo que es desde o hasta el valor particular específico e intervalos que son desde o hasta "aproximadamente" el valor particular. Por ejemplo, un intervalo que es desde "aproximadamente" 1 a "aproximadamente" 2 incluye el intervalo que es de 1 a 2 así como intervalos son desde aproximadamente 1 a aproximadamente 2. Debe entenderse que los intervalos, en general, incluyen la totalidad de los números enteros comprendidos dentro del intervalo, con inclusión de los puntos extremos.

El término "dispositivo de implante", se refiere a cualquier artículo que mide aproximadamente 1 mm de longitud en al menos una dimensión del dispositivo. Por ejemplo, el dispositivo puede tener una dimensión que es desde 1 mm a 50 mm, 1,2 mm a 45 mm, 1,4 mm a 42 mm, 1,6 mm a 40 mm, 1,8 mm a 32 mm, o 2,0 mm a 36 mm, 5,0 mm a 33 mm, o 10 mm a 30 mm. Otros ejemplos incluyen dispositivos de implante que tienen una dimensión que es al menos 3 cm, o hasta o mayor que 10 cm, 20 cm, o incluso 30 cm. El diámetro del dispositivo de implante puede ser cualquier dimensión, por ejemplo, desde 1 mm a 50 mm.

El término "biocompatible" se refiere a una sustancia y sus productos de degradación que son sustancialmente no tóxicos para un individuo.

"Biodegradable" hace referencia a un material que se erosionará para dar especies solubles o que se degradará en condiciones fisiológicas a unidades o especies químicas más pequeñas que son en sí mismas no tóxicas (biocompatibles) para un individuo y susceptibles de ser metabolizadas, eliminadas, o excretadas por el individuo.

Un "agente bioactivo" hace referencia a un agente que tiene actividad biológica. El agente biológico puede utilizarse para tratar, diagnosticar, curar, mitigar, prevenir (es decir, profilácticamente), mejorar, modular, o tener cualquier efecto favorable de otro modo sobre una enfermedad, trastorno, infección, y análogos. Los agentes bioactivos incluyen también agentes que afectan a la estructura o función de un individuo (con inclusión de pro-fármacos), que llegan a ser bioactivos o más bioactivos después de ser puestos en un ambiente fisiológico predeterminado.

Una superficie "al descubierto" hace referencia a una superficie exterior que está al descubierto a la atmósfera u otro medio circundante cuando el dispositivo de implante está utilizándose, tal como un fluido o tejido corporal.

Una "vaina" hace referencia a un recubrimiento del núcleo interior que rodea al menos una porción del núcleo interior a lo largo del eje longitudinal del dispositivo. La "vaina" puede tener una sola capa o múltiples capas.

Los dispositivos de implante de la invención permiten un perfil de liberación del agente bioactivo que puede adaptarse para una terapia particular. Al contrario que los implantes núcleo-vaina típicos, los dispositivos de implante de la invención exhiben uno o más lóbulos que se extienden desde el núcleo al menos parcialmente a través de la vaina exterior. Dependiendo del diseño particular de un dispositivo de implante de este tipo, pueden conseguirse una diversidad de perfiles de liberación. Dado que el núcleo se extiende al menos parcialmente a través de la vaina exterior, el agente bioactivo en el núcleo puede difundirse hacia fuera hasta la superficie que se encuentra al descubierto. Un camino de difusión de este tipo puede aumentar la tasa de liberación del agente bioactivo desde ciertos lugares del dispositivo de implante. El camino de difusión desde el núcleo interior a la superficie al descubierto puede alterarse cambiando el diseño del núcleo interior y la vaina exterior.

Haciendo referencia ahora a FIG. 1A, el dispositivo de implante **10A** comprende una vaina exterior **12A** que tiene una superficie longitudinal de vaina al descubierto **14A**, una superficie extrema proximal al descubierto **16A**, y una superficie extrema distal al descubierto (no representada). La vaina exterior **12A** rodea parcial o totalmente el núcleo interior **18A**. El núcleo interior **18A** define una superficie longitudinal de núcleo **20A** que está rodeada completamente por la vaina exterior **12A**. El lóbulo longitudinal **22A** se extiende hacia fuera desde la superficie longitudinal del núcleo **20A** parcialmente a través de la vaina exterior **12A**. El lóbulo longitudinal **22A** define una superficie longitudinal de lóbulo **24A**.

El núcleo interior **18A** define también una superficie extrema proximal **26A** y una superficie extrema distal (no representada). La superficie extrema proximal **26A** o la superficie extrema distal pueden estar rodeadas por la vaina exterior **12A**. O bien cualquiera de estas superficies pueden ser superficies al descubierto. Cuando tanto la superficie externa proximal **26A** como la superficie extrema distal (no representada) están al descubierto y sustancialmente enrasadas con la superficie extrema de la vaina proximal del núcleo al descubierto **16A** y la superficie extrema de la vaina distal al descubierto (no representada), el núcleo interior **18A** es sustancialmente coextensivo con la vaina exterior **12A**.

Al menos una porción de la superficie longitudinal del lóbulo **24A** está más próxima a la superficie longitudinal de la vaina al descubierto **14A** que cualquier porción de la superficie longitudinal de núcleo **20A**. El lóbulo longitudinal **22A** puede extenderse hasta cualquier distancia a través de la vaina exterior **12A**. En FIG. 1A, el lóbulo longitudinal **22A** se extiende desde la superficie del núcleo interior **20A** hacia la superficie longitudinal de la vaina al descubierto **14A**, pero no se extiende completamente a través de la vaina exterior **12A**, es decir, la vaina exterior **12A** rodea no sólo la superficie longitudinal del núcleo **20A**, sino también la superficie del lóbulo **24A**. Sin embargo, la superficie del

lóbulo **24A** está más próxima a la superficie longitudinal de la vaina **14A** que cualquier porción de la superficie longitudinal del núcleo **20A**.

En contraste, el lóbulo longitudinal **22A** puede extenderse completamente a través de la vaina exterior **12A**. Con referencia a FIG. 1B, por ejemplo, el dispositivo de implante **10B** incluye la totalidad de los elementos representados en FIG. 1A (vainas exterior **12B**, superficie de la vaina **14B**, superficie extrema **16B**, núcleo interior **18B**, superficie del núcleo **20B**, superficie extrema **26B**), extendiéndose el lóbulo longitudinal **22B** completamente a través de la vaina exterior **12B** y definiendo una superficie longitudinal del lóbulo **24B** que en este caso es una superficie al descubierto que no está rodeada por la vaina exterior **12B**.

La vaina exterior **12A** (y **12B**) está representada por una línea imaginaria para indicar que la geometría de la vaina exterior **12A** no es restrictiva. La vaina exterior **12A** puede tener cualquier geometría. Variaciones en FIGs. 1A y 1B pueden incluir una vaina exterior hexagonal (FIG. 1C), vaina exterior octogonal (FIG. 1D), o vaina exterior cilíndrica (u ovoide) (FIG. 1E), por ejemplo, siendo todos los restantes elementos los mismos que en FIGs. 1A y 1B (vainas exterior **12**, superficie de vaina **14**, superficie extrema **16**, núcleo interior **18**, superficie del núcleo **20**, superficie del lóbulo **24**, y superficie extrema **26**).

Análogamente, con referencia a FIG. 2A, el núcleo interior se representa con una línea imaginaria para indicar que el núcleo interior puede tener cualquier geometría núcleo-lóbulo. El núcleo interior se representa también por líneas imaginarias en FIGs. 1C-E para indicar que puede utilizarse cualquier geometría núcleo interior-lóbulo con cualquier geometría de la vaina exterior. Unos cuantos ejemplos no limitantes de geometrías del núcleo interior se muestran en FIGs. 2B-E, que muestran de nuevo el núcleo exterior en línea imaginaria, siendo todos los restantes elementos iguales que en FIGs. 1A y 1B (vainas exterior **12**, superficie de vaina **14**, superficie extrema **16**, núcleo interior **18**, superficie del núcleo **20**, superficie del lóbulo **24**, y superficie extrema **26**). Con referencia a FIGs. 2D y 2E, más de un lóbulo longitudinal puede extenderse hacia fuera al menos parcialmente a través de la vaina exterior. La superficie longitudinal del núcleo interior en FIG. 2E es la superficie del núcleo interior en la que se encuentran los lóbulos (**20**).

