

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 757**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.10.2013 PCT/US2013/063435**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2014 WO14055850**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2013 E 13776934 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 2903594**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de productos de implantes médicos de liberación controlada**

30 Prioridad:

**04.10.2012 US 201261709856 P**  
**12.03.2013 US 201313796875**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.02.2020**

73 Titular/es:

**ADAMS, ROBERT, W. (100.0%)**  
**RR1, Box 672**  
**Roseland, VA 22967, US**

72 Inventor/es:

**ADAMS, ROBERT, W. y**  
**POLLOCK, WAYNE, C.**

74 Agente/Representante:

**GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio**

**ES 2 743 757 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**

Procedimiento de fabricación de productos de implantes médicos de liberación controlada

**Campo de la invención**

5 La presente solicitud establece procedimientos de impresión 3D novedosos para fabricar productos de implantes médicos subcutáneos que administran la liberación controlada de fármacos no narcóticos, así como fármacos opiáceos, opioides y/u otros fármacos narcóticos durante un período de días, semanas, o meses. Estos procedimientos novedosos pueden utilizarse para fabricar una gran variedad de productos de implantes médicos subcutáneos con fármacos de liberación controlada autónomos más allá de aquellos específicamente divulgados en las patentes y solicitudes precedentes de Axxia. La presente invención es aplicable a los procedimientos de impresión 3D descritos más adelante y a los productos fabricados mediante esos procedimientos.

15 A pesar de que la presente invención se describe principalmente en el presente documento con respecto a los productos de implantes médicos, la invención también es aplicable con respecto a productos que no sean implantes médicos, tales como comprimidos con capacidades de liberación temporizada y/o productos que contengan opioides. De esta manera, a modo ejemplificativo, la descripción detallada de los procedimientos y productos establecidos en el presente documento con respecto a los implantes son fácilmente adaptables a productos que no sean implantes, tal como lo entendería cualquier persona con habilidades normales en la técnica tras la lectura de la presente divulgación.

20 Además, los materiales farmacéuticos y no farmacéuticos en la presente invención no se encuentran limitados a los materiales divulgados en las patentes y solicitudes de Axxia – por ejemplo, no existe limitación alguna para el fármaco de hidromorfona o EVA, TPU, o materiales de recubrimiento / matriz de silicona. Por ejemplo, los materiales farmacéuticos pueden ser narcóticos y/o no narcóticos. De manera similar, los materiales no farmacéuticos pueden ser biodegradables o no biodegradables.

25 De esta manera, además de la hidromorfona, este procedimiento también puede utilizarse para producir implantes Probuphine de Titan Pharmaceuticals, los implantes de Purdue Pharma y los productos de implantes de otras compañías. Véase, por ejemplo, USP N° 8.114.383 y 8.309.060. En otras palabras, la presente solicitud es aplicable a todos los productos de implantes médicos subcutáneos que contengan fármacos de liberación controlada que puedan producirse gracias a la presente invención.

Los presentes procedimientos y los productos fabricados por dichos procedimientos son útiles en al menos cuatro campos de utilización: (1) el campo del abuso de narcóticos; (2) el campo de cumplimiento de fármacos (ya sean fármacos narcóticos o no narcóticos); (3) el campo de la gestión del dolor; y (4) el campo de la salud del animal.

**30 Antecedentes**

El procedimiento Inkjet y otros procedimientos de impresión se han utilizado en varios campos para la fabricación de productos. Por ejemplo, los procedimientos de impresión Inkjet se han utilizado en la fabricación de productos LCD y de semiconductores. Véase, por ejemplo, el documento Re. 37.682.

35 Además, los procedimientos de impresión (tales como la serigrafía y técnicas de moldeado a baja temperatura) han sido el punto a tener en cuenta para la fabricación de otros productos médicos (dispositivos médicos que no sean implantes o implantes de fármacos no autónomos). Véase, por ejemplo, "Printing Evolves: An Inkjet For Living Tissue", publicado en el Wall Street Journal el día 18 de septiembre de 2012 en las páginas D1 y D3; y las patentes / solicitudes de Axxia.

40 Además, se han utilizado procedimientos de no impresión para crear productos de implantes médicos, a través de procedimientos convencionales. Estos procedimientos de no impresión incluyen, entre otros, el moldeado de fundida en caliente, extrusión, envoltura termoencogible, y procedimientos con base en disolventes.

45 Mientras que algunos procedimientos de la técnica precedente poseen ventajas comerciales y pueden utilizarse como una parte de la invención del presente documento, de acuerdo con la opinión de los inventores, estos procedimientos de la técnica precedente por sí solos (es decir, cuando se los utiliza sin que haya al menos un solo paso de procedimiento de impresión 3D) no satisfacen al menos una o más de una de las ventajas que la presente invención de impresión 3D intenta proporcionar para dispositivos de implantes médicos subcutáneos de liberación controlada y fármacos que no sean para implantes médicos. Por ejemplo, una lista parcial de las ventajas que se piensa que puedan resultar de la presente invención de impresión 3D incluye al menos uno de los siguientes puntos:

50 1. La estructura de las partes no farmacéuticas del producto de implantes o no implantes puede estar diseñada y controlada de manera relativamente precisa debido a (i) las pequeñas y precisas cantidades de material depositadas por cada boquilla 3D y (ii) el procedimiento de fabricación de capa por capa muy fina o extra fina de impresión 3D; y

2. El patrón de liberación de fármacos de los implantes o no implantes puede regularse precisamente por la utilización de las boquillas 3D para crear el producto en una base capa por capa por las mismas razones; y

3. La forma y configuración del implante o del no implante pueden modificarse como se desee, por ejemplo, al utilizar boquillas de impresión 3D para depositar materiales no permanentes que puedan eliminarse fácilmente mediante medios de decapado, láser, mecánicos, químicos, o cualquier otro medio; y

4. La presente invención puede evitar irregularidades que resulten del corte o en su defecto de la modificación de materiales extruidos; y

5. La presente invención puede a veces evitar un paso independiente que consiste en la carga de un material farmacéutico dentro del implante o no implante porque, por ejemplo, la proporción precisa del material farmacéutico y del material no farmacéutico en el núcleo de la matriz puede regularse de manera precisa y el camino de liberación y la proporción entre la liberación de los materiales farmacéuticos dentro del núcleo de la matriz y la abertura en el dispositivo del implante o del no implante puede designarse de manera precisa; y

6. La presente invención puede proporcionar una gran flexibilidad si se elige y se utilizan los materiales farmacéuticos y no farmacéuticos, por cuanto, por ejemplo, ciertos procedimientos conocidos previamente limitan la elección comercial de materiales plásticos / termoplásticos / farmacéuticos; y

7. Se pueden crear grandes cantidades de implantes o de no implantes en un mismo momento y/o de manera rápida de modo que, por ejemplo, el rendimiento general se vea aumentado; y

8. La presente invención puede proporcionar uniones / adhesiones mejoradas entre la matriz que contiene fármacos y otras partes de los implantes y de los no implantes (por ejemplo, el recubrimiento); y

9. Se puede lograr un gran rendimiento de fabricación – por ejemplo, puede llegar hasta un 90-95%. De esta manera, por ejemplo, con costos de hidromorfona de aproximadamente 12.000 USD por kilo, esto puede significar una ventaja competitiva importante, especialmente en los mercados de los países emergentes.

