



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 573**

51 Int. Cl.:
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **98104053 .8**
96 Fecha de presentación : **21.02.1992**
97 Número de publicación de la solicitud: **0861659**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.1998**

54 Título: **Dispositivos de suministro de fármacos de liberación prolongada.**

30 Prioridad: **21.02.1991 US 658695**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.10.2011

73 Titular/es:
**University of Kentucky Research Foundation
107 Mineral Industries Building, 120
Graham Avenue, University of Kentucky
Lexington, Kentucky 40506, US**

72 Inventor/es: **Smith, Thomas J.;**
Ashton, Paul y
Pearson, Paul A.

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 366 573 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 de suministro de fármacos de liberación prolongada.

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo dispositivo de suministro de fármacos de liberación prolongada que comprende un núcleo interno o reserva que contiene un agente eficaz en la obtención de un efecto fisiológico o farmacológico local o sistémico deseado, un primer recubrimiento esencialmente impermeable al paso del agente eficaz, y un segundo recubrimiento permeable al paso del agente eficaz. El primer recubrimiento abarca al menos una porción del núcleo interno; sin embargo, al menos una pequeña porción del núcleo interno no está recubierta con la primera capa de recubrimiento. La segunda capa de recubrimiento cubre esencialmente por completo la primera capa de recubrimiento y la porción no recubierta del núcleo interno. La porción del núcleo interno que no está cubierta con la primera capa de recubrimiento permite el paso del agente a la segunda capa de recubrimiento, haciendo posible así una liberación controlada.

Antecedentes de la Invención

1.5 A lo largo de los años, se han desarrollado diversos fármacos para facilitar el tratamiento de una gran diversidad de dolencias y enfermedades. Sin embargo, en muchos casos tales fármacos no son susceptibles de ser administrados por vía oral o intravenosa sin riesgo de diversos efectos secundarios perjudiciales.

2.0 Por ejemplo, el ganciclovir (GCV) intravenoso es eficaz en el tratamiento de la retinitis CMV en los pacientes de SIDA, pero la toxicidad para la médula ósea limita su utilidad. La incidencia de neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos <1000) durante la terapia intravenosa con GCV oscila entre 30 y 50%. El mantenimiento continuo de la terapia con GCV es necesario para prevenir la progresión o el recrudecimiento de la enfermedad, pero a pesar de la terapia de mantenimiento, un 30 a 50% de los pacientes experimentan un relapso durante el tratamiento. Otros problemas asociados con la administración sistémica de GCV incluyen el riesgo de sepsis relacionada con el mantenimiento de catéteres permanentes y la imposibilidad de recibir terapia simultánea con zidovudina (AZT) que se ha demostrado prolonga la vida y mejora la función inmunitaria en los pacientes de SIDA.

2.5 Las inyecciones intravítreas de GCV de 200 a 400 µg administradas una o dos veces por semana han dado como resultado la remisión temporal de la retinitis CMV en los pacientes de SIDA. Las inyecciones intravítreas de GCV pueden proporcionar una mayor concentración intraocular de fármaco que la terapia sistémica y reducir la incidencia de neutropenia. El tratamiento actual de la retinitis CMV en los pacientes de SIDA es claramente subóptimo. El ganciclovir es virustático y por consiguiente la inhibición de la enfermedad requiere la administración de fármaco de mantenimiento.

3.0 Debido a los riesgos que imponen ciertos fármacos, los investigadores han desarrollado sistemas para administrar tales fármacos a fin de favorecer el tratamiento de estas dolencias y enfermedades. Muchos de estos sistemas proporcionan una tasa de liberación que reduce la aparición de efectos secundarios perjudiciales.

3.5 Un dispositivo de suministro de este tipo es una píldora o cápsula administrada por vía oral que contiene un fármaco encapsulado con diversas capas de una composición que se disuelve durante un periodo de tiempo en el tracto digestivo, produciendo con ello una liberación gradual o lenta del fármaco en el sistema.

4.0 Otro tipo de dispositivo para controlar la administración de tales fármacos se produce por recubrimiento de un fármaco con un material polímero permeable al paso del fármaco a fin de obtener el efecto deseado. Tales dispositivos son particularmente adecuados para tratamiento de un paciente en un área local específica sin tener que exponer todo el cuerpo del paciente al fármaco. Esto es ventajoso dado que podrían minimizarse cualesquiera posibles efectos secundarios del fármaco.