La vaina exterior y en algunos casos el núcleo interior comprenden un polímero biocompatible que puede ser también biodegradable. El peso molecular de un polímero puede ser importante, dado que el peso molecular influye en la tasa de biodegradación de un polímero biodegradable. Para un mecanismo de difusión de la liberación del agente bioactivo, el polímero puede permanecer intacto hasta que la totalidad del fármaco se desprende del polímero y se degrada después. El fármaco puede liberarse también del polímero a medida que se erosiona el polímero. Por una selección apropiada del polímero, puede prepararse una formulación tal que el polímero resultante exhibe a la vez liberación por difusión y liberación por biodegradación. Los pesos moleculares pueden medirse por métodos conocidos en la técnica, que incluyen cromatografía de permeación de gel, viscosidad, dispersión de la luz, y otros métodos.

El polímero puede formularse de tal modo que se degrade dentro de un intervalo de tiempo deseado, una vez presente en un individuo, o un medio biológico. Por ejemplo, el intervalo de tiempo puede ser desde aproximadamente menos de un día hasta aproximadamente 1 mes. Intervalos de tiempo más largos pueden prolongarse hasta 6 meses incluyendo por ejemplo polímeros que se degradan desde aproximadamente  $\geq 0$  a aproximadamente 6 meses, o desde aproximadamente 1 a aproximadamente 6 meses. El polímero puede degradarse también en intervalos de tiempo más largos, hasta 2 años o más, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente  $\geq 0$  a aproximadamente 2 años, o desde aproximadamente 1 mes a aproximadamente 2 años.

El mecanismo de liberación del agente bioactivo deseado puede influir en la selección del polímero o el diseño del dispositivo de implante. Un polímero biocompatible, por ejemplo, puede seleccionarse de tal modo que se libere o permita la liberación de un agente bioactivo en un tiempo transcurrido deseado después que el dispositivo de implante ha sido implantado en un individuo. Por ejemplo, el polímero puede seleccionarse de modo que libere o permita la liberación del agente bioactivo antes que el agente bioactivo comience a disminuir su actividad, cuando el agente bioactivo comienza a disminuir su actividad, cuando el agente bioactivo tiene una actividad parcialmente reducida, por ejemplo reducida al menos 25%, al menos 50%, o al menos 75%, cuando el agente bioactivo ha reducido sustancialmente su actividad, o cuando el agente bioactivo ha perdido completamente su actividad o ya no tiene actividad alguna.

Ejemplos de polímeros adecuados a incluir en la vaina o el núcleo incluyen sin limitación poliésteres, polihidroxi-alcanoatos, polihidroxi-butaratos, polidioxanonas, polihidroxi-valeratos, polianhídridos, poliortoésteres, polifosfazenos, polifosfatos, polifosfoésteres, polidioxanonas, polifosfoésteres, polifosfatos, polifosfonatos, polifosfatos, polihidroxi-alcanoatos, policarbonatos, polialquilcarbonatos, poliortocarbonatos, poliésteramidas, poliamidas, poliaminas, polipéptidos, poliuretanos, poli(alquilatos de alquileño), poli(oxalatos de alquileño), poli(succinatos de alquileño), polihidroxiácidos grasos, poliacetales, policianoacrilatos, policetales, polieterésteres, poliéteres, polialquilenglicoles, poli(óxidos de alquileño), polietilenglicoles, poli(óxidos de etileno), polipéptidos, polisacáridos, o polivinilpirrolidonas.

Otros polímeros no biodegradables pero duraderos incluyen sin limitación copolímero etileno-acetato de vinilo, politetrafluoretileno, polipropileno, polietileno, y análogos. Asimismo, otros polímeros no biodegradables adecuados incluyen sin limitación siliconas y poliuretanos.

5 El dispositivo de implante puede comprender una diversidad de polisacáridos tales como celulosa, celulosa modificada con inclusión de etil-celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa. El dispositivo de implante puede comprender también amilasa, almidón, maltodextrina, glucógeno, quitina, o polisacáridos modificados tales como polisacáridos modificados hidrófobamente. Ejemplos de polisacáridos modificados hidrófobamente incluyen maltodextrinas que han sido modificadas hidrófobamente con cadenas laterales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cadenas laterales saturadas, cadenas laterales insaturadas, cadenas laterales de ácido graso, o análogos.

Otros ejemplos específicos de polímeros adecuados incluyen polímeros CAMEO (polímeros de esteramida), polímeros POLIACTIVE, y polímeros SYNBIOSYS (polímeros ester-uretano). Ejemplos adicionales incluyen poliésteres con o sin cadenas laterales que incluyen poli(glicolida), poli(lactida), que tiene un grupo metilo colgante, y glicolidas que tienen cadenas laterales C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, tales como glicolida modificada con hexilo.

15 Ejemplos específicos adicionales de polímeros adecuados incluyen una o más de una poli(lactida), una poli(glicolida), una poli(lactida-co-glicolida), una poli(caprolactona), un poli(ortoéster), un poli(fosfazeno), un poli(hidroxitirato) o un copolímero que contiene un poli(hidroxitirato), una poli(lactida-co-caprolactona), un policarbonato, una poliesteramida, un polianhídrido, una poli(dioxanona), un poli(alquilato de alquileno), un copolímero de polietilenglicol y un poliortoéster, un poliuretano biodegradable, un poli(aminoácido), una poliamida, una poliesteramida, un polieteréster, un poliactal, un policianoacrilato, un copolímero poli(oxietileno)/poli(oxipropileno), poliactetales, policetales, polifosfoésteres, polihidroxivaleratos o un copolímero que contiene un polihidroxivalerato, polioxalatos de alquileno), poli(succinatos de alquileno), poli(ácido maleico), y copolímeros, terpolímeros, combinaciones, o mezclas de los mismos.

20 Pueden utilizarse también copolímeros, ejemplos de los cuales son los que comprenden uno o más bloques de polímeros hidrófilos o solubles en agua, que incluyen, pero sin carácter limitante, polietilenglicol (PEG), o polivinilpirrolidona (PVP), en combinación con uno o más bloques de otro polímero biocompatible o biodegradable que comprende lactida, glicolida, caprolactona, o una combinación de los mismos.

25 El polímero puede comprender uno o más residuos de ácido láctico, ácido glicólico, lactida, glicolida, caprolactona, hidroxibutirato, hidroxivaleratos, dioxanonas, polietilenglicol (PEG), poli(óxido de etileno), o una combinación de éstos. Los polímeros basados en lactida pueden comprender cualquier residuo lactida, con inclusión de todas las formas racémicas y estereoespecíficas de lactida, con inclusión de L-lactida, D-lactida, y D,L-lactida, o una mezcla de las mismas). Polímeros útiles que comprenden lactida incluyen, pero sin carácter limitante, poli(L-lactida), poli(D-lactida), y poli(DL-lactida); y poli(lactida-co-glicolida), con inclusión de poli(L-lactida-co-glicolida), poli(D-lactida-co-glicolida), y poli(DL-lactida-co-glicolida); o copolímeros, terpolímeros, combinaciones, o mezclas de estos polímeros.

30 Los polímeros lactida/glicolida pueden producirse convenientemente por polimerización en fusión mediante apertura de anillo de los monómeros lactida y glicolida. Adicionalmente, están disponibles en el comercio polímeros racémicos DL-lactida, L-lactida, y D-lactida. Los polímeros L son más cristalinos y se resorben más lentamente que los polímeros DL. Además de copolímeros que comprenden glicolida y DL-lactida o L-lactida, están disponibles comercialmente copolímeros de L-lactida y DL-lactida. También están disponibles en el comercio homopolímeros de lactida o glicolida.

