

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 200**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2011 PCT/US2011/028727**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2011 WO11116132**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2011 E 11756957 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2547332**

54 Título: **Dispositivos implantables heterogéneos de administración de fármacos**

30 Prioridad:

16.03.2010 US 314465 P

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

07.02.2019

73 Titular/es:

**TITAN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
400 Oyster Point Boulevard, Suite 505
South San Francisco, CA 94080-1921, US**

72 Inventor/es:

**PATEL, RAJESH A. y
BHONSLE, SUNIL R.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 699 200 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

Dispositivos implantables heterogéneos de administración de fármacos

5 Campo técnico

La invención proporciona dispositivos implantables que comprenden un material polimérico para el núcleo, rodeado por una o más capas que comprenden una primera capa y materiales poliméricos adicionales (que pueden ser o no idénticos al primero) y una sustancia o sustancias farmacéuticas.

10

Antecedentes de la invención

Muchos pacientes requieren una dosificación regular de fármacos o sustancias farmacéuticas a largo plazo, incluyendo sustancias para controlar el dolor. El tratamiento efectivo, con frecuencia, precisa la ingesta de múltiples comprimidos al día. A menudo resulta difícil cumplir esta dosificación. Además, a veces la administración de fármacos por vía enteral se tolera mal o está descartada en pacientes con indicaciones particulares. Además, los comprimidos orales pueden ser objeto de abuso u otros usos ilícitos. La administración oral y sublingual puede tener como resultado concentraciones plasmáticas del fármaco que alcanzan rápidamente un máximo y se reducen abruptamente. La administración continuada por vía parenteral de sustancias farmacológicas es cara, molesta y depende de la disponibilidad de refrigeración, catéteres, bombas y personal cualificado. Estos métodos pueden tener como resultado una mala adhesión por parte del paciente a los regímenes de dosificación. Por tanto, existe la necesidad de dispositivos que dosifiquen regularmente sustancias farmacológicas a los pacientes.

15

20

Se pueden usar dispositivos implantables para administrar el fármaco. Estos dispositivos pueden producir una administración de fármacos a largo plazo, garantizando su adhesión con independencia del paciente, manteniendo los niveles plasmáticos de medicación estables y reduciendo la probabilidad de abusos o despistes.

25

La liberación continuada de un compuesto *in vivo* durante un periodo prolongado puede lograrse implantando un dispositivo que contenga el compuesto encapsulado en una matriz polimérica. Se describen ejemplos de dispositivos poliméricos implantables de liberación continuada de fármacos, por ejemplo, en las patentes de los EE. UU. n.º 4.883.666; 5.114.719 y 5.601.835. Patel et al., en las Publicaciones de Solicitud de patente de los EE. UU. n.º 2004/0033250, 2007/0275031 y 2008/0026031, y el documento de Kleppner et al. 2006 J. Pharm. Pharmacol. 58:295-302 describe un dispositivo implantable que comprende buprenorfina mezclada con acetato de etilvinilo (copolímero de EVA). La Publicación de la Solicitud de patente de los EE. UU. n.º 2005/0031668 de Patel et al., describe un dispositivo polimérico implantable de liberación sostenida de nalmefeno. La Publicación de la Solicitud de patente de los EE. UU. n.º 2005/0031667 de Patel et al., describe un dispositivo polimérico implantable de liberación sostenida de agonistas de la dopamina. Otros dispositivos adicionales de administración de fármacos incluyen stents revestidos con composiciones que comprenden fármacos. Diversos dispositivos y revestimientos se describen en la Patente de los EE. UU., n.º 6.506.437 de Harish; la Patente de los EE. UU., n.º 7.364.748 de Claude y en la Patente de los EE. UU., n.º 7.384.660 de Hossainy. La Patente de los EE. UU., n.º 3.625.214 describe un dispositivo de administración de fármacos para una administración de fármacos prolongada, fabricado en forma de espiral o "brazo de gitano". La Patente de los EE. UU., n.º 3.926.188 describe un dispensador de fármacos laminado de tres capas que comprende una lámina central de fármaco cristalino de baja solubilidad en agua dispersado en una matriz polimérica, interpuesto entre láminas externas hechas de un polímero de control de la velocidad de liberación del fármaco. La Patente de los EE. UU., n.º 5.683.719 describe una composición de liberación controlada que comprende un núcleo extrudido de material activo y excipientes, estando el núcleo revestido con un revestimiento insoluble en agua.

30

35

40

45

Los dispositivos implantables se insertan por vía subcutánea en zonas del cuerpo y pueden ser objeto de daños físicos. El documento de Kleppner et al. 2006 J. Pharm. Pharmacol. 58:295-302 describe la ruptura de dispositivos dentro del cuerpo de perros tratados. Los dispositivos implantables que comprenden EVA (copolímero de acetato de etilvinilo) y buprenorfina (para el tratamiento de dependencias de opiáceos) se insertaron por vía subcutánea en la espalda de perros de prueba. El 70 % de los implantes se habían roto al cabo de 10 meses. Se estimó que la administración de fármaco aumenta un 5 % en implantes que se rompían en dos piezas y un 10 % en implantes que se rompían en tres piezas. Por tanto, la ruptura de dispositivos implantables interferiría con la dosificación regulada y la administración de sustancias farmacológicas. La ruptura de dispositivos implantables también puede tener como resultado bordes irregulares del dispositivo que podrían provocar daños en los tejidos y dolor para el paciente. Finalmente, la ruptura de dispositivos implantables complica seriamente la retirada del dispositivo, dado que puede ser difícil extraer las piezas rotas sin provocar daños en el tejido circundante.

50

55

60

Existe la necesidad de dispositivos implantables que no sean objeto de roturas dentro del cuerpo del paciente.

Breve resumen de la invención

La invención proporciona dispositivos implantables de administración de fármacos de composición heterogénea. Diversas realizaciones de los dispositivos pueden proporcionar una mejor resistencia mecánica y/o propiedades

65

ventajosas de administración de fármacos.

De acuerdo con la presente invención, esto se proporciona en un dispositivo implantable para la administración de una sustancia farmacéutica a un paciente, que comprende:

- 5 un núcleo que comprende un material polimérico para el núcleo que no tiene una sustancia farmacéutica; una primera capa que comprende una sustancia farmacéutica para la primera capa y un material polimérico para la primera capa que rodea al núcleo, en donde el material polimérico comprende una matriz polimérica biocompatible y donde la sustancia farmacéutica para la primera capa se libera a través de unos poros que desembocan en la superficie de la matriz; y
- 10 que opcionalmente comprende una o más capas adicionales que comprenden una sustancia farmacéutica adicional y un material polimérico adicional, donde el material polimérico para el núcleo, el material polimérico para la primera capa y los materiales poliméricos adicionales son iguales o diferentes, donde la sustancia farmacéutica para la primera capa y las sustancias farmacológicas adicionales son las mismas o diferentes; en donde cada capa del dispositivo comprende una sustancia farmacéutica; y
- 15 en donde el material polimérico para el núcleo, el material polimérico para la primera capa y los materiales poliméricos adicionales de la una o más capas adicionales comprenden acetato de etilenvinilo (EVA).

En una realización, el dispositivo tiene generalmente forma de varilla y comprende un núcleo que comprende un material polimérico para el núcleo, rodeado por una o más capas que comprenden un material polimérico para la primera capa, y, si hubiera más de una capa presente, un material polimérico para la segunda capa, un material polimérico para la tercera capa, hasta un material polimérico para la N-ésima capa cuando hay N capas presentes (donde N es un número entero positivo), donde dicha capa o capas pueden ser o no idénticas al polímero del núcleo y donde cada capa comprende una sustancia farmacéutica. Las capas pueden comprender la misma sustancia farmacéutica. Las capas pueden comprender todas diferentes sustancias farmacéuticas. El núcleo no tiene una

20 sustancia farmacéutica para el núcleo.

En una realización, el dispositivo comprende un núcleo que comprende un material polimérico para el núcleo y múltiples capas que comprenden material polimérico para una capa y al menos una sustancia farmacéutica. El núcleo no tiene una sustancia farmacéutica para el núcleo.

30

En una realización, la concentración de sustancia farmacéutica en las diversas capas varía radialmente en el dispositivo. En otra realización, la concentración varía escalonadamente con el radio del dispositivo. En otra realización, la concentración varía linealmente con el radio del dispositivo. En otra realización, la concentración varía tanto linealmente (en algunas zonas) como escalonadamente (en otras zonas) del dispositivo. La concentración de fármaco en el núcleo es esencialmente cero por ciento; en algunas realizaciones, en las capas circundantes la concentración de fármaco disminuye según aumenta la distancia al núcleo, de manera que la capa más interna comprende la mayor concentración de fármaco. En una realización, la concentración de fármaco en el núcleo es esencialmente un 0 %; en la capa circundante más interna, la concentración de fármaco es aproximadamente de un 80 %; en la siguiente capa, la concentración de fármaco es aproximadamente de un 60 %; en la siguiente capa, la concentración de fármaco es aproximadamente de un 40 %; en la capa más externa, la concentración de fármaco es aproximadamente de un 20 %.

35

40

En una realización, la concentración de sustancia farmacéutica en las diversas capas varía radialmente en el dispositivo. En otra realización, la concentración varía escalonadamente con el radio del dispositivo. En otra realización, la concentración varía linealmente con el radio del dispositivo. En otra realización, la concentración varía tanto linealmente (en algunas zonas) como escalonadamente (en otras zonas) del dispositivo. En algunas realizaciones, la concentración de fármaco en el núcleo es esencialmente cero por ciento; en las capas circundantes la concentración de fármaco disminuye según disminuye la distancia al núcleo, de manera que la capa más interna comprende la menor concentración de fármaco. En una realización, la concentración de fármaco en el núcleo es esencialmente un 0 %; en la capa circundante más interna, la concentración de fármaco es aproximadamente de un 20 %; en la siguiente capa, la concentración de fármaco es aproximadamente de un 40 %; en la siguiente capa, la concentración de fármaco es aproximadamente de un 60 %; en la capa más externa, la concentración de fármaco es aproximadamente de un 80 %.

45

50

En una realización, el dispositivo comprende un núcleo que comprende material polimérico para el núcleo. El dispositivo comprende un núcleo que comprende esencialmente un 100 % de polímero. En otra realización, el núcleo es de tipo varilla. En otra realización, el núcleo se extiende por la mayor parte de la longitud del dispositivo.

55

En algunas realizaciones, en donde el dispositivo implantable comprende el polímero EVA no bioerosionable, el contenido de acetato de vinilo es aproximadamente un 33 % en peso. Los dispositivos implantables generalmente comprenden aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 85 % de sustancia o sustancias farmacéuticas, con frecuencia, aproximadamente de un 50 % a aproximadamente un 75 % de sustancia o sustancias farmacéuticas. En una realización, el dispositivo comprende aproximadamente un 50 % de sustancia o sustancias farmacéuticas.

60

También se describe un método para administrar una sustancia farmacéutica (o sustancias) a un paciente que lo necesite, que comprende la etapa de insertar un dispositivo por vía subcutánea en el paciente, en donde la sustancia

65

farmacéutica (o sustancias) se libera desde el dispositivo al paciente.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, la primera sustancia farmacéutica (o sustancia farmacéutica para la primera capa) y cualquier sustancia farmacéutica adicional (si están presentes), se seleccionan independientemente del grupo que consiste en anastrozol, apomorfina, beraprost, buprenorfina, buserelina, dutasterida, finasterida, haloperidol, iloprost, L-tirosina, L-triyodotironina, leuprolida, lisurida, nalmefeno, nicotina, pramipexol, rasagilina, risperidona, ropinirol, rotigotina, selegilina, sirolimús, tacrolimús, tamsulosina y testosterona.

En una realización, el dispositivo permanece implantado en el paciente durante al menos 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 15 meses, al menos aproximadamente 18 meses, al menos aproximadamente 21 meses o al menos aproximadamente 24 meses. En una realización, el dispositivo se retira del paciente después de al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 15 meses, al menos aproximadamente 18 meses, al menos aproximadamente 21 meses o al menos aproximadamente 24 meses. En otras realizaciones, el dispositivo permanece implantado indefinidamente y no es necesario retirarlo.

En otra realización, la concentración de sustancia farmacéutica en cada capa del dispositivo está diseñada de manera que se libere una cantidad aproximadamente constante o esencialmente constante de sustancia farmacéutica desde el dispositivo.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 representa una realización de la invención, que engloba un dispositivo implantable para la administración de una sustancia farmacéutica a un paciente.

La Fig. 2 representa otra realización de la invención, que engloba un dispositivo implantable para la administración de una sustancia farmacéutica a un paciente.

La Fig. 3 representa otra realización de la invención, que engloba un dispositivo implantable para la administración de una sustancia farmacéutica a un paciente.

La Fig. 4 representa otra realización de la invención, que engloba un dispositivo implantable para la administración de una sustancia farmacéutica a un paciente.

La Fig. 5 representa otra realización de la invención, que engloba un dispositivo implantable para la administración de una sustancia farmacéutica a un paciente.

La Fig. 6 ilustra variaciones en la concentración de fármaco entre las capas de algunas realizaciones de la invención, indicando cómo la concentración de sustancia farmacéutica en las diversas capas varía con la distancia al núcleo.

Descripción detallada de la invención

Se describen composiciones (es decir, dispositivos implantables), métodos y kits para dosificar sustancias farmacológicas a pacientes. Los dispositivos han mejorado la resistencia mecánica que evita la ruptura del dispositivo dentro del cuerpo. En una realización, el dispositivo tiene forma de varilla y contiene un núcleo interno con forma de varilla que comprende un alto porcentaje de polímero para su integridad estructural. El núcleo está rodeado por una o más capas que comprenden el mismo o un polímero diferente mezclado con un fármaco. Las múltiples capas pueden comprender concentraciones variables de fármaco para conformar o mantener el nivel de administración de fármaco a lo largo del tiempo.

