

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 387**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/433** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2012 PCT/US2012/061640**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13063079**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2012 E 12780394 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017 EP 2770981**

54 Título: **Composiciones de tizanidina implantables y procedimientos de tratamiento asociados**

30 Prioridad:

**24.10.2011 US 201161550653 P**

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

**13.10.2017**

73 Titular/es:

**BRAEBURN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
47 Hulfish Street  
Princeton, NJ 08542, US**

72 Inventor/es:

**SCHWARZ, ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 637 387 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

Composiciones de tizanidina implantables y procedimientos de tratamiento asociados

### Campo de la invención

5 La invención se refiere a composiciones de administración de fármacos basadas en un depósito que son implantables en un paciente con el fin de administrar cantidades terapéuticamente eficaces de tizanidina a una velocidad de seudocero orden, durante periodos prolongados de tiempo (por ejemplo al menos un mes, un año, etc.).

### Antecedentes de la invención

10 Las composiciones de fármacos aparecen en muchas combinaciones diferentes y pueden ser administradas a un paciente por diferentes vías, por ejemplo oral, parenteral, tópica, intravenosa, subcutánea, intranasal, etc. Dependiendo del activo y del tratamiento deseado, pueden ser preferentes diferentes vías de administración.

15 Algunas enfermedades y trastornos pueden ser de larga duración, lo que requiere el tratamiento durante muchas semanas, meses e incluso años. Típicamente, a un paciente que toma una forma farmacéutica tradicional por vía oral (por ejemplo, comprimidos o cápsulas) se le puede requerir para que tome la dosis oral al menos una vez al día mientras dure el tratamiento. Por ejemplo, un paciente puede necesitar tomar una dosis por vía oral dos veces al día durante un año o más. El problema de los tratamientos que requieren una dosificación continua a lo largo de un periodo de tiempo prolongado es que a menudo el paciente puede no ser receptivo a tomar las medicaciones. En otras palabras, el paciente puede olvidar, creer que el tratamiento es innecesario, o cansarse de tener que tomar muchas píldoras a lo largo de un periodo de tiempo extremadamente largo. Por consiguiente, son necesarios los  
20 tratamientos que puedan aliviar estos problemas de resistencia del paciente, pero que al tiempo proporcionan un tratamiento eficaz y eficiente para dicho paciente.

25 La tizanidina es un agonista  $\alpha_2$  - adrenorreceptor de la imidazolina para el sistema nervioso central que es eficaz en el tratamiento de la espasticidad, que es una tensión involuntaria, rigidización o contracción de los músculos. La espasticidad está típicamente asociada con trastornos tales como esclerosis múltiple (MS) parálisis cerebral, ictus, o lesión cerebral o de la columna vertebral. Se estima que la espasticidad afecta a 500,000 personas en Estados Unidos y a 12 millones de personas en todo el mundo. La tizanidina se incluye en un tipo de medicamentos denominados relajantes del músculo esquelético y funciona por acción retardada en el cerebro y el sistema nervioso para hacer posible que los músculos se relajen. El tratamiento de la espasticidad típicamente dura muchos años. Muchas de las formas farmacéuticas de la tizanidina que actualmente están en el mercado (por ejemplo, Zanaflex®)  
30 son de acción breve. Debido a la corta duración del efecto, un paciente debe tomar una píldora o cápsula varias veces al día si se necesita un alivio de la espasticidad a lo largo del día.

35 Actualmente, los únicos tratamientos de la espasticidad que no implican formas farmacéuticas orales son las inyecciones de botox locales o una bomba de fármaco implantable que administra el fármaco de forma intrarraquídea. Cada uno de estos tratamientos conlleva un riesgo considerable para el paciente y no proporcionan un alivio a largo plazo. Por ejemplo, las inyecciones de botox pueden producir efectos colaterales, como por ejemplo dolor de cabeza, moratones, síntomas parecidos a la gripe, náuseas y dolor temporal y enrojecimiento en la zona de la inyección. Además, los efectos a largo plazo de múltiples inyecciones de botox no son conocidos, la implantación de una bomba de fármaco conlleva un tratamiento quirúrgico severo para insertar una bomba y un depósito de gran tamaño (por ejemplo del tamaño de un disco de hockey) junto con su catéter, que esté conectado a la columna  
40 vertebral para que el fármaco pueda ser bombeado dentro del fluido corporal. Además de los riesgos del severo tratamiento quirúrgico en el que está implicada la columna vertebral, la bomba necesita ser rellenada frecuentemente.

45 Por consiguiente, persiste la necesidad de unas formas farmacéuticas eficaces que proporcionen cantidades terapéuticamente eficaces de fármacos que traten la espasticidad con dosis relativamente constantes a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

### Sumario de la invención

50 Aspectos de la invención incluyen composiciones de administración de fármacos basadas en un depósito, que pueden ser implantadas en un paciente con el fin de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina al paciente durante periodos de tiempo prolongados (por ejemplo, al menos un mes, al menos seis meses, al menos un año, al menos 18 meses, al menos dos años, al menos 30 meses, etc.). La cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina puede ser administrada en una pauta de seudocero orden (por ejemplo pauta cero orden). Por consiguiente, la presente invención se refiere a composiciones de tizanidina, procedimientos de tratamiento (por ejemplo tratamiento de la espasticidad), procedimientos de administración de la tizanidina, sistemas de administración subcutáneos y kits asociados.

55 De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, una composición de administración de un fármaco comprende un excipiente de control de la velocidad de elusión del fármaco que comprende un polímero

5 elastomérico que define un depósito, y el depósito contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre. La composición de administración del fármaco es una forma farmacéutica implantable. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada comprende de un 75 a un 97% en peso (por ejemplo, aproximadamente un 88% en peso) de tizanidina bajo la forma de la base libre en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada y de un 1 a un 25% en peso (por ejemplo, aproximadamente un 10% en peso) de al menos un potenciador de la sorbción en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada.

10 De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, un procedimiento para tratar la espasticidad comprende la implantación de una composición de administración de un fármaco basada en un depósito en un paciente para administrar por vía sistemática una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina al paciente durante un periodo de tiempo de al menos un mes. La composición de administración de un fármaco puede comprender al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre rodeada por un excipiente que comprende al menos un polímero. Una cantidad terapéuticamente eficaz de la tizanidina puede ser administrada en una dosis de seudocero orden (por ejemplo, dosis cero orden). La al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada puede comprender de un 75 a un 97% en peso (por ejemplo aproximadamente un 88% en peso) de tizanidina bajo la forma de la base libre en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada y de un 1 a un 25% en peso ( por ejemplo, aproximadamente un 10% en peso) de al menos un potenciador de la sorbción en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada.

20 De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, un procedimiento para administrar por vía sistemática tizanidina a un paciente incluye la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina a partir de una composición basada en un depósito que comprende un excipiente polimérico de control de la velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre para proporcionar una velocidad de elusión de seudocero orden (por ejemplo una dosis cero orden) al paciente durante un periodo de tiempo de al menos un mes.

25 De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, una composición de administración del fármaco comprende un excipiente de control de la velocidad de elusión del fármaco que comprende un polímero elastomérico que define un depósito, y el depósito contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre.

30 De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, un sistema de administración subcutánea comprende un implante de un depósito elastomérico que comprende al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada rodeada por un excipiente polimérico de control de la velocidad. La al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada comprende tizanidina bajo la forma de la base libre. El sistema de administración subcutánea proporciona la liberación de la tizanidina a una velocidad de elusión apropiada para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de la tizanidina a un paciente a una velocidad de seudoorden cero durante un periodo de tiempo de al menos un mes.

35 De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, un kit para la colocación subcutánea de una composición de administración del fármaco comprende una composición de administración de un fármaco basada en un depósito que comprende un excipiente polimérico de control de la velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre; y un dispositivo de implantación para insertar la composición de administración del fármaco basada en un depósito por debajo de la piel y, de manera opcional, unas instrucciones para llevar a cabo la implantación y la explantación de la composición de administración del fármaco.

45 De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, un procedimiento de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina a partir de una composición de administración de un fármaco implantable comprende la implantación de una composición de administración de un fármaco basada en un depósito en un paciente para administrar por vía sistemática una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina al paciente a una velocidad de seudocero orden durante un periodo de tiempo de al menos un mes. La composición de administración del fármaco comprende al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada rodeada por un excipiente que comprende al menos un polímero, y al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada comprende tizanidina bajo la forma de la base libre. El polímero comprende un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que comprende unos segmentos blandos y duros, y el contenido relativo de los segmentos blandos y duros proporcionan una velocidad de elusión dentro de un margen blanco de una velocidad de elusión diaria media de la tizanidina.

55 De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, una composición de administración de un fármaco incluye un excipiente de control de la velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que contiene tizanidina bajo la forma de la base libre. El excipiente de control de la velocidad comprende un polímero elastomérico, sustancialmente no poroso, que comprende segmentos blandos y duros seleccionados en base al contenido relativo de los segmentos blandos y duros del polímero para obtener una velocidad de elusión dentro de un margen escogido de velocidad media de elusión diaria de la tizanidina. La al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada comprende al menos un potenciador de la sorbción en una

cantidad eficaz para modular la velocidad media de elusión diaria de la tizanidina para conseguir la liberación de la tizanidina en una seudocero orden dentro del margen escogido en la cantidad terapéuticamente eficaz durante un periodo de tiempo de al menos un mes. La cantidad de potenciador de la sorbción es, de modo preferente, directamente proporcional a la velocidad media de elusión diaria. La composición de tizanidina bajo la forma de la base libre, de modo preferente, administra una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina a un paciente en una cantidad escogida de aproximadamente 100 microgamos / día hasta aproximadamente 5,000 microgramos / día.

De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, un sistema de administración subcutáneo para liberar tizanidina en una seudocer orden comprende un implante de un depósito elastomérico que comprende un excipiente de control de la velocidad que define un depósito. El excipiente de control de la velocidad comprende un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que presenta un contenido relativo de segmentos duros y segmentos blandos para obtener una velocidad de elusión dentro de un margen escogido de velocidad de elusión diaria media de la tizanidina. El depósito contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre y una cantidad eficaz de al menos un potenciador de la sorbción para modular la velocidad de elusión de la tizanidina para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina dentro de una cantidad elegida de seudocero orden durante un periodo de tiempo de al menos un mes. La cantidad de potenciador de la sorbción puede ser directamente proporcional a la velocidad de elusión diaria media.

De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, un procedimiento para escoger una composición de administración de un fármaco implantable comprende la selección de un excipiente de control de la velocidad que comprenda un polímero elastomérico, sustancialmente no poroso que comprenda unos segmentos blandos y duros para definir un depósito basado sobre el contenido relativo de segmentos blandos y duros del polímero para ajustar la velocidad de elusión dentro de una cantidad escogida de la velocidad de elusión diaria media de la tizanidina; y seleccionar y formular la tizanidina bajo la forma de la base libre y al menos un potenciador de la sorbción con el fin de modular la velocidad de la fuga en una cantidad terapéuticamente eficaz de la tizanidina en una seudocero orden durante un periodo de tiempo de al menos un mes, en el que la cantidad de potenciador de la sorbción es directamente proporcional a la velocidad de elusión diaria media.

De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, un procedimiento de elaboración de una composición de administración de un fármaco implantable incluye: (a) seleccionar un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que comprenda segmentos blandos y duros en base al contenido relativo y a los pesos moleculares de los segmentos blandos y duros del polímero para obtener una velocidad de elusión dentro de una cantidad escogida de velocidad de elusión diaria media de la tizanidina; (b) formar un tubo hueco a partir del polímero elastomérico (véase, por ejemplo, la Figura 2); (c) seleccionar y formular la tizanidina bajo la forma de la base libre y al menos un potenciador de la sorbción con el fin de producir una velocidad de elusión en una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina de seudocero orden durante un periodo de tiempo de al menos un mes, en el que la cantidad de potenciador de la sorbción es directamente proporcional a la velocidad de elusión diaria media; (d) cargar al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprenda la tizanidina bajo la forma de la base libre y el al menos un potenciador de la sorbción dentro del tubo; y (e) cerrar herméticamente ambos extremos del tubo para formar una composición de administración de un fármaco basado en un depósito cilíndrico sellado.

### **Breve descripción de los dibujos**

La invención puede ser comprendida de forma más acabada con referencia a los dibujos, en los cuales:

La Figura 1 representa el papel del excipiente en una composición de administración de un fármaco basada en un depósito de acuerdo con un aspecto de la presente invención;

la Figura 2 representa la forma cilíndrica de una composición de administración de un fármaco basada en un depósito de acuerdo con una forma de realización de la presente invención;

la Figura 3 representa la diferencia entre un depósito de un fármaco y un implante basado en una matriz;

la Figura 4 es un gráfico que representa la velocidad de elusión *in vitro* ( $\mu\text{g} / \text{día}$ ) de tizanidina a partir de implantes de la presente invención que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre y diversas cantidades de potenciador de la sorbción de acuerdo con formas de realización de la presente invención descritas en el Ejemplo 1;

la Figura 5 es un gráfico que muestra la velocidad de elusión *in vitro* ( $\mu\text{g} / \text{día}$ ) de tizanidina a partir de implantes de PEBAX® de la presente invención que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre, de acuerdo con formas de realización de la presente invención descritas en el Ejemplo 2;

la Figura 6 es un gráfico que muestra la velocidad de elusión *in vitro* ( $\mu\text{g} / \text{día}$ ) de tizanidina a partir de implantes de la presente invención que comprenden HCl de tizanidina según se describe en el Ejemplo 3;

la Figura 7 es un gráfico que muestra la velocidad de elusión *in vitro* ( $\mu\text{g} / \text{día}$ ) de tizanidina a partir de implantes de la presente invención que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre según se describe en el Ejemplo 4;

- la Figura 8 es una vista en perspectiva de un kit para colocar de forma subcutánea de un implante de elusión de un fármaco de un paciente de acuerdo con formas de realización de la presente invención;
- la Figura 9 es una vista en perspectiva de un instrumento de inserción utilizado en el kit de la Figura 8;
- la Figura 9A es una vista en sección transversal acerca de una línea en sección A - A de la Figura 9;
- 5 la Figura 10 es otra vista en perspectiva del instrumento de inserción de la Figura 8;
- la Figura 11 es una vista desde un extremo distal del instrumento de inserción de la Figura 8;
- la Figura 12 es una vista desde un extremo proximal del instrumento de inserción de la Figura 8;
- la Figura 13 es una vista en alzado lateral del instrumento de inserción de la figura 8;
- la Figura 14 es otra vista en alzado lateral del instrumento de inserción de la Figura 8;
- 10 la Figura 15 es una vista en planta del instrumento de inserción de la Figura 8 ;
- la Figura 16 es una vista en planta desde abajo del instrumento de inserción de la Figura 8;
- la Figura 17 es una vista en sección transversal alrededor de una línea en sección B- B de las Figuras 10 y 15 del instrumento de inserción de la Figura 8;
- 15 la Figura 18 es una vista en perspectiva de otro kit para colocar de forma subcutánea un implante de elusión de un fármaco en un paciente, de acuerdo con otro aspecto de la invención;
- la Figura 19 es una vista en alzado lateral de un instrumento de tunelización utilizado en el kit de la Figura 18;
- la Figura 20 es otra vista en alzado lateral del instrumento de tunelización de la Figura 18;
- la Figura 21 es una vista en perspectiva del instrumento de tunelización de la Figura 18;
- la Figura 22 es otra vista en perspectiva del instrumento de tunelización de la Figura 18;
- 20 la Figura 23 es una vista en planta del instrumento de tunelización de la Figura 18;
- la Figura 24 es una vista desde abajo del instrumento de tunelización de la Figura 18;
- la Figura 25 es una vista en sección transversal alrededor de la línea en sección C - C de la Figuras 22 y 23 del instrumento de tunelización de la Figura 18;
- la Figura 26 es una vista desde un extremo distal del instrumento de tunelización de la Figura 18;
- 25 la Figura 27 es una vista desde un extremo proximal del instrumento de tunelización de la Figura 18.

### **Descripción detallada de la invención**

Aspectos de la presente invención incluyen procedimientos de tratamiento, procedimientos por ejemplo para el tratamiento de la espasticidad; procedimientos de administración de tizanidina a partir de una composición implantable en una cantidad terapéuticamente eficaz a un paciente; composiciones de administración de tizanidina basadas en un depósito, sistemas de administración subcutánea para la tizanidina; y kits para la administración subcutánea de tizanidina.

30

Según se utiliza en la presente memoria, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquellas cantidades que, cuando son administradas a un paciente concreto en vistas de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o trastorno de ese paciente, tenga un efecto terapéutico deseado, por ejemplo, una cantidad que curará, impedirá, inhibirá, o al menos parcialmente detendrá, retardará la aparición de o parcialmente impedirá una enfermedad o trastorno objeto de actuación o uno o más síntomas de esta.

35

Los términos "ingrediente farmacéutico activo", "API", "fármaco", o "activo" pueden ser utilizados en la presente memoria de manera intercambiable para referirse al (a los) compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) de la composición de administración del fármaco. Esto contrasta con otros ingredientes de la composición de administración del fármaco como por ejemplo excipientes que son sustancial o completamente inertes desde el punto de vista farmacéutico. El API en formas de realización ejemplares de la presente invención es tizanidina bajo la forma de la base libre.

40

El término "farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en la presente memoria significa aprobado por un organismo administrativo, por ejemplo por el gobierno federal estadounidense o por un organismo de un estado o

incluido en la Farmacopea estadounidense u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales y, más concretamente, en seres humanos.

Los términos "sujeto" y "paciente" son utilizados en la presente memoria de manera intercambiable y se refieren a un mamífero, por ejemplo un ser humano.

- 5 Cada compuesto utilizado en la presente memoria puede ser empleado de manera intercambiable con respecto a su fórmula química, nombre químico, abreviatura, etc. Por ejemplo, el PTMO puede ser utilizado de manera intercambiable con poli (óxido de tetrametileno). Así mismo, cada polímero descrito en la presente memoria, a menos que se designe de otra forma, incluye homopolímeros, copolímeros, terpolímeros y similares.

- 10 Según se utiliza en la presente memoria y en las reivindicaciones, los términos "que comprende" y "que incluye" son inclusivos o de final abierto y no excluyen elementos no enumerados adicionales, componentes compositivos o etapas de procedimiento. Por consiguiente, los términos "que comprende" y "que incluye" abarcan los términos más restrictivos "compuestos esencialmente por" y "compuestos por". A menos que se diga otra cosa, todos los valores contenidos en la presente memoria incluyen hasta e incluyen las valoraciones finales ofrecidas, y los valores de los ingredientes o componentes de las composiciones son expresados en porcentajes en peso de cada ingrediente de la composición.

### Tratamiento de la Espasticidad

- La espasticidad es una tensión involuntaria, una rigidización o unas contracciones de los músculos, que típicamente provienen de una lesión de una parte del sistema nervioso central (por ejemplo, el cerebro o la médula espinal) que controla los movimientos voluntarios y se traduce en una actividad o excitabilidad incrementada de los músculos. La espasticidad está, la mayoría de las veces, relacionada con parálisis cerebral, esclerosis múltiple (MS), traumatismo físico (por ejemplo una lesión cerebral o de la médula espinal), un bloqueo o sangrado del cerebro (por ejemplo un ictus) o una infección (por ejemplo, meningitis o encefalitis). Los síntomas de la espasticidad, por ejemplo la tensión involuntaria, la rigidización o las contracciones de los músculos, pueden abarcar desde una rigidez ligera de los músculos hasta un acortamiento permanente del músculo (contracturas). Síntomas adicionales de la espasticidad pueden incluir, pero no se limitan, un tono muscular incrementado, reflejos hiperactivos, movimientos involuntarios que pueden incluir espasmos (contracciones bruscas y / o sostenidas involuntarias de los músculos) o clono (una serie de contracciones involuntarias rápidas), dolor, disminución de las capacidades funcionales y retraso del desarrollo motor, postura anormal y contracturas (contracturas permanentes del músculo y del tendón debidas a rigidez y espasmos persistentes severos). La espasticidad puede encontrarse de manera constante o incluso desencadenarse y puede provocar un dolor que afecte a las actividades de la vida diaria.

- La tizanidina es un agonista  $\alpha_2$  adrenorreceptor de la imadazolina para el sistema nervioso central que resulta eficaz en el tratamiento de la espasticidad. La tizanidina es una clase de medicamento denominado relajante del músculo esquelético y funciona por acción lenta en el cerebro y el sistema nervioso para posibilitar que los músculos se relajen. El tratamiento de la espasticidad, generalmente cuando está asociada con enfermedades o lesiones tales como la MS, ictus o lesiones cerebrales o de la columna vertebral, típicamente dura muchos meses o años. Muchas de las formas farmacéuticas orales de la tizanidina que actualmente se encuentran en el mercado (por ejemplo Zanaflex®) son de acción breve; por ejemplo, ofrecen una semivida en la sangre inferior a dos horas. Debido a la corta duración del efecto, el paciente debe tomar una píldora o cápsula varias veces al día si se pretende conseguir un alivio de la espasticidad a lo largo del día. Además, un paciente que tome formas orales de tizanidina puede experimentar uno o más efectos colaterales, particularmente si la dosis oral está calculada para producir una concentración de plasma relativamente elevada del fármaco con el fin de prolongar su efecto farmacéutico. Dichos efectos colaterales incluyen estreñimiento; mareos; somnolencia, sequedad de boca, rubefacción; cansancio, debilidad; reacciones alérgicas severas (incluyendo exantemas, urticaria, picores, dificultades respiratorias, opresión en el pecho e hinchazón de la boca, cara, labios o lengua); síntomas neurológicos como cambio en las emociones, el humor o el comportamiento; alucinaciones, aumento de los espasmos musculares, debilidad muscular, ralentización del ritmo cardíaco; molestias urinarias o falta de control vesicular; infección del tracto urinario y amarillez de la piel o los ojos.

- El tratamiento de uno o más de los síntomas de la espasticidad de acuerdo con formas de realización de la presente invención incluyen el tratamiento de uno o más síntomas conocidos por el experto en la materia. Como se indicó anteriormente, los síntomas de la espasticidad pueden incluir, pero no se limitan a, tensión involuntaria, rigidización o contracciones de los músculos; el tratamiento de uno o más de los síntomas de la espasticidad pueden requerir un tratamiento de larga duración a menudo del orden de varios meses o años. El tratamiento del (de los) síntoma(s) de la espasticidad de acuerdo con la presente invención tiene como objetivo la monoterapia (esto es, medicación del paciente solo para la espasticidad) o la terapia conjunta (esto es, utilizada además de (con o después de) el tratamiento con uno o más medicamentos distintos de la espasticidad). Cuando el tratamiento se utiliza como monoterapia, el tratamiento puede comprender la terapia de la espasticidad inicial o "de primera línea" del paciente.

Por "tratamiento", pretende significarse que una cantidad farmacéuticamente eficaz de tizanidina sería administrada vía la composición de administración de un fármaco, que inhibirá o al menos parcialmente detendrá o parcialmente impedirá o suprimirá uno o más síntomas de la espasticidad. Por ejemplo, el tratamiento puede incluir un tratamiento

que pueda suprimir la tensión involuntaria, la rigidez y / o las contracciones de los músculos. El tratamiento es particularmente eficaz en el sentido de que una vez que el implante ha sido administrado al paciente, el paciente continuará recibiendo una dosis terapéuticamente eficaz durante el periodo propuesto del implante (por ejemplo, un mes, tres meses, seis meses, un año, 18 meses, dos años, 30 meses o más). El paciente puede también experimentar una severidad inferior y / o reducida de los efectos colaterales cuando la tizanidina sea administrada por medio de una composición de administración de un fármaco de acuerdo con formas de realización de la invención. Esto contrasta con una dosis oral que requiere la aceptación por el paciente y una administración oral continuada de manera constante a lo largo del mismo periodo de tiempo y que puede producir efectos colaterales no deseados.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, un procedimiento para tratar uno o más síntomas de la espasticidad comprende la implantación de una composición de administración de fármaco basada en un depósito en un paciente para administrar por vía sistemática una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina al paciente durante un periodo de tiempo de al menos un mes. La composición de administración del fármaco comprende al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre rodeada por un excipiente que comprende al menos un polímero.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, un procedimiento para administrar por vía sistemática tizanidina a un paciente incluye la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina a partir de una composición basada en un depósito que comprende un excipiente polimérico de velocidad controlada que define un depósito que contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre para proporcionar una velocidad de elusión de pseudoorden cero (por ejemplo, velocidad cero orden) al paciente durante un periodo de tiempo de al menos un mes.