35 Cuando el polímero biodegradable es poli(lactida-co-glicolida), o una mezcla de poli(lactida) y poli(glicolida), la cantidad de lactida y glicolida en el polímero puede variar. Por ejemplo, el polímero biodegradable puede contener 0 a 100% molar, 40 a 100% molar, 50 a 100% molar, 60 a 100% molar, 70 a 100% molar, o 80 a 100% molar de lactida y desde 0 a 100% molar, 0 a 60% molar, 10 a 40% molar, 20 a 40% molar, o 30 a 40% molar de glicolida, en el que la cantidad de lactida y glicolida es 100% molar. Por ejemplo, el polímero biodegradable puede ser poli(lactida), 95:5 poli(lactida-co-glicolida) 85:15 poli(lactida-co-glicolida), 75:25 poli(lactida-co-glicolida), 65:35 poli(lactida-co-glicolida), o 50:50 poli(lactida-co-glicolida), donde las ratios son ratios molares.

40 El polímero puede ser también una poli(caprolactona) o una poli(lactida-co-caprolactona). Por ejemplo, el polímero puede ser una poli(lactida-caprolactona), tal como 95:5 poli(lactida-co-caprolactona), 85:15 poli(lactida-co-caprolactona), 75:25 poli(lactida-co-caprolactona), 65:35 poli(lactida-co-caprolactona), o 50:50 poli(lactida-co-caprolactona), donde las ratios son ratios molares.

45 El núcleo interior o la vaina exterior pueden comprender un agente bioactivo. Cuando tanto el núcleo interior como la vaina exterior comprenden un agente bioactivo, el agente bioactivo puede ser igual o diferente y puede estar presente en las mismas o diferentes cantidades. Para algunas terapias puede ser deseable tener un agente bioactivo sólo en el núcleo interior. Pueden utilizarse una gran diversidad de agentes bioactivos. Típicamente, el agente bioactivo es uno que puede liberarse del dispositivo de implante, usualmente una medida que el dispositivo se degrada o se bioerosiona, pero también puede liberarse por un mecanismo de simple difusión, como se ha al descubierto anteriormente. El procesamiento de un polímero y agente bioactivo puede realizarse en condiciones

tales que el agente se mezcla íntimamente o se dispersa en todo el polímero, v.g., homogéneamente o de modo sustancialmente homogéneo. Alternativamente, el procesamiento de un polímero y agente bioactivo puede realizarse en condiciones tales que el agente está localizado sobre o sólo en el interior de una porción del dispositivo. Así, el polímero puede incluir áreas que son ricas en agente bioactivo y áreas que no son tan ricas. El dispositivo puede comprender un gran número de agentes bioactivos, sea aisladamente o en combinación.

Pueden utilizarse diversas formas del agente bioactivo, que son susceptibles de liberarse en tejidos o fluidos adyacentes. Puede utilizarse un agente bioactivo líquido o sólido. Los agentes bioactivos pueden incluir sales del ingrediente activo. Como tales, los agentes bioactivos pueden ser sales ácidas, básicas o anfóteras. Las mismas pueden ser moléculas no iónicas, moléculas polares, o complejos moleculares susceptibles de unirse por enlaces de hidrógeno. El agente bioactivo puede incluirse en las composiciones en la forma de, por ejemplo, una molécula sin carga, un complejo molecular, una sal, un éter, un éster, una amida, un conjugado polímero-fármaco, u otra forma una fin de proporcionar la actividad biológica o fisiológica eficaz.

Ejemplos de agentes bioactivos incluyen sin limitación moléculas pequeñas, péptidos, proteínas tales como hormonas, enzimas, anticuerpos, proteínas fijadoras de receptores, fragmentos de anticuerpo, conjugados de anticuerpos, ácidos nucleicos tales como aptámeros, iRNA, siRNA, microRNA, DNA, RNA, ácidos nucleicos antisentido o similares, análogos de ácidos nucleicos antisentido o similares, inhibidores de VEGF, lactonas macrocíclicas, agonistas de dopamina, antagonistas de dopamina, compuestos de peso molecular bajo, compuestos de peso molecular alto, o agentes bioactivos conjugados.

Otros agentes bioactivos pueden incluir agentes anabólicos, antiácidos, agentes anti-asmáticos, agentes anti-colesterolémicos y anti-lipídicos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidiarreicos, antieméticos, agentes anti-infecciosos con inclusión de agentes antibacterianos y antimicrobianos, agentes anti-inflamatorios, agentes antimaniacos, agentes antimetabolitos, agentes antináusea, agentes antineoplásicos, agentes antiobesidad, antipsicóticos, agentes antipiréticos y analgésicos, agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, agentes antitusígenos, agentes anti-uricémicos, agentes antianginales, antihistaminas, supresores del apetito, agentes biológicos, dilatadores cerebrales, dilatadores coronarios, broncodilatadores, agentes citotóxicos, anticongestivos, diuréticos, agentes de diagnóstico, agentes eritropoyéticos, expectorantes, sedantes gastrointestinales, agentes hiperglucémicos, hipnóticos, agentes hipoglucémicos, agentes inmunomoduladores, resinas cambiadoras de iones, laxantes, suplementos minerales, agentes mucolíticos, fármacos neuromusculares, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, sedantes, estimulantes, agentes tiroideos y anti-tiroideos, agentes de crecimiento tisular, relajantes uterinos, vitaminas, o materiales antigénicos.

Todavía otros agentes bioactivos incluyen inhibidores de andrógenos, polisacáridos, factores de crecimiento, hormonas, factores anti-angiogénesis, dextrometorfano, hidrobromuro de dextrometorfano, noscapina, citrato de carbapentano, hidrocloreuro de clofedianol, maleato de clorfeniramina, tartrato de fenindamina, maleato de pirilamina, succinato de doxilamina, citrato de feniltoloxamina, hidrocloreuro de fenilefrina, hidrocloreuro de fenilpropanolamina, hidrocloreuro de pseudoefedrina, efedrina, fosfato de codeína, sulfato de codeína, morfina, suplementos minerales, colestiramina, N-acetilprocainamida, acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno, hidrocloreuro de fenilpropanolamina, cafeína, guaifenesina, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, péptidos, polipéptidos, proteínas, aminoácidos, hormonas, interferones, citocinas, y vacunas.

Fármacos representativos que pueden utilizarse como agentes biológicos incluyen, pero sin carácter limitante, fármacos peptídicos, fármacos proteinicos, anticuerpos terapéuticos, anticalinas, materiales desensibilizadores, antígenos, agentes anti-infecciosos tales como antibióticos, agentes antimicrobianos, antivirales, antibacterianos, antiparasitarios, sustancias antifúngicas y combinaciones de los mismos, antialérgicos, esteroides androgénicos, anticongestivos, hipnóticos, agentes anti-inflamatorios esteroidales, anticolinérgicos, simpatomiméticos, sedantes, mióticos, activadores psíquicos, tranquilizantes, vacunas, estrógenos, agentes progestacionales, agentes humorales, prostaglandinas, analgésicos, antiespasmódicos, antimalariales, antihistaminas, agentes cardioactivos, agentes antiinflamatorios, agentes anti-inflamatorios no esteroidales, agentes antiparkinsonianos, agentes hipertensivos, agentes bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos, agentes nutricionales, agentes anti-TNF y los alcaloides de benzofenantridina. El agente puede ser adicionalmente una sustancia capaz de actuar como estimulante, sedante, hipnótico, analgésico, anticonvulsivo, y análogos.