4.5 Tales sistemas son particularmente adecuados para tratamiento de dolencias que afectan al ojo. Avances para administración de un fármaco a la superficie externa del ojo se describen en la Patente U.S. No. 4.014.335 concedida a Arnold. Arnold describe diversas inserciones oculares que actúan como reserva o reserva de fármaco para liberar lentamente un fármaco en la película lacrimal durante periodos de tiempo prolongados. Estas inserciones están fabricadas de un material flexible polímero que es biológicamente inerte, no alergénico, e insoluble en el fluido de la lágrima. Para iniciar los programas terapéuticos de estos dispositivos, las inserciones oculares se disponen en el fondo de saco entre la esclerótica del globo ocular y el párpado a fin de administrar el fármaco al ojo.

5.0 Los dispositivos formados por materiales polímeros que son insolubles en el fluido de la lágrima retienen su forma e integridad durante el curso de la terapia necesaria para servir como reserva de fármaco para administración continua de un fármaco al ojo y los tejidos circundantes a una tasa que no se vea afectada por disolución o erosión del material polímero. Una vez terminado el programa terapéutico deseado, el dispositivo se retira del fondo de saco.

5.5 Otro tipo de dispositivo utilizado para liberación prolongada de un fármaco a la superficie externa del ojo, descrito en la Patente U.S. No. 3.416.530, está fabricado con una pluralidad de aberturas capilares que comunican entre el exterior del dispositivo y la cámara interior definida generalmente por una membrana polímera. Si bien estas aberturas capilares en esta construcción son eficaces para liberar ciertos fármacos al ojo, las mismas aportan una complejidad

considerable a la fabricación del dispositivo, dado que es difícil controlar el tamaño de dichas aberturas en la fabricación en gran escala utilizando diversos polímeros.

Otro dispositivo, descrito en la Patente U.S. No. 3.618.604, no implica aberturas capilares de este tipo, sino que proporciona en su lugar la liberación del fármaco por difusión a través de una membrana polímera. El dispositivo, en una realización preferida, como se describe en dicha patente, comprende un recipiente herméticamente cerrado que contiene el fármaco en una cámara interna. Sin embargo, como se describe en la Patente U.S. No. 4.014.435, se han identificado ciertos problemas con tales dispositivos, tales como la difícil tarea de cerrar herméticamente los bordes de la membrana para formar el recipiente. Adicionalmente, los estados de estrés y las deformaciones introducidas en las paredes de la membrana por deformación durante la fabricación de dichos dispositivos pueden ser causa de que la reserva se rompa y sufra fugas.

Otro dispositivo de este tipo, descrito en la Patente U.S. No. 4.014.335, comprende un laminante de tres capas que tiene un par de paredes primera y tercera separadas y discretas formadas por un material insoluble en el fluido de la lágrima, estando formada una de las paredes por un material de liberación de fármaco permeable al paso del fármaco, en tanto que la otra pared está formada por un material impermeable al paso del fármaco.

Los sistemas y dispositivos arriba descritos tienen por objeto proporcionar liberación prolongada de fármacos eficaces para el tratamiento de pacientes a un nivel deseado local o sistémico para la obtención de ciertos efectos fisiológicos o farmacológicos. Sin embargo, existen muchas desventajas asociadas con su uso, que incluyen el hecho de que muchas veces es difícil obtener la tasa de liberación del fármaco deseada. La necesidad de un mejor sistema de liberación es especialmente significativa en el tratamiento de la retinitis CMV. Así pues, persiste una necesidad largamente sentida en la técnica de un sistema mejorado para proporcionar liberación prolongada de un fármaco a un paciente a fin de obtener un efecto fisiológico o farmacológico local o sistémico deseado. Adicionalmente, todos estos dispositivos liberan su fármaco en el fluido de la lágrima. Si se requieren niveles relativamente altos en el interno del ojo, tales dispositivos son prácticamente inútiles.

Sumario de la Invención

Por consiguiente, es un objetivo primario de la presente invención proporcionar un dispositivo adecuado para la liberación controlada y prolongada de una composición eficaz para obtener un efecto fisiológico o farmacológico local o sistémico deseado.

En una realización, el dispositivo incluye un núcleo interno o reserva que contiene un agente eficaz como se define en la reivindicación 1 para la obtención del efecto deseado. El dispositivo incluye adicionalmente una primera capa de recubrimiento. La primera capa de recubrimiento es esencialmente impermeable al paso del agente y abarca una porción del núcleo interno. La primera capa de recubrimiento bloquea el paso del agente desde el núcleo interno en aquellos lados en los que la misma está en contacto con el núcleo interno. La porción restante del núcleo interno que no está bloqueada permite que una cantidad controlada del agente del núcleo interno pase a la segunda capa de recubrimiento. La segunda capa de recubrimiento es permeable al paso del agente y abarca esencialmente toda la primera capa de recubrimiento y el núcleo interno expuesto. La primera capa de recubrimiento está localizada entre el núcleo interno y la segunda capa de recubrimiento a fin de controlar la tasa a la cual el agente atraviesa por permeabilidad la segunda capa de recubrimiento.