No obstante, se debe entender que la presente invención no requiere que todas estas ventajas se logren en cada procedimiento o producto que se encuentren dentro del ámbito de la invención. El documento US6280771 B1 divulga una forma farmacéutica multifásica que puede proporcionar la entrega de varios fármacos con diferentes características de liberación. La forma farmacéutica puede comprender una cantidad pequeña y medida de manera precisa de un fármaco de alta potencia y/o alta toxicidad. El procedimiento para crear la forma farmacéutica consiste en los siguientes pasos: (a) preparar una primera capa de partículas en suspensión farmacéuticamente aceptables en una plataforma; (b) formar un primer patrón de partículas en suspensión adheridas en la primera capa al aplicar un aglutinante a partes seleccionadas de la primera capa y en donde el primer patrón incorpore uno de los materiales activos farmacéuticamente aceptables; (c) preparar una segunda capa de partículas en suspensión farmacéuticamente aceptables sobre la primera capa; (d) formar un segundo patrón de partículas en suspensión adheridas el cual es igual o diferente al primer patrón, al aplicar un aglutinante a partes seleccionadas de la segunda capa y en donde el segundo patrón incorpore un segundo material activo farmacéuticamente aceptable y además esté adherido al primer patrón a lo largo de una interfaz produciendo allí de esa manera una forma farmacéutica tridimensional. El procedimiento es preferencialmente una fabricación de formato libre sólida. Se pueden utilizar varios cabezales de impresión para depositar el disolvente que contiene el fármaco en regiones seleccionadas del lecho de polvo.

Los dispositivos de entrega de agentes bioactivos erosionables pueden prepararse para utilizarse de forma oral o implantable.

#### Sumario de la invención

La invención se relaciona con un procedimiento multipaso para crear implantes médicos subcutáneos para mamíferos para liberar al menos un fármaco autónomo en una base controlada durante un período de 3 días o productos médicos que no sean implantes, como los comprimidos, para liberar fármacos autónomos en una base controlada durante al menos un periodo de tiempo de 12 horas en donde el procedimiento comprende el hecho de depositar al menos partes de capas individuales del implante mediante al menos una impresora 3D controlada por computadora; en donde varios implantes o no implantes se forman al mismo tiempo y en donde más de una capa de cada implante o no implante se crean al menos en parte mediante la impresión 3D a través de arreglos de boquillas 3D; en donde cada implante o no implante se fabrica capa por capa al moverlo a lo largo de un camino con más de una cámara limpia cerrada en donde al menos una parte de la impresión 3D se lleva a cabo; en donde el procedimiento consta de la deposición de paso múltiple o secuencial de los mismos o diferentes materiales funcionales lo que incluye al menos un ingrediente farmacéutico activo y la separación en implantes o no implantes individuales.

En general, la presente invención se relaciona con procedimientos de impresión 3D controlados por computadora que se utilizan (ya sea en su totalidad o en parte) para fabricar productos de implantes o no implantes médicos de liberación controlada. A veces se refiere a un tipo de impresión 3D como modelado por deposición fundida (FDM). La presente

5 invención no está limitada a ningún tipo de impresión 3D. Además, y como se indicó previamente, esta invención se puede aplicar a los procedimientos y productos de implantes y de no implantes por igual. Con el objetivo de proporcionar una descripción detallada de la invención, esa descripción se concentrará en los procedimientos y productos de implantes. No obstante, aquellos procedimientos también son aplicables a la fabricación de productos que no sean implantes, tal como lo entendería fácilmente cualquier persona con una habilidad general en la técnica luego de revisar dicha descripción.

10 Estos implantes subcutáneos administran la liberación controlada de fármacos autónomos (ya sean fármacos narcóticos o no narcóticos) durante al menos un periodo de varias semanas. En una realización de la presente invención, el periodo de tiempo de liberación controlada es de 30 días o más. No obstante, el periodo de tiempo de liberación controlada puede, de hecho, ser también un periodo de tiempo menor, como por ejemplo de 3, 7, 14, o 21 días. A pesar de que frecuentemente se desee obtener una liberación controlada constante, la tasa de liberación puede variar con el tiempo. Además, se puede liberar más de un fármaco mediante un implante fabricado de acuerdo con la presente invención.

15 El procedimiento de impresión 3D se logra a través de una disposición de boquillas 3D que depositan materiales (tales como plásticos, termoplásticos, materiales de recubrimiento, materiales de matriz que contengan fármacos, materiales de matriz que no contengan fármacos, materiales de enlace, materiales biodegradables y/o similares) en partes muy pequeñas y precisas. Los materiales se pueden depositar en forma líquida, laminada, en polvo, o en otras formas.

20 Por ejemplo, la disposición de boquillas puede utilizarse para depositar uno o más de estos materiales en una base capa por capa de capas finas o ultra finas para crear / construir el producto de implante médico de liberación controlada final. A pesar de que las boquillas 3D pueden depositar los materiales en gotas, la utilización de la disposición de boquillas generalmente dará como resultado una forma diferente a la forma de una gota en cada capa / porción. En una realización, existe una disposición independiente de boquillas 3D para al menos una parte de cada capa.

25 No obstante, el número de disposiciones independientes de boquillas 3D puede minimizarse siempre y cuando las boquillas 3D puedan depositar más de un tipo de material en momentos diferentes durante el procedimiento. Debido al hecho de que actualmente esto puede no ser práctico en términos comerciales con respecto a algunos materiales, no siempre puede ser una característica de un procedimiento de preferencia. Aún así, el ámbito de la invención no puede evitarse con esta modificación.

30 Con respecto a la fabricación de los productos Axxia divulgados en las patentes y solicitudes anteriores de la compañía, la disposición de boquillas 3D de la presente invención puede depositar uno o más tipos de materiales durante al menos una parte de al menos un paso capa por capa en el procedimiento de fabricación del producto. El número de diferentes tipos de materiales depositados por la disposición durante cualquier deposición de capas depende de, entre otros factores, la composición y el diseño geométrico del producto final. Si se deposita más de un material en una capa en particular, los materiales diferentes pueden depositarse simultáneamente (ya sea como una mezcla o en boquillas separadas) o de manera secuencial.

35 Si se depositan de manera secuencial, una parte de los materiales depositados previamente en esa capa puede eliminarse antes de la deposición posterior de otros materiales mediante técnicas tales como el decapado, láseres, u otros medios que sean reconocidos. Este procedimiento de remoción puede ser beneficioso con respecto a la deposición de materiales farmacéuticos y/o la creación de aberturas en el producto de implante.

40 Además, las partes removidas pueden comprender una o más capas de otros materiales de manera que una costra abierta de materiales de recubrimiento pueda crearse y en donde un núcleo de matriz que contiene fármacos puede depositarse a través del 3D u otros procedimientos. En esa situación, por ejemplo, un núcleo de matriz que contiene fármacos puede depositarse capa por capa a través de la impresión 3D dentro de la costra abierta del exterior de la estructura de recubrimiento antes de la deposición de la(s) capa(s) de recubrimiento superiores del producto de implante. En esa situación, se puede crear el núcleo de matriz, entre otros procedimientos, al tener una o más boquillas 45 3D que hagan lo siguiente: (i) depositar una mezcla de los materiales farmacéuticos y no farmacéuticos; (ii) depositar de forma separada los materiales farmacéuticos y no farmacéuticos; o (iii) depositar dióxido de carbono de ultra alta presión como parte de los materiales no farmacéuticos para crear un material de espumado *in situ* que pueda mejorar la microporosidad interconectiva. El material farmacéutico / no farmacéutico puede mezclarse de manera homogénea o de manera no homogénea.