Otros agentes bioactivos incluyen, pero sin carácter limitante, analgésicos tales como acetaminofén, ácido acetilsalicílico, y análogos; anestésicos tales como lidocaína, xilocaína, y análogos, anoréxicos tales como dexadrina, tartrato de fendimetrazina, y análogos; antiarrítmicos tales como metilprednisolona, ibuprofeno, y análogos; antiasmáticos tales como terbutalina sulfato, teofilina, efedrina, y análogos; antibióticos tales como sulfisoxazol, penicilina G, ampicilina, cefalosporinas, amikacina, gentamicina, tetraciclina, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, isoniazida, rifampina, y análogos; antifúngicos tales como anfotericina B, nistatina, ketoconazol, y análogos; antivirales tales como aciclovir, amantadina, y análogos; agentes anticáncer tales como ciclofosfamida, metotrexato, etretinato, y análogos; anticoagulantes tales como heparina, warfarina, y análogos; anticonvulsivos tales como fenitoín-sodio, diazepam, y análogos; antidepresivos tales como isocarboxazida, amoxapina, y análogos; antihistaminas tales como difenhidramina HCl, clorfeniramina maleato, y análogos; antipsicóticos tales como clozapina, haloperidol, carbamazepina, gabapentina, topimarato, bupropión, sertralina, alprazolam, buspirona, risperidona, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, ziprasidona,

iloperidona, y análogos; hormonas tales como insulina, progestinas, estrógenos, corticoides, glucocorticoides, andrógenos, y análogos; tranquilizantes tales como torazina, diazepam, clorpromazina HCl, reserpina, clordiazepóxido HCl, y análogos; antiespasmódicos tales como alcaloides de la belladona, diciclomina hidrocloreuro, y análogos; vitaminas y minerales tales como aminoácidos esenciales, calcio, hierro, potasio, cinc, vitamina B12, y análogos; agentes cardiovasculares tales como prazosina HCl, nitroglicerina, propranolol HCl, hidralazina HCl, pancrelipasa, ácido succínico-deshidrogenasa, y análogos; péptidos y proteínas tales como LHRH, somatostatina, calcitonina, hormona del crecimiento, péptidos semejantes al glucagón, factor de liberación del crecimiento, angiotensina, FSH, EGF, proteína morfogénica ósea (BMP), eritropoyetina (EPO), interferón, interleucina, colágeno, fibrinógeno, insulina, Factor VIII, Factor IX, Enbrel®, Rituxan®, Herceptina®, alfa-glucosidasa, Cerazyme/Ceredose®, vasopresina, ACTH, seroalbúmina humana, gamma-globulina, proteínas estructurales, proteínas de productos de sangre, proteínas complejas, enzimas, anticuerpos, anticuerpos monoclonales y análogos; prostaglandinas; ácidos nucleicos; carbohidratos; grasas; narcóticos tales como morfina, codeína, y análogos, psicoterapéuticos; antimalaricales, L-dopa, diuréticos tales como furosemida, espironolactona, y análogos; fármacos antiúlcera tales como ranitidina HCl, cimetidina HCl, y análogos.

El agente bioactivo puede ser también un inmunomodulador, con inclusión, por ejemplo, de citocinas, interleucinas, interferón, factor estimulante de colonias, factor de necrosis tumoral, y análogos; alérgenos tales como caspa de gato, polen de abedul, ácaro del polvo doméstico, polen de céspedes, y análogos; antígenos de organismos bacterianos tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bordetella pertussis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Treponema pallidum*, *Leptospirosis interrogans*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, y análogos; antígenos de virus tales como viruela, gripe A y B, virus sincitial respiratorio, parainfluenza, sarampión, HIV, SARS, varicela-zóster, herpes simple 1 y 2, citomegalovirus, Epstein-Barr, rotavirus, rinovirus, adenovirus, papilomavirus, poliovirus, paperas, rabia, rubéola, virus Coxsackie, encefalitis de los equinos, encefalitis japonesa, fiebre amarilla, fiebre del valle de Rift, coriomeningitis linfocítica, hepatitis B, y análogos; antígenos de organismos fúngicos, protozoarios, y organismos parásitos tales como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Nocardia asteroides*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*, *Schistosoma mansoni*, y análogos. Estos antígenos pueden encontrarse en forma de organismos enteros muertos, péptidos, proteínas, glicoproteínas, carbohidratos, o combinaciones de los mismos.

En algunos ejemplos, el agente bioactivo comprende un antibiótico. El antibiótico puede ser, por ejemplo, uno o más de Amikacina, Gentamicina, Kanamicina, Neomicina, Netilmicina, Estreptomina, Tobramicina, Paromomicina, Ansamincinas, Geldanamicina, Herbimicina, Carbacefem, Loracarbef, Carbapenems, Ertapenem, Doripenem, Imipenem/Cilastatina, Meropenem, Cefalosporinas (Primera generación), Cefadroxil, Cefazolin, Cefalotin o Cefalotina, Cefalexin, Cefalosporinas (Segunda generación), Cefaclor, Cefamandol, Cefoxitin, Cefprozil, Cefuroxima, Cefalosporinas (Tercera generación), Cefixima, Cefdinir, Cefditoreno, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpodoxima, Ceftazidima, Ceftibuteno, Ceftizoxima, Ceftriaxona, Cefalosporinas (Cuarta generación), Cefepima, Cefalosporinas (Quinta generación), Ceftobiprol, Glucopéptidos, Teicoplanina, Vancomicina, Macrólidos, Azitromicina, Claritromicina, Diritromicina, Eritromicina, Roxitromicina, Troleandomicina, Telitromicina, Espectinomicina, Monobactams, Aztreonam, Penicilinas, Amoxicilina, Ampicilina, Azlocilina, Carbenicilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, Flucloxacilina, Mezlocilina, Meticilina, Nafcilina, Oxacilina, Penicilina, Piperacilina, Ticarcilina, Polipéptidos, Bacitracina, Colistina, Polimixina B, Quinolonas, Ciprofloxacina, Enoxacina, Gatifloxacina, Levofloxacina, Lomefloxacina, Moxifloxacina, Moxifloxacina, Ofloxacina, Trovafloxacina, Sulfonamidas, Mafenida, Prontosil (arcaico), Sulfacetamida, Sulfametizol, Sulfanilimida (arcaico), Sulfasalazina, Sulfisoxazol, Trimetoprima, Trimetoprima-Sulfametoxazol (Co-trimoxazol) (TMP-SMX), Tetraciclinas, con inclusión de Demeclociclina, Doxiciclina, Minociclina, Oxitetraciclina, Tetraciclina, y otros; Arsfenammina, Cloranfenicol, Clindamicina, Lincomicina, Etambutol, Fosfomicina, Ácido fusídico, Furazolidona, Isoniazida, Linezolid, Metronidazol, Mupirocina, Nitrofurantoína, Platensimicina, Pirazinamida, Quinupristina/Dalfopristina, Rifampicina (Rifampina en U.S.), Tinidazol, Ropinerol, Ivermectina, Moxidectina, Afamelanotida, Cilengitida, o una combinación de los mismos. En un aspecto, el agente bioactivo puede ser una combinación de Rifampicina (Rifampina en U.S.) y Minociclina.

La cantidad de agente bioactivo incorporada en el dispositivo de implante varía dependiendo del agente particular, el efecto terapéutico deseado, y el lapso de tiempo deseado. Dado que se proponen una diversidad de dispositivos en una diversidad de tamaños y formas para proporcionar regímenes de dosificación para diversos propósitos, no existe límite superior crítico alguno en la cantidad de fármaco incorporada en el dispositivo. El límite inferior dependerá también de la actividad del fármaco y del lapso de tiempo de su liberación del dispositivo. Los expertos en las técnicas farmacéuticas conocerán el modo de determinar los niveles tóxicos de un fármaco dado así como la dosis eficaz.