El documento de Kleppner et al. 2006 J. Pharm. Pharmacol. 58:295-302 describe la ruptura de dispositivos implantables insertados en perros. Estos dispositivos se insertaron en el lomo de cada animal, que es una ubicación vulnerable dada la costumbre de los perros de revolcarse. A los 10 meses de la implantación, el 70 % de los implantes estaban rotos. En estos dispositivos, el área superficial de los dos extremos equivalía aproximadamente a un 5 % del área superficial total. Por tanto, la ruptura del dispositivo en 2 piezas aumentaba el área superficial un 5 %; la ruptura del dispositivo en 3 piezas aumentaba el área superficial un 10 %. La implantación en ubicaciones vulnerables en humanos sometería, de manera similar, los dispositivos a tensiones mecánicas y a rupturas. Esto provocaría un aumento indeseable o un cambio potencialmente incontrolado de la administración del fármaco desde el dispositivo. También está el potencial de lesiones para el paciente por los bordes irregulares que podrían producirse como resultado de la ruptura del dispositivo implantado. Finalmente, la ruptura del implante complica la retirada eventual del dispositivo. Se cree que la resistencia mecánica del implante disminuye con respecto a la del polímero puro debido a la mezcla del polímero con la sustancia farmacéutica. El proporcionar un implante con un núcleo que tenga una resistencia mecánica igual a o próxima a la del polímero puro puede remediar los problemas de ruptura del implante.

Un "material polimérico para el núcleo" tal y como se usa en el presente documento se refiere al material polimérico a partir del cual se fabrica el núcleo del dispositivo. Un "material polimérico para la primera capa" tal y como se usa en el presente documento se refiere al material polimérico a partir del cual se fabrica la primera capa del dispositivo. De manera similar, la "segunda capa de material polimérico", la "tercera capa de material polimérico", y, en general, la "enésima capa de material polimérico" se refieren al material polimérico que comprende la segunda capa del

dispositivo (si está presente), la tercera capa del dispositivo (si está presente), y, en general, el material polimérico que comprende la enésima capa del dispositivo (si está presente), donde N es un número entero positivo. Se pueden usar mezclas de dos o más materiales poliméricos en el material polimérico para el núcleo o cualquiera de los materiales poliméricos para la capa. El material polimérico para el núcleo y los materiales poliméricos para la capa pueden ser el mismo material polimérico, diferentes materiales poliméricos o algunos de los materiales poliméricos del núcleo y de la capa pueden ser iguales mientras que otros pueden ser diferentes.

La expresión una "sustancia farmacéutica para el núcleo" tal y como se usa en el presente documento se refiere a la sustancia farmacéutica (si la hay) contenida en el núcleo del dispositivo. La expresión una "sustancia farmacéutica para la primera capa" tal y como se usa en el presente documento se refiere a la sustancia farmacéutica contenida en la primera capa del dispositivo. De manera similar, la expresión "sustancia farmacéutica para la segunda capa", la "sustancia farmacéutica para la tercera capa", y, en general, la "sustancia farmacéutica para la N-ésima capa" se refieren a la sustancia farmacéutica de la segunda capa del dispositivo (si está presente), la tercera capa del dispositivo (si está presente), y, en general, la sustancia farmacéutica de la N-ésima capa del dispositivo (si está presente), donde N es un número entero positivo. Se pueden usar mezclas de dos o más sustancias farmacéuticas para cualquiera de las sustancias farmacéuticas de la capa. Algunas de las sustancias farmacéuticas para la capa pueden ser las mismas mientras que otras son diferentes.

Los términos "fármaco" y "sustancia farmacéutica" son equivalentes y se usan indistintamente.

La invención proporciona dispositivos implantables de administración de fármacos de composición heterogénea. Diversas realizaciones de los dispositivos comprenden un núcleo que comprende un material polimérico, donde el núcleo está esencialmente libre de fármaco o tiene una concentración suficientemente baja de fármaco de manera que la resistencia mecánica del núcleo permanece próxima a la del polímero puro. Un núcleo de este tipo puede proporcionar una mejor resistencia mecánica, puede reducir la ruptura de dispositivos después de su implantación y puede mejorar las propiedades de administración de fármaco del dispositivo.

En un aspecto de la invención, el dispositivo tiene una forma general de varilla y comprende un núcleo que comprende un material polimérico para el núcleo, rodeado por una o más capas que comprenden un material polimérico para la primera capa y cuando hay más de una capa presente, un material polimérico para una segunda capa hasta un material polimérico para una N-ésima capa, donde N es un número entero positivo que indica el número total de capas presentes y donde el material polimérico para la primera capa y los materiales poliméricos para cualquier capa adicional pueden ser idénticos o no entre sí y al material polimérico para el núcleo, donde la primera capa y cualquier capa adicional también comprende una sustancia o sustancias farmacéuticas. En un aspecto, la invención engloba un dispositivo implantable para la administración de una sustancia farmacéutica a un paciente, que comprende un núcleo que comprende un material polimérico para el núcleo y, rodeado por una primera capa que comprende una sustancia farmacéutica para la primera capa y un material polimérico para la primera capa, opcionalmente rodeado por una o más capas adicionales que comprenden una sustancia farmacéutica adicional y un material polimérico adicional, donde el del núcleo, la primera capa y cualquier material polimérico adicional pueden ser los mismos o diferentes y donde la primera sustancia y las sustancias farmacéuticas adicionales pueden ser las mismas o diferentes.

En un aspecto, el dispositivo comprende un núcleo que comprende un material polimérico para el núcleo y múltiples capas que comprenden un material polimérico para la capa y al menos una sustancia farmacéutica, donde los materiales poliméricos para el núcleo y los materiales poliméricos para la capa pueden ser los mismos o diferentes y donde los materiales poliméricos para la capa pueden ser los mismos para todas las capas, diferentes para todas las capas o los mismos para algunas capas y diferentes para otras capas. La concentración o concentración media, de sustancia farmacéutica en las diversas capas varía radialmente en el dispositivo. En otra realización, la concentración varía escalonadamente con el radio del dispositivo. En otra realización, la concentración varía linealmente con el radio del dispositivo. En otra realización, la concentración varía tanto linealmente (en algunas zonas) como escalonadamente (en otras zonas) del dispositivo. En algunas realizaciones, la concentración de fármaco en el núcleo es esencialmente del cero por ciento; en las capas circundantes la concentración de fármaco disminuye con la distancia al núcleo, de manera que la capa más interna comprende la mayor concentración de fármaco. En una realización, la concentración de fármaco en el núcleo es esencialmente un 0 %; en la capa circundante más interna, la concentración de fármaco es aproximadamente de un 80 %; en la siguiente capa, el fármaco es un 60 %; en la siguiente capa, el fármaco es aproximadamente de un 40 %; en la capa más externa, el fármaco es aproximadamente de un 20 %. En este texto, la terminología "concentración" de un fármaco en una capa o en el núcleo quiere dar a entender la "concentración media" del fármaco en la capa o en el núcleo, al que se hace referencia; el núcleo o una capa individual puede contener la misma concentración de fármaco a través del mismo o puede tener un gradiente u otra falta de uniformidad de concentración.

La forma más conveniente de formular un dispositivo donde la concentración de sustancia farmacéutica (o sustancias) varía escalonadamente con el radio del dispositivo consiste en proporcionar múltiples capas con diferentes concentraciones de sustancia farmacéutica en cada capa. Varias de estas realizaciones se ilustran en la Figura 6, donde la naturaleza escalonada de la concentración variable de fármaco corresponde a la concentración de fármaco en las diferentes capas del dispositivo.

- En otra realización, el núcleo es de tipo varilla o cilíndrico. En otra realización, el núcleo es de tipo varilla o cilíndrico y está redondeado por ambos extremos, es decir, rematado por una semiesfera, oblea semiesférica, oblea semiesferoide o elipsoide que tiene aproximadamente el mismo diámetro que la parte de tipo varilla o cilíndrica del núcleo. Las partes del dispositivo que rematan los extremos de la varilla pueden ser esencialmente 100 % de polímero o pueden comprender aproximadamente o al menos aproximadamente un 50 % de polímero y aproximadamente o como máximo aproximadamente un 50 % de fármaco, aproximadamente o al menos aproximadamente un 60 % de polímero y aproximadamente o como máximo aproximadamente un 40 % de fármaco, aproximadamente o al menos aproximadamente un 70 % de polímero y aproximadamente o como máximo aproximadamente un 30 % de fármaco, aproximadamente o al menos aproximadamente un 75 % de polímero y aproximadamente o como máximo aproximadamente un 25 % de fármaco, aproximadamente o al menos aproximadamente un 80 % de polímero y aproximadamente o como máximo aproximadamente un 20 % de fármaco, aproximadamente o al menos aproximadamente un 85 % de polímero y aproximadamente o como máximo aproximadamente un 15 % de fármaco, aproximadamente o al menos aproximadamente un 90 % de polímero y aproximadamente o como máximo aproximadamente un 10 % de fármaco, aproximadamente o al menos aproximadamente un 95 % de polímero y aproximadamente o como máximo aproximadamente un 5 % de fármaco, aproximadamente o al menos aproximadamente un 96 % de polímero y aproximadamente o como máximo aproximadamente un 4 % de fármaco, aproximadamente o al menos aproximadamente un 97 % de polímero y aproximadamente o como máximo aproximadamente un 3 % de fármaco, aproximadamente o al menos aproximadamente un 98 % de polímero y aproximadamente o como máximo aproximadamente un 2 % de fármaco o aproximadamente o al menos aproximadamente un 99 % de polímero y aproximadamente o como máximo aproximadamente un 1 % de fármaco. En otra realización, el núcleo se extiende por la mayor parte de la longitud del dispositivo.
- El dispositivo implantable comprende EVA, el contenido de acetato de vinilo puede ser aproximadamente un 33 % en peso. Los dispositivos implantables generalmente comprenden aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 85 %, con frecuencia, aproximadamente de un 50 % a un 75 % de fármaco. En una realización, el dispositivo comprende aproximadamente un 50 % de fármaco.
- También se describe un método para administrar una sustancia farmacéutica a un paciente que lo necesite, que comprende la etapa de insertar un dispositivo por vía subcutánea en el paciente, en donde la sustancia farmacéutica se libera desde el dispositivo al paciente.
- En un aspecto, el dispositivo permanece implantado en el paciente durante al menos 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 15 meses, al menos aproximadamente 18 meses, al menos aproximadamente 21 meses o al menos aproximadamente 24 meses.
- En otro aspecto, la concentración de sustancia farmacéutica en cada capa del dispositivo está diseñada para que se libere un nivel en estado de equilibrio o nivel aproximadamente constante o nivel esencialmente constante de sustancia farmacéutica al paciente. En otro aspecto, los dispositivos proporcionan un nivel en estado de equilibrio o un nivel aproximadamente constante o un nivel esencialmente constante de sustancia farmacéutica en el plasma del paciente.
- En una realización, la invención comprende un núcleo en forma de varilla que comprende un polímero esencialmente sin sustancia farmacéutica. Este núcleo está rodeado por una única capa que comprende un polímero y una sustancia farmacéutica. En una realización de este tipo, la varilla tiene aproximadamente de 2 a aproximadamente 3 cm de longitud, por ejemplo, aproximadamente 2,6 cm, y aproximadamente de 2 mm a aproximadamente 3 mm de diámetro; la única capa tiene aproximadamente de 0,5 mm a aproximadamente 1 mm de grosor y el núcleo tiene aproximadamente de 0,5 mm a aproximadamente 2 mm de diámetro. Tanto el núcleo como la única capa comprenden el mismo polímero, acetato de etilenvinilo (EVA). La capa única comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 % de una sustancia farmacéutica, por ejemplo, anastrozol, apomorfin, beraprost, buprenorfina, busserelina, dutasterida, finasterida, haloperidol, iloprost, L-tirosina, L-triyodotironina, leuprolida, lisurida, nalmefeno, nicotina, pramipexol, rasagilina, risperidona, ropinirol, rotigotina, selegilina, sirolimús, tacrolimús, tamsulosina o testosterona. En una realización, la sustancia farmacéutica es buprenorfina.
- En una realización, la invención comprende un núcleo en forma de varilla que comprende un polímero esencialmente sin sustancia farmacéutica. Este núcleo está rodeado por dos capas que comprenden un polímero y una sustancia farmacéutica. En una realización de este tipo, la varilla tiene aproximadamente de 2 a aproximadamente 3 cm de longitud, por ejemplo, aproximadamente 2,6 cm, y aproximadamente de 2 mm a aproximadamente 5 mm de diámetro; cada capa tiene aproximadamente de 0,5 mm a aproximadamente 1 mm de grosor y el núcleo tiene aproximadamente de 0,5 mm a aproximadamente 2 mm de diámetro. El núcleo y las dos capas comprenden el mismo polímero, por ejemplo, acetato de etilenvinilo (EVA). Ambas capas comprenden una sustancia farmacéutica, que puede ser la misma sustancia en cada capa o sustancias diferentes en cada capa, por ejemplo, una sustancia seleccionada independientemente de entre anastrozol, apomorfin, beraprost, buprenorfina, busserelina, dutasterida, finasterida, haloperidol, iloprost, L-tirosina, L-triyodotironina, leuprolida, lisurida, nalmefeno, nicotina, pramipexol,

rasagilina, risperidona, ropinirol, rotigotina, selegilina, sirolimús, tacrolimús, tamsulosina o testosterona. Las capas pueden comprender independientemente en torno a un 10 % a aproximadamente un 90 % de sustancia(s) farmacéutica(s). En una realización, ambas capas contienen la misma sustancia farmacéutica y la capa más externa comprende una concentración menor de sustancia farmacéutica que la capa más interna; por ejemplo, la capa más

5 externa comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 % de una sustancia farmacéutica y la capa más interna comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 % de sustancia farmacéutica, donde la capa más externa comprende una menor concentración de sustancia farmacéutica que la capa más interna. En una realización de este tipo, la sustancia farmacéutica en ambas capas es buprenorfina.