De acuerdo con otra forma de realización, una composición de administración de un fármaco comprende un excipiente de control de la velocidad de elusión del fármaco que comprende un polímero elastomérico que define un depósito. El depósito comprende al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre, y la composición de administración del fármaco es una forma farmacéutica implantable. El depósito de modo preferente, contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende de un 75 a un 97% en peso de tizanidina bajo la forma de la base libre en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada; de un 1 a un 25% en peso de al menos un potenciador de la sorción en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada; y de un 0 a un 5% en peso de un lubricante en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada. La composición, de modo preferente, administra una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina a un paciente en una cantidad seleccionada de aproximadamente 100 microgramos / día hasta aproximadamente 700 microgramos / día.

#### Formas de Base y Salinas de Tizanidina

El hidrocloreuro (HCl) de tizanidina se presenta actualmente en el mercado bajo la forma de comprimidos de uso oral (Zanaflex®), y es un fármaco de actuación breve para el tratamiento de la espasticidad. Debido a la corta duración de su efecto, el tratamiento con Zanaflex® se reserva para aquellas actividades y momentos diarios en los que es más importante el alivio de la espasticidad. Una dosis de 8 mg de Zanaflex® reduce el tono muscular en pacientes con espasticidad. El efecto típicamente alcanza su eficacia máxima aproximadamente de 1 a 2 horas y se disipa entre de 3 a 6 horas. La dosis se puede repetir en intervalos de 6 a 8 horas, según se requiera, hasta un máximo de tres dosis en 24 horas.

En el curso de la elaboración de la presente invención, se descubrió que cuando el HCl de tizanidina fue utilizado como sal del API en las composiciones de administración de fármacos implantables, la velocidad de elusión *in vitro* se situó por debajo de los 100 µg al día para todos los poliuretanos investigados (véase, por ejemplo, el Ejemplo 3 posterior y la Figura 6). Así, aunque el HCl de tizanidina ha resultado preferente en forma salina para las formas farmacéuticas orales de tizanidina, no demostró ser una forma salina apropiada cuando fue situada en composiciones de administración de fármacos implantables de la presente invención. Sin embargo, el solicitante descubrió que la liberación del fármaco a partir de los implantes fue de aproximadamente de 10 a 15 veces superior cuando la tizanidina bajo la forma de la base libre fue utilizada como API en las composiciones de administración de fármacos implantables, en vez del HCl de tizanidina, incluso con una carga del API inferior, por ejemplo, 250 mg de tizanidina bajo la forma de la base libre frente a 380 mg del HCl de tizanidina (véanse, por ejemplo, la Figuras 6 y 7). El solicitante, por tanto, descubrió que la tizanidina bajo la forma de la base libre posee unas propiedades ventajosas inesperadas, particularmente en comparación con el HCl de tizanidina, como forma de tizanidina que puede ser utilizada en una nueva vía de administración, a saber, en composiciones de administración de un fármaco implantable que pueden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina.

#### Composición de Administración de Fármaco Basada en un Depósito.

La composición de administración de un fármaco es una composición de administración de un fármaco basada en un depósito. Según se utiliza en la presente memoria, la "composición basada en un depósito" pretende abarcar una composición con un espacio o depósito completamente cerrado, rodeado o confinado, donde el espacio o depósito hueco es llenado, al menos parcialmente, con al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada.

En una forma de realización de la presente invención, una composición de administración de un fármaco comprende un excipiente de velocidad de elusión del fármaco que comprende un polímero elastomérico que define un depósito, y el depósito contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre. El polímero elastomérico que define el depósito está formado separado de al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada (esto es, el polímero elastomérico que define el depósito y la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada no son dos "capas" que estén unidas entre sí; antes bien, el polímero elastomérico que define el depósito está formado por separado y la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada es colocada en contacto con el polímero elastomérico cuando es cargada dentro del depósito).

Según se utiliza en la presente memoria una composición basada en un depósito está en contradistinción con respecto a una composición basada en una matriz. Según se representa en la Figura 3, un depósito de un fármaco incluye una porción 120 del depósito y una porción de control de la velocidad (excipiente 110) mientras que un implante basado en una matriz solo está compuesto por el material 130 matricial con el fármaco incorporado en su interior. En otras palabras, en un sistema basado en un depósito, el fármaco está contenido dentro de o está rodeado por algún tipo de material de control de la velocidad (por ejemplo, una pared, membrana o carcasa). En un sistema matricial, el fármaco está combinado con algún tipo de matriz, a menudo polimérica, la cual a menudo se erosiona o degrada para liberar el activo hasta el paciente.

Así, hay algunas distinciones importantes entre los dos tipos de sistemas. El sistema basado en un depósito permite una carga mucho mayor del fármaco (por ejemplo, del orden de un máximo de un 98%) mientras que un sistema basado en una matriz contiene una cantidad mucho más pequeña (por ejemplo del orden de un 25% máximo). Aunque una carga mayor de fármaco puede ser beneficiosa, puede ser también peligrosa debido al incremento del riesgo de una sobredosis del fármaco o absorción rápida en el sujeto si el material circundante se fragmentara o rompiera. Así mismo, la composición basada en un depósito de la presente invención permite una velocidad de seudocero orden (por ejemplo velocidad cero orden) de liberación del activo. Un sistema basado en una matriz, por el contrario, proporciona una velocidad de liberación de primer orden. Una velocidad de primer orden puede caracterizarse por una velocidad de liberación inicial elevada que se desintegra o disminuye rápidamente con el tiempo.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "seudocero orden" o "velocidad seudocero orden" se refiere a un cero orden o cerca de cero orden, sustancialmente cero orden, liberación controlada o sostenida de un API. Un perfil de liberación de cero orden puede caracterizarse por la liberación de una cantidad constante del API por unidad de tiempo. El perfil de liberación de seudocero orden puede caracterizarse por la aproximación de una liberación de cero orden mediante la liberación de una cantidad relativamente constante del API por unidad de tiempo (por ejemplo, hasta un 40%, 30%, 20% o 10% del valor medio). Con arreglo a una velocidad seudocero orden, la composición puede inicialmente liberar una cantidad del API que produzca un efecto terapéutico deseado y, gradual y continuamente libere otras cantidades del API para mantener el nivel del efecto terapéutico a lo largo de un periodo prolongado de tiempo (por ejemplo al menos un mes, seis meses, un año o más de un año). Con el fin de mantener un nivel próximo al constante del API en el cuerpo, el API puede ser liberado de la composición a una velocidad que sustituya la cantidad de API que está siendo metabolizada y / o excretada del cuerpo. Debe apreciarse por parte del experto en la materia que puede haber un cierto periodo de tiempo inicial antes de que se alcance el estado estable (por ejemplo, una rampa ascendente o un pico inicial antes de alcanzar el volumen propuesto, como se muestra, por ejemplo en las Figuras 4, 5 y 7 antes de aproximadamente el día 14) la cual sigue satisfaciendo la presente descripción de "seudocero orden".

Sin pretender adscribirse a ninguna teoría concreta, se cree que un gradiente de concentración se produce cuando la concentración de API dentro del depósito es "infinita" (por ejemplo, el depósito actúa como un suministro infinito pero la concentración está prácticamente limitada por la cantidad de activo durante la duración de liberación determinada) y la concentración al exterior de la composición de administración del fármaco es cero (por ejemplo, el paciente actúa como un sumidero infinito en el que el activo está siendo constantemente capturado a partir de la composición por el cuerpo del sujeto, como por ejemplo los sistemas circulatorio, linfático, etc). Así, mismo, el excipiente 110 (por ejemplo, la pared a través de la cual pasa el activo) resulta completamente saturado con el ingrediente activo en un estado estable. Por consiguiente, este gradiente permite que el suministro "infinito" de API sea adsorbido en el excipiente se disuelva y se difunda a través de la pared polimérica y, a continuación, se desadsorba para su liberación en el sujeto. La selección del excipiente 100 puede contribuir a proporcionar una liberación de seudocero orden del fármaco. Sin pretender adscribirse o quedar limitado por teoría concreta alguna, se cree que la liberación del fármaco no depende de la desorción del excipiente.

#### Forma(s) Farmacéutica(s)

La composición de administración del fármaco comprende al menos una forma farmacéutica que comprende al menos un API. En una forma de realización de la presente invención, la composición de administración del fármaco comprende al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre rodeada por un excipiente que comprende al menos un polímero

Según se utiliza en la presente memoria, con el término "forma farmacéutica sólida diferenciada" pretende significarse que abarca cualquier forma farmacéutica que se presente bajo la forma de un sólido. La forma

farmacéutica sólida puede incluir cualquier forma sólida cohesiva, (por ejemplo, comprimidos, granulados, píldoras, etc.). La forma farmacéutica sólida puede incluir un cuerpo o masa sólida que comprenda un API, que puede ser preparado de cualquier forma conveniente conocida por un experto en la materia (por ejemplo, en comprimidos, granulados, extruidos).

- 5 Las formas farmacéuticas sólidas son "diferenciadas" en el sentido de que son una o más formas farmacéuticas contenidas dentro del depósito. En otras palabras, la forma farmacéutica sólida diferenciada incluye una o más formulaciones sólidas que están separadas y diferenciadas del excipiente polimérico de control de la velocidad. En una forma de realización ejemplar, la(s) forma(s) farmacéutica(s) sólida(s) diferenciada(s) no llena(n) la totalidad del depósito o cavidad (por ejemplo, las formas farmacéuticas sólidas son sustancialmente cilíndricas y el depósito es sustancialmente cilíndrico). Por ejemplo, la forma farmacéutica sólida no necesita ser coextruida con el excipiente circundante de manera que la forma farmacéutica sólida ocupe toda la cavidad.

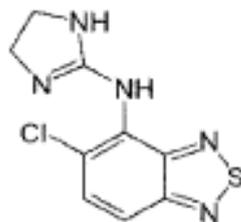
De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, las formas farmacéuticas sólidas diferenciadas de la composición de administración del fármaco (esto es, todas las formas farmacéuticas sólidas diferenciadas conjuntamente) comprenden un total de aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 600 mg de tizanidina bajo la forma de la base libre. Por ejemplo, la(s) forma(s) farmacéutica(s) sólida(s) diferenciada(s) puede(n) comprender entre aproximadamente 150 mg hasta aproximadamente 400 mg de tizanidina bajo la forma de la base libre, o aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 300 mg de tizanidina bajo la forma de la base libre.

Las formas farmacéuticas sólidas diferenciadas pueden tener cualquier forma apropiada de cualquier cantidad pertinente. En una forma de realización de la presente invención, las formas farmacéuticas sólidas diferenciadas tienen forma cilíndrica. En otra forma de realización de la presente invención, las formas farmacéuticas sólidas diferenciadas tienen forma sustancialmente esférica. La(s) forma(s) farmacéutica(s) sólida(s) diferenciada(s) puede(n) ser "sustancialmente esférica(s)" en el sentido de que las formas farmacéuticas sólidas son esféricas o casi esféricas en el sentido de que la longitud del radio más largo es aproximadamente igual al radio más corto de la forma farmacéutica. Por ejemplo, la configuración de la forma farmacéutica, puede no desviarse de una esfera perfecta en más de aproximadamente un 10%. En otra forma de realización, las formas farmacéuticas sólidas diferenciadas comprenden más de un gránulo (por ejemplo, 2 - 12 gránulos). El número de formas farmacéuticas sólidas diferenciadas puede ser proporcional a la velocidad de elusión. En otras palabras, un número mayor de formas farmacéuticas puede traducirse en una velocidad de elusión media más elevada que un número menor de formas farmacéuticas. Así, puede ser preferente incluir más formas farmacéuticas sólidas diferenciadas para ofrecer una velocidad de elusión mayor (por ejemplo, 7 - 12 gránulos).

El número de formas farmacéuticas sólidas diferenciadas (por ejemplo gránulos) puede variar dependiendo de la cantidad de tizanidina bajo la forma de la base libre incluida en cada forma farmacéutica sólida. Por ejemplo, cada gránulo puede comprender aproximadamente de 20 mg hasta aproximadamente 60 mg de tizanidina bajo la forma de la base libre, o entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 55 mg de tizanidina bajo la forma de la base libre, o entre aproximadamente 40 y aproximadamente 50 mg de tizanidina bajo la forma de la base libre.

La(s) forma(s) farmacéutica(s) sólida(s) diferenciada(s) comprende(n) tizanidina bajo la forma de la base libre y, de manera opcional, otro(s) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s). La tizanidina, que es un agonista  $\alpha_2$  adrenergico de la imidazolina para el sistema nervioso central, es también conocida como 5 - cloro - N - (4, 5 - dihidro - 1 H - imidazol - 2 - il) benzo [c] [1, 2, 5] tiadiazol - 4 - amina y presenta la siguiente fórmula general:

40



45

En la presente memoria, la referencia a la administración, liberación o fuga de tizanidina puede incluir tizanidina bajo la forma de la base libre y / o sus metabolitos activos. La cantidad de tizanidina bajo la forma de la base libre en composiciones de la presente invención no está particularmente limitada, sino que puede, de modo preferente, ser del orden de aproximadamente de 75 - 97% en peso de la forma farmacéutica sólida o de 85 - 95% en peso de la forma farmacéutica sólida (por ejemplo de aproximadamente 88% en peso). La forma farmacéutica sólida diferenciada puede, de manera opcional, incluir al menos otro(s) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s).

La forma farmacéutica sólida diferenciada puede también comprender un potenciador de la sorbción. Según se utiliza en la presente memoria el término "potenciador de la sorbción" pretende abarcar compuestos que mejoren la liberación del API de la composición de la administración del fármaco. Sin pretender adscribirse a teoría concreta, los potenciadores de la sorbción pueden mejorar la liberación de la API respecto de la composición de

55

administración del fármaco extrayendo agua u otros fluidos hasta el interior del depósito a partir del paciente, desintegrando o fraccionando la(s) forma(s) farmacéutica(s) sólida(s) diferenciada(s) y / o permitiendo que el API se sitúe en contacto o permanezca en contacto con las paredes interiores del excipiente. Dicho mecanismo puede representarse, por ejemplo, en la Figura 1. La Figura 1 representa el excipiente 110 de control de la velocidad. El API, situado dentro del depósito en el lado izquierdo del diagrama es sorbido 112 del depósito hasta el excipiente. El API a continuación atraviesa el excipiente 110. El API es entonces desorbido 114 del excipiente hasta el interior del paciente.

Cualquier (cualesquiera) potenciador(es) de sorbción apropiado(s) puede(n) seleccionarse por el experto en la materia. En particular, puede(n) incluirse un (unos) potenciador(es) de la sorbción apropiado(s), por ejemplo, polímeros cargados negativamente, por ejemplo, croscarmelosa sódica, carboxilo sódico de almidón, glicolato sódico de almidón, derivados del ácido sódico acrílico (por ejemplo, poliacrilato sódico), ácido poliacrílico reticulado (por ejemplo, CARBOPOL®), sulfato de condroitina, ácido poliglútamico, ácido poliaspártico, carboximetil celulosa sólida, polímeros neutros, por ejemplo polietenglicol, óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, y combinaciones de estos. En una forma de realización ejemplar, el potenciador de la absorción es croscarmelosa sódica. La cantidad de potenciador de la sorbción puede estar presente entre aproximadamente de un 1 a un 25% en peso de la forma farmacéutica sólida, en aproximadamente de un 2 - 20% en peso de la forma farmacéutica sólida, en aproximadamente un 2 - 12% en peso de la forma farmacéutica sólida, en aproximadamente 5 - 10% en peso de la forma farmacéutica sólida (por ejemplo, aproximadamente en un 5% en peso o aproximadamente un 10% en peso de la forma farmacéutica sólida).

La cantidad de potenciador de la sorbción puede ser proporcional a la velocidad de elusión. En otras palabras, un porcentaje en peso más elevado del potenciador de la sorbción en la composición del fármaco puede traducirse en una velocidad de elusión media más elevada que un porcentaje en peso menor. Así, puede ser preferente incluir un porcentaje en peso mayor del potenciador de la sorbción para ofrecer una velocidad de elusión más elevada (por ejemplo, 8 - 25% en peso).

La forma farmacéutica sólida diferenciada puede también comprender otras propiedades siempre que no afecten negativamente a la velocidad de elusión. Otros ingredientes apropiados pueden incluir, por ejemplo, lubricantes, excipientes, preservantes, etc. Un lubricante puede ser utilizado en el proceso de granulación o formación de comprimidos para formar la(s) forma(s) farmacéutica(s) sólida(s) diferenciada(s) como es conocido por el experto en la materia. Lubricantes apropiados pueden incluir, pero no limitarse a, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico, polietilenglicol, y similares. La cantidad de cualquier ingrediente adicional no está especialmente limitada pero, de modo preferente, se sitúa entre menos de aproximadamente un 5% en peso de la forma farmacéutica sólida y, como máxima preferencia menos de aproximadamente un 3% en peso de la forma farmacéutica sólida, en particular, de modo preferente, alrededor de un 2% o menos de la forma farmacéutica sólida.

En una forma de realización de la presente invención, la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada comprende, está compuesta esencialmente por, o consiste en: aproximadamente 75- 97% en peso de tizanidina bajo la forma de la base libre en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada; aproximadamente 1 - 25% en peso de al menos un potenciador de la sorbción en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida independiza; y aproximadamente 0 - 5% en peso de lubricante en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada. Por ejemplo, la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada comprende, está compuesta por, o consiste en: aproximadamente 85 - 95% en peso (por ejemplo, 88% en peso) de tizanidina bajo la forma de la base libre sobre el peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada; aproximadamente 5 - 20% en peso (por ejemplo, 10% en peso) de croscamelosa sólida en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada; y aproximadamente 0 - 5% en peso (por ejemplo 2% en peso) de ácido esteárico en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada. De modo preferente, cada componente de la composición de administración del fármaco está dispuesto en una cantidad eficaz para el tratamiento de uno o más síntomas de la espasticidad.

#### Excipiente

La(s) forma(s) farmacéutica(s) sólida(s) diferenciada(s) está / está(n) rodeada(s) por un excipiente. En otras palabras, la(s) forma(s) farmacéutica(s) sólida(s) diferenciada(s) está / están sustancial o completamente rodeada(s), confinada(s) o encerrada(s) por el excipiente. En la presente invención, no hay orificios o poros en el excipiente que permitan la salida del API o la entrada de fluidos corporales, a diferencia de un sistema osmótico, que requiere un agujero para posibilitar la liberación del API. Además, no hay (o es desdiseñable) una acumulación de presión dentro de una composición de administración del fármaco de acuerdo con la presente invención, a diferencia de un sistema osmótico, que requiere presión para forzar la salida del API del dispositivo.

En una forma de realización de la presente invención, el excipiente es sustancial o completamente no poroso. "Sustancialmente no poroso" puede referirse a un material que presenta un porcentaje de porosidad o vacíos inferior a aproximadamente un 10%, aproximadamente un 5%, o aproximadamente un 1%, por ejemplo. En particular, el excipiente es sustancialmente no poroso en cuanto no hay poros físicos o microporos que permitan la salida del API de la composición de administración del fármaco. En otra forma de realización, el excipiente es prácticamente insoluble en agua. La solubilidad es la concentración de un soluto cuando el disolvente ha disuelto todo el soluto que

puede a una temperatura determinada (por ejemplo, la concentración del soluto en una solución saturada en equilibrio). Según se utiliza en la presente memoria, el término "prácticamente insoluble en agua" es coherente con la definición del United States Pharmacopeia - National Formulary (USP - NF), que proporciona más de 10,000 partes de disolvente con una parte de soluto (por ejemplo un gramo del excipiente en más de 10,000 ml de agua).

5 Sin adscribirse a ninguna teoría concreta, se cree que un gradiente de concentración a través del excipiente (por ejemplo, pared, membrana, capa) permite la liberación continua del API. Como se muestra en la Figura 1, la sorbción 112 del API se produce desde el depósito sobre el excipiente 110 de control de la velocidad. El API a continuación se disuelve en y completamente satura el excipiente 110, se difunde a través de este y el API es entonces desorbido 114 del excipiente al interior del paciente. Por tanto, este gradiente permite el suministro "infinito" del API que tiene que ser adsorbido sobre el excipiente, difundirse a través de este y ser desorbido dentro del paciente, lo que, en base al excipiente seleccionado, puede contribuir a proporcionar la liberación del fármaco de seudocero orden. Así, el excipiente puede también denominarse en la presente memoria un excipiente de control de la velocidad o de control de la velocidad de elusión del fármaco. El "excipiente de control de la velocidad" pretende abarcar materiales que controlen la velocidad de elusión del API. En otras palabras, un excipiente polimérico, que cuando envuelve la composición de administración del fármaco, proporciona una velocidad de liberación diferente, a saber, una velocidad de liberación (por ejemplo, de seudocero orden) en comparación con la liberación de un API a partir de una composición idéntica sin un excipiente de control de la velocidad.

El excipiente define la forma del depósito. El depósito puede tener cualquier tamaño y forma apropiados. En una forma de realización ejemplar el recipiente tiene una forma sustancialmente cilíndrica. Según se utiliza en la presente memoria, los términos "cilíndrica" o "de forma cilíndrica" pueden ser utilizados de manera intercambiable para referirse a al menos que sustancialmente presentan la forma de un cilindro. Como según se utiliza en la presente memoria, el término "cilindro" incluye y se refiere, pero no se limita a: cilindros circulares, que presentan una sección transversal circular; cilindros elípticos, que presentan una sección transversal elíptica; cilindros generalizados que presentan cualquier forma en sección transversal; cilindros oblicuos, en los que las superficies terminales no son paralelas entre si y / o no perpendiculares al eje geométrico del cilindro; y cilindros análogos de estos de forma cónica y frustocónica. De acuerdo con un aspecto de la invención, un tubo hueco puede incluir un área en sección transversal sustancialmente constante y dos extremos circulares sustancialmente del mismo tamaño. La forma cilíndrica define la forma del excipiente que define el depósito (por ejemplo, la porción de la composición de administración del fármaco). Una forma de realización del excipiente con forma cilíndrica se representa, por ejemplo, en la Figura 2. De modo preferente, las dimensiones del tubo hueco cilíndrico deben ser lo más precisas posibles (por ejemplo, una forma y una dimensión constantes a lo largo de la extensión del tubo, en particular, una sección transversal circular constante). El depósito puede tener cualquier tamaño apropiado dependiendo del activo y de la localización de administración. Por ejemplo, la composición puede alcanzar un tamaño de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 5 mm de diámetro (por ejemplo, aproximadamente 2,7 mm o aproximadamente 4 mm de diámetro) y aproximadamente 6 mm hasta aproximadamente 70 mm de longitud, por ejemplo aproximadamente de 20 mm a aproximadamente 50 mm de longitud; en una forma de realización aproximadamente 45 mm de longitud.

El excipiente comprende al menos un polímero. Puede seleccionarse cualquier polímero apropiado seleccionado por un experto en la materia, siempre que el polímero permita la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del API al paciente. En una forma de realización, el polímero comprende un elastómero termoplástico. Según se utiliza en la presente memoria "termoplástico", "elastómeros termoplásticos (TPE)" o "gomas termoplásticas" pueden ser utilizados para indicar una clase de copolímeros o una mezcla de polímeros física (por ejemplo un plástico y una goma) que se compongan de material tanto con propiedades termoplásticas como elastoméricas. La reticulación de los polímeros elastoméricos termoplásticos puede incluir un dipolo más débil o un enlace de hidrógeno o la reticulación se produce en una de las fases del material. La clase de copolímero puede incluir, por ejemplo, copolímeros de bloque estirénico, mezclas de poliolefina, aleaciones elastoméricas, poliuretanos termoplásticos, copoliésteres termoplásticos y poliamidas termoplásticas.

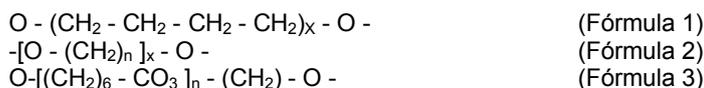
Según se utiliza en la presente memoria, "elastomérico" o "polímero elastomérico" pretende abarcar polímeros (homopolímeros, copolímeros, terpolímeros, oligómeros, y mezclas de estos) que presenten propiedades elastoméricas (por ejemplo, la tendencia a revertir a su forma original después de la extensión). En otras palabras, el esqueleto polimérico puede contener una o más subunidades elastoméricas (por ejemplo, un segmento o bloque blando elastomérico). En una forma de realización, el polímero elastomérico comprende poliuretano, poliéster, poliamida, policarbonato, polisilicona o copolímeros de estos. Así, el polímero elastomérico puede incluir polímeros a base de poliuretano, polímeros a base de poliéter, polímeros a base de polisilicona, polímeros a base de policarbonato o combinaciones de estos.

El polímero puede estar formado por cualquier medio o técnica apropiada conocida por un experto en la materia. Por ejemplo, el polímero puede estar formado a partir de monómeros, precursores poliméricos, prepolímeros, polímeros, etc. Los precursores polímeros pueden incluir precursores monoméricos también como sustancias oligoméricas capaces de reacción o curado para formar polímeros. Los polímeros pueden ser sintetizados utilizando cualquier componente apropiado.