50 De forma alternativa, en lugar de crear el núcleo de matriz dentro de la costra abierta de los materiales de recubrimiento, el núcleo de matriz puede crearse de manera independiente y luego de manera mecánica o también se lo puede insertar dentro de la cubierta abierta.

55 Además, la estructura de núcleo de matriz y/o su patrón de liberación de fármacos puede mejorarse (con respecto a una o más deposiciones capa por capa) si primero se deposita solamente el material que no contiene el fármaco, luego se remueven las partes de ese material y luego se deposita el material que contiene el fármaco. De darse esta situación, el material del núcleo de matriz y/o el material de abertura pueden depositarse de manera secuencial. Por ejemplo, uno o más de estos materiales pueden depositarse luego de que otro material intermedio o temporario haya sido depositado y

luego removido. Este enfoque tiene la ventaja potencial de controlar de manera más precisa el patrón de liberación de fármacos narcóticos a través de microcanales dentro del núcleo de matriz y la abertura en el dispositivo de implante.

5 En otra realización de la invención, se puede utilizar un material rápidamente biodegradable para formar la totalidad o una parte de la abertura en el dispositivo de implante. Esto puede tener la ventaja de un producto de higiene mejorada y/o de controlar la liberación del fármaco inicial sí, por ejemplo, uno desee comenzar la liberación del fármaco varios días después de la implantación.

10 De manera similar, se puede utilizar un material biodegradable para crear la totalidad o una parte del implante el cual, por ejemplo, obvia la necesidad de remover físicamente el implante utilizado. Además, se puede utilizar material biodegradable para crear la totalidad o una parte de la parte no farmacéutica del núcleo. Esto puede servir para mejorar el control de liberación de los materiales farmacéuticos desde el núcleo.

15 La presente invención también contempla un procedimiento de fabricación con base en la impresión 3D de alta velocidad y rentable para construir componentes graduales en plataformas de implantes de entrega de fármacos finalizadas. Este procedimiento consiste en la deposición de paso múltiple o secuencial de los mismos o diferentes materiales funcionales que incluyen ingredientes farmacéuticos activos en donde al menos algunas partes o la totalidad de las capas pueden ser traídas a un estado de producto físico final al utilizar radiación ultravioleta (UV) o por otros medios.

20 De manera más específica, esta radiación puede entrecruzar de manera instantánea las capas funcionales sin necesidad de la asistencia térmica, permitiendo así que hayan operaciones de alta velocidad y al mismo tiempo se elimine la posibilidad de la descomposición térmica en los materiales de los componentes. En este sentido, los sistemas de curado UV son pequeños, portátiles, altamente eficientes y baratos en comparación con el curado térmico o los hornos de secado. Las formulaciones entrecruzables de UV son 100% líquidos sólidos que se trasladan hacia el procedimiento de impresión. No se necesitan disolventes por lo que no hay necesidad de pagar los costos de recuperación o quemado por parte del asistente del procedimiento que finalmente no formará parte o agregará ningún valor al producto final.

25 Además, la presente invención contempla las situaciones en donde (a) el procedimiento comprende la utilización de solamente un procedimiento de impresión 3D o (b) en combinación con (i) un procedimiento inkjet no tridimensional, (ii) un procedimiento no inkjet, (iii) una combinación de estos dos procedimientos o (iv) una combinación de uno o más de estos procedimientos (como puede ser la extrusión). Por ejemplo, de darse una combinación, puede ser preferible utilizar un procedimiento de impresión inkjet para depositar ciertos materiales y utilizar un procedimiento de impresión no-inkjet (o un procedimiento que no sea de impresión) para depositar otros materiales.

30 Tal como se indicó previamente, la presente invención es aplicable a la situación en donde el procedimiento de impresión 3D se utiliza para crear la totalidad o solamente una parte del producto de implante médico de liberación controlada. Como resultado, la invención contempla la situación en donde una o más capas o en donde una o más partes de las capas se crean mediante procedimientos no tridimensionales. Por ejemplo, la totalidad o una parte del núcleo de matriz pueden crearse a través de la impresión 3D con la totalidad o una parte del núcleo, recubrimiento y/o abertura creada por otros procedimientos.

Además, se debe entender que el procedimiento puede utilizarse para depositar varias capas con el mismo o diferente grosor. En este sentido, las dimensiones de los dispositivos de implantes médicos pueden variar ampliamente.

40 No obstante, el dispositivo de implante visualizado por la presente invención puede ser del tamaño de un botón de camisa o más pequeño que eso. De esta manera, las dimensiones más aproximadas están alrededor de los 0,5 a 25 mm de altura y alrededor de 3 a 130 mm de longitud / diámetro. Sin embargo, en el caso de un paciente grande (por ejemplo, un caballo), las dimensiones de la altura y/o longitud / diámetro pueden ser mucho mayores. Véase, por ejemplo, el debate sobre los efectos de estas dimensiones como se han establecido en las patentes y solicitudes de patentes precedentes de Axxia que han sido mencionadas previamente.

45 Además, la impresión 3D puede utilizarse para crear marcadores radioopacos (tal como se describe de manera muy general en la solicitud de patente precedente de Axxia Ser. N° 2008/011908).

50 Al utilizar la presente invención 3D, el grosor de una capa individual depositada a través de una máquina de impresión 3D puede ser hasta alrededor de 0,01 mm o menor a esa cifra. Se pueden obtener fácilmente ejemplos de equipamiento de impresión 3D industrial disponible en el mercado a través de internet. Véase, por ejemplo, los sitios web de Stratays, Organo Holdings, 3D Systems, Fortus, Daussault Systems, Autodesk, y otros.

La presente invención no está limitada a ninguna máquina o software de impresión 3D. En otras palabras, no existe una preferencia por un equipo o software 3D en particular.

A mero modo ejemplificativo y con respecto solamente a los últimos productos divulgados en las patentes / solicitudes precedentes de Axxia identificadas previamente, el implante posee un recubrimiento exterior permeable que rodea un

núcleo de matriz farmacéutico / no farmacéutico. Tras la implantación, el material farmacéutico se libera en una base controlada a través de una o más aberturas en el material de recubrimiento hacia el paciente mamífero (humano o animal).

5 Como resultado, una capa del presente implante puede contener solamente un tipo de material (por ejemplo, un material de recubrimiento) así como también una abertura. No obstante, otra capa del presente implante puede contener varios tipos de material (por ejemplo, materiales de recubrimiento, EVA o TPU, y farmacéuticos) así como también una abertura.

10 En otras palabras, el procedimiento de la presente invención puede utilizarse para crear no solamente el núcleo (el material de la matriz que contiene el fármaco interior) del implante descrito en las patentes / solicitudes de Axxia sino que también las aberturas y/o microcanales dentro del núcleo que en su conjunto facilitan la liberación del fármaco desde el núcleo matriz hacia una o más aberturas que conducen hacia el exterior del implante y desde donde se libera el fármaco.

15 Se cree que una característica potencialmente importante del presente procedimiento puede ser la creación de un enlace fuerte o mejorado (a través de medios químicos, mecánicos y/o de otra índole) entre los materiales de recubrimiento y del núcleo de matriz. De esta manera, por ejemplo, se puede utilizar un material ligante independiente entre el material de recubrimiento exterior y el núcleo de matriz.