Se contempla que otros componentes tales como excipientes, portadores o adyuvantes farmacéuticos, micropartículas, etcétera, pueden combinarse con el polímero o polímeros del dispositivo de implante. Así, el agente

bioactivo puede estar presente como un componente en una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse convenientemente en una forma de dosificación deseada, incluyendo, por ejemplo, una forma de dosificación unitaria o forma de dosificación de liberación controlada, y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo el agente bioactivo en asociación uniforme e íntimamente con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido, o ambos. El portador farmacéutico empleado puede ser sólido, líquido, o gas. Ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe azucarado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, y agua. Ejemplos de portadores gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno. Otros portadores o componentes farmacéuticamente aceptables que pueden mezclarse con el agente bioactivo pueden incluir, por ejemplo, un ácido graso, un azúcar, una sal, un polímero soluble en agua tal como polietilenglicol, una proteína, polisacárido, o carboximetil-celulosa, un surfactante, un plastificante, un porosigén de peso molecular alto o bajo tal como un polímero o una sal o azúcar, o un compuesto hidrófobo de peso molecular bajo tal como colesterol o una cera.

El polímero del núcleo o vaina y el agente bioactivo, o simplemente el agente bioactivo solo (presente opcionalmente con otros adyuvantes), puede combinarse para formar una mezcla o mixtura. Métodos de mezcla pueden realizarse utilizando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el polímero y el agente bioactivo pueden mezclarse en seco (es decir, por mezcladura de partículas del polímero y el agente) utilizando, por ejemplo, un mezclador en V Patterson-Kelley, o granularse antes de ser incorporados en el dispositivo. Puede utilizarse también procesamiento en solución.

Para formar el dispositivo de implante, pueden utilizarse una diversidad de métodos. Los implantes se pueden preparar por métodos de co-extrusión, por ejemplo por extrusión en caliente o extrusión en fusión utilizando tintes conformados adecuadamente para el núcleo interior y la vaina exterior. El agente bioactivo y cualquier polímero u otro adyuvante del núcleo interior pueden mezclarse, por ejemplo, utilizando un mezclador-agitador Turbula Tipo T2 F (disponible de varias fuentes comerciales, con inclusión de Artisan Scientific Corporation 301E, Mercury Drive Champaign, IL 61822). La mezcla puede secarse, conformarse en un film, o conformarse en otro sólido apropiado y co-extrudirse subsiguientemente junto con la vaina exterior, que puede procesarse análogamente. En otros ejemplos, el fármaco y el polímero pueden disolverse para formar una dispersión. El disolvente puede evaporarse luego, después de lo cual el sólido remanente puede alimentarse al extrusor. El agente bioactivo y cualquier polímero del núcleo interior pueden añadirse también por separado al extrusor y combinarse y mezclarse subsiguientemente durante el proceso de extrusión.

La mezcla puede extrudirse utilizando un dispositivo de extrusión adecuado. Ejemplos incluyen extrusores monohélice, tales como el extrusor RANDCASTLE (Cedar Grove, New Jersey, Estados Unidos), extrusores bihélice, o combinaciones de extrusores. El dispositivo de implante se puede preparar utilizando un solo paso a través de un extrusor, o la extrusión puede realizarse múltiples veces para mezclar o procesar ulteriormente el agente bioactivo y cualquier polímero u otro adyuvante presente.

Una vez que se selecciona un diseño particular del dispositivo de implante para una aplicación propuesta como objetivo, los tintes apropiados para el núcleo interior y el exterior del dispositivo de implante pueden triturarse utilizando métodos conocidos en la técnica e instalarse posteriormente en el extrusor. La formulación extrudida puede prepararse también por la técnica de "estirado", en la cual el artículo extrudido se somete a tracción o "se estira" a una tasa que es ligeramente más rápida que la tasa de extrusión real.

Después de la extrusión, el dispositivo de implante puede procesarse adicionalmente. Pueden prepararse dispositivos de implante múltiples a partir de un solo artículo extrudido por corte del artículo extrudido en más de un segmento. Cuando el agente bioactivo se distribuye homogéneamente en el núcleo interior (o vaina exterior) del artículo extrudido, el tamaño del segmento del artículo extrudido determinará la cantidad de agente bioactivo en dicho segmento y afectará por tanto al perfil de liberación del segmento. El área de la superficie del segmento afectará también análogamente al perfil de liberación del agente bioactivo. Métodos de tratamiento de superficies, tales como los descritos en US 2006/0029637 (Solicitud No. 11/196.591) otorgada a Tice et al., pueden utilizarse para conseguir alteraciones ulteriores en el mecanismo de liberación del agente bioactivo.