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un dispositivo para tratamiento de un organismo mamífero, v.g., humano, para obtener un efecto fisiológico o farmacológico local o sistémico deseado. El sistema de suministro de fármaco de liberación prolongada debe posicionarse en el área en que se desea la liberación del agente y permitir que el agente pase a través del segundo recubrimiento hasta el área de tratamiento deseada.

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un dispositivo ocular adecuado para implantación directa al cuerpo vítreo del ojo. Sorprendentemente, se ha encontrado que tales dispositivos de la presente invención proporcionan liberación controlada prolongada de diversas composiciones para el tratamiento del ojo sin riesgo de efectos secundarios perjudiciales.

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un sistema de suministro ocular que podría aplicarse a una lente intraocular a fin de prevenir la inflamación u opacificación capsular posterior.

Con la exposición que antecede, así como otros objetos, ventajas, características y aspectos de la invención que resultarán evidentes de aquí en adelante, la naturaleza de la invención puede comprenderse más claramente haciendo referencia a la descripción detallada de la invención y las reivindicaciones adjuntas.

Breve Descripción de los Dibujos

En los dibujos, que no están representados a escala, pero que se presentan para ilustrar diversas realizaciones de la invención, las figuras son como sigue:

la Figura 1 es una vista ampliada de una realización del dispositivo de suministro de fármaco de liberación prolongada que muestra el núcleo interno, la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento;

la Figura 2 es una vista esquemática ampliada en corte transversal de una realización del dispositivo de suministro de fármaco de liberación prolongada que muestra el núcleo interno, la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento;

la Figura 3 es un gráfico que muestra la concentración de ganciclovir encontrada en conejos de test y suministrada por un dispositivo ocular de la presente invención a lo largo del tiempo;

la Figura 4 es un gráfico que muestra la concentración de ganciclovir encontrada en humanos y suministrada por un dispositivo ocular de la presente invención a lo largo del tiempo;

la Figura 5 es un gráfico que muestra la concentración de 5-fluorouracilo (5-FU) suministrada por dispositivos de la presente invención a lo largo del tiempo; y

la Figura 6 ilustra la presión intraocular de los monos a lo largo del tiempo, en donde bajo la conjuntiva de un ojo de cada mono se implantó un dispositivo de la presente invención.

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas de la Invención

Más específicamente, los autores de la presente invención han descubierto sorprendentemente un dispositivo que es adecuado para la liberación controlada y prolongada de un agente eficaz para obtener un efecto fisiológico o farmacológico local o sistémico deseado como se define en la reivindicación 1.

El dispositivo incluye un núcleo interno o reserva que contiene un agente eficaz para obtener un efecto deseado. El dispositivo incluye adicionalmente una primera capa de recubrimiento y una segunda capa de recubrimiento. La primera capa de recubrimiento abarca solamente una porción del núcleo interno y es impermeable al paso del agente. La segunda capa de recubrimiento abarca la totalidad del núcleo interno y la primera capa de recubrimiento y es permeable al paso del agente. La porción del núcleo interno que no está recubierta con la primera capa de recubrimiento facilita el paso del agente a través de segunda capa de recubrimiento. Específicamente, la primera capa de recubrimiento está posicionada entre el núcleo interno y la segunda capa de recubrimiento de tal manera que bloquea el paso del agente a través de las porciones adyacentes de la segunda capa de recubrimiento controlando así la velocidad de paso del agente.

La Figura 1 ilustra una realización del dispositivo de suministro de fármaco de liberación prolongada de la presente invención. Si bien el dispositivo representado en la Figura 1 es cilíndrico, el dispositivo podría ser de cualquier forma. El dispositivo comprende un núcleo interno o reserva **5**, un recubrimiento **10** que es impermeable al paso del agente al núcleo o reserva **5**, y un recubrimiento permeable **15** que es permeable al paso del agente al núcleo o reserva **5**. La Figura 1 muestra adicionalmente una cápsula impermeable **20** y una etiqueta de sutura **25**.