20 De forma alternativa, una capa muy fina o ultra fina o una parte de una capa compuesta del material de recubrimiento y el material de la matriz que no contiene fármacos puede formarse a través de la impresión 3D (ya sea de manera simultánea o secuencial). Estos materiales pueden depositarse de manera independiente a través de diferentes boquillas o pueden depositarse como una mezcla a través de las boquillas. Este procedimiento puede dar como resultado un enlace fuerte o mejorado.

#### Breve descripción de los dibujos

25 La FIG. 1 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un producto fabricado mediante el procedimiento de la presente invención. El tamaño y las dimensiones del producto han sido exagerados a fines ilustrativos.

La FIG. 2 es una vista transversal del producto en la FIG. 1 a lo largo de la línea 2-2. El tamaño y las dimensiones del producto han sido exagerados a fines ilustrativos.

30 Las FIG. 3A, 3B, 3C, 3D y 3E ilustran en vistas transversales y parciales a lo largo de la línea 2-2 algunos (pero no necesariamente todos) de los pasos del procedimiento necesarios para fabricar los productos de las FIG. 1 y 2. Nuevamente, el tamaño y las dimensiones han sido exagerados a fines ilustrativos. Además, el tamaño, la ubicación y número de boquillas de impresión 3D han sido exagerados a modo ilustrativo.

La FIG. 4 ilustra la utilización de un molde (que puede ser reutilizable o no) que sirve de enlace entre los dispositivos de implante individuales. Las dimensiones del molde en este dibujo también han sido exageradas a modo ilustrativo.

35 La FIG. 5 ilustra la creación de un implante en donde más de un núcleo contiene más que un fármaco.

#### Descripción detallada

40 La presente invención es aplicable a una amplia variedad de procedimientos de impresión 3D que pueden utilizarse para crear prácticamente cualquier dispositivo de implante o de no implante. Por lo tanto, la selección y descripción de un dispositivo de implante o de no implante en particular o un procedimiento 3D en particular a modo ilustrativo no están concebidas para limitar el alcance de la invención.

En ese sentido, el dispositivo de implante de las FIG. 1 y 2 pertenece a la técnica precedente; véase Axxia USP 6.126.956. Dicha estructura de implante se utiliza a mero modo ilustrativo y no está pensada para limitar el alcance de la presente invención ya que la invención es aplicable a cualquier dispositivo de implante fabricado en su totalidad o en parte a través de un procedimiento de impresión 3D.

45 En cuanto a la FIG. 1, un antagonista opiode, implante subcutáneo **2** permite la liberación controlada de materiales autónomos. Un implante de fármacos autónomos quiere decir que todos los materiales farmacéuticos se encuentran dentro del implante antes de que se lleve a cabo la implantación en el paciente. La frase está pensada para distinguir los dispositivos médicos (como una bomba) en donde se introducen fármacos adicionales al paciente a través del dispositivo luego de que el dispositivo haya sido implantado en el paciente.

El implante 2 generalmente tendrá una pared superior 4, inferior 6, y exterior 8. A pesar de que la FIG. 1 ilustre el implante 2 en forma de botón o de cilindro, prácticamente se puede construir en cualquier forma geométrica si así se desea. Una abertura 10 permite la liberación controlada del fármaco – ya sea un fármaco narcótico o no narcótico.

5 A pesar de que la FIG. 1 ilustre una abertura 10, también es posible utilizar una o más aberturas con respecto a un implante que contenga más de un fármaco con diferentes tasas de liberación. No obstante, generalmente se puede utilizar una abertura con respecto a la liberación de más de un fármaco. Véase FIG. 5, explicada más adelante.

10 Además, la totalidad o parte de la abertura 10 pueden contener materiales removibles. Por ejemplo, la abertura puede contener sustancias rápidamente biodegradables de modo que la abertura no esté completa hasta que no se la haya insertado en el ser humano o animal en cuyo momento este material rápidamente biodegradable será absorbido o en su defecto desaparecerá en el ser humano o animal. Entre los ejemplos de material rápidamente biodegradable se encuentran “Biodegradable Polymer Implants to Treat Brain Tumors”, Journal of Controlled Release 74 (2001) 63-67; y “An Introduction to Biodegradable Polymers as Implant Materials”, White Paper de Inion OY (2005).

15 Si un material rápidamente biodegradable se utiliza para crear tapones temporarios en las partes de la abertura 16 y cerca de las partes superiores e inferiores del implante 2 sería ideal rellenar el sobrante de la abertura con un material rápidamente biodegradable diferente, como el agua o una solución salina. En esta situación, la parte del tapón del material rápidamente biodegradable puede elegirse a partir de materiales apropiados de modo que el tapón se degrade rápidamente luego de la implantación, pero no durante la producción, el transporte o la manipulación normal del producto.

20 Por supuesto, de manera alternativa la abertura puede rellenarse con materiales no biodegradables durante el procedimiento de fabricación 3D siempre y cuando esos materiales sean removidos antes de ser implantados en el paciente.

25 La FIG. 2 ilustra la vista transversal del producto en la FIG. 1 a lo largo de la línea 2-2. Las paredes superiores, inferiores y laterales crean un recubrimiento impermeable 12. Dentro del recubrimiento 12 se encuentra un núcleo de matriz de liberación controlada 14 que contiene el material farmacéutico y no farmacéutico. En virtud de la impresión 3D de la estructura de este núcleo de matriz y su patrón de liberación pueden controlarse de forma muy precisa. El núcleo de matriz 14 posee una pared no recubierta 16 dentro del implante 2 que sustenta la abertura 10 para permitir la liberación controlada deseada del fármaco al paciente.

El recubrimiento 12 puede estar compuesto de uno o más materiales. Algunos de los ejemplos de materiales de recubrimiento son, a mero título enunciativo, los polímeros, plásticos, termoplásticos, EVA, TPU, y la silicona.

30 El recubrimiento 12 debe ser impermeable de al menos dos maneras. Primero, debe ser impermeable en términos de que prohíba el flujo del material farmacéutico desde el núcleo de matriz 14 que no se lleve a cabo a través de las aberturas designadas.

35 Segundo, debe ser impermeable en el sentido de que posee una tensión de rotura alta. USP 8.114.383 indica que la tensión de rotura debe ser de al menos 500 N. Sin embargo, se cree que una tensión de rotura menor (por ejemplo de alrededor de 250 N) sigue siendo lo suficientemente alta como para ser aceptable en el mercado.

Además, la presente invención también contempla el uso opcional de un material ligante entre el recubrimiento 12 y el núcleo de matriz 14. Estos materiales de enlace son reconocidos y son elegidos de manera preferencial en función del recubrimiento y los materiales del núcleo.

40 Si el recubrimiento y los materiales no farmacéuticos del núcleo de la matriz consisten en EVA, TPU y/o silicona, se puede seleccionar cualquier material apropiado. Además, el material ligante puede crearse a partir de una mezcla del material de recubrimiento y el material del núcleo de matriz.

Si el material ligante es lo suficientemente impermeable, entonces el recubrimiento 12 no tiene que ser impermeable.

45 Tal como se lo describió previamente, el núcleo de matriz 14 contiene material farmacéutico y no farmacéutico. En el campo del abuso de las drogas, el fármaco consistirá en un narcótico. Véase el documento USP 8.114.383, col. 2, 1. 45 a col. 5, 1. 32 para encontrar una lista parcial de fármacos narcóticos.

En el campo del cumplimiento de fármacos, manejo del dolor y salud animal, el fármaco puede ser un narcótico y/o no narcótico.