10 En una realización, la invención comprende un núcleo en forma de varilla que comprende un polímero esencialmente sin sustancia farmacéutica. El núcleo está rodeado por tres capas que comprenden un polímero y una sustancia farmacéutica. En una realización de este tipo, la varilla tiene aproximadamente de 2 a aproximadamente 3 cm de longitud, por ejemplo, aproximadamente 2,6 cm, y aproximadamente de 3 mm a aproximadamente 7 mm de diámetro; cada capa tiene aproximadamente de 0,5 mm a aproximadamente 1 mm de grosor y el núcleo tiene

15 aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 2 mm de diámetro. El núcleo y todas las capas comprenden el mismo polímero, por ejemplo, acetato de etilenvinilo (EVA). Todas las capas comprenden una sustancia farmacéutica que puede ser la misma sustancia en cada capa, diferentes sustancias en cada capa o la misma en dos de las capas y diferente en la tercera capa, por ejemplo, una sustancia seleccionada independientemente de entre anastrozol, apomorfina, beraprost, buprenorfina, buserelina, dutasterida, finasterida, haloperidol, iloprost, L-tirosina, L-

20 triyodotironina, leuprolida, lisurida, nalmefeno, nicotina, pramipexol, rasagilina, risperidona, ropinirol, rotigotina, selegilina, sirolimús, tacrolimús, tamsulosina o testosterona. Las capas pueden comprender independientemente en torno a un 10 % a aproximadamente un 90 % de sustancia(s) farmacéutica(s). En una realización, cada capa contiene la misma sustancia farmacéutica, pero las capas difieren en la concentración de sustancia farmacéutica, de manera que la concentración media de sustancia farmacéutica en cada capa disminuya según aumenta la distancia

25 al núcleo. Por tanto, la capa más externa comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 % de sustancia farmacéutica, mientras que la capa intermedia comprende de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 90 % de sustancia farmacéutica y la capa más interna comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 % de sustancia farmacéutica, supeditado a la condición de que la capa externa tenga una concentración menor de sustancia farmacéutica que la capa intermedia, mientras que la capa interna

30 (adyacente al núcleo) tiene una concentración mayor de sustancia farmacéutica que la capa intermedia. En una realización de este tipo, la sustancia farmacéutica en las tres capas es buprenorfina.

En una realización, la invención comprende un núcleo en forma de varilla que comprende un polímero esencialmente sin sustancia farmacéutica. El núcleo está rodeado por cuatro capas que comprenden un polímero y una sustancia

35 farmacéutica. En una realización de este tipo, la varilla tiene aproximadamente de 2 cm a aproximadamente 3 cm de longitud, por ejemplo, aproximadamente 2,6 cm, y aproximadamente de 4 mm a aproximadamente 9 mm de diámetro; cada capa tiene aproximadamente de 0,5 mm a aproximadamente 1 mm de grosor y el núcleo tiene aproximadamente de 0,5 mm a aproximadamente 1 mm de diámetro. El núcleo y todas las capas comprenden el mismo polímero, por ejemplo, acetato de etilenvinilo (EVA). Todas las capas comprenden una sustancia

40 farmacéutica, por ejemplo, una sustancia seleccionada independientemente de entre anastrozol, apomorfina, beraprost, buprenorfina, buserelina, dutasterida, finasterida, haloperidol, iloprost, L-tirosina, L-triyodotironina, leuprolida, lisurida, nalmefeno, nicotina, pramipexol, rasagilina, risperidona, ropinirol, rotigotina, selegilina, sirolimús, tacrolimús, tamsulosina o testosterona. Las capas pueden comprender independientemente en torno a un 10 % a

45 aproximadamente un 90 % de sustancia(s) farmacéutica(s). En una realización, cada capa contiene la misma sustancia farmacéutica, pero las capas difieren en la concentración de sustancia farmacéutica, de manera que la concentración media de sustancia farmacéutica en cada capa disminuya según aumenta la distancia al núcleo. Por tanto, la capa más externa comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 % de sustancia farmacéutica, la segunda capa más externa comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 %

50 de sustancia farmacéutica, la tercera capa más externa comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 % de sustancia farmacéutica y la capa más interna (adyacente al núcleo) comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 % de sustancia farmacéutica, supeditado a la condición de que la capa más externa tenga una concentración de sustancia farmacéutica menor que la concentración de la segunda capa más externa, la segunda capa más externa tiene una concentración de sustancia farmacéutica menor que la concentración de la tercera capa más externa, y la tercera capa más externa tiene una concentración de

55 sustancia farmacéutica menor que la de la capa más interna (adyacente al núcleo). En una realización de este tipo, la sustancia farmacéutica de las cuatro capas es buprenorfina.

En una realización, la invención comprende un núcleo en forma de varilla que comprende un polímero esencialmente sin sustancia farmacéutica. El núcleo está rodeado por cinco capas que comprenden un polímero y una sustancia

60 farmacéutica. En una realización de este tipo, la varilla tiene aproximadamente de 2 cm a aproximadamente 3 cm de longitud, por ejemplo, aproximadamente 2,6 cm, y aproximadamente de 5 mm a aproximadamente 10 mm de diámetro; cada capa tiene aproximadamente de 0,5 mm a aproximadamente 1 mm de grosor y el núcleo tiene aproximadamente de 0,5 mm a aproximadamente 1 mm de diámetro. El núcleo y todas las capas comprenden el mismo polímero, por ejemplo, acetato de etilenvinilo (EVA). Todas las capas comprenden una sustancia

65 farmacéutica, por ejemplo, una sustancia seleccionada independientemente de entre anastrozol, apomorfina, beraprost, buprenorfina, buserelina, dutasterida, finasterida, haloperidol, iloprost, L-tirosina, L-triyodotironina,

leuprolida, lisurida, nalmefeno, nicotina, pramipexol, rasagilina, risperidona, ropinirol, rotigotina, selegilina, sirolimús, tacrolimús, tamsulosina o testosterona. Las capas pueden comprender independientemente en torno a un 10 % a aproximadamente un 90 % de sustancia(s) farmacéutica(s). En una realización, cada capa contiene la misma sustancia farmacéutica, pero las capas difieren en la concentración de sustancia farmacéutica, de manera que la concentración media de sustancia farmacéutica en cada capa disminuya según aumenta la distancia al núcleo. Por tanto, la capa más externa comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 % de sustancia farmacéutica, la segunda capa más externa comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 % de sustancia farmacéutica, la tercera capa más externa comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 %, de sustancia farmacéutica y la capa más interna (adyacente al núcleo) comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 % de sustancia farmacéutica, supeditado a la condición de que la capa más externa tenga una concentración de sustancia farmacéutica menor que la concentración de la segunda capa más externa, la segunda capa más externa tiene una menor concentración de sustancia farmacéutica que la concentración de la tercera capa más externa, la tercera capa más externa tiene una concentración de sustancia farmacéutica menor que la cuarta capa más externa, y la cuarta capa más externa tiene una concentración de sustancia farmacéutica menor que la capa más interna (adyacente al núcleo). En una realización de este tipo, la sustancia farmacéutica de las cinco capas es buprenorfina.

En realizaciones adicionales, la invención puede comprender capas adicionales, teniendo cada capa una concentración decreciente de sustancia farmacéutica según aumenta la distancia al núcleo, de manera similar a la descrita anteriormente.

En una realización, la invención comprende un núcleo en forma de varilla que comprende un polímero esencialmente sin sustancia farmacéutica. Este núcleo está rodeado por dos capas que comprenden un polímero y una sustancia farmacéutica. En una realización de este tipo, la varilla tiene aproximadamente de 2 cm a aproximadamente 3 cm de longitud, por ejemplo, aproximadamente 2,6 cm, y aproximadamente de 2 mm a aproximadamente 5 mm de diámetro; cada capa tiene aproximadamente de 0,5 mm a aproximadamente 1 mm de grosor y el núcleo tiene aproximadamente de 0,5 mm a aproximadamente 2 mm de diámetro. El núcleo y todas las capas comprenden el mismo polímero, por ejemplo, acetato de etilenvinilo (EVA). Ambas capas comprenden una sustancia farmacéutica, por ejemplo, una sustancia seleccionada independientemente de entre anastrozol, apomorfina, beraprost, buprenorfina, buserelina, dutasterida, finasterida, haloperidol, iloprost, L-tirosina, L-triyodotironina, leuprolida, lisurida, nalmefeno, nicotina, pramipexol, rasagilina, risperidona, ropinirol, rotigotina, selegilina, sirolimús, tacrolimús, tamsulosina o testosterona. En una realización, ambas capas contienen la misma sustancia farmacéutica y la capa más externa comprende una concentración *más alta* de sustancia farmacéutica que la capa más interna; por ejemplo, la capa más externa comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 % de una sustancia farmacéutica y la capa más interna comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 % de sustancia farmacéutica, donde la capa más externa comprende una concentración más alta de sustancia farmacéutica que la capa más interna. En una realización de este tipo, la sustancia farmacéutica en ambas capas es buprenorfina. Opcionalmente, esta realización puede comprender capas adicionales que comprendan polímero y sustancia farmacéutica; en este caso, la capa más externa comprende la concentración más alta de sustancia farmacéutica, comprendiendo cada una de las capas más internas un nivel menor de fármaco. Esto se ilustra en la Fig. 6E. Esta configuración permite una elevada velocidad inicial de liberación de fármaco en el paciente a lo largo de un periodo determinado y, por lo tanto, un mayor nivel serológico o sistémico de fármaco, seguido de una menor velocidad de liberación a lo largo del tiempo lo que tiene como resultado un menor nivel serológico o sistémico de fármaco, que disminuye gradualmente a lo largo de un periodo de tiempo. En otra realización, en donde la capa más externa también comprende la concentración más alta de fármaco, las capas más internas pueden comprender unas concentraciones de fármaco aproximadamente iguales, aunque todas menores que las de la capa más externa. Esto permitirá una elevada velocidad inicial de liberación de fármaco en el paciente a lo largo de un periodo determinado y, por lo tanto, un mayor nivel serológico o sistémico de fármaco, seguido de un menor, nivel esencialmente en estado de equilibrio de fármaco a lo largo de un periodo de tiempo.

En realizaciones adicionales, la invención puede comprender capas adicionales, teniendo cada capa una concentración creciente de sustancia farmacéutica según aumenta la distancia al núcleo.

En una realización, la invención comprende un núcleo en forma de varilla que comprende un polímero esencialmente sin sustancia farmacéutica. Este núcleo está rodeado por una única capa que comprende un polímero y una sustancia farmacéutica. Finalmente, la capa única está rodeada por una capa de sustancia farmacéutica esencialmente pura. En una realización de este tipo, la varilla tiene aproximadamente de 2 a aproximadamente 3 cm de longitud, por ejemplo, aproximadamente 2,6 cm, y aproximadamente de 2 mm a aproximadamente 3 mm de diámetro; la capa única tiene aproximadamente de 0,5 mm a aproximadamente 1 mm de grosor y el núcleo tiene aproximadamente de 0,5 mm a aproximadamente 2 mm de diámetro, mientras que el grosor de la capa de fármaco puro está determinado por la cantidad de fármaco puro que se vaya a usar. El núcleo y la capa única comprenden el mismo polímero, por ejemplo, acetato de etilenvinilo (EVA). La capa única comprende aproximadamente de un 10 % a aproximadamente un 90 % de una sustancia farmacéutica, por ejemplo, anastrozol, apomorfina, beraprost, buprenorfina, buserelina, dutasterida, finasterida, haloperidol, iloprost, L-tirosina, L-triyodotironina, leuprolida, lisurida, nalmefeno, nicotina, pramipexol, rasagilina, risperidona, ropinirol, rotigotina, selegilina, sirolimús, tacrolimús, tamsulosina o testosterona. La capa de fármaco puro comprende aproximadamente el 100 % de una sustancia

farmacéutica, seleccionada independientemente de entre, por ejemplo, anastrozol, apomorfina, beraprost, buprenorfina, buserelina, dutasterida, finasterida, haloperidol, iloprost, L-tirosina, L-triyodotironina, leuprolida, lisurida, nalmefeno, nicotina, pramipexol, rasagilina, risperidona, ropinirol, rotigotina, selegilina, sirolimús, tacrolimús, tamsulosina o testosterona. En una realización, la sustancia farmacéutica tanto en la capa única como en la capa de fármaco puro es buprenorfina.

En realizaciones adicionales, la invención puede comprender capas adicionales, teniendo cada capa una concentración creciente de sustancia farmacéutica según aumenta la distancia al núcleo, con una capa de sustancia farmacéutica esencialmente pura en el exterior del dispositivo. Esta configuración permite una elevada velocidad inicial de liberación de fármaco en el paciente a lo largo de un periodo determinado y, por lo tanto, un mayor nivel serológico o sistémico de fármaco.

En las Figs. 1 a 6 se han representado diversas realizaciones de la invención no limitantes. La Fig. 1 representa una realización de la invención, que engloba un dispositivo implantable para la administración de una sustancia farmacéutica a un paciente, que comprende: un núcleo 10 que comprende un material polimérico para el núcleo; y una primera capa 11 que comprende una sustancia farmacéutica para la primera capa y un material polimérico para la primera capa que rodea el núcleo, donde el material polimérico para el núcleo y el material polimérico para la primera capa es el mismo o diferente. El núcleo y la primera capa pueden comprender, por lo tanto, el mismo o diferentes materiales poliméricos.

La Fig. 2 representa otra realización de la invención, que engloba un dispositivo implantable para la administración de una sustancia farmacéutica a un paciente, que comprende: un núcleo 20 que comprende un material polimérico para el núcleo; y una primera capa 21 que comprende una sustancia farmacéutica para la primera capa y un material polimérico para la primera capa que rodea el núcleo; y una segunda capa 22 que comprende una sustancia farmacéutica para la segunda capa y un material polimérico para una segunda capa, donde los materiales poliméricos para el núcleo, la primera capa y la segunda capa son los mismos o diferentes y donde las sustancias farmacéuticas para la primera capa y la segunda capa son los mismos o diferentes. El núcleo y cada capa pueden comprender, por tanto, el mismo o diferentes materiales poliméricos. Cada capa puede comprender la misma sustancia farmacéutica o diferentes sustancias farmacéuticas.

La Fig. 3 representa otra realización de la invención, que engloba un dispositivo implantable para la administración de una sustancia farmacéutica a un paciente, que comprende: un núcleo 30 que comprende un material polimérico para el núcleo; y una primera capa 31 que comprende una sustancia farmacéutica para la primera capa y un material polimérico para la primera capa que rodea el núcleo; y una segunda capa 32 que comprende una sustancia farmacéutica para la segunda capa y un material polimérico para la segunda capa, y una capa adicional 33 que comprende una sustancia farmacéutica para la tercera capa y un material polimérico para la tercera capa, donde los materiales poliméricos para el núcleo, la primera capa, la segunda capa y la tercera capa son los mismos o diferentes y donde las sustancias farmacéuticas para la primera capa, la segunda capa y la tercera capa son las mismas o diferentes. El núcleo y cada capa pueden comprender, por tanto, el mismo o diferentes materiales poliméricos. Cada capa puede comprender la misma sustancia farmacéutica o diferentes sustancias farmacéuticas.