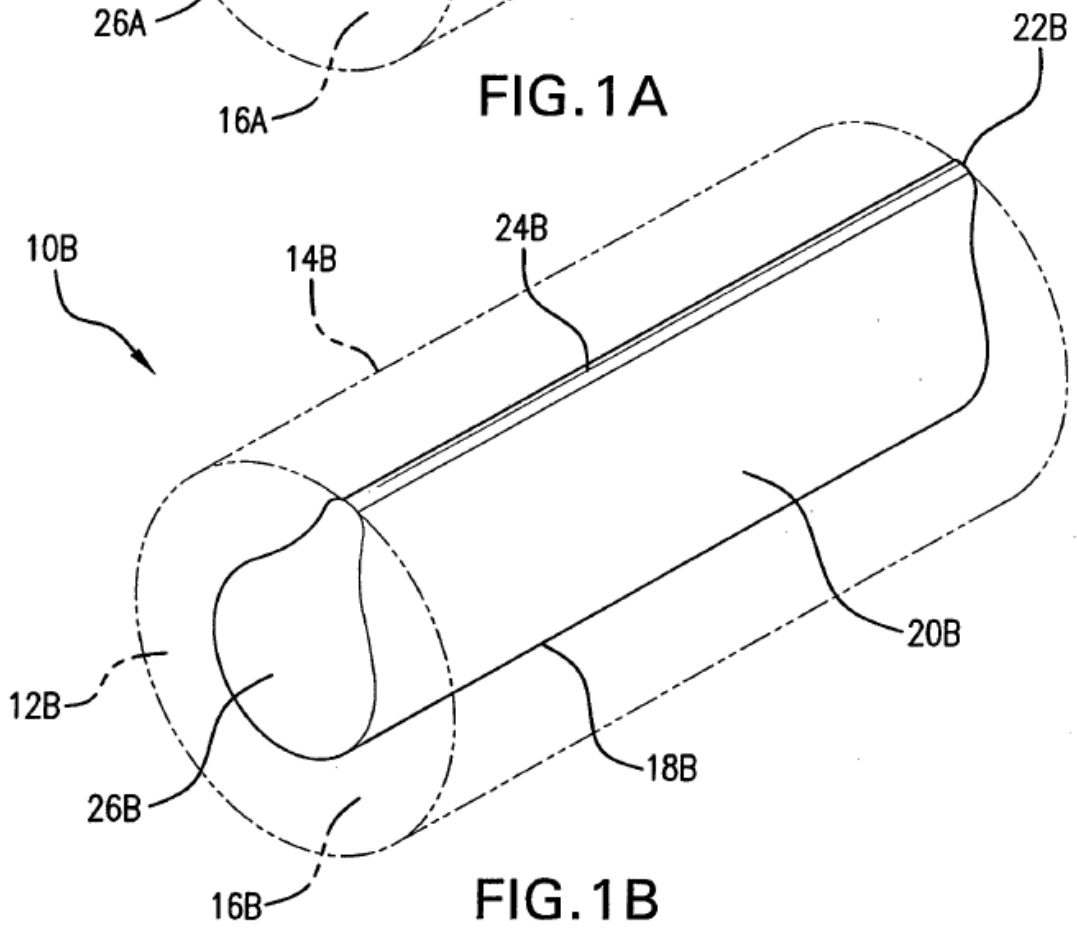
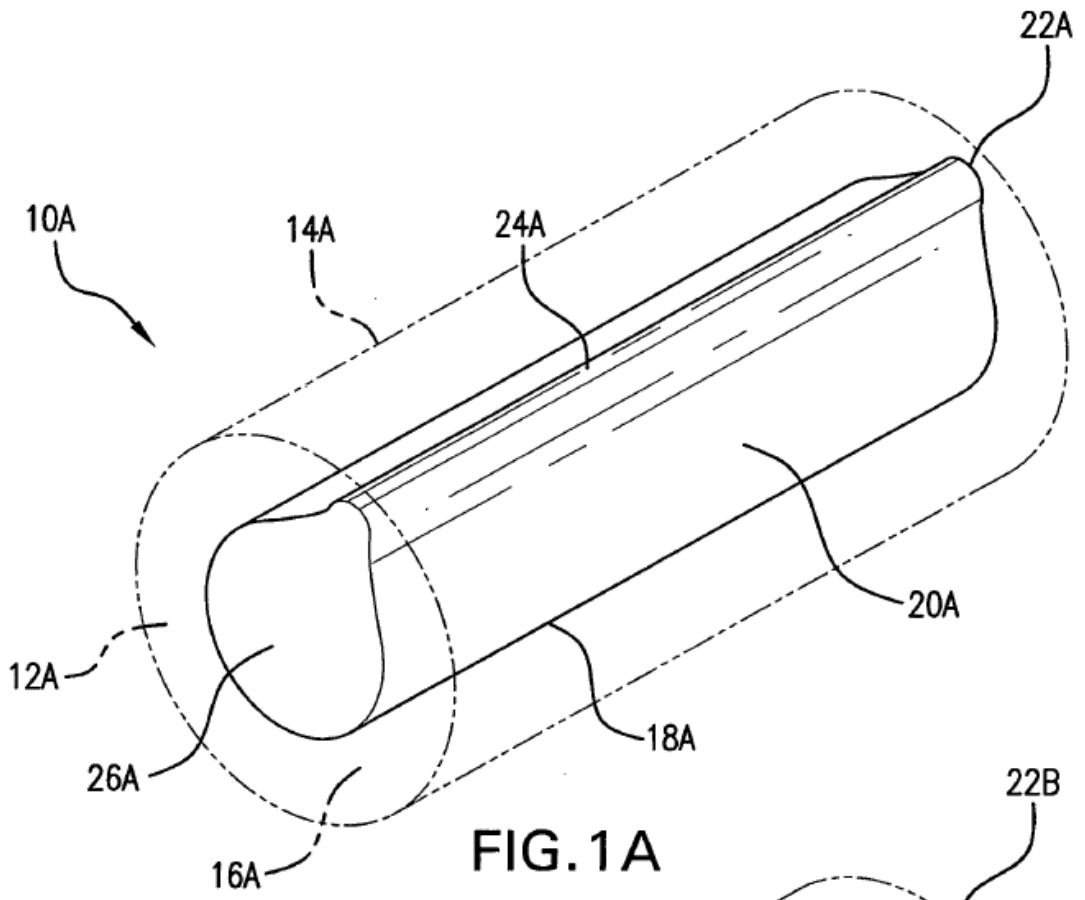
Dispositivos de implante múltiples pueden prepararse a partir de un solo artículo extrudido por corte del artículo extrudido en una pluralidad de segmentos desconectados y la pluralidad de segmentos puede administrarse luego a un individuo. El perfil de liberación de la pluralidad de segmentos, este aspecto, puede verse afectado por tamaño, área de la superficie, y tratamiento de la superficie (en su caso), entre otras variables. Por ejemplo, si un artículo extrudido simple se corta en segmentos de 1 cm, 2 cm, y 3 cm, el perfil de liberación exhibido por los segmentos cortados será diferente que un perfil de liberación exhibido por el artículo extrudido simple (6 cm), y será también probablemente diferente que tres segmentos de 3 cm preparados a partir del mismo artículo extrudido de 6 cm. Será evidente, sin embargo, en otros aspectos, que la pluralidad de dispositivos de implante pueden comprender dispositivos de implante individuales preparados a partir de más de un artículo extrudido y pueden tener perfiles de liberación que son iguales o diferentes unos de otros.



Los dispositivos de implante o composiciones que comprenden los dispositivos de implante de la invención pueden utilizarse como vehículos de suministro para suministrar el agente bioactivo a cualquier individuo, tal como un humano. Las dosis y formulaciones particulares pueden ser determinadas por una persona con experiencia en las técnicas farmacéuticas y variarán ampliamente dependiendo de la indicación a tratar.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de implante que comprende:
  - a. una vaina exterior que comprende un polímero biocompatible y que tiene una superficie longitudinal de la vaina al descubierto y superficies extremas proximal y distal al descubierto; y
  - 5 b. un núcleo interior que comprende un agente bioactivo y que tiene:
    - i. una superficie longitudinal del núcleo que está completamente rodeada por la vaina; y
    - 10 ii. un lóbulo longitudinal que se extiende hacia fuera desde la superficie longitudinal del núcleo al menos parcialmente a través de la vaina exterior y que tiene una superficie longitudinal del lóbulo; en el que al menos una porción de la superficie longitudinal del lóbulo está más próxima a la superficie longitudinal de la vaina al descubierto que cualquier porción de la superficie longitudinal del núcleo.
2. El dispositivo de implante de cualquier reivindicación anterior, en el que el núcleo interior tiene una superficie extrema de núcleo proximal al descubierto o una superficie extrema del núcleo distal al descubierto.
- 15 3. El dispositivo de implante de cualquier reivindicación anterior, en el que el dispositivo de implante es cilíndrico.
4. El dispositivo de implante de cualquier reivindicación anterior, en el que el núcleo interior es sustancialmente coextensivo con la vaina exterior.
5. El dispositivo de implante de cualquier reivindicación anterior, en el que el lóbulo longitudinal se extiende sólo parcialmente a través de la vaina exterior.
- 20 6. El dispositivo de implante de cualquier reivindicación anterior, en el que una porción de la superficie longitudinal del lóbulo está rodeada por la vaina exterior, y una porción de la superficie longitudinal del lóbulo está al descubierto.
- 25 7. El dispositivo de implante de cualquier reivindicación anterior, en el que el polímero biocompatible de la vaina exterior comprende poli(lactida), poli(glicolida), poli(caprolactona), poli(lactida-co-glicolida), o un copolímero, mixtura, o mezcla de los mismos.
8. El dispositivo de implante de cualquier reivindicación anterior, en el que el núcleo interior comprende un polímero biocompatible que es el mismo que o diferente del polímero biocompatible de la vaina exterior.
9. El dispositivo de implante de la reivindicación 8, en el que el polímero biocompatible del núcleo interior comprende poli(lactida), poli(glicolida), poli(caprolactona), poli(lactida-co-glicolida), o un copolímero, mixtura, o mezcla de los mismos.
- 30 10. El dispositivo de implante de cualquier reivindicación anterior, en el que la vaina exterior comprende un agente bioactivo que es el mismo que o diferente del agente bioactivo del núcleo interior.