50 El procedimiento preferido actualmente comprende la utilización de procedimientos de impresión 3D (pero no excluye la utilización de algunos pasos de impresión no tridimensional). De esta manera, las FIG. 3A a 3E ilustran solamente un procedimiento de impresión 3D para la fabricación de dispositivos de implantes médicos.

- 5 La FIG. 3A ilustra el primer paso en la realización preferida del procedimiento de impresión 3D. En esta realización preferida, el implante entero **2** es construido meramente a través de la impresión 3D. No obstante, tal como se describe previamente, la presente invención solamente necesita que al menos una parte de una capa del dispositivo de implante esté construida a través de la impresión 3D. De esta manera, la invención es aplicable a la utilización de un procedimiento de impresión 3D con otros procedimientos para fabricar un implante.
- El sustrato **10** es la plataforma de construcción del producto en donde el dispositivo del implante médico **2** se construirá a través de un procedimiento de deposición de impresión 3D capa por capa de capas muy finas o ultra finas. De acuerdo con el diseño actual, habrá por lo menos tres deposiciones capa por capa.
- 10 A pesar de que es posible que una sola disposición de boquillas pueda utilizarse para depositar diferentes materiales a través de una o más boquillas en esa disposición, actualmente se contempla que la utilización de varias disposiciones de boquillas será más aceptable en el mercado en términos, por ejemplo, de los problemas potenciales que puedan surgir en donde más de un material se deposite mediante una boquilla individual en varios pasos de capas del procedimiento de construcción capa por capa.
- 15 En un sustrato estacionario **10** el producto es construido capa por capa al moverlo a lo largo de un camino que tenga más de una disposición de boquillas. Este camino de construcción del producto puede consistir en una cámara o en más de una cámara.
- 20 Para asegurar un alto grado de pureza del producto, es preferible la utilización de varias cámaras "limpias". De esta manera, por ejemplo, una cámara independiente puede ser de preferencia para (a) la construcción capa por capa de la capa inferior de recubrimiento / abertura / recubrimiento, (b) la construcción capa por capa de la capa recubrimiento / núcleo / abertura / núcleo / recubrimiento y (c) la construcción capa por capa de la capa superior de recubrimiento / abertura / recubrimiento.
- Además, son preferibles cámaras independientes con respecto a las capas de enlace opcionales entre (i) la capa superior del recubrimiento inferior y la capa inferior del núcleo de matriz y (ii) la capa inferior del recubrimiento superior y la capa superior del núcleo de matriz. Véase FIG. 3B y 3D.
- 25 La FIG. 3A también ilustra una capa de recubrimiento inferior **12** del dispositivo de implante **2** depositado en el sustrato **10**. Una capa de recubrimiento inferior **12** contiene uno o más materiales de recubrimiento impermeables **14**. Además, esta capa contiene una abertura **16** o materiales de abertura (que luego serán removidos en su totalidad o en parte para crear una abertura durante la fabricación). En la realización de preferencia, la capa de recubrimiento inferior **12** es creada a través de una disposición de boquillas de impresión 3D **18**, y solo algunas de ellas están ilustradas en la FIG. 3A.
- 30 Tal como se indicó previamente, el tamaño del implante médico de liberación controlada **2** puede variar. Por ejemplo, los implantes pueden ser del tamaño de un botón de camisa o más pequeños. No obstante, los implantes pueden ser más grandes, lo que dependerá de la aplicación en particular, la tasa de liberación controlada deseada, y/o el tamaño del paciente (por ejemplo, un caballo grande).
- 35 La utilización de un procedimiento de impresión 3D permite tener una considerable variación en el grosor de los materiales que se depositan en una capa específica y también permite tener una considerable variación en el grosor de las varias capas que se depositan. De esta manera, por ejemplo, en la primera deposición capa por capa de todas ilustrada en la FIG. 3A, la capa de recubrimiento inferior **12** posee grosor y la abertura **16** no tiene grosor.
- 40 De manera similar, la capa de recubrimiento inferior **12** puede construirse en una o más deposiciones capa por capa. Si hay más de una de estas deposiciones, estas podrán ser del mismo o diferente grosor. Si se deposita más de una capa, entonces la elección de los materiales de recubrimiento y su % de composición pueden variar.
- La FIG. 3B ilustra la situación en la que una o más capas de recubrimiento **12** se han depositado de modo que el grosor deseado del material de recubrimiento ha sido logrado. La FIG. 3B también ilustra el próximo paso diferente del procedimiento en donde se deposita una capa de enlace opcional **20**.
- 45 A pesar de que la capa de enlace **20** puede ser de un solo material que sea diferente al material de recubrimiento **12** o el material de núcleo de matriz **22**, la FIG. 3 ilustra la situación en la que la capa de enlace está compuesta del material de recubrimiento y del material del núcleo de matriz. De modo más específico, en esta realización preferida, el material ligante consiste en una mezcla entre el material de recubrimiento **14** y el material de núcleo de matriz no farmacéutico **22**. La FIG. 3B ilustra esta mezcla que se deposita de manera simultánea a través de las boquillas de impresión 3D. No obstante, también se contempla que las boquillas **18** pueden depositar los materiales de recubrimiento y de núcleo de matriz de manera separada (ya sea al mismo tiempo o de manera secuencial).
- 50 De forma alternativa, el material ligante puede estar compuesto, en su totalidad o en parte, de diferentes materiales siempre y cuando el material ligante garantice la adhesión suficiente entre los materiales de recubrimiento **14** y los materiales del núcleo de matriz **20**.



Tal como ocurre con todas las capas en este procedimiento, el grosor del material ligante puede variar en función de los requisitos de diseño del dispositivo de implante 2. La FIG. 3B ilustra la deposición de solamente una capa de materiales de enlace. No obstante, se puede utilizar más de una capa. Si se deposita más de una capa, entonces la elección de los materiales de enlace y su % de composición pueden variar.

5 La FIG. 3C ilustra la deposición de la primera capa del núcleo de matriz 24. El núcleo de matriz 22 está hecho de los materiales de núcleo de matriz 22 que se seleccionan cuando se diseña la composición y estructura del implante 2. En la realización preferida, los materiales del núcleo de matriz 24 se depositan a través de boquillas 3D 18 en la forma de una mezcla de materiales farmacéuticos y no farmacéuticos (como por ejemplo se describe en la mezcla de materiales divulgados en las patentes y solicitudes precedentes de Axxia). El % particular de la composición de esta mezcla puede  
10 variar para que cumpla las especificaciones deseadas para el implante 2. Además, estos materiales pueden depositarse de manera homogénea o de manera no homogénea en función del diseño de los microcanales deseados.

No obstante, también se prevé que los materiales farmacéuticos y no farmacéuticos que forman el núcleo de matriz pueden depositarse de manera separada a través de las boquillas 18 que depositan solamente uno de esos materiales. Se cree que la estructura general del núcleo de matriz de dicho procedimiento de deposición proporciona perfiles de liberación de fármacos potencialmente mejorados ya que se pueden diseñar microcanales definidos específicamente a  
15 través de dicho procedimiento de deposición.

La FIG. 3C también ilustra una capa de enlace opcional 20.

La FIG. 3D ilustra la situación en donde una o más capas de materiales del núcleo de matriz 20 se han depositado de manera que el grosor deseado del núcleo de matriz 22 ha sido logrado. La FIG. 3D también ilustra el siguiente paso  
20 diferente del procedimiento en donde se deposita otra capa de enlace opcional 20. Los comentarios con respecto a la FIG. 3B generalmente son aplicables en este caso.