La Fig. 4 representa otra realización de la invención, que engloba un dispositivo implantable para la administración de una sustancia farmacéutica a un paciente, que comprende: un núcleo 40 que comprende un material polimérico para el núcleo; y una primera capa 41 que comprende una sustancia farmacéutica para la primera capa y un material polimérico para la primera capa que rodea el núcleo; y una segunda capa 42 que comprende una sustancia farmacéutica para la segunda capa y un material polimérico para una segunda capa, una tercera capa 43 que comprende una sustancia farmacéutica para la tercera capa y un material polimérico para la tercera capa, y una cuarta capa 44 que comprende una sustancia farmacéutica para la cuarta capa y un material polimérico para la cuarta capa, donde los materiales poliméricos para el núcleo, la primera capa, la segunda capa, la tercera capa y la cuarta capa son los mismos o diferentes y donde las sustancias farmacéuticas para la primera capa, segunda capa, tercera capa y cuarta capa son las mismas o diferentes. El núcleo y cada capa pueden comprender, por tanto, el mismo o diferentes materiales poliméricos. Cada capa puede comprender la misma sustancia farmacéutica o diferentes sustancias farmacéuticas.

La Fig. 5 representa otra realización de la invención, que engloba un dispositivo implantable para la administración de una sustancia farmacéutica a un paciente, que comprende: un núcleo 50 que comprende un material polimérico para el núcleo; y una primera capa 51 que comprende una sustancia farmacéutica para la primera capa y un material polimérico para la primera capa que rodea el núcleo; y una segunda capa 52 que comprende una sustancia farmacéutica para la segunda capa y un material polimérico para la segunda capa, una tercera capa 53 que comprende una sustancia farmacéutica para la tercera capa y un material polimérico para la tercera capa, una cuarta capa 54 que comprende una sustancia farmacéutica para la cuarta capa y un material polimérico para la cuarta capa, y una quinta capa 55 que comprende una sustancia farmacéutica para la quinta capa y un material polimérico para la quinta capa, donde el del núcleo, el primero, segundo, tercero, cuarto y quinto materiales poliméricos son los mismos o diferentes y donde la primera, segunda, tercera, cuarta y quinta sustancias farmacéuticas son las mismas o diferentes. El núcleo y cada capa pueden comprender, por tanto, el mismo o diferentes materiales poliméricos. Cada capa puede comprender la misma sustancia farmacéutica o diferentes sustancias farmacéuticas.

La Fig. 6 representa varios diagramas de realizaciones de la invención, en las que la concentración de sustancia farmacéutica en las diversas capas varía según varía la distancia al núcleo. En la realización representada en la Fig. 6A, la invención comprende un núcleo que esencialmente no comprende ningún fármaco, con una capa (Capa 1) que comprende un alto porcentaje de fármaco (aproximadamente de un 80 a aproximadamente un 90 %). En la realización representada en la Fig. 6B, la invención comprende un núcleo que esencialmente no comprende ningún fármaco, con una capa (Capa 1) que comprende un alto porcentaje de fármaco (aproximadamente de un 80 a aproximadamente un 90 %), rodeada por una capa más externa (Capa 2) que comprende una menor concentración de fármaco que la Capa 1 (aproximadamente de un 60 a un 70 %). En la realización representada en la Fig. 6C, la invención comprende un núcleo que esencialmente no comprende ningún fármaco, con una capa (Capa 1) que comprende un mayor porcentaje de fármaco (aproximadamente de un 80 a aproximadamente un 90 %), rodeada por otra capa (Capa 2) que comprende una menor concentración de fármaco que la Capa 1 (aproximadamente de un 60 a un 70 %), rodeada por una capa más externa (Capa 3), que comprende una concentración de fármaco inferior a la de la Capa 2 (aproximadamente un 50 %). En la realización representada en la Fig. 6D, la invención comprende un núcleo que esencialmente no comprende ningún fármaco, rodeado por una capa (Capa 1) que comprende un mayor porcentaje de fármaco (aproximadamente de un 80 a aproximadamente un 90 %), rodeada por otra capa (Capa 2), que comprende una concentración de fármaco inferior a la de la Capa 1 (aproximadamente de un 60 a aproximadamente un 70 %), rodeada por otra capa (Capa 3), que comprende una concentración de fármaco inferior a la de la Capa 2 (aproximadamente un 50 %), rodeada por una capa más externa (Capa 4) que comprende una concentración de fármaco inferior a la de la Capa 3 (aproximadamente de un 30 a aproximadamente un 40 %). En la realización representada en la Fig. 6E, la invención comprende un núcleo que esencialmente no comprende ningún fármaco, rodeado por una capa (Capa 1) que comprende un bajo nivel de fármaco (aproximadamente de un 30 a aproximadamente un 40 %), rodeada por una capa (Capa 2) que comprende un mayor nivel de fármaco (aproximadamente un 50 %), rodeado por una capa (Capa 3) que comprende un nivel aun mayor de fármaco (aproximadamente de un 60 a aproximadamente un 70 %), rodeada por una capa más externa (Capa 4) que comprende un porcentaje aun mayor de fármaco (aproximadamente de un 80 a aproximadamente un 90 %). En esta última realización, cada capa sucesiva comprende un porcentaje creciente de sustancia farmacéutica según aumenta la distancia al núcleo, con el porcentaje más alto de fármaco en la capa más externa.

Fabricación de los Dispositivos

En algunas realizaciones, los dispositivos implantables pueden producirse por un procedimiento de extrusión. Las sustancias farmacológicas pueden prepararse por molienda (por ejemplo, con un molino de bolas, un molino de impacto), secado por atomización, precipitación de disolvente, cribado u otro método o combinación de métodos conocidos en la materia para producir partículas finas. El fármaco puede combinarse con un polímero que también se prepara en forma de finas partículas. La mezcla amalgamada puede extrudirse, por ejemplo, por medio de un extrusor de tornillo Microtruder, Modelo n.º RCP-025, de Randcastle Extrusion Systems, Cedar Grove, NJ, o por medio de otros dispositivos de extrusión conocidos en la industria. El diámetro de extrusión, así como la temperatura, presión y otros parámetros pueden controlarse según sea apropiado para cada fármaco.

En otra realización, se puede formar un núcleo que comprenda un polímero, por ejemplo, por extrusión, que luego se reviste con una o más capas que comprenden un polímero y un fármaco por medio de un método de revestimiento por inmersión o de revestimiento por pulverización. Puede usarse una técnica de evaporación de disolvente para mezclar el polímero y el fármaco en un disolvente. La solución que comprende un polímero, un fármaco y un disolvente puede aplicarse luego en la superficie del núcleo bien por inmersión o por pulverización. La composición resultante se somete luego a un procedimiento de secado, durante el cual se evapora el disolvente y el material polimérico, con el fármaco dispersado en el mismo, forma una fina película sobre el núcleo. Este procedimiento puede repetirse con diversas soluciones de la misma concentración de fármaco y polímero o una diferente para depositar capas adicionales sobre la composición. Como se sabe en la técnica, los dispositivos que comprenden múltiples capas se pueden producir mediante cualquier combinación de extrusión y revestimiento.

El extrudido puede extrudirse horizontalmente y recolectarse para un procesamiento adicional. El extrudido puede cortarse a la longitud deseada, por ejemplo, aproximadamente de 1 a aproximadamente 3 cm. El extrudido puede lavarse luego en cualquier disolvente en el que el fármaco o fármacos se disuelvan y después secarse y envasarse.

Los dispositivos con múltiples capas se pueden producir mediante métodos de coextrusión conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante los métodos divulgados en la Patente de los EE. UU. n.º 5.063.018 (para fabricar catéteres con una luz), o las Patentes de los EE. UU. n.º 4.832.589, 4.379.117, 3.880.691 y 3.337.665. En la técnica se conocen troqueles de distribución múltiple, tal como matrices de distribución múltiple que usan un bloque de alimentación de coextrusión, para producir materiales de múltiples capas.

Parámetros físicos del dispositivo

En algunas realizaciones, los dispositivos comprenden unas dimensiones aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 7 mm de diámetro. En algunas realizaciones, los dispositivos tienen aproximadamente de 0,5 a 10 cm de longitud. En una realización, el dispositivo tiene aproximadamente de 1 a aproximadamente 3 cm de

longitud. En una realización, el dispositivo tiene aproximadamente de 2 cm a aproximadamente 3 cm de longitud. En otra realización, el dispositivo tiene aproximadamente 2,6 cm de longitud. En una realización, el dispositivo tiene aproximadamente de 1 a aproximadamente 3 mm de diámetro. En otra realización, el dispositivo tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mm de diámetro. En una realización, el dispositivo tiene

5 aproximadamente 2,4 mm de diámetro. En algunas realizaciones en las que los dispositivos comprenden unas dimensiones de aproximadamente 2,4 mm de diámetro total y aproximadamente 2,6 cm de longitud total, cada uno de los dispositivos libera 1 mg de sustancia farmacéutica al día.

En algunas realizaciones, el núcleo que comprende un material polimérico y la capa o capas que comprenden un material polimérico y un fármaco tienen cada uno de manera independiente aproximadamente de 0,5 a

10 aproximadamente 7 mm de diámetro o grosor. En una realización, el núcleo y la capa o capas son cada uno de manera independiente aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 3,5 mm. En otra realización, el núcleo y la capa o capas son cada uno de manera independiente aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 2 mm. En otra realización, el núcleo y la capa o capas son cada uno de manera independiente aproximadamente de 1 a aproximadamente 2 mm. El grosor o diámetro del núcleo puede variar del grosor de la capa o capas. Si hay múltiples

15 capas presentes, cada capa puede tener el mismo grosor que las demás capas o cada capa puede tener un grosor diferente al de las otras capas o algunas capas pueden tener el mismo grosor que las otras capas mientras que algunas capas pueden tener un grosor diferente al de las otras capas. Por "grosor" de una capa se pretende dar a entender la distancia, medida desde el centro del dispositivo, entre el inicio de la capa y el final de la capa; por ejemplo, para un dispositivo cilíndrico con capas anulares, regulares, una capa que empieza a 2 mm del centro y que

20 termina a 3,5 mm del centro tiene un grosor de 1,5 mm.

Aunque el dispositivo se ha podido ilustrar con un núcleo y una o más capas que tienen una sección transversal cilíndrica o anular, se debe entender que la sección transversal del núcleo y de una o más capas puede ser oval, poligonal, con forma de estrella, irregular o de grosor desigual.

25 En algunas realizaciones, las diversas capas que comprenden un polímero y un fármaco comprenden diferentes polímeros o mezclas de los mismos y diferentes fármacos o mezclas de los mismos.

Liberación del fármaco

30 La liberación de fármaco desde el dispositivo depende de la velocidad de disolución y de la difusión pasiva a través de la matriz polimérica. Por lo tanto, el área superficial del implante determina la velocidad de liberación. El mecanismo de liberación del fármaco del material polimérico también depende de la naturaleza del polímero y del fármaco. El fármaco se difunde a través del polímero a los tejidos y fluidos corporales circundantes. La liberación

35 también puede producirse a través de la degradación o erosión del polímero, en caso de un polímero erosionable o bioerosionable. La degradación o erosión del polímero podría producirse por hidrólisis, por degradación enzimática o por medio de otros procesos.

Las velocidades de liberación de fármaco también se ven afectadas por el lavado del implante antes de su inserción

40 en el paciente. Los implantes lavados mantienen una velocidad de liberación más estable tras la inserción; los implantes sin lavar pueden mostrar una liberación explosiva significativamente mayor inmediatamente después de la implantación. Una liberación explosiva podría ser nociva para el paciente, dado que la concentración local o sistémica aumenta rápidamente de cero a un nivel potencialmente supratrapéutico. La explosión inicial también puede agotar innecesariamente el depósito de fármaco y acortar la duración del periodo de liberación. Los implantes

45 se pueden lavar con cualquier disolvente en el que se disuelva el fármaco, tal como, agua, etanol, isopropanol, etc. Al lavado le puede seguir un secado y la eliminación del disolvente. El secado puede ir seguido del envasado y esterilización.

En algunas circunstancias, una dosis inicial elevada de un fármaco resulta deseable y en esas circunstancias se puede prescindir del lavado del dispositivo para proporcionar una explosión inicial como dosis de carga. En determinadas realizaciones del dispositivo, una capa de sustancia farmacéutica sustancialmente pura se coloca en el exterior del dispositivo, para una dosis de carga mejorada (dosis inicial).

En un ejemplo no limitante, el dispositivo extrudido puede cortarse en implantes de longitud apropiada, tal como

55 2,6 cm. El extrudido puede, opcionalmente, lavarse, por ejemplo, con un 95 % de etanol a temperatura ambiente durante 30 min para eliminar el fármaco de la superficie. Los implantes lavados pueden secarse (por ejemplo, secarse con aire a temperatura ambiente durante 30 min, luego con aire forzado a 40 °C durante 1 hora, seguido de un secado al vacío a 30 °C durante 24 horas) para eliminar el etanol residual. Pueden colocarse implantes en bolsas de aluminio que forman una barrera contra la humedad, selladas térmicamente y luego esterilizadas usando

60 radiación gamma (2,9 - 3,1 Mrads).

El "Nivel plasmático en estado de equilibrio" se refiere a un nivel aproximadamente constante de fármaco durante un periodo de tiempo en el plasma del sujeto o paciente. En una realización, un nivel plasmático en estado de equilibrio o nivel aproximadamente constante de fármaco varía no más de aproximadamente $\pm 30\%$ a lo largo de un día, a lo largo de una semana, a lo largo de un mes, a lo largo de tres meses, a lo largo de seis meses o a lo largo de nueve meses, en comparación con el nivel plasmático medio o promedio a lo largo de ese periodo de tiempo. En otra

realización, un nivel plasmático en estado de equilibrio o nivel aproximadamente constante de fármaco varía no más de aproximadamente $\pm 20\%$ a lo largo de un día, a lo largo de una semana, a lo largo de un mes, a lo largo de tres meses, a lo largo de seis meses o a lo largo de nueve meses, en comparación con el nivel plasmático medio o promedio a lo largo de ese periodo de tiempo. En otra realización, un nivel plasmático en estado de equilibrio o nivel aproximadamente constante de fármaco varía no más de aproximadamente $\pm 10\%$ a lo largo de un día, a lo largo de una semana, a lo largo de un mes, a lo largo de tres meses, a lo largo de seis meses o a lo largo de nueve meses, en comparación con el nivel plasmático medio o promedio a lo largo de ese periodo de tiempo. Una "velocidad de liberación aproximadamente constante" indica que se libera un nivel aproximadamente constante de la sustancia farmacéutica desde el dispositivo a lo largo de un periodo de tiempo, tal como, a lo largo de un día, a lo largo de una semana, a lo largo de un mes, a lo largo de tres meses, a lo largo de seis meses o a lo largo de nueve meses. En algunas realizaciones, la velocidad de liberación aproximadamente constante no es superior a aproximadamente $\pm 30\%$, $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$ a lo largo del periodo de tiempo indicado, en comparación con la liberación media o promedio. Se prefiere una velocidad de liberación aproximadamente constante para obtener un nivel plasmático en estado de equilibrio.