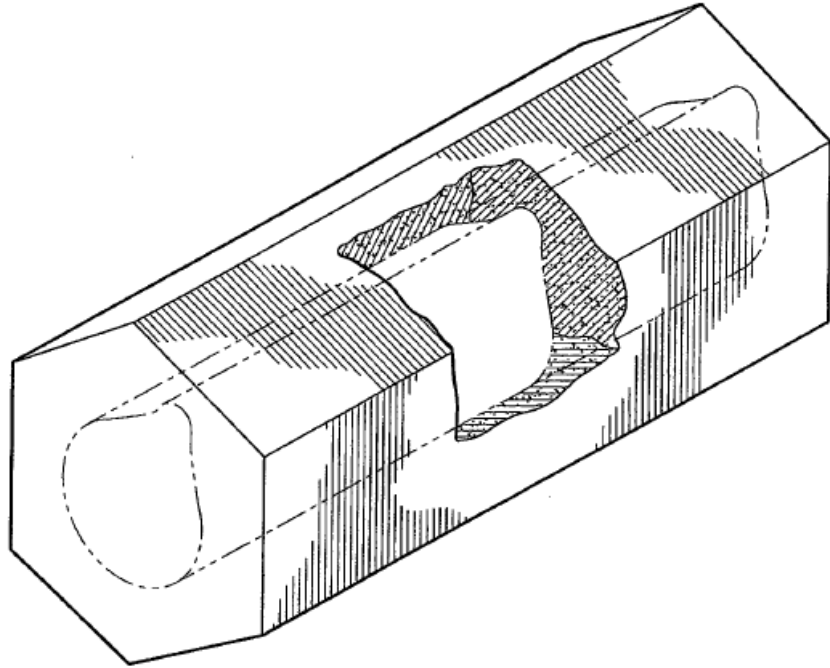


FIG. 1C

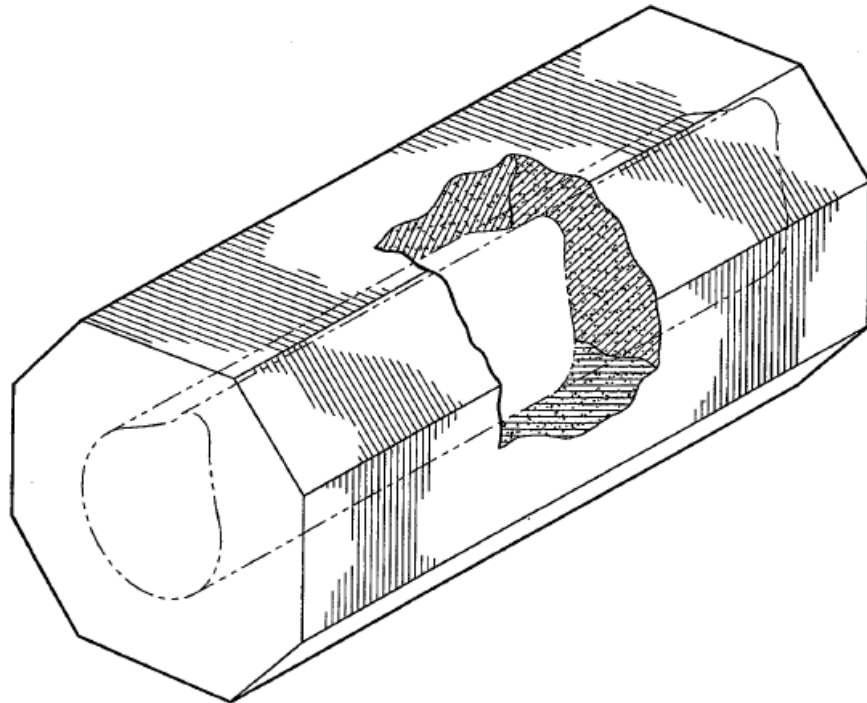
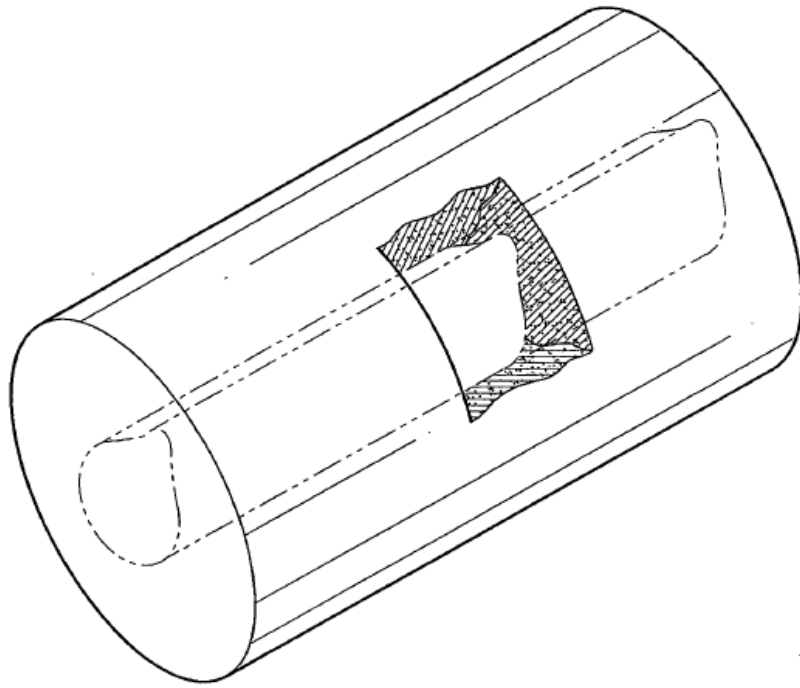
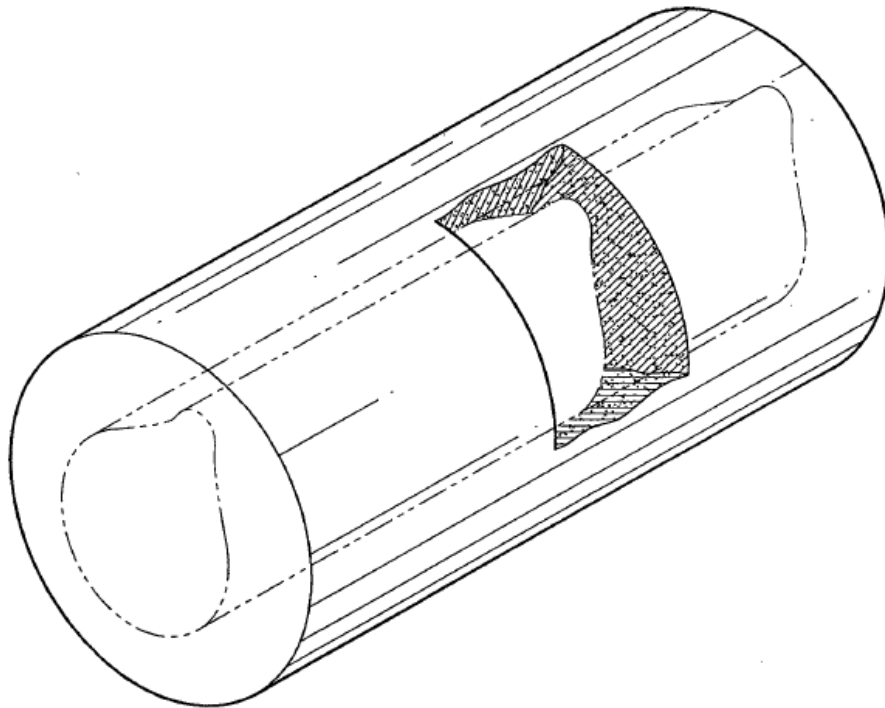