En una forma de realización de la presente invención, el polímero comprende poliuretanos (por ejemplo, puede comprender un enlace de uretano, -RNHCOOR'-). Los poliuretanos pueden incluir poliuretanos a base de poliéter, poliuretanos a base de policarbonato, poliuretanos a base de poliamida, poliuretanos a base de polisilicona, o similares. Los poliuretanos pueden estar formados, por ejemplo, a partir de polioles (por ejemplo, que comprendan dos o más grupos funcionales de hidroxilo o alcohol, -OH), isocianatos (por ejemplo que comprendan un grupo de isocianato - N = C = O) y, extensores de cadena opcionales, catalizadores y otros aditivos.

Polioles adecuados pueden incluir, por ejemplo, polioles de poliéter, polioles a base de policarbonato, y similares, que pueden incluir dioles, trioles, etc. Los polioles de poliéter pueden incluir, por ejemplo, polialquilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polibutilenglicoles), polipolios (de óxido de etileno) (por ejemplo, dioles y trioles de polioxetileno), dioles y trioles de poliexipropileno y similares. Polioles alternativos, pueden incluir, por ejemplo, 1, 4 - butanediol, 1, 6 - hexanediol, 1, 12 - dodecanediol, y similares.

Por ejemplo, el segmento o los segmentos de polioliol pueden estar representados por una o más de las siguientes fórmulas:



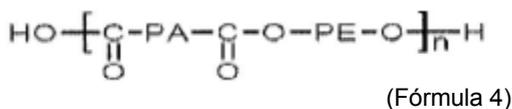
La fórmula (1) puede representar un polioliol apropiado a base de poliéter, que puede ser representativo de un polioliol para producir poliuretanos TECOFLEX®. La fórmula (2) puede representar un polioliol apropiado a base de poliéter que puede ser representativo de un polioliol para reproducir poliuretanos TECOPHILIC®. La fórmula (3) puede representar un polioliol apropiado a base de policarbonato, que puede ser representativo de un polioliol para producir poliuretanos CARBOTHANE® (todos obtenibles en Lubrizol Corporation con oficinas en Wickliffe, Ohio). Los polioles pueden también incluir mezclas de uno o más tipos de segmentos de polioliol.

Socianatos apropiados pueden incluir, por ejemplo, isocianatos alifáticos y cicloalifáticos, así como clohexano aromático, por ejemplo, 1, 6 - diisocianato de hexametileno (HDI), 1 - isocianato - 3 - isocianatometil - 3, 5, 5 - trimetil - ciclohexano (diisocianato de isofrona IPDI) y 4, 4' - diisocianato diciclohexilmetano (H12MDI), sí como diisocianato difenil metileno (MDI) y diisocianato de tolueno (TDI).

Extensores de cadena apropiados pueden incluir, por ejemplo, etilenglicol, 1, 4 - butanediol (1, 4 - BDO o BDO), 1, 6 - hexanediol, dimetanol de ciclohexano, y hidroquinona bis (2 - hidroxietil) éter (HQEE).

En una forma de realización de la presente invención, el polímero comprende un poliuretano a base de poliéter. Por ejemplo, el polímero puede ser un poliuretano alifático a base de poliuretano que comprenda poli (óxido de tetrametileno) y 4, 4' - diiciclohexilmetano de diisocianato polimerizado (H12MDI) y 1, 4 - butanediol. Un tipo ejemplar de poliuretanos basados en poliéter apropiados incluye polímeros TECOFLEX® disponible en Lubrizol Corporation. Por ejemplo, los polímeros TECOFLEX® incluyen copolímero alifático en bloque con un segmento duro compuesto por 4, 4' - óxido de diisocianato polimerizado. En una forma de realización, el polímero TECOFLEX® comprende poliuretano TECOFLEX® EG-93A. En otra forma de realización el polímero TECOFLEX® comprende poliuretano TECOFLEX® EG-80A.

En otra forma de realización de la presente invención, el polímero comprende poliéter - amidas (por ejemplo, poli (éter - bloque - amida)s termoplásticas, por ejemplo, PEBA, PEB, TPE-A, y comercialmente conocidas como poliéter - amidas PEBAX® obtenibles en Arkema Chemicals Inc., con su centro operativo en King of Prussia, PA). La síntesis puede llevarse a cabo, por ejemplo, en estado fundido por policondensación entre bloques de poliéter (por ejemplo un diol, por ejemplo polioxiálquilenglicoles). Y bloques de poliamida (por ejemplo, bloques de amida terminados de ácido carboxílico, por ejemplo, bloques dicarboxílicos), lo que se traduce en un copolímero termoplástico. Las moléculas de cadena larga pueden consistir en bloques numerosos en los que la poliamida proporcione rigidez y el poliéter proporcione flexibilidad al polímero. Así, las poliéter - amidas pueden consistir en cadenas lineales de bloques de poliamida dura (PA) enlazadas de manera covalente con bloques de poliéter blando (PE) por medio de grupos de éster. Las poliéster - amidas pueden también ser sintetizadas mediante un catalizador (por ejemplo, un Ti (OR)<sub>4</sub> metálico) facilita la policondensación fundida del poliéter y de los bloques de poliamida. La fórmula estructural general de estos copolímeros de bloque se puede representar como sigue:



El bloque de poliamida puede incluir varias amidas que incluyan millones (por ejemplo, nailon 6, nailon 11, nailon 12, etc.). El bloque de poliéter puede también incluir varios poliéteres, por ejemplo óxido de politetrametileno (PTMO),

óxido de polipropileno (PPO), polietilenglicol (PEG), poli (óxido de hexametileno), óxido de polietileno (PEO), y similares. La relación del poliéter con los bloques de poliamida puede variar de 80: 20 a 20: 80 (PE: PA). Cuando la cantidad de poliéter aumenta, puede producirse un material más blando, más suave.

5 Por ejemplo, el elastómero termoplástico puede seleccionarse entre el grupo compuesto por poliuretanos ECOFLEX®, poliuretanos CARBOTHANE®, poliéter - amidas PEBAX®, y una combinación de estos. Por ejemplo, el elastómero puede incluir poliuretano TECOFLEX® EG-93A, poliuretano TECOFLEX® EG-80A, poliuretano TECOFLEX® EG-85A, poliéter - amida PEBAX® 2533, poliéter - amida PEBAX® 3533, poliuretano CARBOTHANE® PC-3585A, y combinaciones de estos.

10 Poliuretanos TECOFLEX® y poliuretanos CARBOTHANE® se describen, por ejemplo, en el folleto para Engineered Polymers for Medical & Healthcare de Lubrizol, fechado en 2011, cuya divulgación se incorpora en su totalidad por referencia en la presente memoria, a todos los efectos. Por ejemplo, los poliuretanos de poliéter alifático TECOFLEX® pueden tener las siguientes características:

**Tabla 1**

Producto	Dureza	Módulo Flexión	Característica
EG80A	72A	1,000	Clara
EG85A	77A	2,300	Clara
EG93A	87A	3,200	Clara
EG100A	94A	10,000	Clara
EG60D	51D	13,000	Clara
EG65D	60D	37,000	Clara
EG68D	63D	46,000	Clara
EG72D	67D	92,000	Clara
EG80A B20/B40	73A / 78A	1,200 / 1,500	Radioopaca
EG85A B20/B40	83A / 86A	2,700 / 3,700	Radioopaca
EG93A B20/B40	90A / 95A	5,000 / 4,700	Radioopaca
EG10AA B20/B40	93A / 98A	17,000 / 14,000	Radioopaca
EG60D B20/B40	55D / 65D	27,000 / 27,000	Radioopaca
EG65D B20/B40	63D / 78D	82,000 / 97,000	Radioopaca
EG68D B20	73D	76,600	Radioopaca
EG72B B20/B40	75D / 82D	125,000 / 179,000	Radioopaca

15 Los poliuretanos de policarbonato alifáticos CARBOTHANE® pueden tener las siguientes características, por ejemplo:

**Tabla 2**

Producto	Dureza	Módulo Flexión	Característica
PC-3574A	71A	620	Clara
PC-3585A	78A	1,500	Clara
PC-3595A	91A	4,500	Clara
PC-3555D	52D	24,000	Clara
PC-3572D	71D	92,000	Clara
PC-3575A-B20	79A	860	Radioopaca
PC-3585A-B20	81A	1,700	Radioopaca
PC-3595A-B20	90A	8,600	Radioopaca
PC-3555D-B20	54D	25,000	Radioopaca
PC-3572D-B20	TBD	141,000	Radioopaca

20 Los polímeros pueden ser tratados utilizando cualquier técnica apropiada como por ejemplo extrusión, moldeo por inyección, moldeo por compresión, fundición centrifugada. Por ejemplo, el polímero puede ser extruido o moldeado por inyección para producir unos tubos huecos con dos extremos abiertos (véase, por ejemplo, la Figura 2). El tubo hueco puede ser cargado con la(s) forma(s) farmacéutica(s) sólida(s) diferenciada(s). Los extremos abiertos están herméticamente cerrados para formar la composición de administración del fármaco basada en un depósito. Un primer extremo abierto puede ser cerrado herméticamente antes de llenar el tubo con la(s) forma(s) farmacéutica(s) sólida(s) diferenciada(s), y el segundo extremo abierto puede ser cerrado herméticamente después de que el tubo sea llenado con toda(s) la(s) forma(s) farmacéutica(s) sólida(s) diferenciada(s). El tubo puede ser cerrado

herméticamente utilizando cualquier medio o técnica apropiada conocida en la técnica. Por ejemplo, los extremos pueden ser conectados, llenados de polímeros adicionales, cerrados térmicamente, o de forma similar. Los tubos deben estar permanentemente cerrados de forma hermética de manera que la(s) forma(s) farmacéutica(s) sólida(s) diferenciada(s) no pueda(n) ser retirada(s). Así mismo, los extremos deben estar cerrados herméticamente de forma apropiada de manera que no haya agujeros o aberturas que permitieran la salida del activo una vez implantado.

El grosor de pared del excipiente puede seleccionarse para conseguir la velocidad de elusión deseada. El grosor de pared puede ser inversamente proporcional a la velocidad de elusión. Así, un grosor de pared de mayor tamaño puede traducirse en una velocidad de elusión más lenta. El excipiente puede formar una pared que tenga un grosor medio de aproximadamente de 0,05 a aproximadamente 0,5 mm o de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,3 mm (por ejemplo de aproximadamente 0,1 mm, aproximadamente de 0,2 mm, o de aproximadamente 0,3 mm).

En una forma de realización de la presente invención, la composición de administración de un fármaco no requiere la erosión o degradación del excipiente *in vivo* para liberar el API en una cantidad terapéuticamente eficaz. Como alternativa, el excipiente no es sustancialmente erosionable y / o no es sustancialmente degradable *in vivo* respecto de la vida propuesta de la composición implantable. Según se utiliza en la presente memoria, los vocablos "erosión" o "erosionable" son utilizados de manera intercambiable para significar capaces de ser degradados, desensamblados, y / o digeridos, por ejemplo, por la acción de un entorno biológico. Un compuesto que "no es sustancialmente erosionable" no es sustancialmente degradado, desensamblado y / o digerido a lo largo del tiempo (por ejemplo, a lo largo de la vida del implante). Como alternativa, el material puede "no ser sustancialmente erosionable" o "no requerir erosión" *in vivo* para conseguir la liberación del API. En otras palabras, el compuesto puede erosionarse a lo largo del tiempo, pero el API no es sustancialmente liberado debido a la erosión del material. Con respecto a los vocablos "degradación" o "degradable", dichos vocablos pretenden significar capaces de parcial o completamente disolverse o descomponerse, por ejemplo, en un tejido vivo, por ejemplo un tejido humano. Los compuestos degradables pueden ser degradados por cualquier mecanismo, por ejemplo, hidrólisis, catálisis, y acción enzimática. Por consiguiente, un compuesto que "no es sustancialmente degradable" no se disuelve o descompone sustancialmente con el tiempo, (por ejemplo durante la vida del implante) *in vivo*. Como alternativa, el material puede no ser "sustancialmente degradable" o "requerir la degradación" para conseguir la liberación del API. En otras palabras, el compuesto puede degradarse con el tiempo, pero el API no es sustancialmente liberado debido a la degradación del material.

### 30 Implantación

El procedimiento para tratar uno o más síntomas de la espasticidad incluye la implantación en un paciente de una composición de administración de un fármaco basada en un depósito. El término "sujeto" o "paciente", utilizado en la presente memoria, se refiere a un paciente mamífero, por ejemplo un ser humano. El paciente, de modo preferente, es una persona a la que se le ha diagnosticado la espasticidad y / o muestra uno o más síntomas de espasticidad.

La composición de administración del fármaco puede ser implantada en el paciente en cualquier área apropiada del paciente utilizando cualquier medio y técnica apropiadas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, la composición puede ser implantada de forma subcutánea, por ejemplo, en el dorso de la parte superior del brazo o en la parte superior de la espalda (por ejemplo, en la región escapular). Según se utiliza en la presente memoria, los términos "subcutánea" o "de forma subcutánea" o "administración subcutánea" significa depositar directamente o por debajo de la piel, una capa de tejido adiposo subcutánea o de forma intramuscular. La composición de administración del fármaco puede utilizarse de forma subcutánea utilizando cualquier equipo o técnica subcutánea. En una forma de realización, la composición de administración del fármaco se aplica de forma subcutánea en el brazo del paciente. Puntos alternativos de administración subcutánea pueden también ser utilizados siempre que se libere una cantidad farmacéuticamente aceptable del API en el sujeto de acuerdo con la presente invención. De modo preferente, la composición de administración del fármaco no debe migrar de modo significativo hacia fuera del punto de implantación. En la técnica son conocidos procedimientos de implantación o en cualquier caso de posicionamiento de las composiciones dentro del cuerpo. La retirada y / o sustitución pueden también llevarse a cabo utilizando herramientas y procedimientos apropiados conocidos en la técnica.

Una vez implantada, la composición de administración del fármaco basada en un depósito puede por vía sistemática administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la tizanidina al paciente a una velocidad de seudocero orden (por ejemplo, velocidad cero orden) durante un largo periodo (por ejemplo, un periodo de tiempo de al menos un mes). Según se utiliza en la presente memoria, el término "sistémico" o "sistémicamente" se refiere a la introducción del API en el sistema circulatorio, vascular y / o linfático (por ejemplo, la totalidad del cuerpo). Esto contrasta con un tratamiento localizado en el que el tratamiento se suministraría en un área específica, limitada, localizada del cuerpo. Así, el API es administrado por vía sistémica al paciente utilizando la composición de administración del fármaco de forma subcutánea en el paciente.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina, de modo preferente, es administrada al paciente a una velocidad de seudocero orden. El seudocero orden se refiere a un cero orden, cerca del cero orden, sustancialmente cero orden, o una liberación controlada o sostenida de la tizanidina. Un perfil de liberación de seudocero orden puede caracterizarse aproximando una liberación cero orden mediante la liberación de una cantidad relativamente

constante de la tizanidina por unidad de tiempo (por ejemplo, hasta aproximadamente un 30% del valor medio). Así, la composición puede inicialmente liberar una cantidad de tizanidina que produzca el efecto terapéutico deseado, y gradual y continuamente libere otras cantidades de la tizanidina para mantener el nivel del efecto terapéutico a lo largo de la duración propuesta (por ejemplo, aproximadamente un año). Para mantener un nivel cerca del constante de tizanidina en el cuerpo, la tizanidina puede ser liberada de la composición a una velocidad que sustituya la cantidad de tizanidina que está siendo metabolizada y / o excretada del cuerpo.

Sin adscribirse a una teoría concreta, se cree que la composición de un fármaco basada en un depósito funciona mediante la liberación del activo (por ejemplo, tizanidina) a través de la membrana o pared del excipiente. En otras palabras, la tizanidina se difunde a través del excipiente (por ejemplo, como se muestra en la Figura 1). Así, la sorbción 112 de la tizanidina se produce a partir del depósito sobre el excipiente 110 de control de la velocidad. La tizanidina satura completamente el excipiente 110 en el estado estabilizado, y la tizanidina se difunde a través del excipiente y a continuación es desorbida 114 del excipiente al interior del paciente a una velocidad de seudocero orden.

La cantidad terapéuticamente eficaz de la tizanidina puede ser administrada al paciente en una cantidad propuesta entre un valor máximo y un valor mínimo de una velocidad de elusión diaria media para el API. Según se utiliza en la presente memoria, el término "velocidad de elusión" se refiere a una velocidad de administración del API, que se basa en la velocidad de dosis oral multiplicada por la biodisponibilidad oral fraccional, que puede representarse como sigue:

$$\% \text{ Biodisponibilidad Oral Fraccional de Dosis Oral } X = \text{Velocidad de elusión Propuesta (mg / día)}$$

La velocidad de elusión puede ser una velocidad media, por ejemplo, en base al porcentaje medio durante un periodo de tiempo determinado, por ejemplo un día (esto es, una velocidad de elusión diaria media). Así, una velocidad de elusión diaria o una velocidad de elusión diaria media puede expresarse como una dosis oral diaria propuesta multiplicada por la biodisponibilidad oral. Por ejemplo, en el caso de la forma farmacéutica oral de HCl de tizanidina, que tiene una biodisponibilidad oral aproximada de 20 - 40% y una dosis diaria oral propuesta de 2 mg / día hasta 12 mg / día, una velocidad de elusión diaria propuesta de la tizanidina se sitúa aproximadamente en 400 microgramos al día hasta aproximadamente 4,800 microgramos al día.

Los valores máximos y mínimos se refieren a una velocidad de elusión máxima media y a una velocidad de elusión diaria máxima media, respectivamente. El valor mínimo requerido por una dosis farmacéuticamente eficaz puede estar correlacionado con o determinarse a partir de un valor mínimo para una versión de dosis oral del API (por ejemplo, en base a las concentraciones de sangre / plasma para las formulaciones orales). De modo similar, el valor máximo puede estar correlacionado con o determinarse a partir del valor de pico para una versión de dosificación oral del API (por ejemplo, la concentración máxima de sangre / plasma cuando una dosis oral es administrada en primer término o una cantidad farmacéuticamente tóxica). En otras palabras, la cantidad propuesta es una cantidad entre velocidades de elusión diarias medias máxima y mínima, respectivamente, que puede determinarse en base a las concentraciones de sangre / plasma para formas farmacéuticas orales equivalentes que contengan el mismo activo. Por ejemplo, la forma farmacéutica oral del HCl de tizanidina presenta una velocidad de elusión mínima de 100 microgramos al día, y una velocidad de elusión máxima aproximada de 10,000 microgramos al día.

En una forma de realización de la presente invención, la tizanidina es administrada al paciente en una cantidad propuesta de aproximadamente 100 microgramos / día, hasta aproximadamente 10,000 microgramos / día. Por ejemplo, la tizanidina es administrada al paciente en una cantidad propuesta de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 5,000 microgramos / día, o aproximadamente de 200 hasta aproximadamente 4,000 microgramos al día, o de aproximadamente 300 hasta aproximadamente 3,000 microgramos al día, o de aproximadamente 400 hasta aproximadamente 2,000 microgramos al día. El procedimiento analítico expuesto en los ejemplos para determinar las velocidades de elusión para composiciones que comprendan tizanidina incluye la colocación de los implantes en un baño de elusión compuesto por PBS o una solución salina de 0,9% a 37° C. Los cambios semanales de los medios de elusión son entonces analizados por el HPLC a lo largo de los periodos de tiempo ofrecidos.

Las composiciones de administración del fármaco de la presente invención son de larga duración. En otras palabras, la tizanidina es administrada al paciente (por ejemplo, a una velocidad de seudocero orden) durante un periodo prolongado de tiempo. Por ejemplo, la tizanidina es administrada al paciente durante al menos aproximadamente un mes (aproximadamente un mes o más), al menos de aproximadamente tres meses (aproximadamente tres meses o más), al menos de aproximadamente seis meses (aproximadamente seis meses o más), al menos de aproximadamente un año (aproximadamente un año o más), al menos de aproximadamente 18 meses (aproximadamente 18 meses o más), al menos de aproximadamente dos años (aproximadamente de dos años o más), al menos de aproximadamente 30 meses (aproximadamente de 30 meses o más), o cualquier periodo de tiempo dentro de estos límites. Las Figuras 4, 5 y 7, por ejemplo, muestran unas velocidades de elusión *in vitro* de tizanidina a una velocidad de seudocero orden a lo largo de varias semanas.

De acuerdo con una forma de realización, un procedimiento para tratar uno o más síntomas de la espasticidad comprende la implantación de una composición de administración de un fármaco basada en un depósito en un

paciente para administrar sistémicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina al paciente durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente un mes hasta aproximadamente dos años, en la que la composición de administración del fármaco comprende al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre rodeada por un excipiente que comprende al menos un polímero, a una velocidad diaria de elusión media de aproximadamente 100 microgramos / día hasta aproximadamente 10,000 microgramos / día en la que la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada comprende, está compuesta esencialmente por, o consiste en un 75 - 97% en peso de tizanidina bajo la forma de la base libre (por ejemplo, aproximadamente un 88% de tizanidina bajo la forma de la base libre), un 1 - 25% en peso de al menos un potenciador de la sorbción (por ejemplo, aproximadamente un 10% de croscarmelosa sódica) y 0 - 5% en peso de lubricante (por ejemplo, aproximadamente un 2% de ácido esteárico), todas basadas en el peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada.

Antes de la implantación, la composición de administración del fármaco puede experimentar cualquier tratamiento apropiado por ejemplo esterilización (por ejemplo por rayos gamma), tratamiento térmico, moldeado y similares. Así mismo, la composición de administración del fármaco puede estar condicionada o sensibilizada por técnicas conocidas. Por ejemplo, la composición de administración del fármaco puede ser situada en un medio (por ejemplo, un medio acuoso, por ejemplo una solución salina). El medio, la temperatura de sensibilización y el periodo de tiempo de la sensibilización pueden ser controladas para potenciar al máximo la liberación del activo tras la implantación.

#### Eficacia del Tratamiento de la Espasticidad

Los procedimientos de tratamiento descritos en la presente memoria pueden tratar, retrasar la aparición, suprimir o inhibir uno o más síntomas de la espasticidad. Una cantidad terapéutica o farmacéutica eficaz de tizanidina debe ser administrada en la medida suficiente para conseguir o llevar a efecto la terapia deseada. Por ejemplo, se desea la liberación de una cantidad de tizanidina eficaz para inhibir o suprimir uno o más síntomas de la espasticidad (por ejemplo, tensión involuntaria, rigidez y contracción de los músculos). Un doctor podrá determinar la eficacia del tratamiento (esto es, saber que la tizanidina estuvo haciendo efecto para tratar los síntomas de espasticidad) utilizando técnicas conocidas por un experto en la materia.

Por ejemplo, después de que un paciente ha comenzado un régimen de tizanidina, un facultativo puede llevar a cabo un examen clínico para verificar la resistencia y los reflejos, utilizando escalas evaluatorias, como por ejemplo la Ashworth Scale o la Modified Ashworth Scale (que proporcionan un baremo objetivo del tono muscular en base a la diversidad de movimientos). Como alternativa, el facultativo puede llevar a cabo mediciones funcionales utilizando valoraciones tales como la Fugl - Meyer Assessment, la cual proporciona un índice objetivo en base al funcionamiento motórico, el funcionamiento del equilibrio, la sensación y de las articulaciones. La mejora de los síntomas de un paciente, medidos por un facultativo de acuerdo con las valoraciones antes mencionadas, u otras valoraciones utilizadas en la técnica para evaluar los síntomas de la espasticidad, pueden ser utilizadas para indicar si la cantidad de tizanidina utilizada es eficaz.

Debe también apreciarse por un experto en la materia que el régimen de tratamiento para el tratamiento de uno o más síntomas de la espasticidad con tizanidina puede depender de múltiples factores, incluyendo el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y la condición médica del paciente. Así, el régimen de tratamiento efectivamente empleado puede variar ampliamente de paciente a paciente.

#### Sistemas y Kits de Administración Subcutánea.

En un aspecto de la presente invención, un sistema de administración subcutánea comprende un implante de un depósito elastomérico que comprende al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada rodeada por un excipiente polimérico de control de la velocidad. La al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada comprende tizanidina bajo la forma de la base libre. El sistema de administración subcutánea proporciona la liberación de la tizanidina a una velocidad de elusión apropiada para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de la tizanidina a un paciente a una velocidad de seudocero orden durante un periodo de tiempo de al menos un mes. En otro aspecto de la presente invención, un kit para situar de forma subcutánea una composición de administración de un fármaco comprende una composición de administración del fármaco basada en un depósito que comprende un excipiente polimérico de control de la velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre; y un dispositivo de implante para insertar la composición de administración del fármaco basada en un depósito por debajo de la piel.