Por "esencialmente constante" se pretende dar a entender que durante aproximadamente un 95 % del periodo de tiempo extendido, la concentración de fármaco en plasma sanguíneo está dentro de aproximadamente tres, aproximadamente dos o preferentemente aproximadamente una desviación estándar del nivel plasmático medio. Las mediciones del nivel de plasma sanguíneo pueden realizarse cada hora, dos veces al día, diariamente, dos veces a la semana, semanalmente, cada dos semanas, mensualmente o a cualquier otro intervalo periódico para la determinación de los niveles plasmáticos medios. Por ejemplo, si el nivel plasmático medio de un fármaco del que se toma muestras a intervalos semanales es de 2,0 ng/ml y la desviación estándar de la medición es $\pm 0,1$ ng/ml, entonces los niveles sanguíneos que se engloban dentro de aproximadamente $\pm 0,3$ ng/ml, aproximadamente $\pm 0,2$ ng/ml, o preferentemente, aproximadamente $\pm 0,1$ ng/ml para aproximadamente un 95 % de las mediciones se consideran esencialmente constantes. Por "periodos de tiempo prolongados" se quiere dar a entender aproximadamente de 3 meses a aproximadamente 1 año o más, por ejemplo, al menos aproximadamente 3, aproximadamente 6, aproximadamente 9, aproximadamente 12, aproximadamente 15, aproximadamente 18, aproximadamente 21 o aproximadamente 24 meses o más.

En las realizaciones en las que se desee una explosión inicial o una dosis inicial de carga (tal como en las realizaciones en las que no se aclara el exceso de sustancia farmacéutica de la superficie del implante o realizaciones en las que el implante está rodeado por una capa de fármaco puro), el periodo durante el cual se produce la explosión inicial o dosis inicial de carga está excluido del cálculo de los niveles plasmáticos en estado de equilibrio o velocidades de liberación en estado de equilibrio, niveles plasmáticos aproximadamente constantes o velocidades de liberación aproximadamente constantes o niveles plasmáticos esencialmente constantes o velocidades de liberación esencialmente constantes. El periodo de explosión inicial o periodo de dosis de carga inicial se termina cuando la velocidad de liberación o nivel plasmático cae dentro de los intervalos que se han especificado antes para un estado de equilibrio, aproximadamente constante o esencialmente constante.

40 *Ejemplos de polímeros*

El dispositivo implantable comprende un núcleo que comprende un material polimérico para el núcleo, rodeado por una o más capas que comprenden una capa de material polimérico y una sustancia farmacéutica.

45 Tal y como se usa en el presente documento, un "polímero" o "material polimérico" significa una macromolécula que comprende repetir unidades de monómero o unidades de comonómero. El polímero puede ser bioerosionable o no bioerosionable. El polímero puede ser un homopolímero, un copolímero, un terpolímero o puede contener más de tres monómeros. El polímero es preferentemente biocompatible.

50 Entre los ejemplos de polímeros no bioerosionables útiles en la presente invención incluyen poli(etileno-co-vinil acetato) (EVA).

El polímero preferido para los dispositivos es acetato de etilenvinilo (EVA).

55 El núcleo o bien cualquier capa del dispositivo puede comprender un único tipo de polímero o una mezcla de dos o más polímeros. Una mezcla de dos polímeros podría modular la velocidad de liberación del fármaco. Resulta deseable que una cantidad terapéutica efectiva del fármaco se libere del dispositivo durante un periodo de tiempo razonablemente largo. La patente de EE. UU. n.º 6.258.121 de Yang et al. divulga un método para alterar la velocidad de liberación mezclando dos polímeros con diferentes velocidades de liberación e incorporándolos en una única capa; esta técnica también puede reducir la liberación explosiva de fármaco en el momento del implante.

Ejemplos de sustancias farmacéuticas para su uso como sustancia farmacéutica para la primera capa y sustancias farmacéuticas adicionales

65 Tal y como se usa en el presente documento, un "fármaco" o "sustancia farmacéutica" es cualquier agente biológicamente activo u otra sustancia que tenga un valor terapéutico para un organismo vivo, incluyendo sin

limitación antitrombóticos, agentes anticancerosos, anticoagulantes, agentes antiagregantes plaquetarios, trombolíticos, antiproliferativos, antiinflamatorios, agentes que inhiben la restenosis, inhibidores de células musculares lisas, antibióticos, heparina y similares y/o mezclas de los mismos y/o cualquier sustancia que pueda ayudar a otra sustancia a desempeñar la función de proporcionar valor terapéutico a un organismo vivo. Entre los

5 ejemplos de agentes terapéuticos y profilácticos adecuados se incluyen compuestos sintéticos inorgánicos y orgánicos, proteínas y péptidos, polisacáridos y otros azúcares, lípidos y secuencias de ácido nucleico de ADN y ARN que tengan una actividad terapéutica, profiláctica o diagnóstica. Las secuencias de ácido nucleico incluyen genes, moléculas antisentido que se unen a ADN complementario para inhibir la traducción y ribozomas.

10 Las sustancias farmacéuticas adicionales que pueden incorporarse en el dispositivo incluyen las enumeradas en el documento Physicians' Desk Reference, 57ava edición (2003), incluyendo alérgenos, amebicidas y tricomonicidas, preparaciones de aminoácidos, agentes analépticos, analgésicos, analgésicos/antiácidos, anestésicos, anoréticos, antiácidos, antihelmínticos, preparados antialcohol, antialérgicos, antiartríticos, agentes antiasmáticos, antibacterianos y antisépticos, antibióticos, antibióticos antivirales, preparados antineoplásicos, fármacos anticolinérgicos inhibidores, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antidiarreicos,

15 antidiuréticos, agentes antienuresis, antifibrina, agentes antifibrinolíticos, antifibróticos (sistémicos), antifatulentos, agentes antifúngicos, antigonadotropina, antihistamínicos, agentes antihiperamonémicos, agentes antiinflamatorios, antipalúdicos, antimetabolitos, preparados antiyaquecosos, antieméticos, antineoplásicos, preparados contra la obesidad, antiparasitarios, fármacos antiparkinsonianos, antiagregantes plaquetarios, antipruriginosos, antipiréticos, anticatarricales, antiespasmódicos y anticolinérgicos, antitrombóticos, agentes contra la toxoplasmosis,

20 antitusígenos, agentes antivertiginosos, agentes antivirales, preparados de bismuto, reguladores del metabolismo óseo, broncodilatadores, preparados de calcio, preparados cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, agentes quelantes, coleréticos, reductores del colesterol y antihiperlipidémicos, acidificantes del contenido colónico, preparados para la tos y el catarro, descongestionantes, expectorantes y combinaciones, diuréticos, enzimas y digestivos, agentes contra la esterilidad, preparados de flúor, agentes galactocinéticos, germicidas,

25 hematínicos, antagonistas de los receptores de la histamina, hormonas, hidrocoteréticos, agentes hiperglucemiantes, hipnóticos, inmunosupresores, mucolíticos, relajantes musculares, antagonistas de narcóticos, agentes de desintoxicación de narcóticos, agentes de deshidratación osmótica oftalmológica, preparados óticos, oxióticos, parasimpáticos, preparados paratiroideos, pediculicidas, preparados de fósforo, terapéuticos premenstruales, psicoestimulantes, quinidinas, radiofarmacéuticos, estimulantes respiratorios, sustitutos de la sal, escabicidas,

30 agentes esclerosantes, sedantes, simpaticolíticos, simpaticomiméticos, trombolíticos, preparados tiroideos, tranquilizantes, preparados contra la tuberculosis, agentes uricosúricos, acidificantes urinarios, agentes alcalinizantes urinarios, analgésicos del tracto urinario, terapéuticos vaginales, vitaminas y otros suplementos de la dieta, así como cada compuesto específico o composición enumerada bajo cada una de las categorías anteriores en el Physicians' Desk Reference.

35 En otra realización, la sustancia farmacéutica para la primera capa y las sustancias farmacéuticas adicionales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: inhibidores de la 5-alfa-reductasa, agentes analépticos, analgésicos, enzima convertidora de angiotensina, agentes anticancerosos, preparados antineoplásicos, fármacos anticolinérgicos inhibidores, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, agentes antienuresis, agentes antiinflamatorios, preparados contra la obesidad, antiparasitarios, fármacos antiparkinsonianos, agentes antiagregantes plaquetarios, antipsicóticos, antiespasmódicos y anticolinérgicos, antitrombóticos, agentes antivirales, broncodilatadores, bloqueadores de los canales de calcio, estimulantes del sistema nervioso central, reductores del colesterol y antihiperlipidémicos, diuréticos, agonistas de la dopamina, antagonistas de los receptores de la histamina H, hormonas, hormonas esteroides, hormonas peptídicas, hormonas tiroideas, miméticos de hormonas, miméticos de hormonas esteroides, miméticos de hormonas peptídicas, miméticos de hormonas tiroideas, agentes hiperglucemiantes, inmunosupresores, antagonistas de narcóticos, agentes de desintoxicación de narcóticos, agentes de deshidratación osmótica oftalmológica, estimulantes respiratorios, agentes inhibidores de reestenosis, simpaticolíticos, preparados tiroideos y agentes uricosúricos.

50 En otra realización, la sustancia farmacéutica para la primera capa y las sustancias farmacéuticas adicionales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en agentes analépticos, analgésicos, preparados antineoplásicos, fármacos anticolinérgicos inhibidores, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, agentes antienuresis, agentes antiinflamatorios, preparados contra la obesidad, antiparasitarios, fármacos antiparkinsonianos, antiespasmódicos y anticolinérgicos, antitrombóticos, agentes antivirales, broncodilatadores, estimulantes del sistema nervioso central, reductores del colesterol y antihiperlipidémicos, diuréticos, antagonistas de los receptores de la histamina H, hormonas, agentes hiperglucemiantes, inmunosupresores, antagonistas de narcóticos, agentes de desintoxicación de narcóticos, agentes de deshidratación osmótica oftalmológica, estimulantes respiratorios, simpaticolíticos, preparados tiroideos y agentes uricosúricos.

60 En otra realización, la sustancia farmacéutica para la primera capa y las sustancias farmacéuticas adicionales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hormonas, factores de crecimiento, angiopeptina, inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina, captopril, cilazapril y lisinopril.

65 En otra realización, la sustancia farmacéutica para la primera capa y las sustancias farmacéuticas adicionales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en agentes analépticos, analgésicos, preparados antineoplásicos, fármacos anticolinérgicos inhibidores, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes

antidiabéticos, agentes antienuresis, agentes antiinflamatorios, preparados contra la obesidad, antiparasitarios, fármacos antiparkinsonianos, antiespasmódicos y anticolinérgicos, antitrombóticos, agentes antivirales, broncodilatadores, estimulantes del sistema nervioso central, reductores del colesterol y antihiperlipidémicos, diuréticos, antagonistas de los receptores de la histamina H₁, hormonas, agentes hiperglucemiantes, inmunosupresores, antagonistas de narcóticos, agentes de desintoxicación de narcóticos, agentes de deshidratación osmótica oftalmológica, estimulantes respiratorios, simpaticolíticos, preparados tiroideos y agentes uricosúricos.

Entre algunos otros ejemplos de otros agentes bioactivos se incluyen péptidos de adhesión, anticuerpos, antígenos para inmunización, factores de coagulación sanguínea, enzimas, hormonas y factores de crecimiento, inhibidores o agentes de disolución de trombos tales como la estreptoquinasa y el activador tisular del plasminógeno, oligonucleótidos tales como oligonucleótidos de antisentido y ribozomas, ligandos de receptores y vectores retrovirales para su uso en terapia génica. Entre los ejemplos de tales sustancias citostáticas se incluye la angioproteína, inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina como el captopril (por ejemplo, Capoten(R) y Capozide(R) de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), cilazapril o lisinopril (por ejemplo, Prinivil(R) y Prinzip(R) de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J.). Un ejemplo de un agente antialérgico es permirolast potasio. Otras sustancias o agentes terapéuticos que podrían ser apropiadas incluyen alfa-interferón, RGD bioactivo y células epiteliales obtenidos por ingeniería genética. Las sustancias anteriores también pueden usarse en forma de profármacos o cofármacos de las mismas. Las sustancias anteriores se han enumerado a modo de ejemplo y no pretenden ser limitantes. Otros agentes activos que están actualmente disponibles o que podrían desarrollarse en el futuro son igualmente aplicables. Los ejemplos incluyen: 4-amino-2,2,6,6-tetrametil-piperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), las antitrombinas incluyendo heparina sódica, heparinas y heparinoides de bajo peso molecular, argatroban, bloqueadores de los canales de calcio (tal como la nifedipina), colchicina, dextrano, dipiridamol, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), estradiol, antagonistas del factor de crecimiento fibroblástico (FGF), aceite de pescado (ácido grasos omega 3), forskolina, glicoproteína IIb/IIIa anticuerpo antagonista de los receptores de las membranas plaquetarias, hirudina, lovastatina (un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un fármaco para reducir el colesterol, de nombre comercial Mevacor(R) de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J.), óxido nítrico o donantes de óxido nítrico, nitroprusiato, inhibidores de la fosfodiesterasa, prostaciclina y análogos de la prostaciclina, inhibidores de la prostaglandina, hirudina recombinante, bloqueadores de la serotonina, esteroides, superóxido dismutasa, mimético de superóxido dismutasa, suramina, inhibidores de la tioproteasa, inhibidores de la trombina tales como el Angiomax (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.), triazolopirimidina (un antagonista del PDGF), vapiprost y una combinación de los mismos.

En otra realización, la sustancia farmacéutica para la primera capa y las sustancias farmacéuticas adicionales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en bloqueadores de los canales de calcio, nifedipina y triazolopirimidina.

Entre los ejemplos de agentes antiinflamatorios, incluyendo agentes esteroideos y no esteroideos se incluye tacrolimús, dexametasona, clobetasol o combinaciones de los mismos.