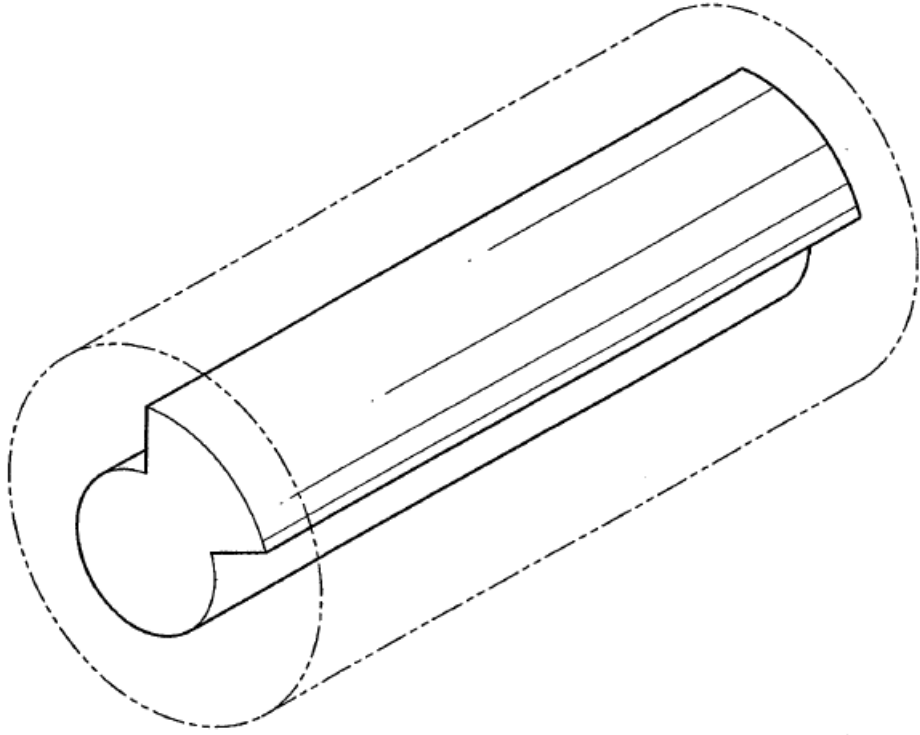
FIG. 1D



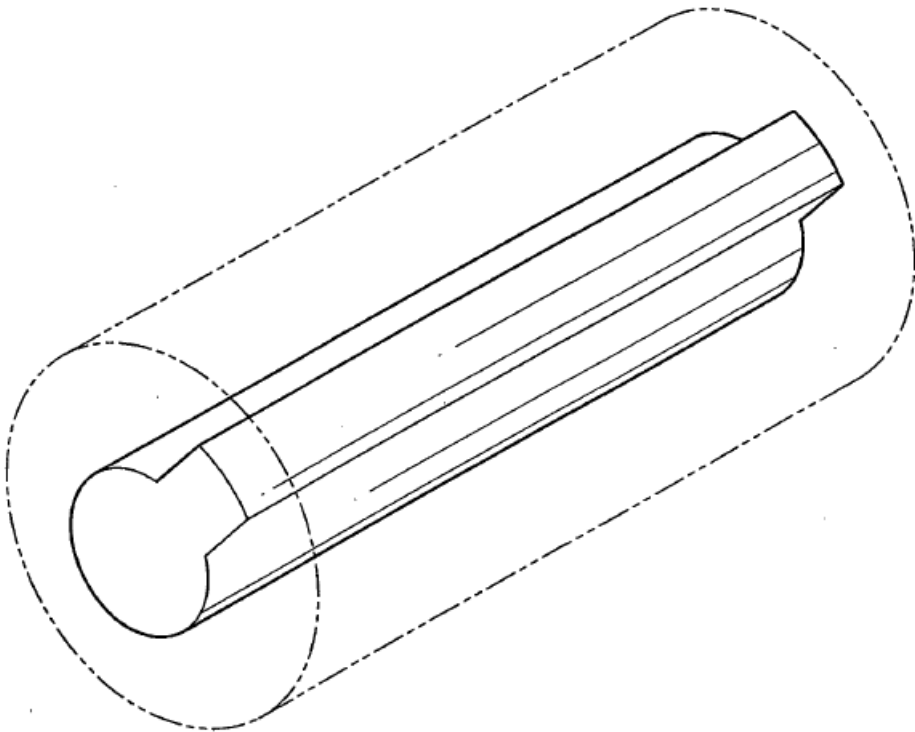
**FIG. 1E**



**FIG. 2A**



**FIG. 2B**



**FIG. 2C**

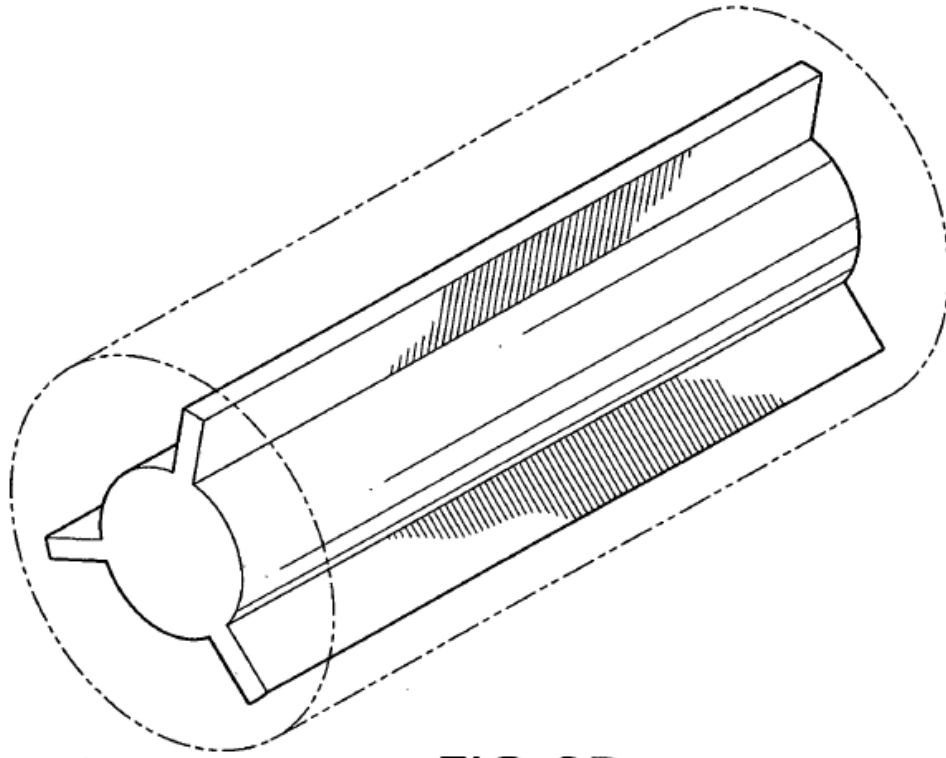


FIG. 2D

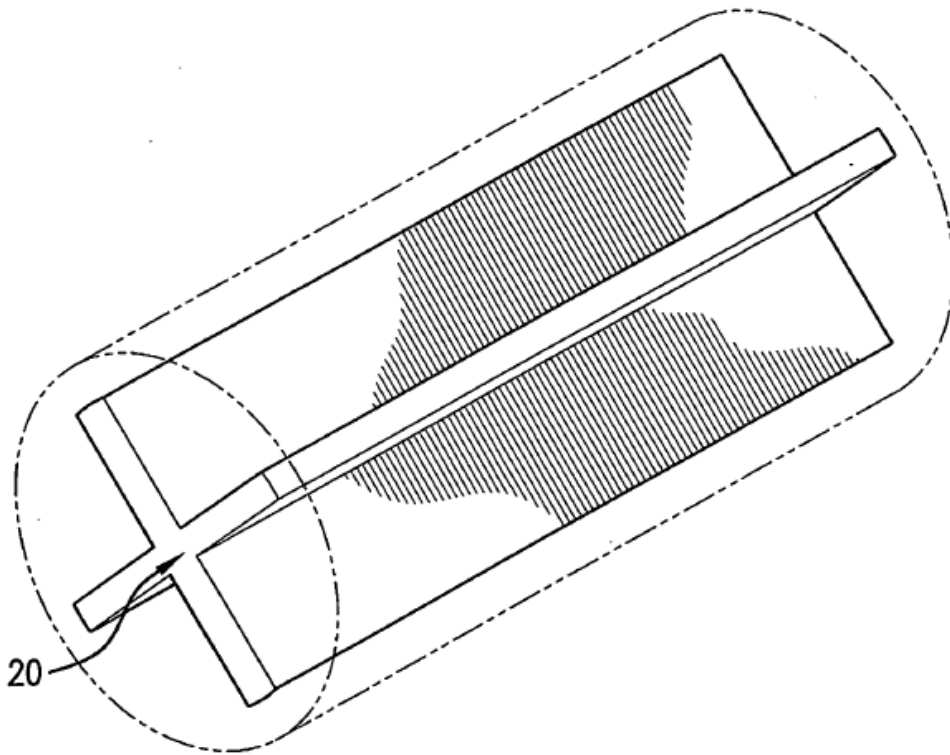


FIG. 2E