La composición de administración del fármaco puede ser implantada en el paciente en cualquier área apropiada del paciente utilizando cualquier medio y técnica apropiadas, conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, la composición puede ser implantada de forma subcutánea, por ejemplo, en el dorso del húmero, depositando directamente dentro o por debajo de la piel, una capa adiposa subcutánea o de forma intramuscular.

La composición de administración del fármaco puede ser administrada de forma subcutánea utilizando cualquier equipo o técnica apropiada, por ejemplo, un dispositivo de implante conocido por un experto en la materia. Los kits pueden comprender la composición de administración del fármaco precargada en el dispositivo de implante o la

composición de administración del fármaco puede ser cargada por el doctor u otro usuario. El dispositivo de implante puede ser un dispositivo de implantación, por ejemplo, una jeringa, cánula, trócar, o catéter, que pueda ser insertado en una incisión practicada en el punto de administración del paciente. Los dispositivos de administración apropiados y los dispositivos de implantación incluyen el trócar y los procedimientos divulgados en los documentos US 7,214,206 y US 7,510,549, cuyas divulgaciones se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad, a todos los efectos. Otros procedimientos apropiados para implantar o de cualquier otra forma posicionar las composiciones dentro del cuerpo, por ejemplo por un doctor, son conocidas en la técnica. La retirada y / o la sustitución pueden también llevarse a cabo utilizando herramientas y procedimientos apropiados conocidos en la técnica. Los kits pueden también comprender cualquier otro equipo conocido en la técnica, por ejemplo bisturís, pinzas, herramientas de suturación, fluido de hidratación y similares.

#### Composiciones Implantables de Administración de un Fármaco con Excipiente(s) Polimérico(s)

Sin desear quedar ligado a teoría alguna concreta, se cree que la selección de unos polímeros específicos con unos contenidos o relaciones determinadas de segmentos de duros a blandos, se pueden conseguir determinadas velocidades de elusión deseadas. Además, añadiendo determinados potenciadores de la sorbción en determinadas cantidades con a tizanidina en formulaciones farmacéuticas sólidas diferenciadas dentro del depósito, las velocidades de elusión pueden ser modificadas o moduladas en mayor medida (por ejemplo, "sintonizadas" o "graduadas") a partir de la composición de administración del fármaco en los valores deseados, farmacéuticamente eficaces.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, un procedimiento de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina a partir de una posición de administración implantable de un fármaco, comprende la implantación de una composición de administración del fármaco basada en un depósito de un paciente para administrar por vía sistémica una cantidad de tizanidina terapéuticamente eficaz al paciente a una velocidad de seudocero orden (por ejemplo, velocidad cero orden) durante un periodo de tiempo de al menos un mes. La composición de administración del fármaco comprende al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada rodeada al menos por un excipiente que comprende al menos un polímero, y la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada comprende tizanidina bajo la forma de la base libre. El polímero comprende un polímero sustancialmente no poroso, elastomérico, que comprende unos segmentos blandos y duros, y el contenido relativo de los segmentos blandos y duros permite una velocidad de elusión dentro de un margen propuesto entre un valor máximo y mínimo de una velocidad de elusión diaria media deseada de la tizanidina.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, una composición de administración de un fármaco incluye un excipiente de control de la velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre. El excipiente de control de la velocidad comprende un polímero sustancialmente no poroso, elastomérico que comprende unos segmentos blandos y duros seleccionados en base al contenido relativo de los segmentos blandos y duros del polímero para obtener una velocidad de elusión en un margen propuesto de velocidad de elusión diaria media de la tizanidina. La al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada comprende al menos un potenciador de la sorbción en una cantidad eficaz para modular la velocidad de elusión diaria media de la tizanidina para conseguir la liberación de la tizanidina en un seudocero orden dentro del margen propuesto en la cantidad terapéuticamente eficaz durante un periodo de tiempo de al menos un mes. La cantidad de potenciador de la sorbción puede ser directamente proporcional a la velocidad de elusión diaria media.

De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, un procedimiento de elección de una composición de administración de un fármaco implantable comprende la selección de un excipiente de control de la velocidad que comprende un polímero no poroso, elastomérico, que comprende segmentos blandos y duros para definir un depósito basado en el contenido relativo de los segmentos blandos y duros del polímero para ajustar la velocidad de elusión dentro de un margen propuesto de velocidad de elusión diaria media de la tizanidina; y la selección y formulación de la tizanidina bajo la forma de la base libre y al menos un potenciador de la sorbción para modular la velocidad de elusión para conseguir una cantidad terapéuticamente eficaz de la tizanidina en un seudocero orden durante un periodo de tiempo de al menos un mes, en el que la cantidad de potenciador de la sorbción puede ser directamente proporcional a la velocidad de elusión diaria media.

#### Selección del Polímero

El excipiente comprende al menos un polímero que incorpora unos segmentos blandos y duros. Según se utiliza en la presente memoria, el término "segmento" puede referirse a cualquier porción del polímero que incluya una unidad monomérica o un bloque del polímero o una secuencia del polímero, etc. La expresión "segmentos blandos" puede incluir una fase blanda del polímero, que es amorfa con una temperatura de transición del vidrio por debajo de la temperatura de uso (por ejemplo, gomosa). El término "segmentos duros" puede incluir una fase dura del polímero que es cristalina en la temperatura de uso o amorfa con una temperatura de transición del vidrio por encima de la temperatura de uso (por ejemplo, vítrea). La temperatura de uso puede incluir un margen de temperatura que incluya la temperatura ambiente (aproximadamente de 20 - 25° C) y una temperatura del cuerpo (aproximadamente de 37° C). Sin adscripción a ninguna teoría concreta, el segmento blando puede proporcionar el mayor impacto sobre la sorbción sobre el excipiente y el segmento duro puede afectar a la difusión a uno y otro lado o a través del

excipiente. Véase, por ejemplo, la Figura 1 que muestra la sorbción 112 del API desde el depósito situado dentro del excipiente 110 y la desorción 114 del API desde el excipiente hasta el interior del paciente. Puede seleccionarse cualquier polímero apropiado que comprenda segmentos duros y blandos por parte de un experto en la materia, siempre que el polímero permita la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del API al paciente a una velocidad de seudocero orden durante el periodo de tiempo previsto del implante. En una forma de realización de la presente invención, el excipiente polimérico seleccionado es hidrofóbico.

En una forma de realización el polímero es un elastómero termoplástico o un polímero elastomérico, que abarca polímeros (Homopolímeros, Copolímeros, Terpolímeros, Oligómeros y mezclas de estos). Con unas propiedades elastoméricas y que contienen una o más subunidades elastoméricas (por ejemplo, un segmento o bloque blando elastomérico). Los elastómeros termoplásticos pueden incluir copolímeros (por ejemplo, copolímeros de bloque estilénico, mezclas de poliolefina, aleaciones elastoméricas, poliuretanos termoplásticos, copoliéster termoplástico y poliamidas termoplásticas) o una mezcla física de polímeros (por ejemplo, un plástico y una goma), que están compuestos por materiales tanto con propiedades termoplásticas como elastoméricas, por ejemplo, que comprendan un dipolo o más débil o un enlace de hidrógeno o una reticulación en una de las fases del material. El polímero elastomérico puede comprender poliuretanos, poliéteres, poliamidas, policarbonatos, polisiliconas o polímeros de estos. Así, el polímero puede incluir polímeros elastoméricos que comprendan polímeros a base de poliuretano, polímeros a base de poliéter, polímeros a base de polisilicona, polímeros a base de policarbonato o combinaciones de estos. En una forma de realización ejemplar, el polímero comprende un polímero a base de poliuretano o un polímero poliéter - bloque - poliamida.

Los segmentos apropiados duros y blandos del polímero pueden seleccionarse por un experto en la materia. Se debe apreciar por un experto en la materia que, aunque en la presente memoria se describen determinados tipos de polímeros, los segmentos duros y blandos pueden derivarse de monómeros, polímeros, porciones de polímeros, etc. En otras palabras, los polímeros relacionados pueden ser cambiados o modificados en el curso de su polimerización, pero aquellos polímeros o porciones de aquellos polímeros de forma polimerizada constituyen los segmentos duros y blandos del polímero final.

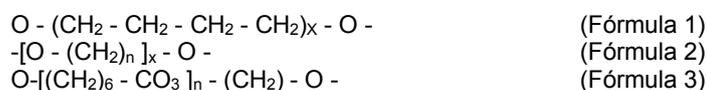
Ejemplos de segmentos blandos apropiados incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de (poli) éteres, (poli) carbonatos, (poli) siliconas, o similares. Por ejemplo, los segmentos blandos pueden derivarse de polímeros de óxido de alquileo seleccionados entre el grupo compuesto por poli (óxido de tetrametileno) (PTMO), polietenglicol (PEG), poli (óxido de propileno) (PPO), poli (óxido de hexametileno), y combinaciones de estos. El segmento blando puede también derivarse de segmentos blandos de policarbonato (obtenible en Lubrizol) o segmentos blandos de silicona (obtenibles en Aortech).

Ejemplos de segmentos duros apropiados incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de poliuretanos o poliamidas. Por ejemplo, los segmentos duros pueden derivarse de isocianatos y amidas por ejemplo nailon, derivados del nailon (por ejemplo, nailon 6, nailon 11, nailon 12, etc.), bloques terminados de ácido carboxílico y similares.

El polímero puede estar formado por cualquier medio o técnica apropiada conocida por el experto en la materia. Por ejemplo, el polímero puede estar formado a partir de monómeros, precursores poliméricos, prepolímeros, polímeros, etc. Los precursores poliméricos pueden incluir precursores monomeícos así como sustancias oligoméricas capaces de ser sometidas a reacción o curadas para formar polímeros. Los polímeros pueden ser sintetizados utilizando cualquier componente apropiado.

En una forma de realización de la presente invención el polímero comprende poliuretanos (por ejemplo, que comprenden un enlace de uretano,  $-RNHCOOR^-$ ). Los poliuretanos pueden incluir poliuretanos a base de poliéter, poliuretanos a base de policarbonato, poliuretanos a base de poliamida, poliuretanos a base de polisilicona, o similares, según se ha analizado con detalle anteriormente.

Los poliuretanos pueden contener tanto segmentos blandos como duros. Los segmentos blandos pueden derivarse de polioles que incluyan polioles de poliéter, polioles a base de policarbonato y similares. Por ejemplo, los segmentos blandos pueden derivarse de polioles de poliéter, por ejemplo, polialquilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polibutilenglicoles, polioxietilendioles y trioles), polipropilendioles y trioles y similares. Los segmentos blandos pueden, como alternativa, derivarse de polioles tales como 1, 4 - butadienol, 1, 6 - hexanediol, 1, 12 - dodecanediol, y similares. Una velocidad de elusión de una composición que comprende un poliuretano de segmento blando de policarbonato se ofrece en la Figura 12. El segmento blando derivado de los polioles puede ser representado por las fórmulas siguientes o mezclas de estas:

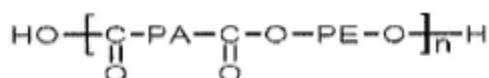


Los segmentos duros pueden derivarse de isocianatos, por ejemplo isocianatos alifáticos y cicloalifáticos, así como isocianatos aromáticos, por ejemplo 1, 6 - diisocianato de hexametileno (HDI), 1 - isocianato - 3 - isocianometil - 3, 5,

5 - trimetil - ciclohexano (diisocianato de isoforona IPDI), y 4, 4' - dicitcloheximetano de diisocianato (H12 MDI), así como metileno definir diisocianato (MDI) y diisocianato de tolueno (TDI).

En otra forma de realización de la presente invención, el polímero puede comprender un poliuretano a base de poliéter. Por ejemplo, el polímero puede ser un poliuretano a base de poliéter alifático que comprenda poli (óxido de tetrametileno) como segmento blando y 4, 4' - dicitcloheximetano de diisocianato (H12 MDI) y 1, 4 - butadienol como el segmento duro. Un polímero apropiado incluye un polímero de la familia TECOFLEX®, un copolímero de bloque alifático, con un segmento duro compuesto por 4, 4' - dicitcloheximetano de diisocianato polimerizado (H12 MDI) y 1, 4 - butadienol, y un segmento blando compuesto por macrodiol poli (óxido de tetrametileno).

En otra forma de realización de la presente invención, el polímero comprende poliéter - amidas (por ejemplo, poli (éter - bloque - amida)s termoplástica(s), por ejemplo PEBA, PEB - TPE - A, y comercialmente conocidas como poliéter - amidas PEBAX®). El segmento duro puede comprender los bloques de poliamida (por ejemplo bloques de amida terminados de ácido carboxílico, por ejemplo bloques dicarboxílicos) y los segmentos blandos pueden comprender los bloques de poliéter (por ejemplo un diol, por ejemplo polioxialquilenglicoles). La fórmula general estructural de estos copolímeros de bloque pueden representarse como sigue:



(Fórmula 4)

en la que PA representa el segmento duro, y PE representa el segmento blando. El bloque de poliamida puede incluir varias amidas incluyendo náilonos (como por ejemplo nailon 6, nailon 11, nailon 1, etc.). El bloque de poliéter puede también incluir varios poliéteres, por ejemplo poli (óxido de tetramileno) (PTMO), polietilenglicol (PEG), poli (óxido de propileno) (PPO), poli (óxido de hexametileno), óxido de polietileno (PEO), y similares. La relación del poliéter con los bloques de poliamida puede variar desde 80: 20 hasta 20: 80 (PE: PA). Cuando la cantidad de poliéter aumenta, ello puede traducirse en un material más flexible, más blando.

En una forma de realización, el polímero elastomérico se selecciona entre el grupo compuesto por TECOFLEX®, poliuretanos CARBOTHANE®, poliéter - amidas PEBAX®, y combinaciones de estos. Por ejemplo, el polímero elastomérico puede incluir poliuretano TECOFLEX® EG-93A , poliuretano TECOFLEX® EG-80A, poliuretano TECOFLEX® EG-85A, poliéter - amidas PEBAX® 2533, poliéter - amida PEBAX® 3533, poliuretano CARBOTHANE® PC-3585A y combinaciones de estos.

El contenido relativo de los segmentos blandos y duros pueden proporcionar una velocidad de elusión hasta un margen propuesto de velocidad de elusión diaria media para el ingrediente farmacéutico activo. El contenido relativo de los segmentos blandos y duros se refiere a la cantidad o al contenido de los segmentos blandos a los segmentos duros del polímero. El contenido relativo puede también definirse como una relación de los segmentos blandos con los segmentos duros (por ejemplo, al menos de aproximadamente 2: 1 o al menos de aproximadamente 4: 1 de segmentos blandos a duros). Por ejemplo, el contenido blando puede ser de un 50% o más, de un 60% o más, de un 70% o más, o de un 80% o más con respecto al contenido duro. En una forma de realización, el contenido relativo es de aproximadamente un 70% de segmentos blandos y aproximadamente un 30% de segmentos duros o de al menos aproximadamente 2.3: 1 blando : duro (por ejemplo, poliéter - amida PEBAX® 2533). En otra forma de realización el contenido relativo es de aproximadamente un 80% de segmentos blandos y de aproximadamente un 20% duros o de al menos de aproximadamente 4: 1 blando: duro (por ejemplo poliéter - amida PEBAX® 3533).

La relación de segmentos blandos a duros puede variar dependiendo de la velocidad de elusión deseada. Sin adscripción a ninguna teoría concreta, se cree que los segmentos blandos pueden contribuir a la sorbción del API en el excipiente y / o el segmento duro puede contribuir a la difusión (por ejemplo, a la rapidez a la que se difunde el activo a través del excipiente). La velocidad de difusión a través del excipiente probablemente no importa demasiado, sin embargo, una vez que el implante alcanza el estado estabilizado (por ejemplo, una velocidad de elusión constante o casi constante). Así, puede ser conveniente contar con una relación mayor de segmentos blandos con respecto a los segmentos duros (por ejemplo, al menos aproximadamente de 2: 1, de al menos aproximadamente de 3: 1, o al menos de aproximadamente 4: 1). El contenido relativo de los segmentos blandos y duros puede también considerarse como directamente proporcional a los pesos moleculares tanto de los segmentos blandos como duros. En otras palabras, para una relación determinada, un polímero con un peso molecular más alto para los segmentos blandos se traduce en un contenido relativo superior de los segmentos blandos con respecto a los segmentos duros.

Los pesos moleculares de cada uno de los segmentos blandos y duros puede seleccionarse dependiendo de los segmentos específicos blandos y duros seleccionados. En particular, el tamaño (por ejemplo, el peso molecular) del segmento blando puede incidir en la velocidad de elusión. Por ejemplo, los pesos moleculares de los bloques blandos (por ejemplo, poliéter) puede oscilar entre aproximadamente 1,000 - 12,000 daltones (los daltones pueden ser utilizados de manera intercambiable con los g / mol para el peso molecular). Para el caso de que el PTMO sea

el segmento blando, los pesos moleculares pueden oscilar entre aproximadamente 500 - 3,000 daltones. En algunos casos, un peso molecular más alto puede ser preferente (por ejemplo de aproximadamente 2,000 - 3, 000 daltones) para elevar la fuga, en comparación con menos de aproximadamente 1,000 daltones. Para el caso de que el PPO sea el segmento blando, el peso molecular puede oscilar entre aproximadamente 2,000 - 12,000 daltones, y, de nuevo aquí, puede resultar preferente un peso molecular mayor para evaluar las velocidades de elusión. Para el caso del poliéter - bloques - amidas, el peso molecular del bloque de poliéter puede variar de aproximadamente de 400 hasta aproximadamente 3,000 daltones y el del bloque de poliamida puede variar entre aproximadamente de 500 a aproximadamente 5,000 daltones sin pretender adscribirse a ninguna teoría concreta, se cree que el incremento del peso molecular de los segmentos blandos del polímero, el contenido de los segmentos duros se reduce suministrando una disolución y una difusión mejores del API en el excipiente.

La dureza D Shore o la dureza Shore de los segmentos poliméricos puede también incidir en las velocidades de elusión. En algunos casos, la dureza Shore puede ser inversamente proporcional a la velocidad de elusión (por ejemplo una dureza Shore mayor se traduce en una velocidad de elusión menor). Por ejemplo, en el caso de las poliéter - bloque - amidas, una dureza Shore de 35 proporciona una velocidad de elusión menor en comparación con una dureza Shore de 25. En una forma de realización de la presente invención, el excipiente es sustancial o completamente no poroso, en el sentido de que el porcentaje de porosidad o de vacío es inferior a aproximadamente un 10% , aproximadamente un 5% o aproximadamente un 1%, por ejemplo. En particular, el excipiente es sustancialmente no poroso en el sentido de que no hay poros o macroporos físicos que permitieran la salida del API de la composición de administración del fármaco. En otra forma de realización, el excipiente es prácticamente insoluble al agua, lo que es igual a un gramo en  $> 10,000$  mL de agua. En otra forma de realización de la presente invención, la composición de administración del fármaco no requiere la erosión o degradación del excipiente *in vivo* para liberar el API en una cantidad terapéuticamente eficaz. Como alternativa, el excipiente no es sustancialmente erosionable y / o no es sustancialmente degradable *in vivo* durante la vida programada de la composición implantable (por ejemplo, el API no es liberado debido a la erosión o degradación del material *in vivo*).

El excipiente de control de la velocidad puede comprender un polímero sustancialmente no poroso, elastomérico, que comprenda segmentos blandos y duros seleccionados en base al contenido relativo de los segmentos blandos y duros del polímero para obtener una velocidad de elusión dentro de un margen propuesto de una velocidad de elusión diaria media para el ingrediente farmacéutico activo. Una cantidad terapéuticamente eficaz del API es administrada al paciente a una velocidad de seudocero orden dentro de un valor máximo y mínimo de una velocidad de elusión diaria media deseada para el ingrediente farmacéutico activo. El seudocero orden se refiere a un cero orden, cerca del cero orden sustancialmente un cero orden o una liberación controlada o sostenida del API. La composición puede inicialmente liberar una cantidad del API que produzca el efecto terapéutico deseado, y gradual y continuamente liberar otras cantidades del API para mantener el nivel del efecto terapéutico a lo largo del periodo de tiempo de tratamiento propuesto (por ejemplo aproximadamente un año).

Como se indicó anteriormente, el excipiente define la forma del depósito, que puede tener cualquier tamaño y formas apropiadas. En una forma de realización ejemplar, el excipiente es de forma sustancialmente cilíndrica. Una forma de realización de un excipiente de forma cilíndrica, se representa, por ejemplo, en la Figura 2. El depósito puede tener cualquier tamaño apropiado dependiendo del activo y de la localización de la administración, por ejemplo, una relación de aproximadamente 1: 1, 5 a 1: 15, por ejemplo de aproximadamente 1: 5 o de aproximadamente 1: 10 del diámetro con respecto a la longitud.

El grosor de pared del excipiente puede también seleccionarse para conseguir la velocidad de elusión deseada. El grosor de pared puede ser inversamente proporcional a la velocidad de elusión. Así, un grosor de pared mayor puede traducirse en una velocidad de elusión mayor. El excipiente puede formar una pared con un grosor medio de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mm, o de aproximadamente 0,1 mm hasta aproximadamente 0,3 mm (por ejemplo aproximadamente 0,1 mm, aproximadamente 0,2 mm o aproximadamente 0,3 mm).

Los polímeros pueden tratarse utilizando cualquier técnica apropiada, por ejemplo extrusión, moldeo por inyección, moldeo por compresión, fundición centrifugada. En una forma de realización, un procedimiento de elaboración de una composición de administración de un fármaco implantable incluye: (a) seleccionar un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que comprenda segmentos blandos y duros en base al contenido relativo y a los pesos moleculares de los segmentos blandos y duros del polímero para conseguir una velocidad de elusión dentro de un margen propuesto de una velocidad de elusión diaria media; (b) formar un tubo hueco a partir del polímero elastomérico (véase, por ejemplo, la Figura 2); (c) seleccionar y formular la tizanidina bajo la forma de la base libre y al menos un potenciador de la sorbción para obtener una velocidad de elusión en una cantidad terapéuticamente eficaz de la tizanidina de seudocero orden durante un periodo de tiempo de al menos un mes, en el que la cantidad de potenciador de la sorbción sea directamente proporcional a la velocidad de elusión diaria media; (d) cargar al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprenda la tizanidina bajo la forma de la base libre y el al menos un potenciador de la sorbción dentro del tubo; y (e) cerrar herméticamente ambos extremos del tubo para formar una composición de administración del fármaco basada en un depósito cilíndrico cerrado herméticamente. El tubo puede ser cerrado herméticamente utilizando cualquier medio o técnica utilizada conocido en la técnica. Por ejemplo, los extremos pueden ser obstruidos, llenados con polímeros adicionales, cerrados térmicamente de forma hermética o procedimientos similares. Los tubos deben ser cerrados herméticamente de forma permanente de manera que las formas farmacéuticas sólidas diferenciadas no puedan ser retiradas. Así mismo, los extremos deben

estar adecuadamente cerrados de forma hermética de manera que no haya ningún agujero o abertura que permitiera la salida del activo una vez implantado.

#### Potenciador(es) de la Sorbción y la Forma Farmacéutica Diferenciada

5 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada, dentro del depósito, puede también comprender al menos un potenciador de la sorbción en una cantidad eficaz para modular la velocidad de elusión media del ingrediente farmacéutico activo para conseguir la liberación del ingrediente farmacéutico activo en un seudocero orden dentro del margen propuesto a la cantidad terapéuticamente eficaz durante un periodo de tiempo de al menos un mes. Según se utiliza en la presente memoria, los términos "modular" o "modulación" pueden utilizarse para describir un cambio de la actividad de la composición de administración del fármaco. Este puede equivaler un cambio de la velocidad de elusión (por ejemplo un aumento o reducción en una velocidad o margen de elusión determinado).

15 Los potenciadores de la sorbción pueden incluir compuestos que mejoren la liberación del API de la composición de administración del fármaco. Sin pretenderse adscribirse a teoría concreta alguna, los potenciadores de la sorbción pueden mejorar la liberación del API fuera de la composición de administración del fármaco, introduciendo agua u otros fluidos dentro del depósito a partir del paciente, desintegramiento o fraccionando la(s) forma(s) farmacéutica(s) sólida(s) diferenciada(s), y / o permitiendo que el API se sitúe en contacto o permanezca en contacto con las paredes internas del excipiente. Dicho mecanismo puede representarse, por ejemplo, en la Figura 1.