Entre los ejemplos de fármacos antineoplásicos que pueden incorporarse en el dispositivo se incluye acivicina, aclarubicina, acodazol, acromicina, adocelina, alanosina, aldesleucina, alopurinol sódico, altretamina, aminoglutetimida, amonafida, ampligen, amsacrina, andrógenos, anguidina, glicinato de afidicolina, asaley, asparaginasa, 5-azacitidina, azatioprina, Bacilo calmette-guerin (BCG), Antifolato de Baker (soluble), beta-2'-deoxitioanosina, HCl de bisantreno, sulfato de bleomicina, busulfano, butionina sulfoximina, ceracemida, carbetimero, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cloroquinolaxalina-sulfonamida, clorozotocina, cromomicina A3, cisplatino, cladribina, corticoesteroides, *Corynebacterium parvum*, CPT-11, crisnatol, ciclocitidina, ciclofosfamida, citarabina, citembeno, maleato dabis, dacarbazina, dactinomicina, HCl de daunorubicina, deazauridina, dexrazoxano, dianhidrogallactitol, diazicuona, dibromodulcitol, didemina B, dietilditiocarbamato, diglicoaldehído, dihidro-5-azacitidina, docetaxel, doxorubicina, equinomicina, edatrexato, edelfosina, eflomitina, solución de Elliott, elsamitracina, epirubicina, esorubicina, fosfato de estramustina, estrógenos, etanidazol, etiofos, etoposida, fadrazol, fazarabina, fenretinida, filgrastim, finasterida, ácido acético de flavona, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracil, Fluosol(R), flutamida, nitrato de galio, gemcitabina, acetato de goserelina, hepsulfamo, hexametileno bisacetamida, homoharringtonina, sulfato de hidracina, 4-hidroxiandrostenediona, hidroxiurea, HCl de idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina-1 alfa y beta, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-6, 4-ipomeanol, iproplatina, isotretinoina, leucovorina de calcio, acetato de leuprólido, levamisol, daunorubicina liposomal, doxorubicina encapsulada en liposomas, lomustina, lonidamina, maitansina, clorhidrato de mecloretamina, melfalán, menogaril, merbarona, 6-mercaptopurina, mesna, residuo extraído con metanol del bacilo Calmette-guerin, metotrexato, mifepristona, mitoguazona, mitomicina-C, mitotano, clorhidrato de mitoxantrona, factor estimulador de colonia de monocitos/macrófagos, nabilona, nafoxidina, neocarcinostatina, acetato de octreotida, ormaplatino, oxaliplatino, paclitaxel (Taxol), pala, pentostatina, piperacinediona, pipobromano, pirarubicina, piritrexima, clorhidrato de piroxantrona, PIXY-321, plicamicina, porfimer sódico, prednimustina, procarbazona, progestinas, pirazofurina, razoxano, sargramostim, semustina, espirogermanio, espiromustina, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenuro, suramina sódica, tamoxifeno, taxotere, tegafur, tenipósido, tereftalamidina, teroxirona, tioguanina, tiotepa, timidina, tiazofurina, topotecán, toremifeno, tretinoína, clorhidrato de trifluoperazina, trifluridina, trimetrexato, factor de necrosis tumoral, mostaza de uracilo, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinorelbina, vinzolidina, Yoshi 864, zorubicina así como, mezclas y derivados de los

mismos. Entre los ejemplos adicionales de agentes anti-proliferativos se incluye rapamicina y sus derivados funcionales o estructurales, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus) y sus derivados funcionales o estructurales, paclitaxel y sus derivados funcionales o estructurales. Entre los ejemplos de derivados de la rapamicina se incluye metil rapamicina (ABT-578), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina.

En otra realización, el fármaco o agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en andrógenos.

Entre los ejemplos de fármacos antiinflamatorios que pueden incorporarse en el dispositivo se incluye acetaminofeno (Tylenol(R)), ácido acetilsalicílico, APhS, aspirina, betametasona, celecoxib, Trisalicilato de colina y magnesio, cortisona, inhibidores de COX-2, desoxicorticosterona, dexametasona, diclofenaco, diflunisal, DuP-697, etodolaco, etoricoxib, fenoprofeno, flosulida, fludrocortisona, fluprednisolona, flurbiprofeno, glucocorticoides, hidrocortisona, ibuprofeno, indometacina, JTE-522, ketoprofeno, ketorolaco, L-745337, L-748780, L-761066, lumiracoxib, ácido mefenámico, meloxicam, meprednisona, metilprednisolona, nabumetona (Relafen®), naproxeno, nimesulida, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), NS-398, oxaprosina, parametasona, parecoxib sódico, piroxicam, prednisolona, prednisona, r-flurbiprofeno, rofecoxib, RS-57067, S-2474, ácido salicílico, SC-57666, SC-58125, sulindaco, tenoxicám, tocoferoles alfa, beta y gamma, tocotrienoles (y todos sus isómeros racémicos D,L), tolmetina, triamcinolona, valdecoxib así como mezclas y derivados de los mismos.

Entre los ejemplos de agentes antitrombóticos que se pueden incorporar en el dispositivo se incluyen: antagonistas de la vitamina K, tal como Acenocoumarol, Clorindiona, Dicumarol (Dicoumarol), Difenadiona, Biscoumacetato de etilo, Fenprocoumon, Fenindiona, Tioclomarol, Warfarina; Inhibidores de la agregación antiplaquetaria del grupo de la heparina tales como la Antitrombina III, Bemiparina, Dalteparina, Danaparoide, Enoxaparina, Heparina, Nadroparina, Parnaparina, Reviparina, Sulodexida, Tinzaparina; otros inhibidores de agregación de plaquetas tales como Abciximab, Ácido acetilsalicílico (Aspirina), Aloxiprina, Beraprost, Ditazol, Carbasalato cálcico, Cloricromeno, Clopidogrel, Dipyridamol, Eptifibatida, Indobufeno, Iloprost, Picotamida, Prasugrel, Prostaciclina, Ticlopidina, Tirofiban, Treprostnilo, Triflusal; anticoagulantes enzimáticos, tales como Alteplasa, Ancrod, Anistreplasa, Brinasa, Drotrecogina alfa, Fibrinolisisina, Proteína C, Reteplasa, Saruplase, Estreptocinasa, Tenecteplasa, Urocinasa; inhibidores directos de la trombina, tales como Argatroban, Bivalirudina, Dabigatran, Desirudina, Hirudina, Lepirudina, Melagatran, Ximelagatran; y otros antitrombóticos, tales como Dabigatran, Defibrotida, Dermatán sulfato, Fondaparinux y Rivaroxaban.

En otra realización, el agente antitrombótico se selecciona del grupo que consiste en Beraprost, Clopidogrel e Iloprost.

Entre los ejemplos de anestésico que pueden incorporarse en el dispositivo se incluyen, pero sin limitarse a ellos: bupivacaína, lidocaína y mepivacaína. Otros ejemplos adicionales de sustancias farmacéuticas que pueden usarse en la presente invención son: analgésicos, acetaminofeno, analgésicos, antagonistas de benzodiazepinas flumazenil, benzodiazepinas, buprenorfina, carbamazepina, clonidina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levofanol, lidocaína, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, narcóticos, opiáceos, pentazocina, propoxifeno, tramadol, maleato de trimipramina, zaleplón así como, derivados, combinaciones y mezclas de los mismos.

Entre los ejemplos de antimicrobianos que pueden incorporarse en el dispositivo se incluye, pero sin limitarse a ellos, acetyl-sulfisoxazol, mesilato de alatrofloxacina, amoxicilina, ampicilina, atovaquona, azitromicina, aztreonam, carbenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol nafato, cefazolina, cefdinir, cefepima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefotetán, cefoxitina, cefpodoxima proxetilo, cefprozilo, ceftazidima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima axetilo, cefuroxima, cefalexina, cefalosporinas, clorhexidina, clortetraciclina, cilastatina, ciprofloxacina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, colistimetato, dalfopristina, dapsona, desmeclociclina, diritromicina, doxiciclina, eritromicina y etilsuccinato y formas de estearato de los mismos, gatifloxacina, gentamicina, imipenem, levofloxacinas, lincomicina, linezolid, loracarbef, meropenem, metronidazol, minociclina (u otros derivados de la tetraciclina), moxifloxacino, neomicina, norfloxacina, ofloxacina, oxitetraciclina, penicilina G benzatínica, penicilina G, piperacilina, polimixina B, quinupristina, rifabutina, rifampina, estreptomycin, sulbactam, sulfacetamida, sulfametoxazol, tetraciclina, ticarcilina, tobramicina, triclosán, trimetoprima, mesilato de trovafloxacina, vancomicina así como, combinaciones, derivados y mezclas de los mismos.

Entre los ejemplos de antifúngicos se incluyen amfotericina B, acetato de caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, micronazol, naftifina, pirimetamina, terbinafina así como, combinaciones, derivados y mezclas de los mismos.

Un subconjunto de sustancias farmacéuticas de interés sería buprenorfina, nalmefeno y agonistas de la dopamina, tales como, apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, ropinerol y rotigotina.

En otra realización, la sustancia farmacéutica para la primera capa y las sustancias farmacéuticas adicionales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en buprenorfina y fentanilo.

Cinética de la administración del fármaco

La administración del fármaco puede tener una liberación controlada durante la vida del implante. En un dispositivo multilaminado, que comprende un núcleo que comprende un polímero y múltiples capas que comprenden polímero y fármaco, la concentración variable de fármaco en diferentes capas puede usarse para modular la velocidad de administración de fármaco a lo largo del tiempo. En una realización, el dispositivo muestra una liberación generalmente lineal de fármaco a lo largo del tiempo. En otra realización, la liberación de fármaco del dispositivo es aproximadamente constante o esencialmente constante a lo largo de la vida útil del dispositivo, o durante un periodo específico dentro de la vida útil del dispositivo. El fármaco se libera desde el dispositivo, capa a capa, desde la capa más externa hasta las capas más internas. Sin embargo, cada capa tendrá un diámetro y un área superficial menor que la capa que tiene por fuera. Por tanto, las capas más próximas al interior necesitarán tener una concentración más alta de fármaco que las capas más externas, para mantener una velocidad de liberación de fármaco aproximadamente constante o esencialmente constante. En otra realización, las concentraciones de fármaco capa a capa pueden diseñarse para crear diferentes velocidades de liberación de fármaco. Por ejemplo, si cada capa contiene la misma concentración de fármaco o una menor que la capa adyacente más externa, esto resultará en una velocidad de liberación de fármaco decreciente, cada vez menor. El modular las concentraciones de fármaco capa a capa también puede producir un lento aumento en la administración de fármaco a lo largo de la vida útil del implante o un periodo específico durante la vida útil del implante. El alternar capas de concentraciones de fármaco relativamente altas o bajas puede producir una velocidad de administración de fármaco a impulsos que sube y baja a lo largo del tiempo.

El dispositivo puede estar diseñado de manera que la velocidad de administración de fármaco a lo largo del tiempo esté determinada, al menos en parte, por el área superficial total, el área superficial de cada capa sucesiva, las concentraciones variables de fármaco por capa y una selección de polímero(s) en el dispositivo. La concentración resultante de fármaco administrado por el dispositivo en el plasma sanguíneo puede ser al menos aproximadamente 0,1 ng/ml en plasma sanguíneo, generalmente aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 10 ng/ml. En algunas realizaciones, el estado de equilibrio del fármaco es aproximadamente de 1 a aproximadamente 10 ng/ml en el plasma sanguíneo. En otras realizaciones, el nivel plasmático en estado de equilibrio de fármaco es aproximadamente de 1 a aproximadamente 6 ng/ml en plasma sanguíneo. En una realización, se puede insertar más de un dispositivo implantable en un paciente para obtener un nivel deseado de concentración de fármaco en el plasma sanguíneo. El nivel de administración de fármaco preferentemente se encuentra dentro del intervalo terapéutico del fármaco y es inferior a un nivel que podría resultar tóxico. En una realización, el dispositivo puede comprender múltiples fármacos. En una realización, los múltiples fármacos están integrados en el dispositivo y se liberan capa a capa para mantener niveles en estado de equilibrio de cada fármaco durante toda la duración del implante. En otra realización, los fármacos están distribuidos en concentraciones que varían capa a capa de modo que la administración de fármaco pueda producirse por oleadas, liberando una dosificación mayor de un fármaco, seguida de una dosificación mayor de otro fármaco a lo largo del tiempo.

El dispositivo puede estar diseñado para proporcionar una concentración de fármaco en estado de equilibrio en el plasma sanguíneo. El dispositivo puede estar diseñado de manera que la concentración de fármaco resultante en el plasma sanguíneo permanezca esencialmente constante durante periodos de tiempo prolongados. El dispositivo puede estar diseñado de manera que la concentración de fármaco resultante en el plasma sanguíneo permanezca aproximadamente constante durante periodos de tiempo prolongados.

Inserción y retirada del dispositivo de administración de fármacos

En un método de esta divulgación, el dispositivo se administra por implantación subcutánea. En diversas realizaciones, los dispositivos se implantan por vía subcutánea en un lugar seleccionado de un grupo que consiste en la parte superior del brazo, la región escapular, la espalda, la pierna y el abdomen. Antes de la implantación, el paciente podría estar ligeramente anestesiado, por ejemplo, con isoflurano u otro anestésico conocido en la materia y/o se le puede aplicar un anestésico tópico, transdérmico o subcutáneo en el sitio de implantación. Se puede realizar una pequeña incisión a través de la piel e insertar un trocar por vía subcutánea, luego cargarse con un implante. El estilete puede insertarse para sujetar el implante en su sitio y el trocar puede retirarse con cuidado, dejando el implante en el espacio subcutáneo. Cada sitio se puede cerrar con una sutura y examinarse posteriormente. Las complicaciones como irritación de la piel, inflamación, infección u otros efectos adversos específicos del sitio pueden supervisarse y tratarse, por ejemplo, con antibióticos, según sea necesario.

En diversas realizaciones, el dispositivo se puede dejar en el cuerpo hasta un año o más. El periodo de liberación sostenida del fármaco en el cuerpo es, por tanto aproximadamente de 3 meses a aproximadamente 1 año o más, por ejemplo, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 15 meses, al menos aproximadamente 18 meses, al menos aproximadamente 21 meses o al menos aproximadamente 24 meses o más. En algunas realizaciones, el dispositivo se puede dejar en el cuerpo durante más de 1 año. Los implantes pueden retirarse del cuerpo al final del periodo de tratamiento, a través de una incisión, por ejemplo, una incisión de 3 mm, usando fórceps.