La FIG. 3D ilustra la ubicación donde la capa de enlace opcional 20 se deposita a través de boquillas de impresión 3D. Como resultado, la capa de enlace opcional 20 rodea el núcleo de matriz 22. Si se deposita más de una capa, entonces la elección de los materiales de enlace y su % de composición pueden variar.

25 La FIG. 3E ilustra la situación en donde una o más capas del material de recubrimiento 14 se han depositado a través de un procedimiento de impresión 3D a modo de crear la parte superior de la capa de recubrimiento 12. Si se deposita más de una capa, entonces la elección de los materiales de recubrimiento y su % de composición pueden variar.

30 Tal como se describió previamente, la realización preferida crea una abertura 16 durante la fabricación de un dispositivo de implante 2. No obstante, la presente invención también contempla la situación en donde los materiales se introducen a la abertura 16 de modo intermedio o temporario durante el procedimiento de fabricación 3D. No obstante, tal como se explica en el presente documento, estos materiales generalmente se removerán antes de implantar el dispositivo en el paciente.

35 De esta manera, con respecto a los materiales no biodegradables, todos estos materiales deberían ser removidos antes de la implantación a través de medios reconocidos como el decapado, medios mecánicos (como la perforación o taladrado), medios químicos, láseres, o similares. Actualmente, el inventor opina que los medios químicos parecieran ser los menos viables en el mercado ya que pueden tener el efecto potencial de interferencia con los materiales farmacéuticos en el núcleo de matriz 22 y/o de interferencia con la liberación de fármaco controlada.

De manera alternativa, se pueden utilizar materiales rápidamente biodegradables dentro de la abertura. Estos materiales pueden removerse en su totalidad a través de los medios establecidos previamente.

40 No obstante, se prevé también que una parte pequeña de los materiales rápidamente biodegradables puede dejarse dentro de la abertura 16 de modo que esta parte desaparezca rápidamente luego de ser implantada en el paciente. El material rápidamente biodegradable remanente puede aparecer en forma de un tapón fino en los extremos de la abertura y/o un recubrimiento fino a lo largo de las paredes laterales de la abertura.

45 En otra realización de la invención, la forma exterior de los implantes o no implantes médicos puede construirse al haber creado cada capa dentro de un molde externo existente o similares. Esto puede ser beneficioso con respecto a formas esféricas, no cilíndricas y/o no planas.

La FIG. 4 ilustra una situación en la que un molde exterior 26 puede utilizarse para mejorar la rápida producción de grandes cantidades de implantes. En un ejemplo de un molde 26, un molde de matriz posee paredes de molde curvas 28 que sirven de ayuda en la construcción de grandes cantidades de implantes.

50 En esta realización preferida el molde es reutilizable y un dispositivo de implante individual 2 es creado dentro de las paredes independientes 28 del molde 26. Las paredes del molde 26 pueden estar diseñadas de modo que creen la forma apropiada para los implantes. Además, las paredes 28 pueden estar recubiertas con un material apropiado de

modo que, luego de la remoción del sustrato **10**, los implantes sean removidos fácilmente del molde (por ejemplo, mediante la gravedad).

5 De manera alternativa, el molde puede ser no reutilizable. Por ejemplo, una pared de molde fina puede crearse de modo que forme parte de los implantes que se están fabricando. Posteriormente, luego de que el procedimiento 3D está completo, los implantes individuales pueden separarse el uno del otro al utilizar láser u otros medios de corte para remover la totalidad o una parte del molde.

En esta situación, el molde **26** puede crearse antes del procedimiento de impresión 3D. Por otro lado, también se prevé que las boquillas **18** puedan utilizarse para crear / construir dicho molde no reutilizable durante el procedimiento de fabricación de implantes.

10 De esta manera, se contempla que, tal como en la fabricación por semiconductores donde una gran cantidad de semiconductores individuales se crean en un momento durante el procedimiento, los implantes **12** pueden crearse en grandes cantidades mediante la presente invención. De manera subsecuente, como se ha descrito previamente, los implantes individuales pueden separarse a través de medios mecánicos (por ejemplo, cortes con láseres o mecanismos de cuchillas) u otros medios (por ejemplo, a través del decapado químico o en su defecto al remover las partes no deseadas). Además, como se describió previamente, las matrices reutilizables o no reutilizables pueden utilizarse para crear grandes cantidades de implantes.

15 A pesar de que la realización preferida en la FIG. 3 no utilice ninguno de los pasos de impresión 3D, la presente invención no establece que solamente se utilicen pasos de impresión 3D para crear los dispositivos de implantes o no implantes médicos; en cambio, solo se necesita que el procedimiento de impresión 3D se utilice para crear al menos una parte de una o más capas de los dispositivos.

20 Un ejemplo de esto es la situación en la que una lámina del material de capa de recubrimiento **14** se coloca sobre un sustrato **10**. Véase FIG. 3A. Este material de recubrimiento puede ser una parte o la totalidad de la capa de recubrimiento inferior **12**. A partir de allí, el dispositivo de implante **12** generalmente se construye de acuerdo con las FIG. 3B a 3E. De esta manera, si se construyen varios implantes sobre esta lámina de material, los implantes individuales pueden separarse unos de otros a través del uso de láseres u otros medios. De manera similar, las aberturas pueden crearse a través de (a) láseres u otros medios o (b) la no deposición en el área de las aberturas cuando se ponga en práctica la invención.

25 Otro ejemplo es la situación en la que el material del núcleo de matriz se crea por completo o en parte mediante la impresión 3D. Este núcleo de matriz puede estar incrustado con una capa de recubrimiento creada mediante varios medios posibles – tales como la impresión 3D, la extrusión, la envoltura termoencogible, la aspersion, etcétera. De allí en adelante, se puede crear una abertura mediante cualquier medio descrito en el presente documento o en su defecto que sea conocido por aquellas personas con una habilidad ordinaria en la técnica.