20 La cantidad de potenciador de la sorbción no está concretamente limitada, sino que, cuando exista, de modo preferente, es del orden de aproximadamente 1 - 25% en peso de la forma farmacéutica sólida, de modo más preferente de un 5 - 20% en peso de la forma farmacéutica sólida y, de modo más preferente, de aproximadamente un 10 % en peso. La cantidad del potenciador de la sorbción puede ser directamente proporcional a la velocidad de elusión. En otras palabras, un peso porcentual más elevado que el del potenciador de la sorbción de la composición puede traducirse en una velocidad de elusión media más elevada que un porcentaje en peso menor. Así, puede ser preferente incluir un porcentaje en peso más elevado del potenciador de la sorbción para ofrecer una velocidad de elusión mayor (por ejemplo de aproximadamente 8 - 25% en peso o aproximadamente 10 - 20% en peso).

25 Cualquier potenciador apropiado de la sorbción puede ser seleccionado por un experto en la materia. Potenciador(es) de sorbción concretamente apropiados pueden incluir, por ejemplo, polímeros cargados negativamente, por ejemplo croscarmelosa sódica, carboximetil sódico de almidón, glicolato sódico de almidón, ácido sódico acrílico y derivados (por ejemplo, poliacrilato sódico), ácido poliacrílico reticulado (por ejemplo, CARBOPOL®), sulfato de condroitina, ácido poliglútamico, ácido poliaspártico, celulosa de carboximetil sódico, polímeros neutros, por ejemplo, polietilenglicol, polietilóxido, polivinil pirrolidona, y combinaciones de estos. En una forma de realización ejemplar, el potenciador de la sorbción es croscarmelosa sódica. La cantidad de potenciador de la sorbción no está particularmente limitada, sino que, cuando exista, de modo preferente es del orden de aproximadamente 1 - 25% en peso de la forma farmacéutica sólida, de aproximadamente 2 - 20% en peso de la forma farmacéutica sólida, de aproximadamente 2 - 12% en peso de la forma farmacéutica sólida, de aproximadamente 5 - 10% en peso de la forma farmacéutica sólida (por ejemplo, de aproximadamente 5% en peso o de aproximadamente 10% en peso de la forma farmacéutica sólida). La selección del potenciador de la sorbción específico puede incidir en la velocidad de elusión.

40 En una forma de realización de la presente invención, la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada comprende: 75 - 97% en peso de tizanidina bajo la forma de la base libres sobre el peso total de al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada; 1- 25% en peso de al menos un potenciador de la sorbción en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada y 0 - 5% en peso de lubricante en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada. Por ejemplo, 85 - 95% en peso (por ejemplo, aproximadamente 88% en peso) de tizanidina bajo la forma de la base libre sobre el peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada; 5 - 20% en peso (por ejemplo, aproximadamente 10% en peso) de al menos un potenciador de la sorbción (por ejemplo croscarmelosa sódica) en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada y un de 0 - 5% en peso (por ejemplo, aproximadamente un 2%) de lubricante (por ejemplo ácido esteárico en base al peso total de al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada). De modo preferente, cada componente de la composición de administración del fármaco se provee en una cantidad eficaz para el tratamiento de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado.

50 Como se analizó anteriormente, la cantidad terapéuticamente eficaz del API, puede ser administrada al paciente en una cantidad propuesta de una velocidad de elusión diaria media para el API. La velocidad de elusión propuesta (mg / día) se basa en la velocidad de la dosis oral multiplicada por la biodisponibilidad oral fraccionaria. La velocidad de elusión puede ser una velocidad media, por ejemplo, en base a la media con respecto a un periodo de tiempo predeterminado, por ejemplo, un día (por ejemplo, una velocidad de elusión diaria media). La velocidad de elusión diaria media del ingrediente farmacéutico activo puede variar en proporción directa con la cantidad del potenciador de la sorbción de la composición de la administración del fármaco (por ejemplo, más potenciador de la sorbción puede conseguir una velocidad de elusión diaria media mayor).

Como se analizó anteriormente, el (los) valor(es) mínimo(s) de la velocidad de elusión diaria media puede estar correlacionada con el valor mínimo de una pauta de dosis oral del API (por ejemplo, en base a las concentraciones en sangre / plasma para las formulaciones orales). De modo similar, el (los) valor(es) máximo(s) puede(n) estar correlacionado(s) con el valor máximo de una pauta de dosis oral del API (por ejemplo, la concentración máxima de sangre / plasma cuando una dosis oral es administrada primeramente o una cantidad farmacéuticamente tóxica). En otras palabras, la cantidad propuesta se sitúa entre unas velocidades de elusión máximas y mínimas, respectivamente, las cuales pueden determinarse en base a las concentraciones de sangre / plasma para las formas farmacéuticas orales equivalentes que contengan el mismo activo. El número y la forma de la(s) forma(s) farmacéutica(s) diferenciada(s) se puede(n) optimizar para conseguir unas velocidades de elusión deseadas. Por ejemplo, las formas farmacéuticas sólidas diferenciadas pueden tener la forma apropiada para no ocupar la entera cavidad del depósito. En una forma de realización, la al menos una forma farmacéutica diferenciada tiene forma cilíndrica. En otra forma de realización, la al menos una forma farmacéutica diferenciada tiene una forma sustancialmente esférica en el sentido de que las formas farmacéuticas sólidas son esféricas o casi esféricas. Por ejemplo, el perfil de la forma farmacéutica puede desviarse de una esfera perfecta en más de aproximadamente un 10%. En otra forma de realización, la al menos una forma farmacéutica diferenciada es sustancialmente cilíndrica

Sin adscripción a ninguna teoría concreta se cree que el área de superficie de las al menos unas formas farmacéuticas diferenciadas contribuye a la velocidad de elusión. En una forma de realización, el área de superficie total de las al menos unas formas farmacéuticas diferenciadas es directamente proporcional a la velocidad de elusión. Así, el número de formas farmacéuticas diferenciadas puede seleccionarse para conseguir una velocidad de elusión determinada, de manera que un número incrementado de formas farmacéuticas consiga un área de superficie total incrementada. Las formas farmacéuticas sólidas diferenciadas pueden comprender más de un gránulo (por ejemplo, 2 - 9 gránulos). En otras palabras, un número mayor de formas farmacéuticas puede traducirse en una velocidad de elusión media mayor que un número menor de formas farmacéuticas. Así, puede ser preferente incluir más formas farmacéuticas sólidas diferenciadas para conseguir una velocidad de elusión mayor (por ejemplo, 7 - 9 gránulos). En otra forma de realización el área de superficie total de los gránulos utilizada en la composición de administración del fármaco implantable puede aumentarse, por ejemplo, modificando la forma de los gránulos, incrementando la convolución de su superficie, etc.

#### Composiciones de Administración de un Fármaco, Sistemas de Administración Subcutánea y Kits

Como se señaló anteriormente, la composición de administración de un fármaco es de larga duración y la tizanidina puede ser administrada al paciente a una velocidad de seudocero orden durante un largo periodo de tiempo (por ejemplo, de al menos aproximadamente un mes (aproximadamente un mes o más), al menos aproximadamente tres meses (aproximadamente tres meses o más), al menos aproximadamente seis meses (aproximadamente seis meses o más), al menos aproximadamente un año (aproximadamente un año o más), al menos aproximadamente dos años (aproximadamente dos años o más), al menos aproximadamente 30 meses (aproximadamente 30 meses o más) o cualquier periodo de tiempo hasta los límites expresados).

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, un sistema de administración subcutánea para liberar tizanidina en un seudocero orden comprende un implante basado en un depósito elastomérico que comprende un excipiente de control de la velocidad que define un depósito. El depósito de control de la velocidad comprende un polímero elastomérico sustancialmente no poroso que presenta un contenido relativo de segmentos duros y segmentos blandos para conseguir una velocidad de elusión dentro de una extensión propuesta de la velocidad de elusión diaria media de la tizanidina. El depósito que contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre y una cantidad eficaz de al menos un potenciador de la sorbción para modular la velocidad de elusión de la tizanidina para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de la tizanidina dentro de la cantidad propuesta en el seudocero orden durante un periodo de tiempo de al menos un mes. La cantidad de potenciador de la sorbción puede ser directamente proporcional a la velocidad de elusión diaria media.

La composición de administración del fármaco puede ser implantada en el paciente en cualquier área apropiada del paciente utilizando cualquier medio y técnica apropiada conocida por un experto en la materia. Por ejemplo, la composición puede ser implantada de forma subcutánea, por ejemplo, en el torso del brazo superior o en el dorso superior (por ejemplo, la región escapular), depositando directamente dentro o por debajo de la piel, una capa adiposa subcutánea, o de forma intramuscular.

De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, un kit para colocar de forma subcutánea una composición de administración de un fármaco incluye una composición de administración del fármaco basada en un depósito que comprende un excipiente de control de la velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada y un dispositivo de implante para insertar la composición de administración del fármaco basada en un depósito por debajo de la piel y, de manera opcional, unas instrucciones para la implantación y explantación de la composición de administración del fármaco. El excipiente de control de la velocidad comprende un polímero elastomérico, sustancialmente no poroso que comprende unos segmentos blandos y duros y el contenido relativo de los segmentos blandos y duros del polímero se seleccionan para obtener una velocidad de elusión dentro de la cantidad propuesta de la velocidad de elusión diaria media de la tizanidina. La al menos una velocidad de elusión de la forma farmacéutica sólida diferenciada de la tizanidina para conseguir la

liberación de la tizanidina en un seudocero orden dentro de la cantidad propuesta en la cantidad terapéuticamente eficaz durante un periodo de tiempo de al menos de un mes, y la cantidad de potenciador de la sorbción puede ser directamente proporcional a la velocidad de elusión diaria media.

5 La composición de administración del fármaco puede ser administrada de forma subcutánea utilizando cualquier equipo o técnica apropiada, por ejemplo, un dispositivo de implantación conocido por un experto en la materia. Los kits pueden comprender la composición de administración del fármaco precargada en el dispositivo de implantación o la composición de administración del fármaco puede ser cargada por el doctor u otro usuario. El dispositivo de implantación puede ser, por ejemplo, una jeringa, cánula, trócar o catéter, que pueden ser insertados dentro de una incisión practicada en el punto de administración del paciente. Dispositivos de implantación y procedimientos de implantación apropiados incluyen el trócar y los procedimientos divulgados en las Patentes estadounidenses 7,214,206 y 7,510,549, cuyas divulgaciones se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad, a todos los efectos. Otros procedimientos apropiados para implantar o de cualquier otra forma posicionar las composiciones dentro del cuerpo, por ejemplo, por un doctor son conocidas en la técnica. La retirada y / o la sustitución pueden también llevarse a cabo utilizando utensilios y procedimientos apropiados conocidos en la técnica. Los kits pueden también comprender otro equipo conocido en la técnica, por ejemplo bisturís, pinzas, utensilios de suturación, fluido de hidratación, y similares.

#### Formas de Realización de Kits y Procedimientos de Uso Asociados

20 Según se utilizan en la presente memoria, los términos "proximal" y "distal" se refieren, respectivamente, a las direcciones más próximas a y más alejadas del cirujano que implanta el implante de elusión de un fármaco. En aras de la claridad, la porción distal del instrumento de inserción es insertado en un paciente y la porción proximal del instrumento permanece fuera del paciente. Como marco de referencia en las figuras, las flechas marcadas con "P" se refieren genéricamente a la dirección proximal y las flechas marcadas como "D" se refieren genéricamente a la dirección distal con respecto a la orientación de los elementos mostrados en las figuras.

25 Con referencia a la Figura 8, un kit 10 para la colocación de forma subcutánea de un implante de elusión de un fármaco en un paciente se muestra de acuerdo con una forma de realización ejemplar de la invención. El kit 10 incluye un implante 100 de elusión del fármaco y un instrumento 200 de inserción para colocar de forma subcutánea en un paciente el implante de elusión del fármaco. El instrumento 200 de inserción está embalado con el implante 100 precargado dentro del instrumento 200 de inserción. Aunque el nstrumento 200 de inserción se muestra con un único implante 100 de elusión de un fármaco, el instrumento puede ser precargado con dos o más implantes de elusión del fármaco que tienen que ser implantados en un paciente. Así mismo, uno o más implantes 100 de elusión del fármaco pueden estar dispuestos en el kit 10 que están embalados de forma separada con respecto al instrumento 200 de inserción.

35 Con referencia a las Figuras 9 - 17, el instrumento 200 de inserción incluye una cánula 210 que presenta el eje 230 hueco de forma que la cánula 210 conecte con una porción 223 delantera de una boca de conexión de una porción 224 de la empuñadura del instrumento 200 de inserción. La cánula y, por tanto, el eje 230 hueco presenta un eje geométrico 240 longitudinal y forma un taladro o luz 232 interior que se extiende a través del eje hueco. La cánula 210 presenta un extremo 234 distal agudo que puede quedar cubierto por una vaina 231 protectora, mostrada en la Figura 9, cuando el instrumento 200 de inserción no esté en uso. El instrumento 200 de inserción incluye también un vástago 250 de retención capaz de extenderse a través de (i) una porción 220 trasera de la boca de conexión de la porción 224 de empuñadura, (ii) la porción 224 de empuñadura, (iii) la porción 223 delantera de la boca de conexión de la porción 224 de la empuñadura y (iv) dentro del eje 230 hueco. La cánula 210 puede ser desplazada de forma deslizante por encima del vástago 250 de retención como se describirá con mayor detalle.

45 De acuerdo con formas de realización de la invención, la porción 224 de la empuñadura puede formarse a partir de una pluralidad de construcciones diferentes. Por ejemplo, la porción 224 de la empuñadura puede estar construida a partir de dos porciones 220a y 220b moldeadas por inyección. Las porciones 220a y 220b pueden conectarse entre sí con, por ejemplo, una pluralidad de espigas (no mostradas) que se acoplen con una correspondiente pluralidad de receptáculos 228 (mostrados en la Figura 17). Cuando las porciones 220a y 200b están conectadas entre sí, colectivamente forman la porción 220 trasera de la boca de conexión y la porción 223 delantera de la boca de conexión de la porción 224 de la empuñadura y la porción 224 de la empuñadura. Como resultará sin dificultad evidente para los expertos en la materia, son posibles otras construcciones de la porción 224 de la empuñadura. La porción 223 delantera de la boca de conexión está adaptada para recibir en su interior la cánula 210 y el vástago 250 de retención. La porción 224 de la empuñadura está descentrada hacia un lado del eje geométrico 240 longitudinal del eje 230 hueco, formando una extensión lateral que puede ser agarrada por el usuario. Un par de bridas 221 se proyectan hacia fuera desde la porción 224 de la empuñadura para su encaje con los dedos de un usuario.

60 El extremo 234 distal del paso 230 hueco proporciona una vía de paso hasta el interior de la luz 232. La luz 232 está adaptada para recibir y almacenar el implante 100 de elusión del fármaco dentro del eje 230 hueco. El implante 100 de elusión del fármaco puede ser cargado dentro de la luz 232 insertando el implante a través del extremo 234 distal abierto y dentro del eje 230 hueco. En esta disposición, el implante 100 de elusión del fármaco puede ser cargado en el instrumento 200 de inserción por el fabricante después de que el instrumento 200 sea ensamblado. Como

alternativa, el implante 100 de elusión del fármaco puede ser cargado en el instrumento 200 de inserción por el usuario.

Con referencia a la Figura 17, el instrumento 200 de inserción se muestra en un estado listo para su uso, con el implante 100 de elusión del fármaco precargado en el eje 230 hueco de la cánula 210. El vástago 250 de retención incluye un extremo 252 proximal y un extremo 254 distal. El extremo 252 proximal del vástago 250 de retención incluye una porción 256 de mando o empuñadura. El extremo 254 distal del vástago 250 de retención incluye una cara 259 de apoyo. La cara 259 de apoyo está dispuesta dentro del eje 230 hueco en íntima proximidad con el implante 100 de elusión del fármaco.

La cánula 210 puede ser desplazada de manera deslizable por encima del vástago 250 de retención, como se indicó anteriormente. El instrumento 200 de inserción presenta dos reglajes, uno que permite el desplazamiento axial de la cánula 210 por encima del vástago 250 de retención y otro que impide el desplazamiento axial. Los reglajes son controlados por la orientación relativa del vástago 250 de retención con respecto a la cánula 210. El vástago 250 de retención puede ser rotado axialmente con respecto al eje geométrico 240 longitudinal del eje 230 hueco entre una orientación desbloqueada y una orientación bloqueada. En la orientación desbloqueada, la cánula 210, la boca de conexión 223 delantera y la boca de conexión 220 trasera pueden deslizarse por encima del vástago 250 de retención. En la orientación bloqueada, la cánula 210, la boca de conexión 223 delantera y la boca de conexión 220 trasera quedan inhabilitadas para deslizarse por encima del vástago 250 de retención.

El vástago 250 de retención incluye una primera característica de bloqueo definida por dos surcos 236 longitudinales, como se muestra de forma óptima en la Figura 9A. Los surcos 236 se extienden a lo largo de una porción de la longitud del vástago 250 de retención. La porción 224 de la empuñadura incluye una segunda característica de bloqueo definida por un par de proyecciones 216 situadas sobre la boca de conexión 220 trasera como se muestra de forma óptima en la Figura 17. Cada proyección 216 se extiende radialmente hacia dentro en dirección al eje geométrico 240 horizontal del eje 230 hueco. Cuando el vástago 250 de retención es rotado hasta la orientación bloqueada, los surcos 236 no están en alineación radial con las proyecciones 216. Estrictamente hablando, las proyecciones 216 encajan con el vástago 250 de retención, impidiendo que la cánula 210 se deslice por encima del vástago de retención hacia el extremo 252 proximal del vástago de retención. Cuando el vástago 250 de retención es rotado hasta la orientación desbloqueada, los surcos 236 quedan situados en alineación radial con las proyecciones 216. Cada surco 236 está dimensionado para recibir una de las proyecciones 216. Por tanto, en la posición desbloqueada, cada proyección 216 es recibida dentro de un surco 236 permitiendo así que la cánula 210 se deslice por encima del vástago 250 de retención en dirección al extremo 252 proximal del vástago 250 de retención. El vástago 250 de retención puede incluir unas marcas separadas sobre aquél para indicar la distancia hasta la que se ha desplazado la cánula 210 en dirección proximal con respecto al extremo 252 proximal del vástago 250 de retención.

El instrumento 200 de inserción está embalado en el kit 10 con un implante 100 de elusión de un fármaco precargado dentro de la cánula 210. En formas de realización alternativas, el kit puede estar provisto de un instrumento 200 de inserción y de un implante 100 de elusión del fármaco, estando el implante embalado en forma separada del instrumento (esto es, el instrumento está contenido en un embalaje del kit, y el implante está contenido en un embalaje separado del kit fuera del embalaje que contiene el instrumento). Esta opción de embalaje permite que un usuario retire el implante de elusión del fármaco de su embalaje, inspeccione el implante, y cargue el implante en el instrumento inmediatamente antes de insertar el implante en el paciente. Esta opción permite que el usuario pueda contar con la flexibilidad de sustituir el implante situado dentro del kit por otro implante que pueda ser más apropiado. La separación de embalajes puede ser utilizada con kits que contengan múltiples implantes que ofrezcan diferentes propiedades. En dichos kits, los diferentes implantes pueden quedar situados embalados individualmente, y el usuario puede seleccionar y abrir el implante apropiado y cargar el implante en el instrumento.

Los kits de acuerdo con la invención pueden contener uno o más implantes que difieran entre sí en términos de la composición del fármaco que contienen, u otra característica. Por ejemplo, el kit 10 está provisto de un implante 100 único de elusión del fármaco. El implante 100 está compuesto por un excipiente polimérico de control de la velocidad, definiendo el excipiente un depósito que contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada. Otras formas de realización de kits pueden estar provistas de dos o más implantes compuestos por excipientes poliméricos de control de la velocidad. Aunque las figuras muestran esquemáticamente un único implante 100 precargado en el instrumento 200 de inserción, otras formas de realización de acuerdo con la invención pueden presentar unos instrumentos de inserción precargados con dos o más implantes 100. Los kits de acuerdo con formas de realización de la invención pueden estar provistos de un instrumento de inserción precargado con uno o más implantes, y uno o más implantes embalados separadamente que no sean precargados en el instrumento de inserción. Cualquier número, tipo o combinación de implantes e instrumentos, ya se encuentren embalados conjuntamente o por separado, pueden quedar dispuestos en los kits de acuerdo con formas de realización de la invención. Así, múltiples implantes con efectos terapéuticos diferentes pueden ser implantados en un único procedimiento de administración. Es conveniente en algunos casos preparar una cavidad subcutánea por debajo de la piel, antes de insertar el instrumento 200 de inserción en el paciente. La cavidad subcutánea proporciona un receptáculo suficientemente amplio para recibir la total longitud del eje hueco de la cánula, facilitando el depósito del implante en el emplazamiento adecuado. Por esta razón, los kits de acuerdo con formas de realización de la invención pueden, de manera opcional, incluir un instrumento separado para preparar una cavidad subcutánea en un

paciente. Con referencia a la Figura 18, se muestra un kit 10' alternativo de acuerdo con formas de realización de la invención. El kit 10' incluye el mismo instrumento 200 de inserción precargado con un implante 100 de elusión de un fármaco como se muestra en las figuras anteriores. El kit 10' también incluye un segundo instrumento, designado como instrumento 300 de tunelización, para preparar una cavidad subcutánea en un paciente. Así mismo, el kit 10' incluye otro implante 100' de elusión de un fármaco que está embalado de forma separada de los instrumentos.

Con referencia a las Figuras 19 - 27, el instrumento 300 de tunelización presenta un perfil alargado caracterizado por un eje geométrico H horizontal paralelo a una dirección I de inserción, y un eje geométrico V vertical perpendicular al eje geométrico horizontal. El instrumento 300 de tunelización incluye una hoja 310 y una empuñadura 350 fijada a la hoja. La hoja 310 presenta un extremo 312 proximal y un extremo 314 distal. La empuñadura 350 presenta también un extremo 352 proximal y un extremo 354 distal. En la presente forma de realización, el extremo 354 distal de la empuñadura 350 está fijado al extremo 312 proximal de la hoja 310 por un par de tornillos 311. Como debe resultar evidente a los expertos en la materia, la hoja 310 puede fijarse a la empuñadura 350 por cualquier otro medio conocido en la técnica. Cuando la hoja 310 se observa desde un lado, como se muestra en la Figura 19, la altura o dimensión vertical de la hoja 310 con respecto al eje geométrico V vertical gradualmente aumenta desde el extremo 314 distal hacia el extremo 312 proximal. La hoja 310 incluye una superficie 316 superior y una superficie 318 inferior opuesta a la superficie superior. La superficie 318 inferior se extiende entre los extremos 312, 314 proximal y distal de la hoja 310 e incluye una porción 322 sustancialmente plana que se extiende en paralelo con el eje geométrico H horizontal. La superficie 316 superior de la hoja 310 forma una superficie 324 inclinada. La superficie 324 inclinada se extiende en un ángulo agudo  $\theta$  (como se muestra de forma óptima en la Figura 20) con respecto a la porción 322 plana. Con referencia a la Figura 23, la hoja 310 presenta un perfil ahusado con una anchura máxima en el extremo 312 proximal. La anchura de la hoja 310 se ahúsa hasta una anchura mínima situada en el extremo 314 distal. Cada lado de la hoja 310 sigue una curva gradual. La hoja 310 puede estar cubierta por una vaina 315 protectora, como se muestra en la Figura 22, cuando el instrumento 300 de tunelización no esté en uso.

La empuñadura 350 incluye una porción 356 de base y una porción 358 de agarre alargada que se extiende desde la porción de base. La porción 356 de base presenta una superficie 362 superior y una superficie 364 inferior opuesta a la superficie superior. La superficie 364 inferior se extiende sustancialmente de manera coplanar con la porción 322 plana de la hoja 310 para formar una superficie sustancialmente continua entre la hoja 310 y la porción 356 de base. La porción 358 de agarre se extiende hacia arriba desde la porción 356 de base con respecto al eje geométrico V vertical, y presenta una superficie 366 superior y una superficie 368 inferior. Un elemento de agarre 372 sobremoldeado se extiende por encima de la superficie 366 superior de la porción 358 de agarre y de la superficie 362 superior de la porción 362 de base. El elemento de agarre 372 sobremoldeado puede estar formado en caucho u otro material que proporcione un área almohadillada blanda para agarrar el instrumento.