Un segundo implante podría usarse, por ejemplo, para administrar una sustancia farmacéutica que contrarreste

cualquier efecto adverso provocado por una liberación de fármaco desde un primer implante.

Se pueden insertar múltiples implantes en un único paciente para regular la administración de un único fármaco o para administrar varios fármacos.

5

Dispositivos que contienen buprenorfina

En algunas realizaciones de los dispositivos, el núcleo comprende un material polimérico para el núcleo de acetato de etilenvinilo (EVA). La primera capa que rodea el núcleo está hecha de EVA y contiene las sustancia buprenorfina.

10

En un aspecto, la divulgación proporciona un dispositivo implantable para tratar la adicción a los opiáceos, que comprende buprenorfina y una matriz polimérica, biocompatible, no erosionable en una primera capa que rodea un núcleo de un polímero biocompatible, no erosionable, que carece de dicha buprenorfina, en donde dicha buprenorfina está encapsulada dentro de dicha matriz de la primera capa y en donde cuando dicho dispositivo implantable se implanta por vía subcutánea en un mamífero, dicha buprenorfina se libera de manera continuada *in vivo* durante un periodo de tiempo sostenido a través de unos poros que desembocan en la superficie de dicha matriz a una velocidad que dé como resultado un nivel plasmático de buprenorfina en estado de equilibrio de al menos aproximadamente 0,1 mg, típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 70 ng/ml. En algunas realizaciones, el nivel plasmático de buprenorfina en estado de equilibrio es aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 10 ng/ml, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 5 ng/ml, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 3 ng/ml, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 2 ng/ml, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 1 ng/ml, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 0,9 ng/ml, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 0,8 ng/ml, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 0,7 ng/ml, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 0,6 ng/ml, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 0,5 ng/ml o aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 1 ng/ml. En otras realizaciones, el nivel plasmático de buprenorfina en estado de equilibrio es aproximadamente de 1 a aproximadamente 10 ng/ml, aproximadamente de 1 a aproximadamente 6 ng/ml, aproximadamente de 1 a aproximadamente 5 ng/ml, aproximadamente de 1 a aproximadamente 3 ng/ml, aproximadamente de 1 a aproximadamente 2 ng/ml o aproximadamente de 1 ng/ml. La matriz polimérica tanto del núcleo como de la primera capa comprende EVA. En algunas realizaciones en donde la matriz polimérica tanto del núcleo como de la primera capa del dispositivo implantable comprende EVA, el contenido de acetato de vinilo puede ser aproximadamente de 2 a aproximadamente 40, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35, de aproximadamente de 30 a aproximadamente 35 % o aproximadamente un 33 % en peso. Las mezcla de EVA-buprenorfina de la primera capa de los dispositivos implantables generalmente comprende de aproximadamente 10 % a aproximadamente 85 %, tal como, de aproximadamente o al menos aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 u 85 % de buprenorfina, con frecuencia, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 75 % de buprenorfina. En una realización, la mezcla de EVA-buprenorfina de la primera capa del dispositivo implantable comprende aproximadamente 50 % de buprenorfina y aproximadamente 50 % de EVA. En otra realización, la mezcla de EVA-buprenorfina de la primera capa del dispositivo implantable comprende aproximadamente 66,7 % de buprenorfina y aproximadamente 33,3 % de EVA. En otra realización, la mezcla de EVA-buprenorfina de la primera capa del dispositivo implantable comprende aproximadamente 75 % de buprenorfina y aproximadamente 25 % de EVA. En diversas realizaciones, el periodo de tiempo sostenido de liberación de buprenorfina es aproximadamente de 3 meses a aproximadamente 1 año o más, por ejemplo, al menos aproximadamente de 3, 6, 9 o 12 meses.

40

45

En otro aspecto, la divulgación proporciona un dispositivo implantable para tratar el dolor, incluyendo dolor crónico o dolor agudo, que comprende buprenorfina y una matriz polimérica, biocompatible, no erosionable en una primera capa que rodea un núcleo de un polímero biocompatible, no erosionable, que carece de dicha buprenorfina, en donde dicha buprenorfina está encapsulada dentro de dicha matriz de la primera capa y en donde cuando dicho dispositivo implantable se implanta por vía subcutánea en un mamífero, dicha buprenorfina se libera de manera continuada *in vivo* durante un periodo de tiempo sostenido a través de unos poros que desembocan en la superficie de dicha matriz a una velocidad en estado de equilibrio de al menos aproximadamente 0,1 mg al día, generalmente en el intervalo aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 5 mg al día, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 4 mg al día, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 3 mg al día, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 2 mg al día, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 1 mg al día, aproximadamente de 0,2 a aproximadamente 5 mg al día, aproximadamente de 0,2 a aproximadamente 4 mg al día, aproximadamente de 0,2 a aproximadamente 3 mg al día, aproximadamente de 0,2 a aproximadamente 2 mg al día, aproximadamente de 0,2 a aproximadamente 1 mg al día, aproximadamente de 0,3 a aproximadamente 5 mg al día, aproximadamente de 0,3 a aproximadamente 4 mg al día, aproximadamente de 0,3 a aproximadamente 3 mg al día o aproximadamente de 0,3 a aproximadamente 2 mg al día. En algunas realizaciones, la velocidad de liberación de buprenorfina en estado de equilibrio es aproximadamente de 0,1 mg al día, 0,2 mg al día, 0,3 mg al día, aproximadamente 0,4 mg al día, aproximadamente 0,5 mg al día, aproximadamente 0,6 mg al día, aproximadamente 0,7 mg al día, aproximadamente 0,8 mg al día, aproximadamente 0,9 mg al día, aproximadamente 1,0 mg al día, aproximadamente 1,1 mg al día, aproximadamente 1,2 mg al día, aproximadamente 1,3 mg al día, aproximadamente 1,4 mg al día, aproximadamente 1,5 mg al día, aproximadamente 2 mg al día, aproximadamente 3 mg al día, aproximadamente 4 mg al día, aproximadamente 5 mg al día, *in vivo* o *in vitro*. La matriz polimérica tanto del núcleo como de la primera capa comprende EVA. En algunas realizaciones en donde la matriz polimérica tanto del núcleo como de la primera capa del dispositivo implantable comprende EVA, el contenido de acetato de vinilo puede ser aproximadamente de 2 a

65

aproximadamente 40, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35, de aproximadamente de 30 a aproximadamente 35 % o aproximadamente un 33 % en peso. Las mezcla de EVA-buprenorfina de la primera capa de los dispositivos implantables generalmente comprende de aproximadamente 10 % a aproximadamente 85 %, tal como, de aproximadamente o al menos aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 u 85 % de buprenorfina, con frecuencia, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 75 % de buprenorfina. En una realización, la mezcla de EVA-buprenorfina de la primera capa del dispositivo implantable comprende aproximadamente 50 % de buprenorfina y aproximadamente 50 % de EVA. En otra realización, la mezcla de EVA-buprenorfina de la primera capa del dispositivo implantable comprende aproximadamente 66,7 % de buprenorfina y aproximadamente 33.3 % de EVA. En otra realización, la mezcla de EVA-buprenorfina de la primera capa del dispositivo implantable comprende aproximadamente 75 % de buprenorfina y aproximadamente 25 % de EVA. En diversas realizaciones, el periodo de tiempo sostenido de liberación de buprenorfina es aproximadamente de 3 meses a aproximadamente 1 año o más, por ejemplo, al menos aproximadamente de 3, 6, 9 o 12 meses.

En algunas realizaciones, el dispositivo implantable para el tratamiento de una adicción a opiáceos o el tratamiento del dolor, tal como un dolor crónico o agudo, está producido mediante un procedimiento de extrusión. En diversas realizaciones, los dispositivos se implantan por vía subcutánea en un lugar seleccionado del grupo que consiste en la parte superior del brazo, la espalda y el abdomen. En una realización, los dispositivos extrudidos comprenden unas dimensiones aproximadamente de 2,4 mm de diámetro y aproximadamente de 2,6 cm de longitud. En otras realizaciones, los dispositivos extrudidos comprenden unas dimensiones aproximadamente de 2 a aproximadamente 3 mm de diámetro y aproximadamente de 2 a aproximadamente 3 cm de longitud. En realizaciones adicionales, los dispositivos extrudidos comprenden unas dimensiones aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 7 mm de diámetro y aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 5 cm de longitud. En realizaciones adicionales, los dispositivos extrudidos comprenden unas dimensiones aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 7 mm de diámetro y aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 10 cm de longitud. En algunas realizaciones en las que los dispositivos extrudidos comprenden unas dimensiones aproximadamente de 2,4 mm de diámetro y aproximadamente de 2,6 cm de longitud, los dispositivos liberan, cada uno, aproximadamente 1 mg de buprenorfina al día *in vitro*.

En algunas realizaciones de la divulgación, los dispositivos implantables se administran por implantación subcutánea. En diversas realizaciones, los dispositivos se implantan por vía subcutánea en un lugar seleccionado del grupo que consiste en la parte superior del brazo, la región escapular, la espalda, la pierna y el abdomen.

Tal y como se usa en el presente documento, la "buprenorfina" se refiere a la base libre de buprenorfina y a sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tal como el HCL de buprenorfina. También se puede usar norbuprenorfina en lugar de buprenorfina. La incorporación de buprenorfina en la matriz polimérica provoca la formación de canales y poros interconectados que tienen acceso a la superficie para la liberación del fármaco. Cuando corresponda, se coloca una cobertura que sea impermeable al fármaco sobre al menos una parte del dispositivo para regular aun más la velocidad de liberación. Cuando corresponda, el dispositivo no tendrá ningún revestimiento que sea impermeable al fármaco. Cuando se implantan por vía subcutánea, los dispositivos de la invención liberan de manera continuada buprenorfina durante un periodo de tiempo extendido con una velocidad de liberación de orden prácticamente cero o casi igual a cero. Tras una explosión inicial después de la implantación, las velocidades de liberación típicamente se encuentran dentro de aproximadamente un 10-20 % de la media del estado de equilibrio. En algunas realizaciones, la explosión inicial de buprenorfina liberada *in vivo* tras la implantación se reduce o minimiza lavando previamente los dispositivos implantables antes de su implantación para retirar la buprenorfina de la superficie. El prelavado puede realizarse en cualquier solución en la que la buprenorfina sea soluble, por ejemplo, 30 minutos en etanol o salino normal. La velocidad de liberación puede alterarse modificando el porcentaje de carga de fármaco, la porosidad de la matriz, la estructura del dispositivo implantable o la hidrofobicidad de la matriz o añadiendo un revestimiento hidrófobo en el exterior del dispositivo implantable. Los dispositivos pueden administrar buprenorfina sin la necesidad de un equipo médico externo tal como vías o bombas intravenosas.

Los dispositivos se pueden producir usando un procedimiento de extrusión, en el que se mezcla EVA molida con buprenorfina, se funde y se extruye en estructuras con forma de varilla. Las varillas se cortan en dispositivos implantables individuales a la longitud deseada, se envasan y esterilizan antes de su uso. Otros métodos para encapsular compuestos terapéuticos en matrices poliméricas, implantables, no erosionables son bien conocidos para los expertos en la materia. Dichos métodos incluyen, por ejemplo, moldeo por disolvente (véase, por ejemplo, las patentes de los EE. UU., n.º 4.883.666, 5.114.719 y 5.601.835). Un experto en la técnica sería capaz de determinar fácilmente un método apropiado para preparar tal dispositivo implantable, dependiendo de la forma, tamaño, carga de fármaco y cinética de liberación deseada para un tipo particular de paciente o indicación clínica.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo implantable para administrar una sustancia farmacéutica a un paciente, que comprende:

5 un núcleo que comprende un material polimérico para el núcleo que no tiene una sustancia farmacéutica; una primera capa que comprende una sustancia farmacéutica para la primera capa y un material polimérico para la primera capa que rodea al núcleo, en donde el material polimérico comprende una matriz polimérica biocompatible y donde la sustancia farmacéutica para la primera capa se libera a través de unos poros que desembocan en la superficie de la matriz;

10 y que opcionalmente comprende una o más capas adicionales que comprenden una sustancia farmacéutica adicional y un material polimérico adicional, donde el material polimérico para el núcleo, el material polimérico para la primera capa y los materiales poliméricos adicionales son iguales o diferentes, donde la sustancia farmacéutica para la primera capa y las sustancias farmacológicas adicionales son las mismas o diferentes; en donde cada capa del dispositivo comprende una sustancia farmacéutica; y

15 en donde el material polimérico para el núcleo, el material polimérico para la primera capa y los materiales poliméricos adicionales de la una o más capas adicionales comprenden acetato de etilenvinilo (EVA).

2. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde el dispositivo tiene sustancialmente forma de varilla o cilíndrica.

20 3. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde la sustancia farmacéutica para la primera capa y una o más sustancias farmacéuticas adicionales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: ropinirol, L-triyodotironina, buprenorfina, anastrozol, apomorfina, beraprost, busserelina, dutasterida, finasterida, haloperidol, iloprost, L-tirosina, leuprolida, lisurida, nalmefeno, nicotina, pramipexol, rasagilina, risperidona, rotigotina, selegilina, sirolimús, tacrolimús, tamsulosina y testosterona.

25 4. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde al menos una de la sustancia farmacéutica para la primera capa y una o más sustancias farmacéuticas adicionales es ropinirol.

30 5. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde al menos una de la sustancia farmacéutica para la primera capa y una o más sustancias farmacéuticas adicionales es L-triyodotironina.

6. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde la sustancia farmacéutica para la primera capa es buprenorfina.

35 7. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde la sustancia farmacéutica para la primera capa y una o más sustancias farmacéuticas adicionales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en buprenorfina y fentanilo.

40 8. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde la concentración media de sustancia farmacéutica en cada una de la primera y una o más capas adicionales disminuye según aumenta la distancia al núcleo.

9. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde la concentración media de sustancia farmacéutica en cada una de la primera y una o más capas adicionales aumenta según aumenta la distancia al núcleo.

45 10. Una sustancia farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de un paciente que lo necesite, en donde el tratamiento comprende la administración de una sustancia farmacéutica de la primera capa y una o más sustancias farmacéuticas adicionales a un paciente que lo necesite, que comprende la etapa de insertar un dispositivo según la reivindicación 1 por vía subcutánea en el paciente.

50 11. La sustancia farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el dispositivo permanece implantado en el paciente durante al menos 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 o 24 meses.