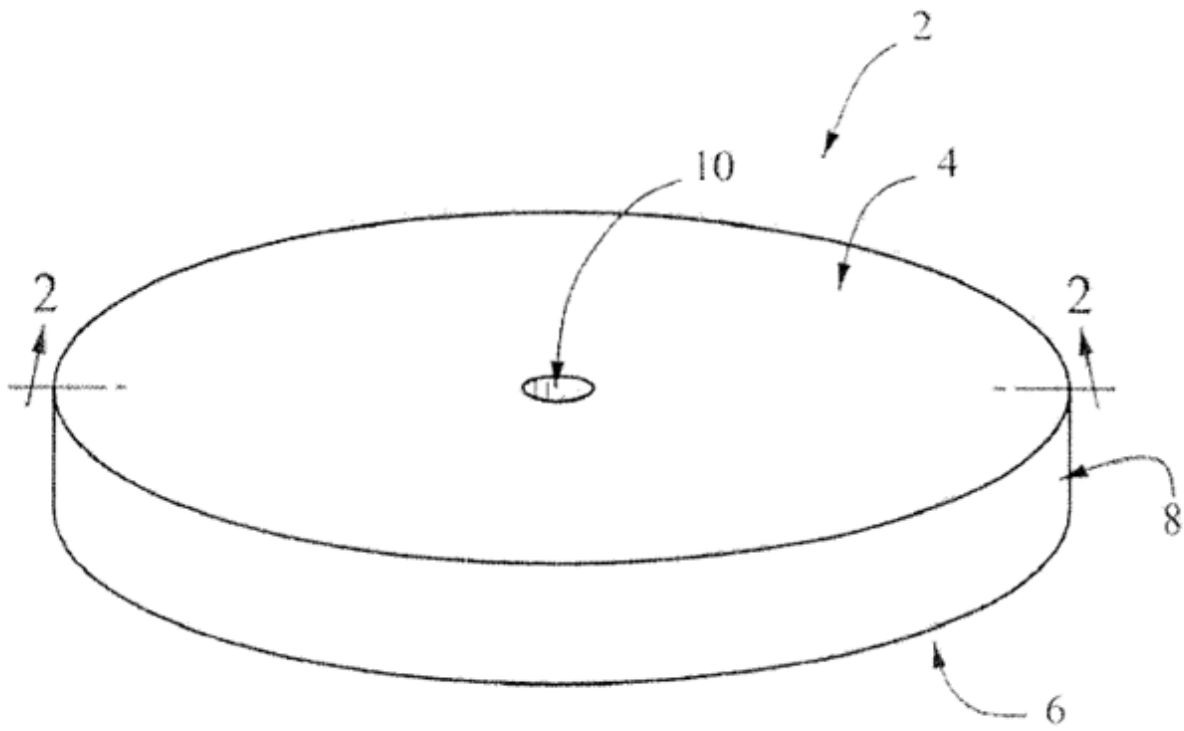
30 Además, se debe entender que los materiales en cualquier capa en particular (por ejemplo, las capas de recubrimiento y de núcleo de matriz) pueden variar dentro de dicha capa debido a la naturaleza fina y muy fina del procedimiento de impresión 3D.

35 Además, tal como se mencionó previamente, el implante puede contener más de un fármaco. La FIG. 5 ilustra un ejemplo de dicho implante. Esta realización muestra un diseño de implante de "doble piso". El implante **2** posee un recubrimiento **12** que esencialmente rodea dos núcleos **14**. El implante **2** también posee una abertura **19** con paredes sin recubrimiento **16**. En esta realización, se contienen diferentes materiales farmacéuticos **30** y **32** en los dos núcleos **14**. Por supuesto, es posible poseer más de dos fármacos solamente dentro del implante, por ejemplo, al tener más de dos núcleos.

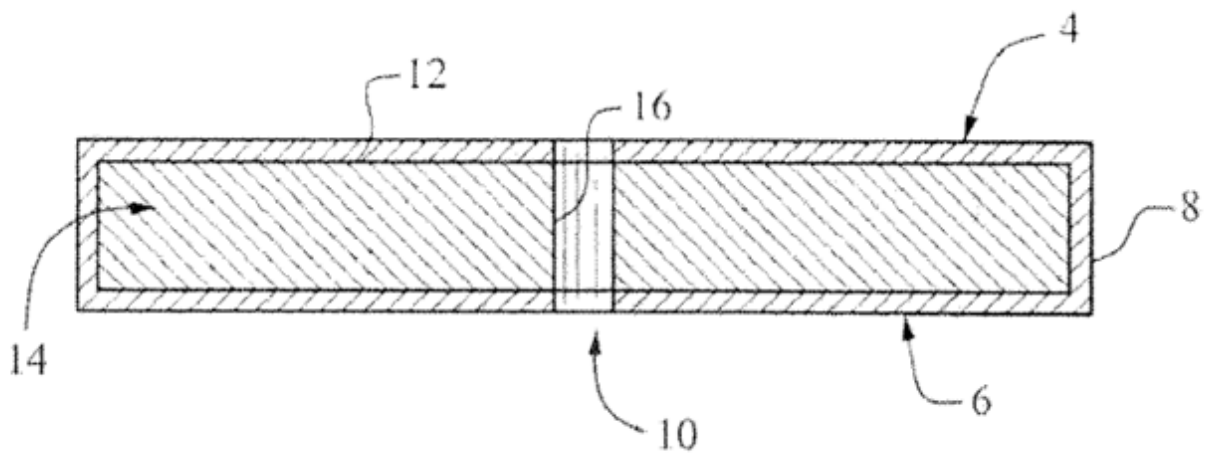
## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento multipaso de fabricación de implantes médicos subcutáneos para mamíferos y liberar al menos un fármaco autónomo en una base controlada durante al menos un periodo de 3 días o productos que no sean implantes médicos, como los comprimidos, para liberar fármacos autónomos en una base controlada durante un periodo de tiempo mínimo de 12 horas en el que el procedimiento comprende la deposición de al menos partes de las capas individuales del implante mediante al menos una impresora 3D controlada por computadora;
- en el que varios implantes o no implantes se forman al mismo tiempo y en el que más de una capa de cada uno de los implantes o no implantes se crean al menos en parte mediante la impresión 3D a través de disposiciones de boquillas 3D;
- 10 en el que cada implante o no implante se construye capa por capa al moverlo a lo largo de un camino que tenga más de una cámara limpia cerrada en el que al menos una parte de la impresión 3D se lleva a cabo;
- en el que el procedimiento implica la deposición de paso múltiple o secuencial de los mismos o diferentes materiales funcionales, incluyendo al menos un ingrediente farmacéutico activo
- y separarlo en implantes o no implantes individuales.
- 15 2. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que al menos partes de algunas o todas las capas son curadas.
3. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que dicho procedimiento de curado se lleva a cabo al utilizar radiación UV.
- 20 4. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el paso del depósito de partes de una o más capas individuales del implante se lleva a cabo de modo que el implante comprenda al menos (i) un recubrimiento, (ii) un núcleo que contiene fármacos y (iii) una abertura.
5. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 4, en el que el implante incluye un material ligante para mejorar la adhesión entre el recubrimiento y el núcleo y en el que el procedimiento incluye el depósito de al menos una parte del material ligante por medio de una impresora 3D.
- 25 6. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 5, en el que el recubrimiento o el material ligante opcional crea una capa impermeable de modo que la liberación controlada de los materiales de fármacos autónomos se limite a una o más aberturas.
7. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que las disposiciones de boquillas de impresora 3D depositan más de un tipo de material durante la formación de al menos una capa del implante o del no implante.
- 30 8. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que al menos una parte de una de las disposiciones de boquillas de la impresora puede depositar más de un tipo de material para formar el implante o no implante.
9. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que al menos una parte de una o más capas es removida.
- 35 10. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que los pasos incluyen al menos un paso de impresión 3D y al menos un paso de impresión no 3D.
11. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que al menos una parte de una capa del núcleo de matriz se crea a través de la impresión 3D.
12. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el primer paso en el procedimiento es el de suministrar una lámina de material de recubrimiento prefabricado.
- 40 13. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que al menos una de las capas de la impresora 3D individuales es más gruesa que alrededor de 0,01 mm.
14. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que se crea una capa de núcleo de matriz, en su totalidad o en parte, dentro de una cámara independiente.
- 45 15. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que al menos una disposición de impresión de boquillas 3D es estacionaria o no estacionaria.

16. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 4, en el que la abertura se crea al menos en parte durante un paso de impresión 3D.
17. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 16, en el que la abertura se crea al menos parcialmente a partir de materiales rápidamente biodegradables.
- 5 18. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que dicha separación de uno o más implantes o de no implantes se lleva a cabo al menos en parte mediante el corte, láseres, decapado, o dispositivos mecánicos.
19. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 18, en el que el paso de separación da como resultado la creación de un gran número de implantes o de no implantes individuales para aumentar el rendimiento o para reducir los costos de fabricación.
- 10 20. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que al menos tres capas individuales se crean mediante un paso de procedimiento de impresión 3D.
21. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el implante contiene un marcador radioopaco y al menos una parte de un marcador es realizado mediante la impresión 3D.
- 15 22. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que se utiliza un material biodegradable para formar la totalidad del implante o del no implante.



**FIG. 1**  
(TÉCNICA PRECEDENTE)



**FIG. 2**  
(TÉCNICA PRECEDENTE)

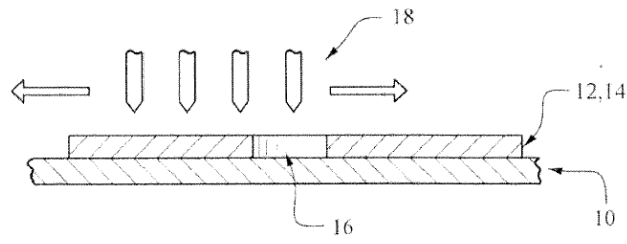


FIG. 3A

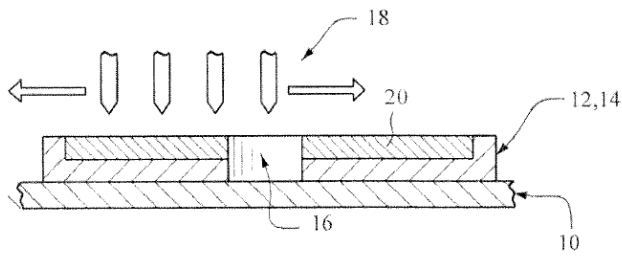


FIG. 3B

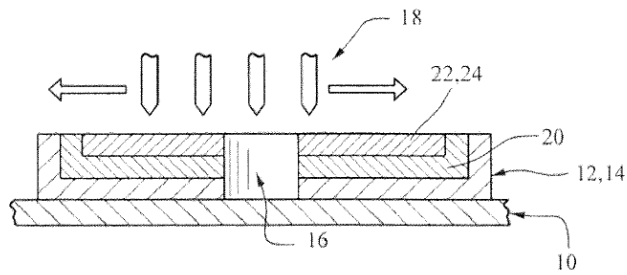


FIG. 3C

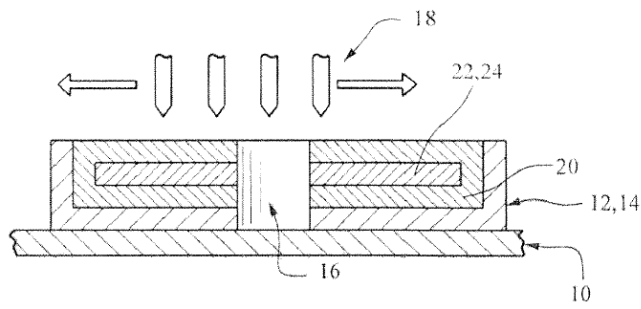


FIG. 3D

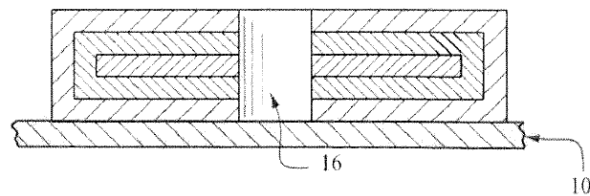


FIG. 3E

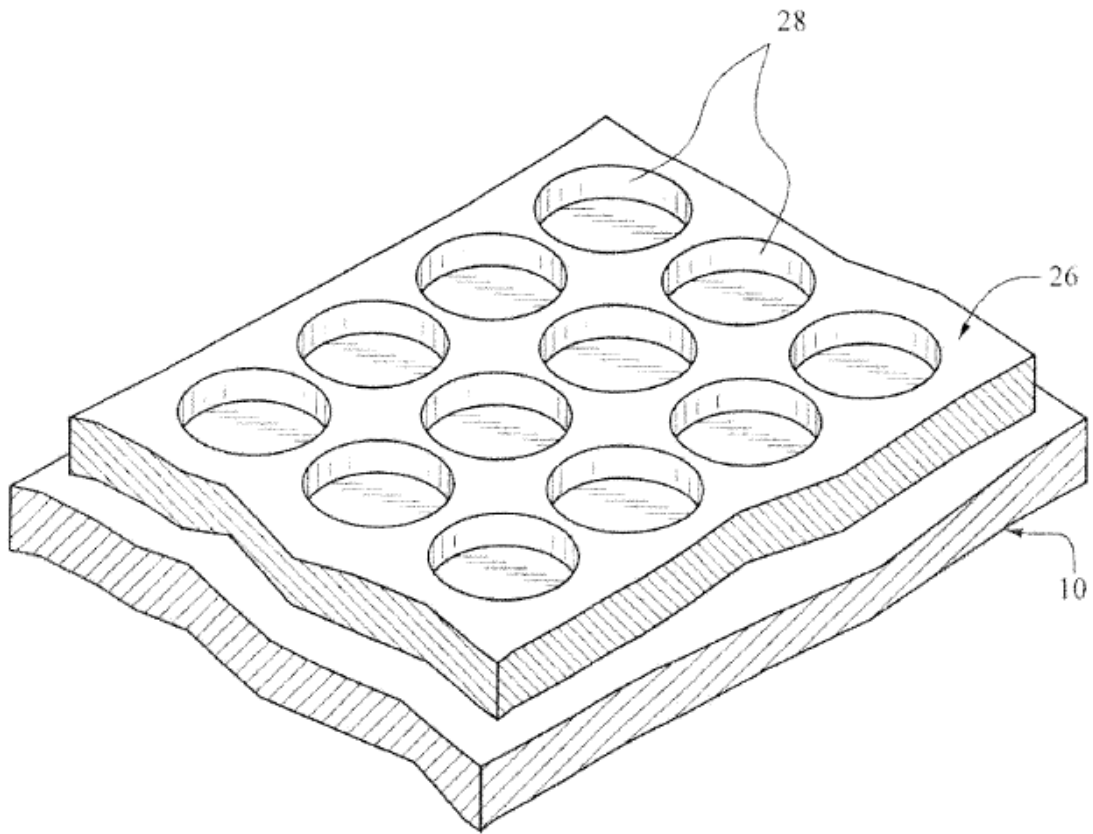


FIG. 4

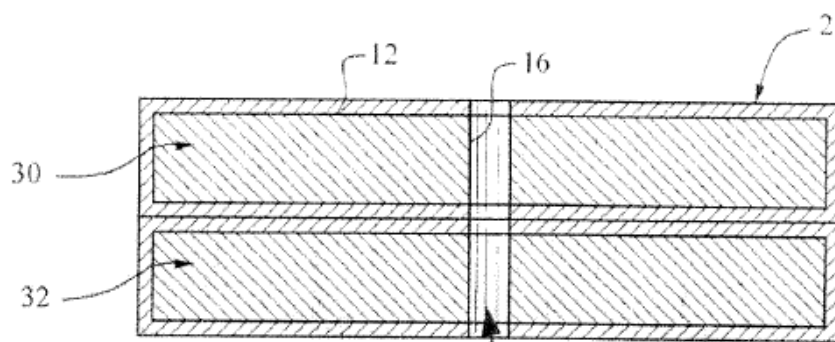


FIG. 5