Un procedimiento para situar de forma subcutánea un implante de elusión de un fármaco en un paciente de acuerdo con formas de realización de la invención se describirá seguidamente con referencia a los instrumentos del kit 10'. En este ejemplo, el procedimiento es utilizado para colocar de forma subcutánea el implante en el brazo de un paciente. El procedimiento comienza con la colocación de un paciente para que el cirujano tenga acceso al emplazamiento dentro del cual el implante tiene que ser situado. Por ejemplo, el o la paciente puede ser situado/a acostado sobre su espalda, con un brazo flexionado y girado para que el cirujano pueda acceder a la cara interna del brazo superior. El punto de inserción es entonces situado sobre el húmero. Un posible punto de inserción está situado aproximadamente a mitad de camino entre el hombro y el codo del paciente, y en el pliegue entre el bíceps y el tríceps. Una vez que se ha seleccionado el punto de inserción, el área que rodea el punto es esterilizada y se administra una anestesia local. Utilizando un bisturí esterilizado, el cirujano practica una incisión en el punto de inserción en una dirección transversal al eje geométrico longitudinal del antebrazo. La longitud de la incisión debe ser lo más corta posible, pero lo suficientemente larga para permitir la inserción de la hoja 310 del instrumento 300 de tunelización en el interior de la incisión y por debajo de la piel. En formas de realización alternativas, el implante de elusión del fármaco puede quedar situado sin la ayuda de un instrumento de tunelización. En estos casos la longitud de la incisión debe ser lo más corta posible, pero lo suficientemente larga para facilitar la inserción de la cánula 210 del instrumento 200 de inserción dentro de la incisión y por debajo de la piel.

En aquellos casos en los que el instrumento 300 de tunelización se utilice, el instrumento 300 de tunelización es retirado de su embalaje (si no se ha ya efectuado) y situado próximo a la incisión, con la porción 322 plana de la hoja 310 descansando sobre o situada justo por encima de la piel, y el extremo 314 distal de la hoja alineado con la incisión. La superficie 364 inferior de la porción 356 de base de la empuñadura 350 debe también descansar sobre o estar situada justo por encima de la piel, para que la porción 322 plana de la hoja 310 quede sustancialmente paralela con el eje geométrico largo del brazo del paciente. El extremo 314 distal de la hoja 310 es entonces insertado a través de la incisión y avanzado hasta el interior del brazo del paciente en una dirección sustancialmente paralela con el eje geométrico largo del brazo, con la hoja avanzando inmediatamente por debajo de la piel y penetrando en el tejido subcutáneo. Cuando la hoja 310 es avanzada dentro del brazo, la porción de la hoja que entra en el brazo se hace gradualmente más ancha y más ancha en las direcciones horizontal y vertical debido a la geometría de la hoja 310 analizada anteriormente para expandir la cavidad creada por la hoja, formando un receptáculo o túnel por la disección cerrada. Durante la inserción, el cirujano, de modo preferente, mantiene la vía de inserción justo por debajo de la piel y visiblemente eleva la piel con la hoja 310 hasta que se crea un túnel subcutáneo de suficiente longitud y anchura. La hoja 310 es entonces retirada del paciente. Para kits de un solo uso, puede desecharse el instrumento 300 de tunelización.

El instrumento 200 de inserción es entonces retirado de su embalaje (si no se ha hecho ya). Como se señaló anteriormente, el instrumento 200 de inserción es embalado en el kit 10' con el implante 100 de elusión del fármaco precargado dentro de la cánula 210. El instrumento 200 de inserción, de modo preferente, está embalado con el vástago 250 de retención retirado de la porción 224 de la empuñadura y en la posición bloqueada como se muestra en la Figura 8. Antes de su uso, el cirujano puede pretender verificar que la inserción del instrumento 200 de inserción está ajustado con el vástago 250 de retención rotado hasta la posición bloqueada, para impedir que la cánula 210 resulte inadvertidamente avanzada por encima del vástago 250 de retención. El cirujano puede determinar de diversas maneras que el vástago 250 de retención está bloqueado. Por ejemplo, el cirujano puede intentar deslizar la cánula 210 por encima del vástago 250 de retención para ver si el vástago de retención está bloqueado o desbloqueado. Así mismo, o como alternativa, el cirujano puede verificar unas marcas visibles situadas sobre el instrumento 200 de inserción para determinar si el vástago 250 de retención está bloqueado o desbloqueado. En el ejemplo ilustrado, la porción 220 trasera de la boca de conexión presenta unas primeras marcas 222 bajo la forma de una pequeña línea horizontal (mostradas de forma óptima en las Figuras 13 y 14). El vástago 250 de retención presenta unas segundas señales 251 y unas terceras señales 253 bajo la forma de dos líneas horizontales que están radialmente descentradas entre sí sobre el perímetro del vástago de retención (como se muestra de forma óptima en la Figura 13). El vástago 250 de retención puede rotar con respecto a la boca de conexión 220 hasta una primera orientación que alinee las segundas señales 251 con las primeras señales 222. Esta primera orientación se corresponde con la posición bloqueada. El vástago 250 de retención también puede ser rotado con respecto a la boca de conexión 220 hasta una segunda orientación que alinee las terceras señales 253 con las primeras señales 222. Esta segunda orientación se corresponde con la posición desbloqueada. En formas de realización preferentes, el instrumento incluye un mecanismo que permite una retroalimentación táctil al cirujano cuando el vástago 250 de retención es rotado hasta las posiciones bloqueada y desbloqueada. Por ejemplo, el instrumento puede incluir un pestillo de resorte interno que encaje con un retén dispuesto dentro de la boca de conexión para crear un clic audible después de que el vástago de retención sea rotado hasta la posición bloqueada y / o la posición desbloqueada. Las segunda y tercera señales pueden también estar codificadas en color (por ejemplo, líneas verdes y rojas) para indicar qué orientación es la posición desbloqueada y qué orientación es la posición bloqueada.

Una vez que se ha confirmado la posición bloqueada, el extremo 234 distal de la cánula 210 es insertado dentro de la incisión y avanzado hasta el interior del tejido subcutáneo. La cánula 210 es avanzada por dentro del túnel hasta que un extremo 229 distal de la boca de conexión 220 alcance la incisión. En esta etapa, el eje 230 hueco y, por tanto, el implante 100, está situado dentro del túnel. El vástago 250 de retención es entonces rotado hasta la posición desbloqueada en preparación para la retirada de la cánula 210 de la incisión. La posición desbloqueada puede ser confirmada por un clic audible, o por una referencia visual utilizando las primeras señales 222 y las terceras señales 253. El cirujano aplica una suave presión hacia abajo sobre la parte superior del vástago 250 de retención, de modo preferente en o cerca del extremo 252 proximal, para fijar la posición del vástago de retención con respecto al brazo del paciente. Una vez que se ha fijado el vástago 250 de retención, el cirujano mantiene el vástago 250 de retención en la posición fija con una mano, y sujeta la porción 224 de la empuñadura del instrumento 200 de inserción con la otra mano. El cirujano entonces aplica una fuerza de tracción sobre la porción 224 de la empuñadura en una dirección distante de la incisión para retirar la cánula 210 sacándola de la incisión. Esto puede llevarse a cabo en un único movimiento rápido para retirar la cánula 210 del túnel manteniendo el implante 100 en posición dentro del túnel. Dependiendo de la longitud del implante 100 con respecto a la longitud de la cánula 210 y otros factores, el implante puede ser completamente liberado del eje 230 hueco cuando la cánula 210 sea parcialmente retirada de la incisión (esto es, cuando una porción de la cánula 210 sea retirada del túnel, mientras que la porción restante de la cánula 210 siga permaneciendo en el túnel). En otros escenarios, el implante 100 puede ser liberado completamente del eje 230 hueco Solo después de que la entera cánula 210 haya sido completamente retirada de la incisión (esto es, ninguna porción de la cánula 210 permanece en el túnel).

Dependiendo de factores tales como la fricción, el implante 100 puede desplazarse hasta una pequeña distancia con la cánula 210 cuando la cánula sea retirada del túnel. En el supuesto de que el implante 100 se desplace con la cánula 210, el implante puede desplazarse lo suficientemente lejos para contactar con la cara 259 de apoyo del vástago 250 de retención. La cara 259 de apoyo permanece fijada dentro del túnel cuando la cánula 210 es retirada, impidiendo que el implante sea extraído del túnel cuando la cánula 210 sea desalojada y retirada de la incisión.

En otra forma de realización, el implante 100 puede ser instalado de la forma siguiente. Una vez que se ha confirmado la posición bloqueada, el extremo 234 distal de la cánula 210 es insertado en la incisión y avanzado por dentro del tejido subcutáneo. La cánula 210 es avanzada hasta el interior del túnel hasta que el extremo 234 distal de la cánula 210 está en el emplazamiento deseado de instalación del implante dentro del túnel. En esta etapa, el vástago 250 de retención es a continuación rotado hasta la posición desbloqueada en preparación para el avance del implante 100 hacia el extremo 234 distal de la cánula 210. De modo similar a la anterior forma de realización, la posición desbloqueada puede ser confirmada mediante clic audible, o mediante una referencia visual utilizando las primeras señales 222 y las terceras señales 253. El cirujano, a continuación, empuja el vástago 250 de retención en dirección distal avanzando así el implante 100 dentro del eje 230 hueco hacia el extremo 234 distal de la cánula 210. Una vez que el implante está en el extremo 234 distal, el cirujano a continuación aplica una suave presión hacia abajo sobre la parte superior del vástago 250 de retención, de modo preferente en o cerca del extremo 252 proximal, para fijar la posición del vástago de retención con respecto al brazo del paciente. Una vez que se ha fijado el

vástago 250 de retención, el cirujano, con una mano, sujeta el vástago 250 de retención en la posición fija y, con la otra, agarra la porción 224 de la empuñadura en una dirección alejada de la incisión para retirar la cánula 210 fuera de la incisión. El desplazamiento de la porción 224 de la empuñadura y, por tanto, de la cánula 210 de la manera indicada, manteniendo al tiempo fijo el vástago 250 de retención y, por tanto, el implante 100, provoca que el implante 100 sea extraído del eje 230 hueco penetrando en el paciente.

Una vez que la cánula 210 es retirada del túnel, el cirujano puede verificar la posición del implante 100 dentro del túnel. El cirujano puede confirmar el emplazamiento adecuado del implante 100 mediante la palpación e inspección de la incisión. Después de que se ha confirmado el emplazamiento correcto, el cirujano u otro profesional médico debe cubrir el punto de inserción con una gasa estéril, aplicar presión al punto de inserción y continuar con cualquier otro procedimiento postoperatorio que sea necesario.

Para retirar el implante 100, se practica una incisión transversal al eje geométrico largo del antebrazo adyacente a un extremo del implante. La incisión debe tener un tamaño suficiente para permitir que las puntas de una pinza hemostática entren en el túnel. Las puntas de la pinza hemostática son insertadas en la incisión y situadas a los lados opuestos del implante 100 en una posición para agarrar el implante. El implante 100 es entonces agarrado y cuidadosamente extraído del receptáculo. Después de que el implante 100 ha sido retirado, el cirujano u otro profesional médico debe cubrir el punto de incisión con una gasa estéril, aplicar presión sobre el punto de inserción y seguir cualquier otro procedimiento postoperatorio que sea necesario.

Muchos elementos mostrados en las formas de realización ilustradas son elementos ornamentales. El aspecto de cada elemento ornamental no viene dictado por ninguna función que pueda llevar a cabo la característica. Antes bien, el aspecto de cada característica ornamental se selecciona en base a consideraciones estéticas. Estos elementos ornamentales pueden ofrecer una amplia variedad de formas, colores, dimensiones y texturas de superficie que sean seleccionadas una por una, o una combinación, para conseguir un aspecto del producto deseado. Por ejemplo, la forma, los contornos y las dimensiones relativas de las bridas 221 a la hora de la inserción del instrumento 200 no necesitan ser las mostradas en las Figuras 8 - 16, las cuales muestran las bridas como elementos con forma de media luna. Las bridas 221 pueden ser de más o menos tamaño, y / o tener otras formas, por ejemplo formas triangulares o rectangulares, sin modificar ningún aspecto funcional del instrumento 200 de inserción. Otros aspectos ornamentales del instrumento 200 de inserción incluyen, pero no se limitan a, el perímetro circular de la porción 224 de la empuñadura (que puede tener cualquier forma), el límite común entre el perímetro circular de la porción de la empuñadura y el perímetro de cada brida, las transiciones redondeadas entre la porción de la empuñadura y la boca de conexión 223 delantera, la posición axial descendida de la porción de la empuñadura con respecto a la boca de conexión 223 delantera, y las diferencias de longitud y diámetro entre las diversas partes de la boca de conexión y del vástago de retención. El utensilio 300 de tunelización también presenta muchas características ornamentales, incluyendo, pero no limitadas a, las curvaturas policéntricas situadas sobre la superficie 366 superior de la porción 358 de agarre, las curvaturas policéntricas dispuestas sobre la superficie 368 inferior de la porción de agarre, el perfil con forma de reloj de arena de la porción de agarre (Figura 23), los lados curvados y las esquinas redondeadas de la empuñadura 372 sobremoldeada (Figuras 19 y 20), la forma en U de la sección 356 de base (Figuras 21 - 23), y la textura de contraste de superficie entre la empuñadura 372 sobremoldeada y la porción 358 de agarre. Estos aspectos ornamentales de las formas de realización, que son únicamente algunos de los aspectos ornamentales mostrados en las formas de realización, no afectan a los aspectos utilitarios de los instrumentos o a los fines funcionales de cualquiera de las partes y, por tanto, pueden ser vueltos a colocar mediante un número infinito de otros diseños ornamentales.

### Ejemplos

Formas de realización de la presente invención pueden comprenderse de forma más acabada con referencia a los Ejemplos ofrecidos a continuación.

#### 45 **Ejemplo 1: Tizanidina Bajo la Forma de la Base Libre + Variación del Potenciador de la Sorbción**

Para la fabricación de un implante se siguió el procedimiento general siguiente. La tubuladura fue recibida en rollos de longitud continua y fue cortada hasta una longitud inicial apropiada utilizando una cuchilla de afeitar con un único filo (o con un bisturí de tamaño apropiado). Un extremo de cada sección de la tubuladura fue térmicamente sellado obteniendo un cierre semiesférico sobre la punta de la sección de la tubuladura.

Una sustancia medicamentosa y un potenciador de la sorbción fueron premezclados en un mezclador Turbula. Fue añadido, como lubricante, ácido esteárico y la mezcla se mezcló de nuevo en un mezclador Turbula.

La mezcla medicamentosa fue compactada utilizando una prensa para comprimidos de punzón único. Los gránulos medicamentosos fueron manualmente situados dentro de cada sección sellada de la tubuladura. La sección abierta de cada sección de la tubuladura conteniendo los gránulos fue entonces sellada formando un cierre hermético esférico. La esterilización fue llevada a cabo por irradiación gamma de los implantes.

Las dimensiones del implante tuvieron una longitud total del implante de aproximadamente 40 mm y una OD de 4,0 mm, un ID de 3,6 mm y un grosor de pared de 0,2 mm. Nueve gránulos de una mezcla medicamentosa con varias concentraciones de tizanidina bajo la forma de la base libre como ingrediente farmacéutico activo ("API") y

5 croscarmelosa, siendo el resto un 2% de ácido esteárico, como lubricante, fueron situados en una tubuladura de poliuretano (TECOFLEX® EG-80A). El API fue modificado para adaptarse a las cantidades crecientes del potenciador de la sorbción, con 405 mg del API utilizado en el implante conteniendo un 5% de croscarmelosa en los gránulos medicamentosos, 385 mg del API utilizado en los implantes conteniendo un 10% de croscarmelosa en los gránulos medicamentosos, y 360 mg del API utilizados en los implantes conteniendo un 15% de croscarmelosa en los gránulos medicamentosos. Los implantes fueron esterilizados mediante irradiación gamma y situados en un baño de elusión compuesto por 100 mL de PBS a 37° C. Los intercambios semanales de los medios de elusión fueron analizados por un HPLC durante 27 semanas, y los resultados se muestran en la Figura 4. A la concentración más baja de la croscarmelosa (un 5%), la fuga de aproximadamente 1,200 µg / día en la semana 2 antes de declinar lentamente hasta aproximadamente 900 µg en la semana 27, mientras que la concentración más alta de croscarmelosa (un 15%) consiguió una velocidad de elusión de aproximadamente 1,400 µg / día en la semana 2 antes de declinar lentamente hasta aproximadamente 1,250 µg / día en la semana 27, permitiendo la liberación del fármaco mediante la adición de varios niveles de potenciadores de la absorción.

### Ejemplo 2: Implantes PEBAX®

15 Para la fabricación de un implante se siguió el procedimiento general siguiente. La tubuladura fue recibida en rollos de longitud constante y fue cortada hasta una longitud de inicio apropiada utilizando una cuchilla de afeitar con un solo filo (o un bisturí con un tamaño adecuado). Un extremo de cada sección de la tubuladura fue térmicamente sellado obteniendo un cierre semiesférico sobre la punta de la sección de la tubuladura.

20 El API y un potenciador de la sorbción, por ejemplo croscarmelosa sódica fueron premezclados en un mezclador Turbula. Se añadió un lubricante ácido esteárico y la mezcla fue de nuevo mezclada en un mezclador Turbula. La mezcla medicamentosa final estándar fue de un 88% de API, un 10% de potenciador de la sorbción y un 2% de polvo de ácido esteárico.

25 La mezcla del API fue compactada utilizando una prensa para comprimidos de punzón único. Los gránulos medicamentosos fueron manualmente situados dentro de cada sección sellada de la tubuladura. La sección abierta de cada sección de tubuladura conteniendo los gránulos fue entonces sellada con un cierre hermético esférico. Se llevó a cabo la esterilización mediante la irradiación gamma de los implantes.

30 Una forma farmacéutica sólida diferenciada fue preparada como sigue. Los implantes medicamentosos fueron fabricados utilizando PEBAX® 2533 y PEBAX® 3533, como material de tubuladura y tizanidina bajo la forma de la base libre como API. Las dimensiones del implante ofrecieron una longitud total del implante de aproximadamente 50 mm, un OD de 4,0 mm, un ID de 3,6 mm y un grosor de pared de 0,2 mm. Un total de aproximadamente 250 mg de tizanidina bajo la forma de la base libre fueron cargados en el implante con 10% de croscarmelosa y un 2% de ácido esteárico. El implante fue esterilizado por irradiación gamma y situado en un baño de elusión compuesto por 200 mL con un 0,9% de una solución salina a 37° C. Intercambios semanales de los medios de elusión fueron analizados por HPLC durante 110 días, respectivamente. El gráfico se muestra en la Figura 5. Las velocidades de liberación de la tizanidina oscilaron entre aproximadamente 1,300 µg / día y aproximadamente 1,700 µg / día.

### Ejemplo 3: Hidrocloruro de Tizanidina

40 Para la fabricación de un implante se siguió el procedimiento general siguiente. La tubuladura fue recibida en rollos de longitud constante y fue cortada hasta una longitud inicial apropiada utilizando una cuchilla de afeitar de filo único (o un bisturí con un tamaño adecuado). Un extremo de cada sección de la tubuladura fue térmicamente sellado obteniendo un cierre semihesférico sobre la punta de la sección de la tubuladura.

El API y un potenciador de la sorbción, por ejemplo croscarmelosa sódica, fueron premezclados en un mezclador Turbula. Se añadió un lubricante y la mezcla fue de nuevo mezclada en un mezclador Turbula. La mezcla medicamentosa final estándar fue de un 88% de API, un 10% de potenciador de la sorbción y un 2% de lubricante.

45 La mezcla medicamentosa fue compactada utilizando una prensa para comprimidos de punzón único. Los gránulos medicamentosos fueron manualmente situados dentro cada sección sellada de la tubuladura. La sección abierta de cada sección de tubuladura conteniendo los gránulos fue entonces sellada con un cierre hermético semiesférico. La esterilización se llevó a cabo por la irradiación gamma de los implantes.

50 Se preparó una forma farmacéutica sólida diferenciada de la forma siguiente. Fueron utilizados diversos poliuretanos, como material de la tubuladura (esto es, poliuretanos TECOFLEX® EG-80A, TECOFLEX® EG-85A, TECOLFEX® EG-93A, TECOPHILIC® HP-60D-05, y TECOPHILIC® HP-60D-10) e hidrocloruro de tizanidina como API. Las dimensiones del implante tuvieron una longitud total del implante de aproximadamente 50 mm, un OD de 4,0 mm, un ID de 3,6 mm y un grosor de pared de 0,2 mm. Un total de aproximadamente 380 mg de hidrocloruro de tizanidina fueron cargados en el implante con un 10% de croscarmelosa y un 2% de ácido esteárico. Los implantes fueron esterilizados por irradiación gamma y situados en una tanda de elusión compuesta por 200 mL de PBS a 37° C. Intercambios semanales de los medios de elusión fueron analizados con el HPLC a lo largo de 5 semanas. El gráfico se muestra en la Figura 6. La liberación del fármaco respecto de los implantes se situó por debajo de los 100 µg al día para todos los poliuretanos investigados.

**Ejemplo 4: Tizanidina Bajo la Forma de la Base Libre**

5 Los implantes medicamentosos fueron fabricados según lo analizado en el Ejemplo 3, excepto porque la tizanidina bajo la forma de la base libre fue utilizada como API en lugar de HCl de tizanidina. Las dimensiones del implante  
tuvieron una longitud total del implante de aproximadamente 40 mm, un OD de 4,0 mm, un ID de 3,6 mm y un grosor  
de pared de 0,2 mm. Un total de aproximadamente 250 mg de tizanidina bajo la forma de la base libre fueron  
cargados dentro de los implantes con un 10% de croscarmelosa y un 2% de ácido esteárico. Los implantes fueron  
esterilizados por irradiación gamma y situados en una tanda de elusión compuesta por 200 mL de PBS a 37° C.  
10 Intercambios semanales de los medios de elusión fueron analizados por el HPLC durante hasta 36 semanas. El  
gráfico se muestra en la Figura 7. La liberación del fármaco respecto de los implantes fue de aproximadamente de  
10 a 15 veces mayor con la tizanidina bajo la forma de la base libre respecto de los mismos polímeros utilizados en  
el HCl de tizanidina, incluso con una carga de API menor (eso es, 250 mg de tizanidina bajo la forma de la base libre  
frente a 380 mg de HCl de tizanidina), como se puede apreciar en la Figura 7. Las velocidades de liberación variaron  
desde aproximadamente 100 µg al día para el TECOFLEX® EG-93A hasta aproximadamente 900 µg para el  
TECOFLEX® EG-80A.

15

## REIVINDICACIONES

1.- Una composición de administración de un fármaco que comprende:

- 5 un excipiente de control de la velocidad de elusión del fármaco que comprende un polímero elastomérico que define un depósito, y el depósito contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre,
- en la que la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada está completamente encerrada por el excipiente de control de la velocidad de elusión del fármaco, y
- en la que la composición de administración del fármaco es una forma farmacéutica implantable.

10 2.- La composición de administración de un fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polímero elastomérico es un elastómero termoplástico que comprende polímeros a base de poliuretano, polímeros a base de poliéter, polímeros a base de polisilicona, polímeros a base de policarbonato y combinaciones de los mismos, y / o

en la que el polímero elastomérico comprende un poliuretano a base de poliéter.

15 3.- La composición de administración de un fármaco de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el poliuretano a base de poliéter es un poliuretano a base de poliéter alifático que comprende poli (óxido de tetrametileno) y el 4, 4' - diisocianato dicitclohexilmetano (H12MDI) y 1, 4 - butanediol polimerizados.

4.- La composición de administración de un fármaco de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el poliuretano a base de poliéter comprende una dureza Shore inferior a 87A.

20 5.- La composición de administración de un fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polímero elastomérico comprende una polieteramida, y / o

en la que la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada es cilíndrica, y / o

en la que el depósito contiene 5 - 10 de formas farmacéuticas sólidas diferenciadas.

6.- La composición de administración de un fármaco de acuerdo con la reivindicación 5, en la que las formas farmacéuticas sólidas diferenciadas comprenden aproximadamente de 100 mg a aproximadamente 600 mg de tizanidina bajo la forma de la base libre.

25 7.- La composición de administración de un fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el excipiente de control de la velocidad de elusión del fármaco tiene forma cilíndrica, y / o

en la que la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada comprende al menos un potenciador de la sorbción seleccionado entre el grupo que consiste en croscarmelosa sódica, carboximetal almidón sódico, glicolato sódico de almidón, derivados del ácido acrílico sódico, sulfato de condroitina, ácido poliglutámico, ácido poliaspártico y combinaciones de estos.

30

8.- Una composición de administración de un fármaco basada en un depósito para su uso en el tratamiento de uno o más síntomas de la espasticidad que comprende:

35 implantar una composición de administración de un fármaco basada en un depósito de acuerdo con una cualquiera de la reivindicaciones 1 a 7 en un paciente para administrar por vía sistemática una cantidad terapéuticamente eficaz de tizanidina al paciente durante un periodo de tiempo de al menos un mes,

en la que la composición de administración de un fármaco comprende al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre completamente rodeada por un excipiente elastomérico que comprende al menos un polímero.