55 12. La sustancia farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la velocidad de liberación de la sustancia farmacéutica en sangre es aproximadamente constante o esencialmente constante durante al menos 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 15 meses, 18 meses, 21 meses o 24 meses.

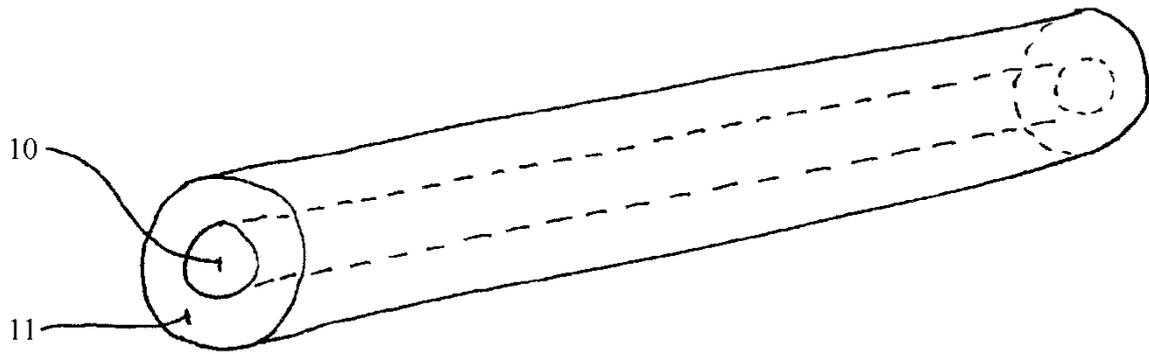


FIG. 1

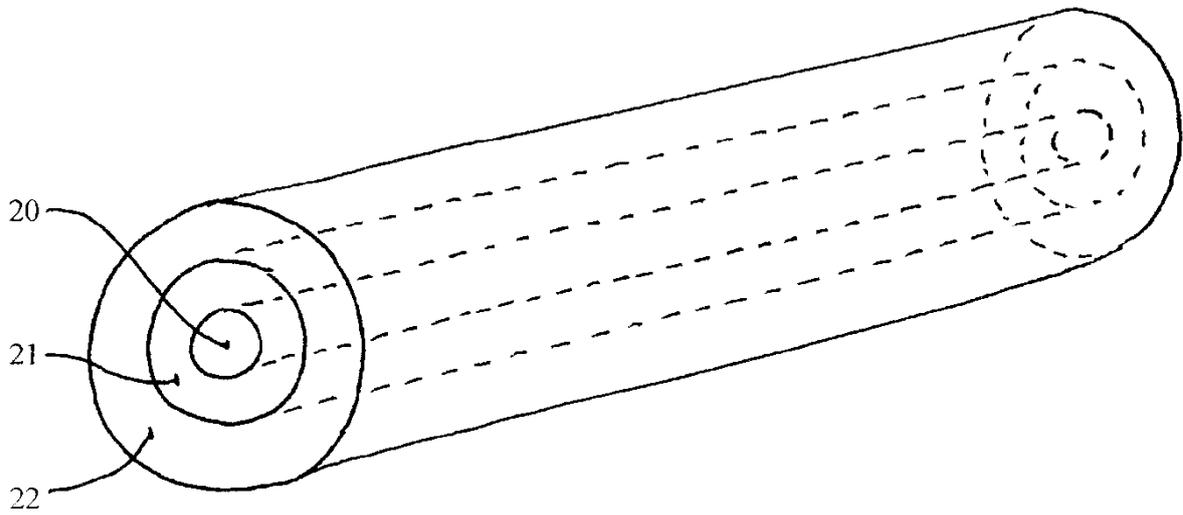


FIG. 2

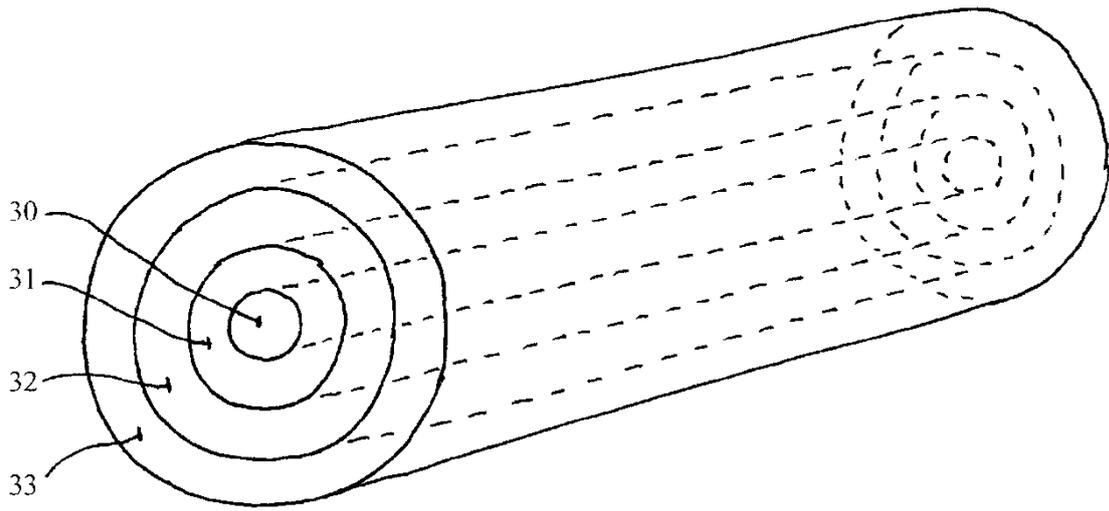


FIG. 3

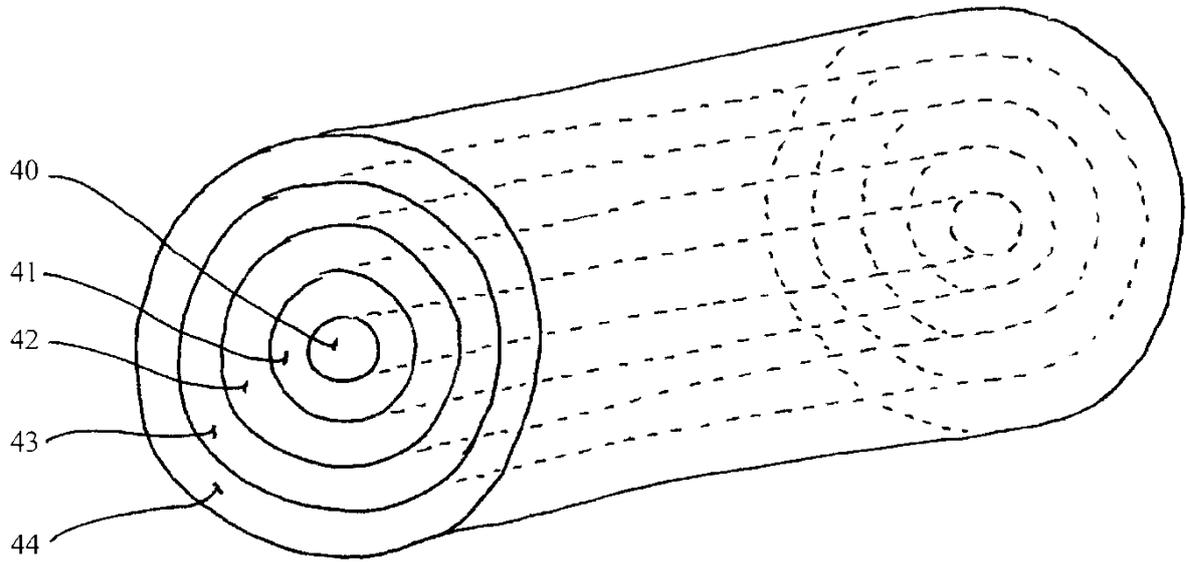


FIG. 4

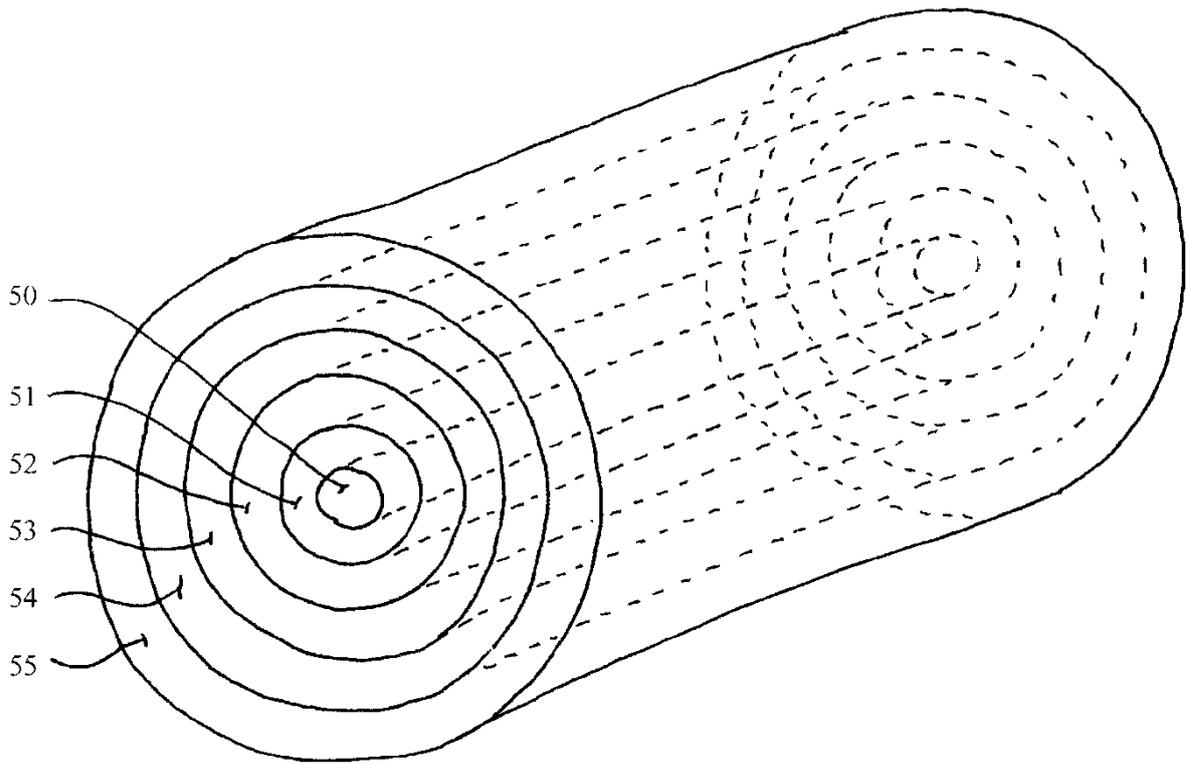


FIG. 5

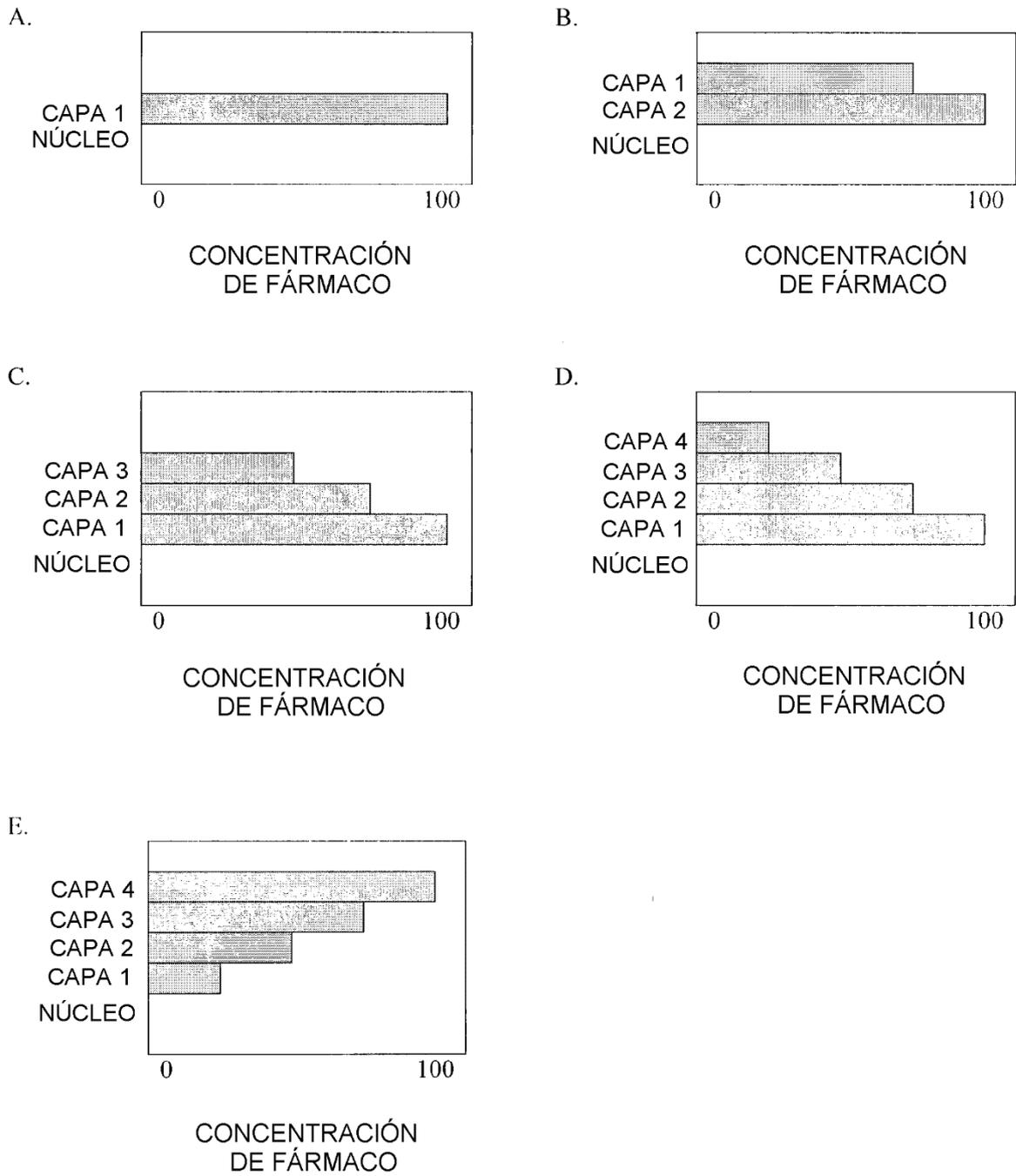


FIG. 6