La Figura 2 ilustra, en sección transversal, el dispositivo representado en la Figura 1. Como se ilustra, puede existir un recubrimiento permeable **30** entre el núcleo o reserva **5** y el recubrimiento impermeable **10**. El recubrimiento permeable **30** puede estar hecho del mismo material que el recubrimiento permeable **15**. En la realización ilustrada en la Figura 2, la cápsula impermeable **20** está posicionada de tal modo que existe un conducto **35** que permite el paso del agente al núcleo o reserva. El recubrimiento impermeable **20** está posicionado entre el recubrimiento permeable **15** y la reserva o núcleo **5**. La etiqueta de sutura **25** está unida al recubrimiento permeable **15**.

La invención se refiere adicionalmente a un dispositivo para el tratamiento de un organismo mamífero a fin de obtener un efecto fisiológico o farmacológico local o sistémico deseado. El sistema de suministro de fármaco de liberación prolongada debe administrarse al organismo mamífero y el agente eficaz para la obtención del efecto local o sistémico deseado se deja pasar luego a través del segundo recubrimiento como se define en la reivindicación 1 para entrar en contacto con el organismo mamífero. El término administración, como se utiliza en esta memoria, significa posicionamiento, inserción, inyección, implantación, o cualquier otro medio de exposición del dispositivo a un organismo mamífero. La ruta de administración depende de una diversidad de factores que incluyen tipo de respuesta o tratamiento, tipo de agente y sitio de administración preferido.

En ciertas realizaciones, los dispositivos tienen aplicabilidad para proporcionar una liberación controlada y prolongada de agentes eficaces para obtener un efecto fisiológico o farmacológico local o sistémico deseado relacionado al menos con las áreas siguientes: tratamiento de tumores cancerosos primarios (v.g., glioblastoma); dolor crónico; artritis; condiciones reumáticas; deficiencias hormonales tales como diabetes y enanismo; y modificación de la respuesta inmunitaria por ejemplo en la prevención del rechazo de trasplantes y en la terapia del cáncer. Una gran diversidad de otros estados de enfermedad pueden prevenirse o tratarse también utilizando el dispositivo de suministro de fármaco de la presente invención. Tales estados de enfermedad son conocidos por quienes poseen una experiencia ordinaria en la técnica. Para los no expertos en la técnica, puede hacerse referencia a Goodman and Gilman, 221 The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed, Pergamon Press, NY, 1990; y Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990.

Adicionalmente, los dispositivos son adecuados para uso en el tratamiento de organismos mamíferos infectados con SIDA e infecciones oportunistas afines al SIDA tales como infecciones por citomegalovirus, toxoplasmosis, *Pneumocystis carinii* y *Mycobacterium avium* intercelular.

Los dispositivos son particularmente adecuados para el tratamiento de afecciones oculares tales como glaucoma, vitreorretinopatía proliferativa, retinopatía diabética, uveítis y queratitis. Los dispositivos son también particularmente adecuados para uso como un dispositivo ocular en el tratamiento de organismos mamíferos que sufren retinitis por citomegalovirus en el cual el dispositivo se implanta quirúrgicamente en el interno del cuerpo vítreo del ojo.

Como se ha descrito arriba, el núcleo interno o reserva contiene un agente eficaz para obtener un efecto fisiológico o farmacológico local o sistémico deseado. Las clases de agentes siguientes podrían incorporarse en los dispositivos de la presente invención: anestésicos y agentes analgésicos tales como lidocaína y compuestos afines y benzodiazepam y compuestos afines; agentes anticáncer tales como adriamicina y compuestos afines; agentes antiinflamatorios tales como 6-manosa-fosfato; agentes antifúngicos tales como fluconazol y compuestos afines; agentes antivirales tales como fosfonoformiato trisódico, trifluorotimidina, aciclovir, DDI y AZT; agentes que impiden el transporte/movilidad celular tales como vincristina, citochalasin B y compuestos afines; fármacos antiglaucoma tales como beta-bloqueantes: timolo, betaxolo-atenolol, etc.; modificadores de la respuesta inmunológica tales como muramildipéptido y compuestos afines; péptidos y proteínas tales como ciclosporina, insulina, hormonas del crecimiento, factor de crecimiento afín a la insulina, proteínas del choque térmico y compuestos afines; compuestos esteroidales tales como dexametasona, prednisolona y compuestos afines; e inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Además de los agentes arriba indicados, otros agentes son adecuados para administración al ojo y sus tejidos circundantes a fin de producir un efecto fisiológico o farmacológico beneficioso local o sistémico. Ejemplos de tales agentes incluyen antibióticos tales como tetraciclina, clorotetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, oxitetraciclina, cloranfenicol, gentamicina, y eritromicina; antibacterianos tales como sulfonamidas, sulfacetamida, sulfametizol y sulfisoxazol; antivirales, con inclusión de idoxuridina; y otros agentes antibacterianos tales como nitrofurazona y propionato de sodio; antialérgicos tales como antazolina, metapirilina, clorfeniramina, pirilamina y profenpiridamina; antiinflamatorios tales como hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, dexametasona-21-fosfato, fluozinolona, medrisolona, metilprednisolona, prdnisolona-21-fosfato, prednisolona-acetato, fluorometalona, betametasona y triminolona; descongestivos tales como fenilefrina, nafazolina, y tetrahidrazolina; mióticos y agentes anti-colinesterasa tales como pilocarpina, eserina-salicilato, carbacol, fluorofosfato de diisopropilo, yodo-fosfolina, y bromuro de demecario; midriáticos tales como sulfato de atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamina, eucatropina, e hidroxianfetamina; y simpatomiméticos tales como epinefrina. Una vez más, puede hacerse referencia a cualquier libro de texto farmacéutico estándar tal como Remington's Pharmaceutical Sciences para la identificación de otros agentes.