40 9.- La composición de administración de un fármaco basada en un depósito para su uso en el tratamiento de uno o más síntomas de la espasticidad de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada comprende:

un 75 - 97% en peso de tizanidina bajo la forma de la base libre sobre el peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada;

45 un 1 - 25% en peso de al menos un potenciador de la sorbción en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada; y

un 0 - 5% en peso de lubricante en base al peso total de la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada, y / o en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de la tizanidina es administrada a una velocidad de seudocero orden.

- 5 10.- La composición de administración de un fármaco basada en un depósito para su uso en el tratamiento de uno o más síntomas de la espasticidad de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de la tizanidina es administrada al paciente en una cantidad objetivo de aproximadamente 100 a aproximadamente 5,000 microgramos / día y / o en la que el procedimiento es utilizado como monoterapia para tratar los síntomas de espasticidad del paciente.
- 11.- La composición de administración de un fármaco basada en un depósito para su uso en el tratamiento de uno o más síntomas de la espasticidad de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el procedimiento es utilizado como terapia para su uso como terapia adjuntiva además de uno o más medicamentos de la espasticidad.
- 10 12.- La composición de administración de un fármaco basada en un depósito para su uso en el tratamiento de uno o más síntomas de la espasticidad de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el al menos un polímero es un elastómero termoplástico que comprende polímeros a base de poliuretano, polímeros a base de poliéter, polímeros a base de polisilicona, polímeros a base de policarbonato, o combinaciones de estos
- 15 13.- La composición de administración de un fármaco basada en un depósito para su uso en el tratamiento de uno o más síntomas de la espasticidad de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el al menos un polímero comprende un poliuretano a base de poliéter o una poliéteramida.
- 14.- Un sistema de administración subcutáneo que comprende:
- un implante basado en un depósito elastomérico que comprende al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada rodeada por un excipiente polimérico de control de la velocidad,
- 20 la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que comprende tizanidina bajo la forma de la base libre,
- en el que la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada está completamente encerrada por el excipiente polimérico de control de la velocidad, y
- 25 en el que el sistema de administración subcutáneo produce la liberación de la tizanidina a una velocidad de elusión apropiada para producir una cantidad terapéuticamente eficaz de la tizanidina a un sujeto a una velocidad de cero orden o de seudocero orden durante un periodo de tiempo de al menos un mes.
- 15.- Un kit de colocación subcutánea de una composición de administración de un fármaco que comprende:
- 30 una composición de administración de un fármaco basada en un depósito de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 14 que comprende un excipiente polimérico de control de la velocidad que define un depósito que contiene al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada que contiene tizanidina bajo la forma de la base libre, en el que la al menos una forma farmacéutica sólida diferenciada está completamente encerrada por el excipiente polimérico de control de la velocidad; y
- un dispositivo de implantación para insertar la composición de administración de un fármaco basada en un depósito por debajo de la piel.

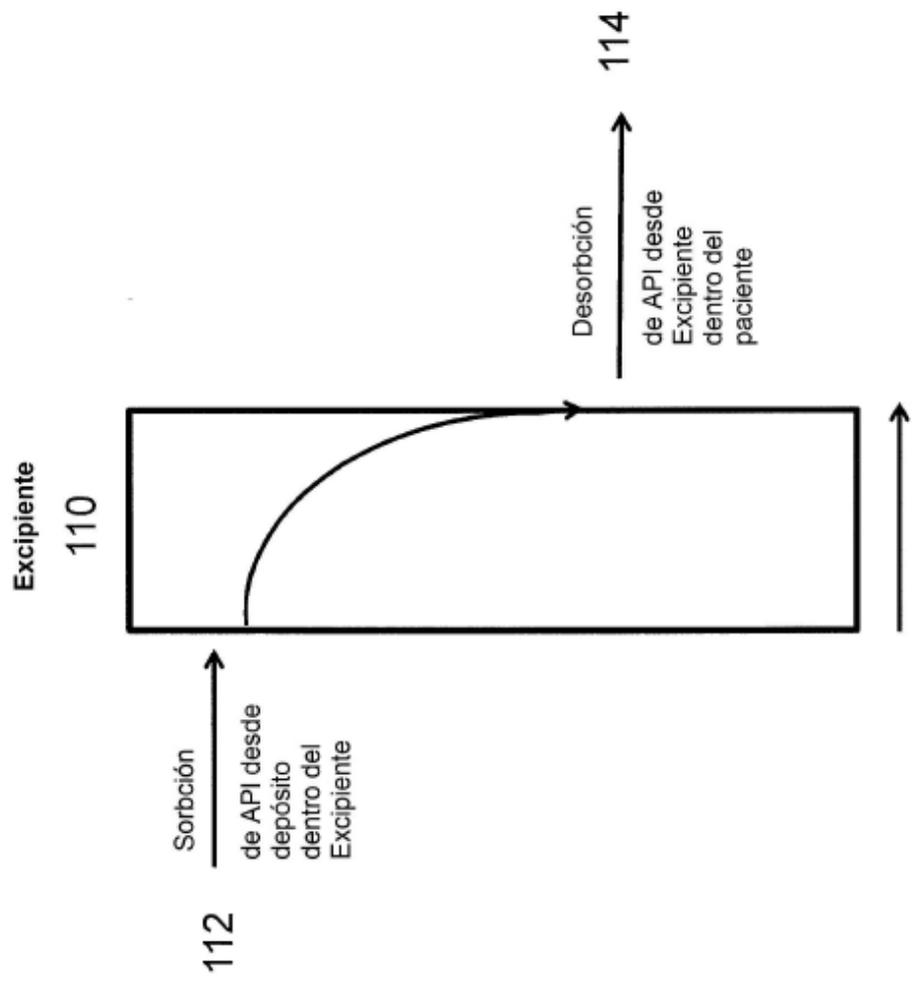


Figura 1

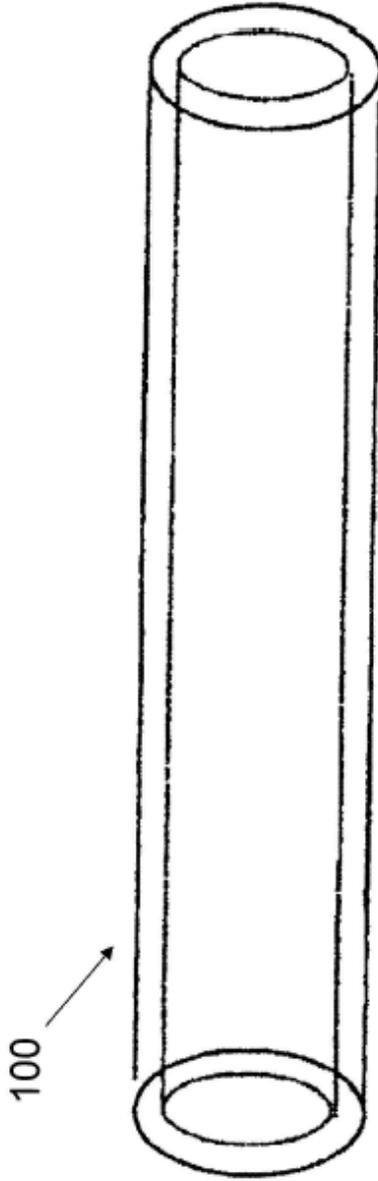


Figura 2

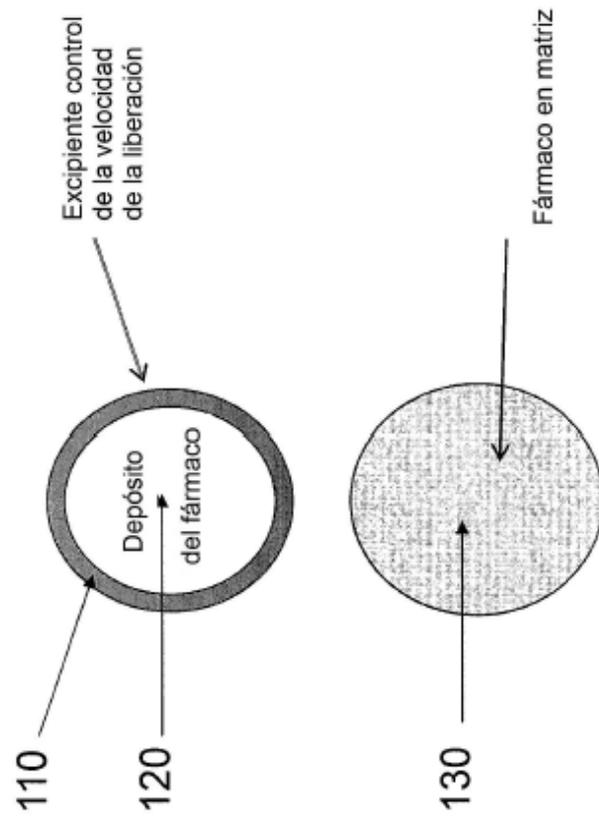


Figura 3

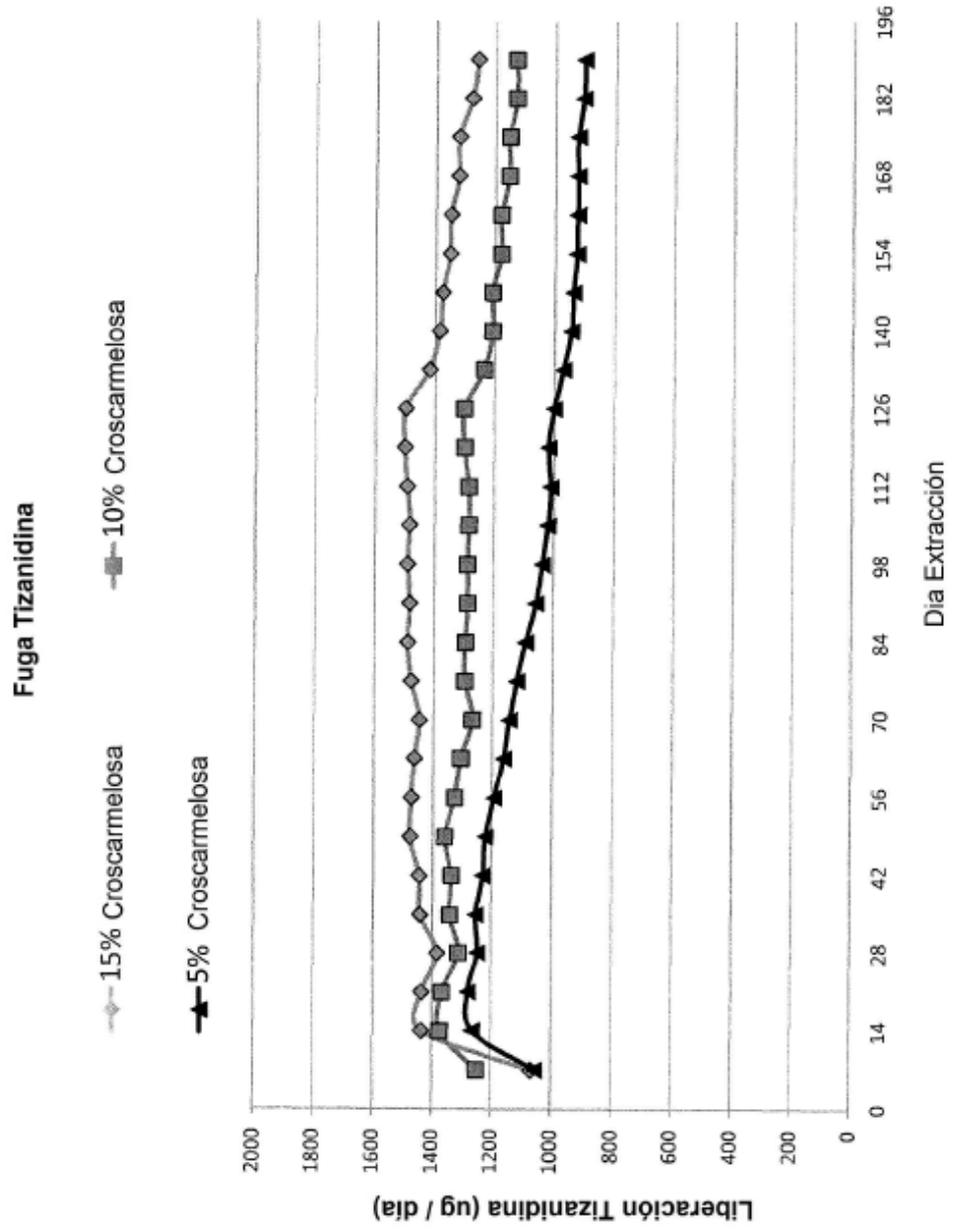


Figura 4

Fuga Tizanidina

- x— Pebax 2533; 88% Tizanidina , 10% Cros, 2% Estéarico
- \*— Pebax 3533; 88% Tizanidina , 10% Cros, 2% Estéarico

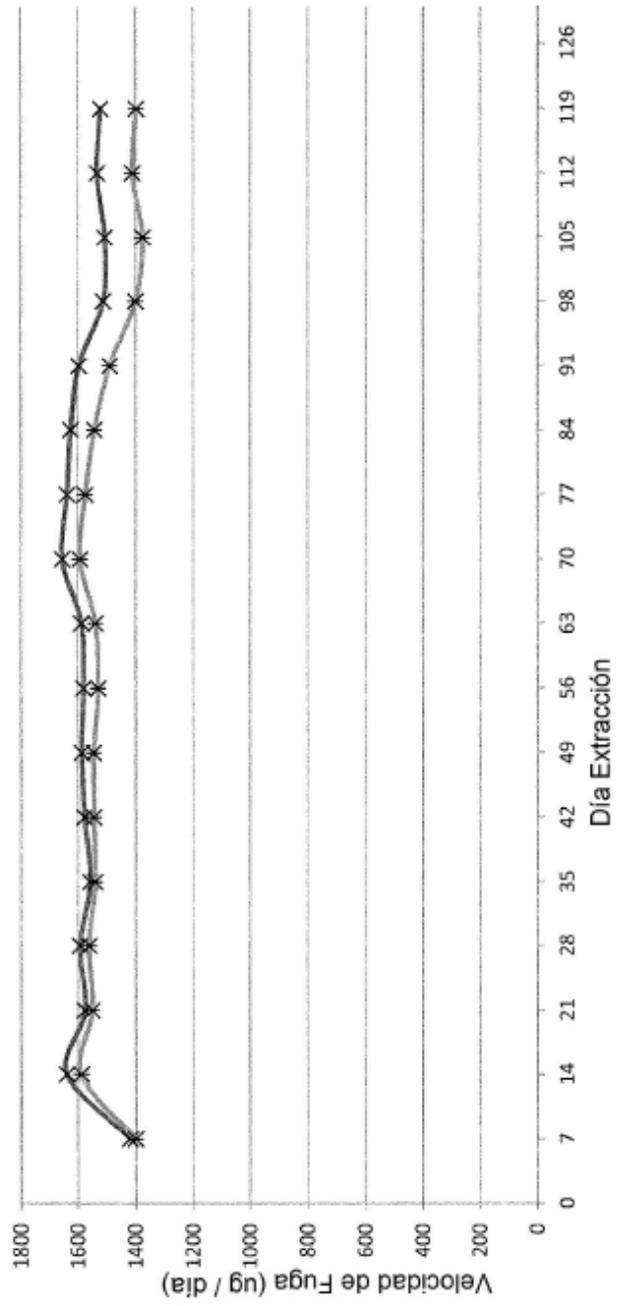


Figura 5

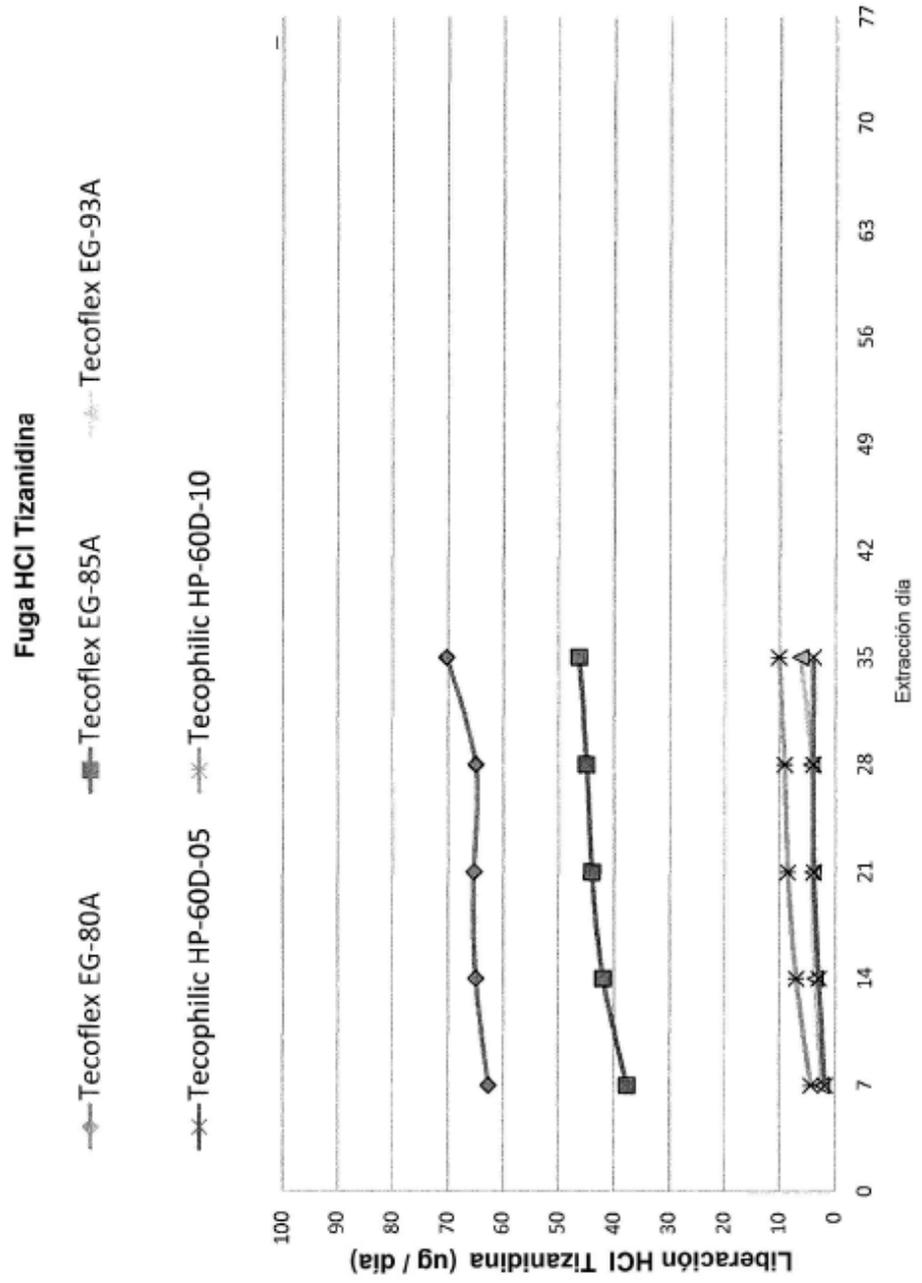


Figura 6

Liberación Fuga Base Tizanidina

- ◆ Tecoflex EG-80A, 250 mg API
- ◆ Tecoflex EG-93A, 250 mg API
- Tecoflex EG-85A, 250 mg API

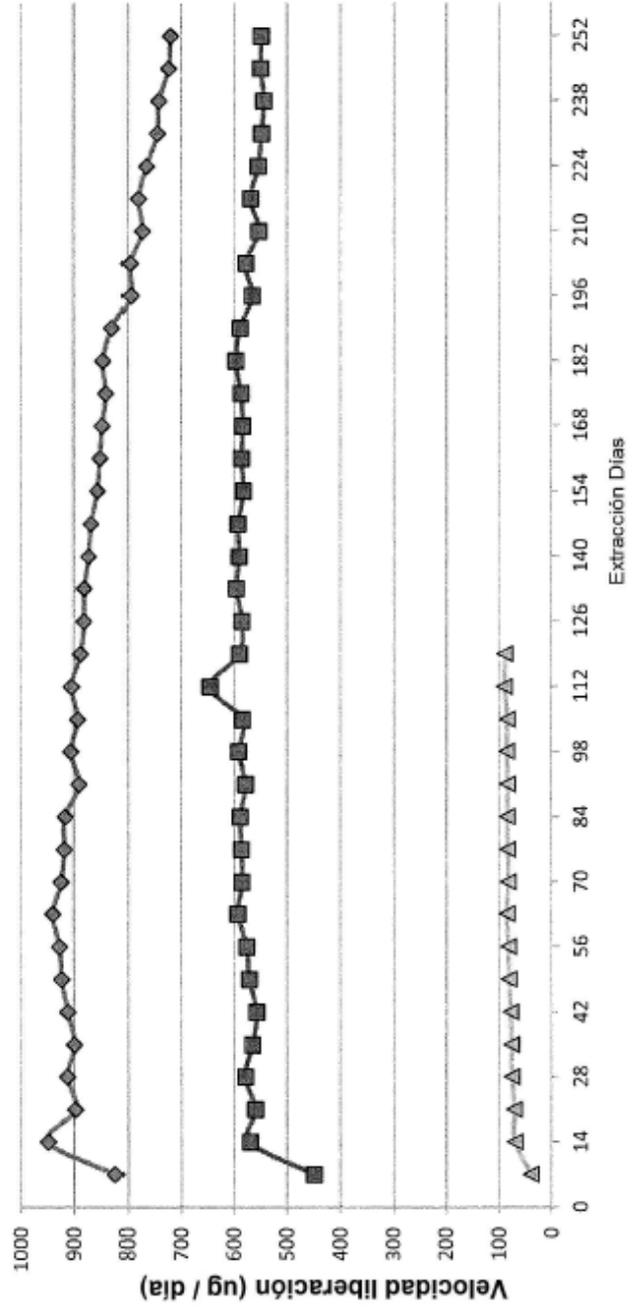
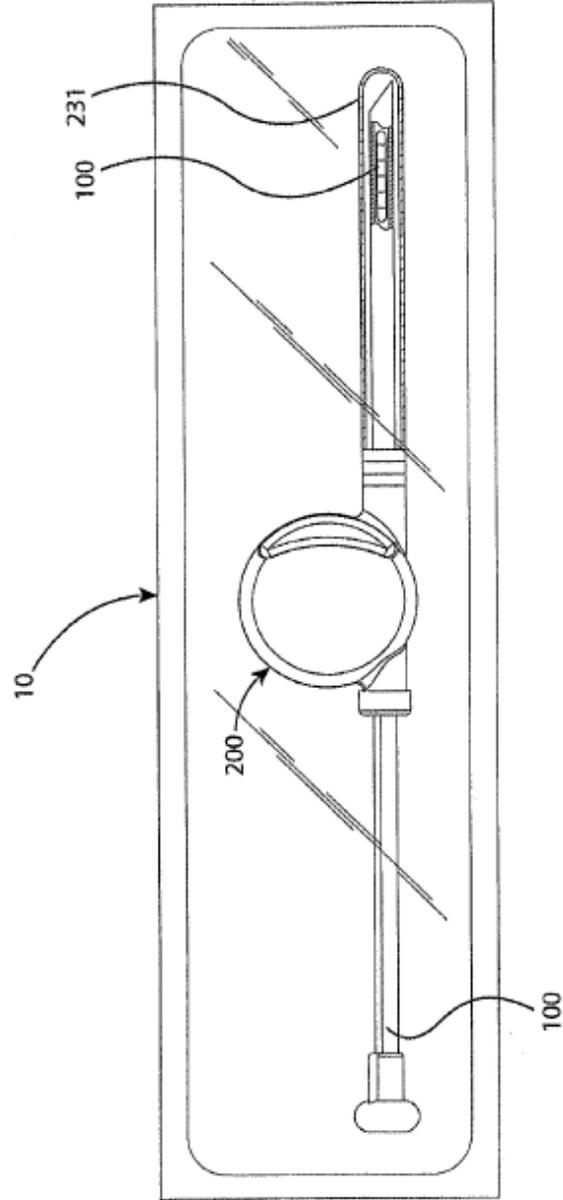
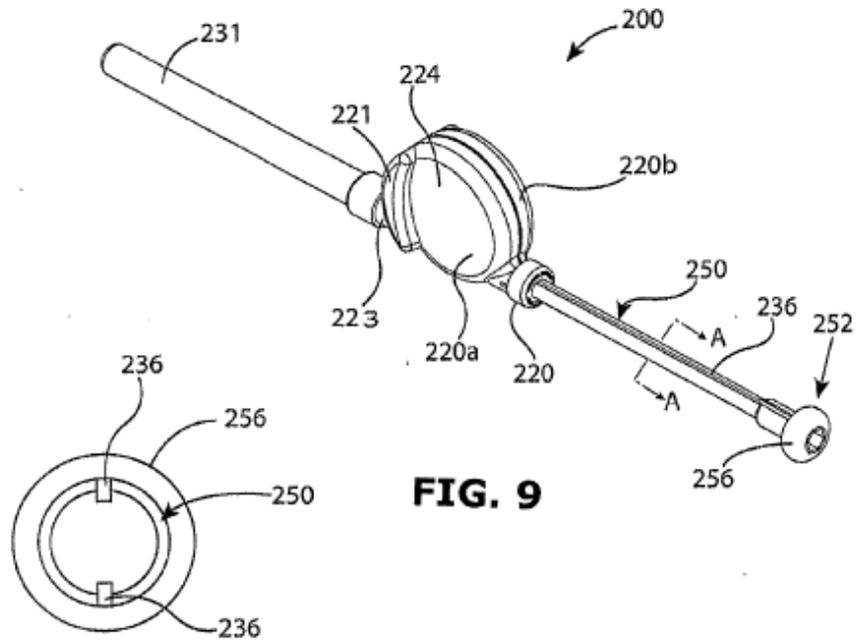


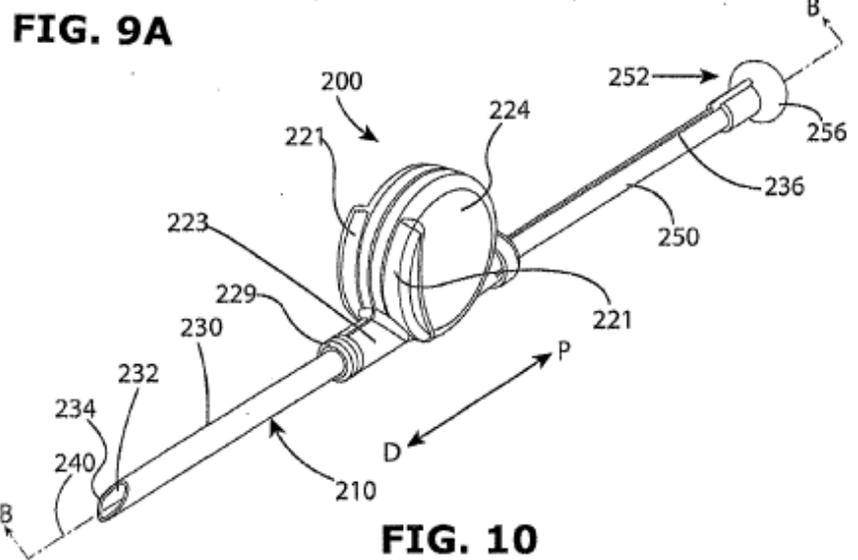
Figura 7



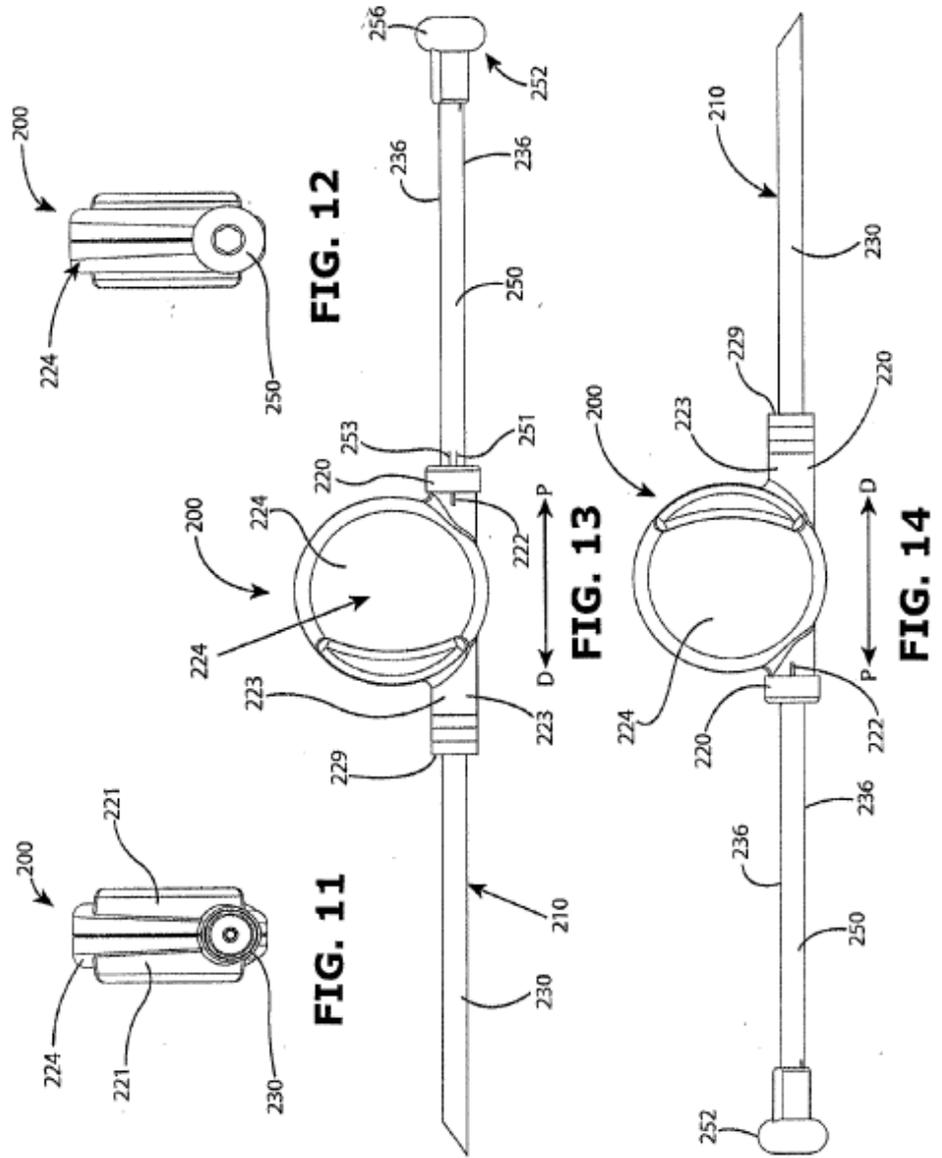
**FIG. 8**

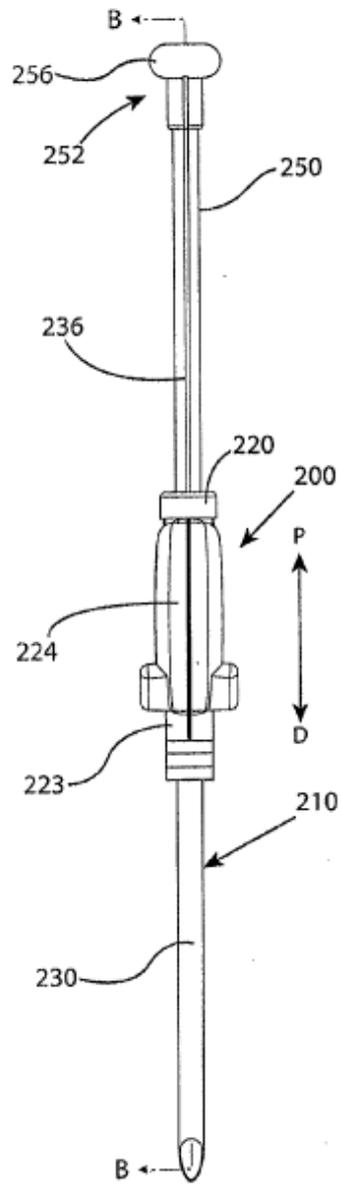


**FIG. 9**

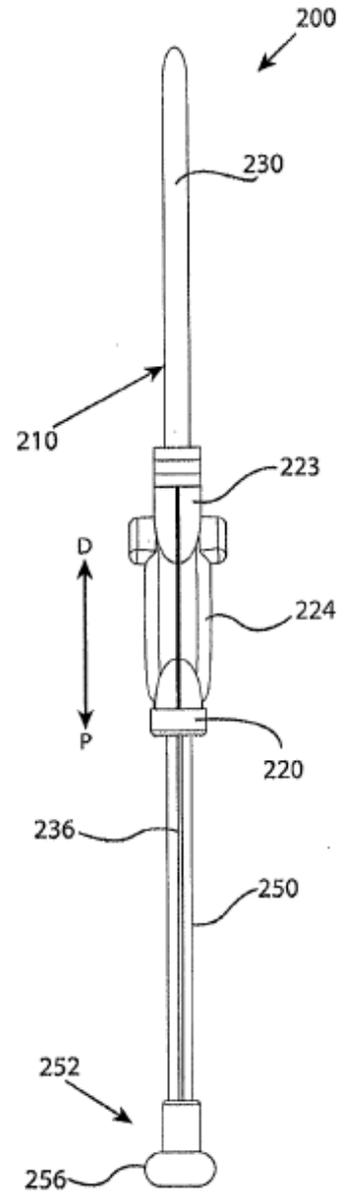


**FIG. 10**

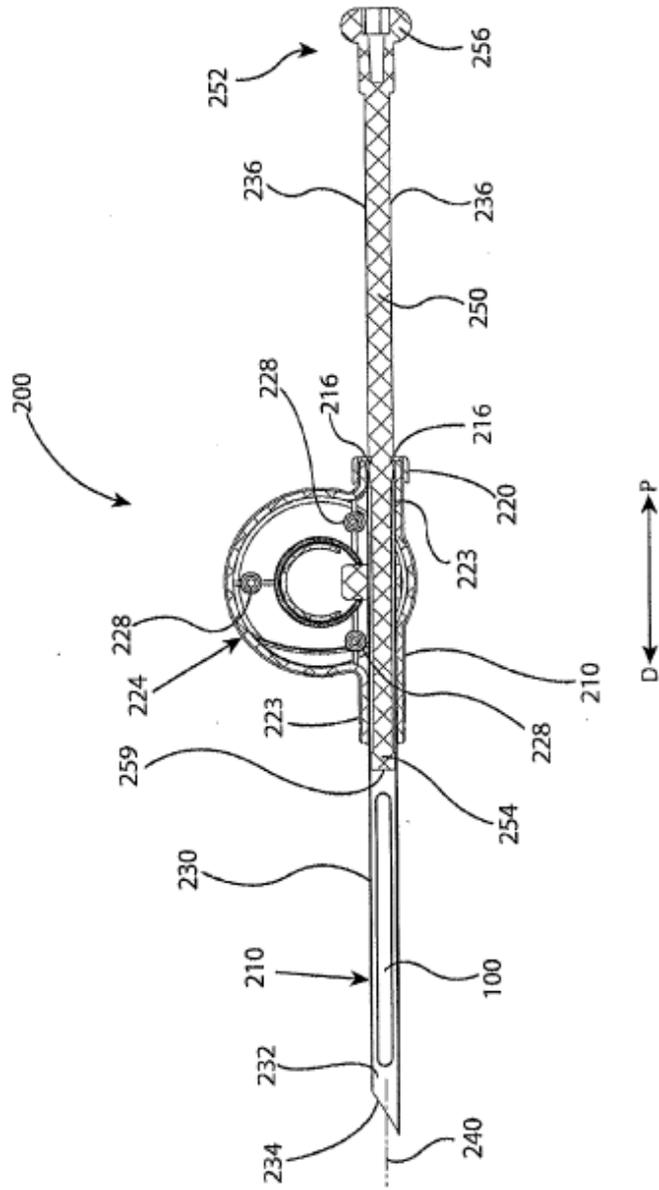




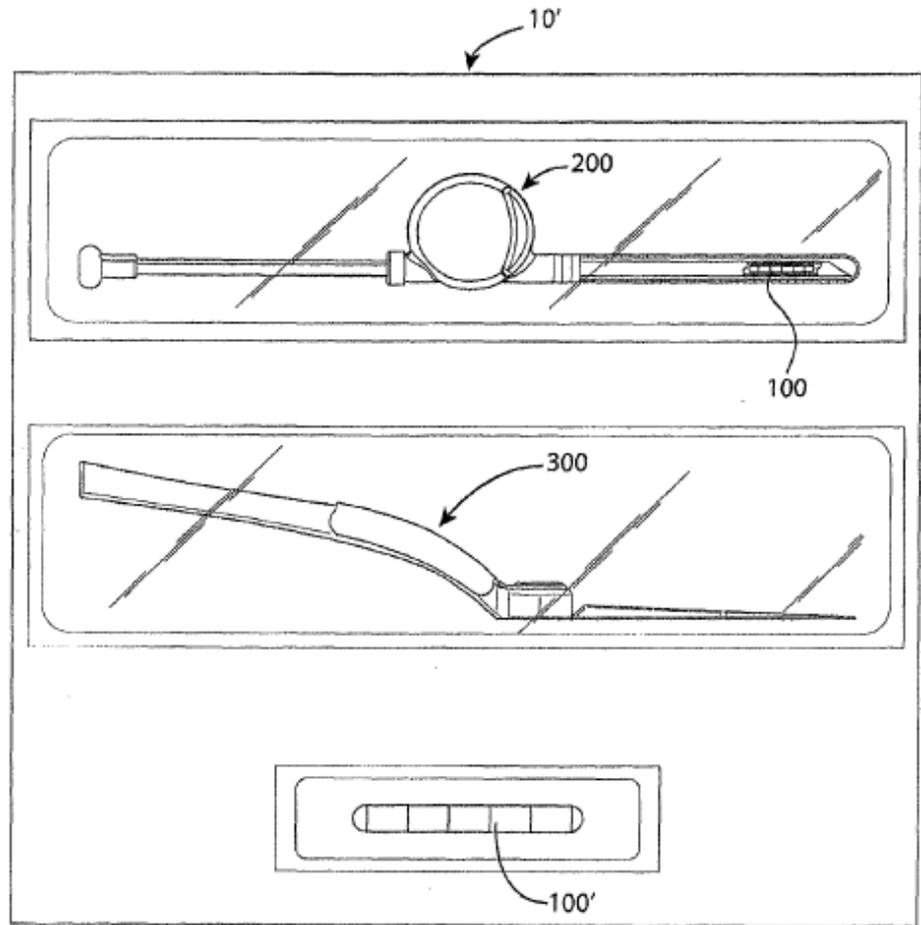
**FIG. 15**



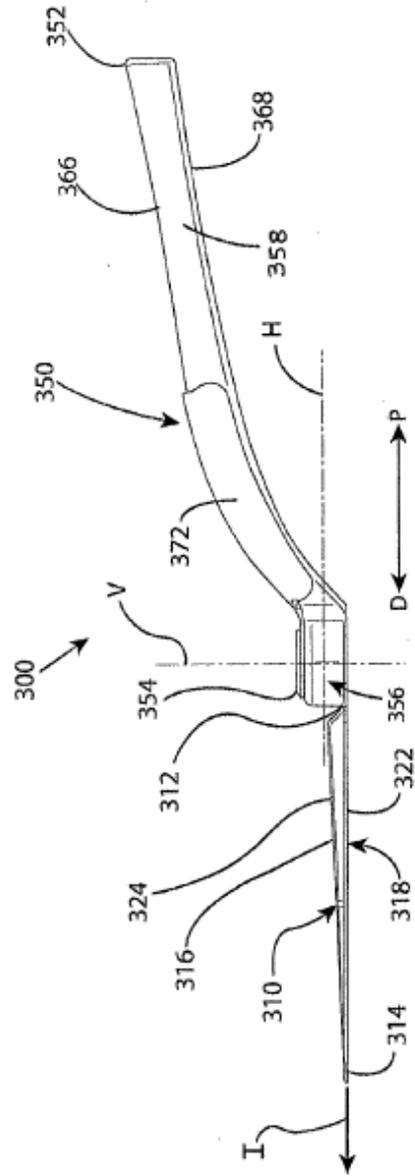
**FIG. 16**



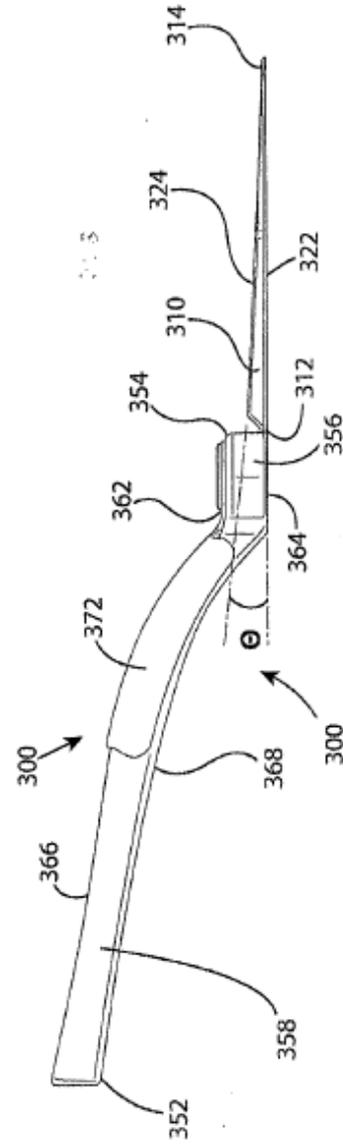
**FIG. 17**



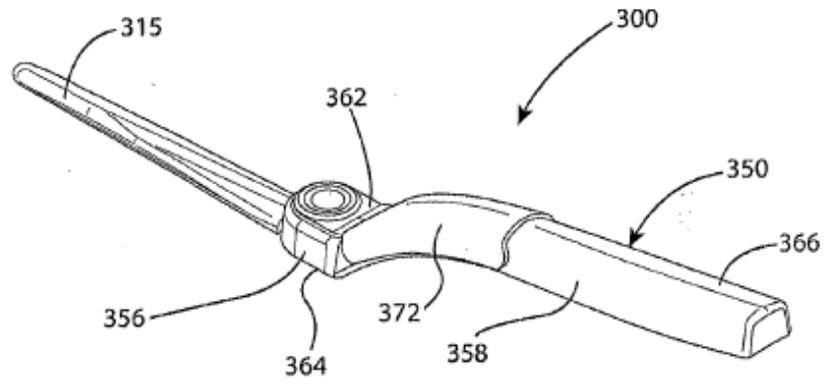
**FIG. 18**



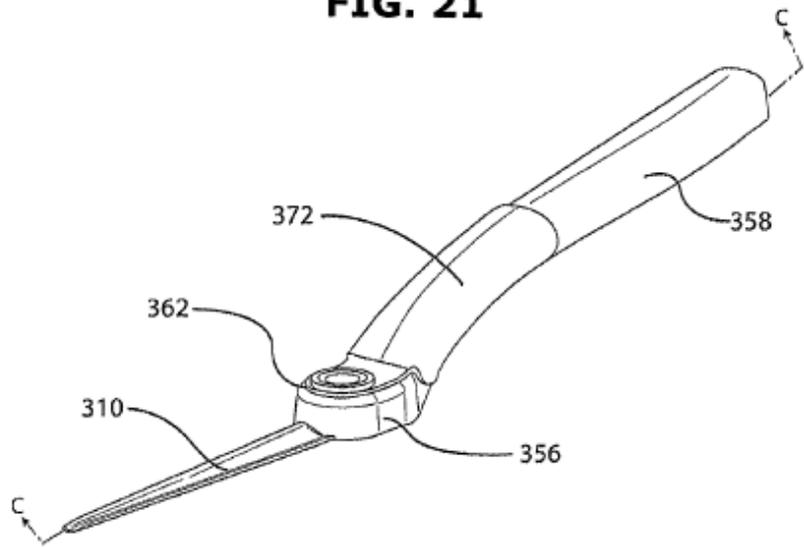
**FIG. 19**



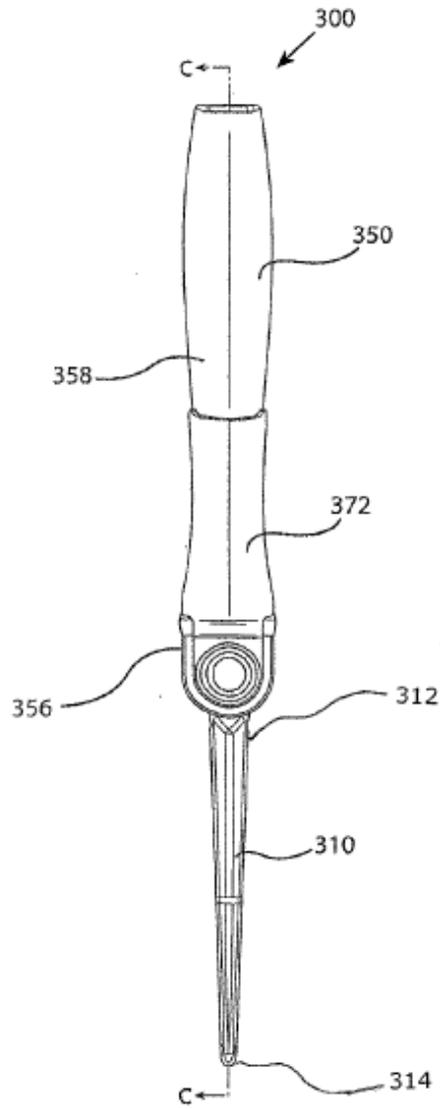
**FIG. 20**



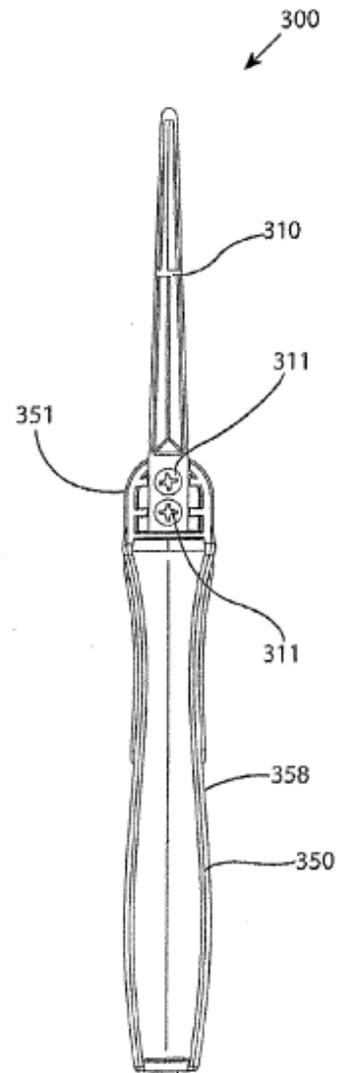
**FIG. 21**



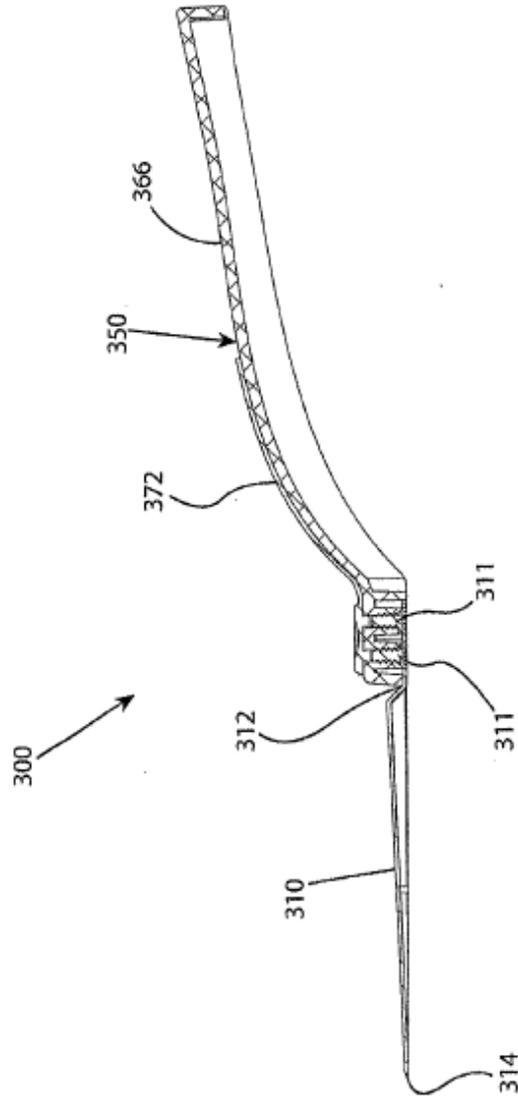
**FIG. 22**



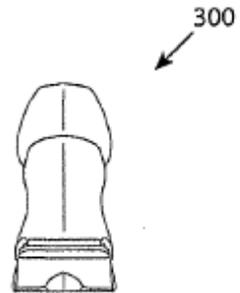
**FIG. 23**



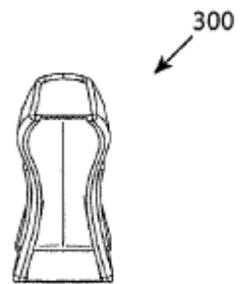
**FIG. 24**



**FIG. 25**



**FIG. 26**



**FIG. 27**