Cualquier forma farmacéuticamente aceptable de un compuesto de este tipo puede emplearse en la práctica de la presente invención, es decir, la base libre o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sulfato, lactato, acetato, estearato, hidrocloruro, tartrato, maleato y análogo.

Un gran número de polímeros pueden utilizarse para construir los dispositivos de la presente invención. Los únicos requisitos son que los mismos sean inertes, no inmunógenos y exhiban la permeabilidad deseada.

Materiales que pueden ser adecuados para fabricación de la capa de recubrimiento primera o segunda del dispositivo incluyen materiales existentes naturalmente o sintéticos que son biológicamente compatibles con los fluidos corporales y los tejidos del ojo, y esencialmente insolubles en fluidos corporales con los cuales pueda entrar en contacto el material. Debe evitarse el uso de materiales que se disuelven rápidamente o materiales altamente solubles en los fluidos del ojo, dado que la disolución de la pared podría afectar a la constancia de la liberación del fármaco, así como a la capacidad del sistema para mantenerse en su lugar durante un periodo de tiempo prolongado.

Materiales naturalmente existentes o sintéticos que son biológicamente compatibles con los fluidos corporales y los tejidos del ojo y esencialmente insolubles en los fluidos del ojo con los cuales el material pueda ponerse en contacto incluyen, pero sin carácter limitante, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico reticulado, butirato de polivinilo reticulado, copolímero etileno-acrilato de etilo, acrilato de polietilhexilo, cloruro de polivinilo, polivinil-acetales, copolímero etileno-acetato de vinilo plastificado, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, copolímero etileno-cloruro de vinilo, polivinil-ésteres, butirato de polivinilo, polivinilformal, poliamidas, polimetacrilato de metilo, polimetacrilato de butilo, cloruro de polivinilo plastificado, nailon plastificado, nailon blando plastificado,

tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, politetrafluoretileno, cloruro de polivinilideno, poliacrilonitrilo, polivinilpirrolidona reticulada, politrifluorocloroetileno, polietileno clorado, poli(1,4'-isopropilideno-difenileno-carbonato), cloruro de vinilideno, copolímero de acrilonitrilo, copolímero cloruro de vinilo-fumarato de dietilo, cauchos de silicona, especialmente los polidimetilsiloxanos de grado médico, caucho etileno-propileno, copolímeros silicona-carbonato, copolímero cloruro de vinilideno-cloruro de vinilo, copolímero cloruro de vinilo-acrilonitrilo y copolímero cloruro de vinilideno-acrilonitrilo.

Específicamente, la primera capa del dispositivo de la presente invención puede estar hecha de cualquiera de los polímeros arriba enumerados o cualquier otro polímero que sea biológicamente compatible con los fluidos corporales

y los tejidos del ojo, esencialmente insoluble en los fluidos corporales con los cuales pueda entrar en contacto el material, y esencialmente impermeable al paso del agente eficaz. El término impermeable, como se utiliza en esta memoria, significa que la capa no permitirá el paso del agente eficaz a una tasa requerida para obtener el efecto fisiológico o farmacológico local o sistémico deseado.

5 La primera capa debe seleccionarse de modo que sea impermeable, como se ha descrito arriba, para el paso del agente desde el núcleo interno a porciones adyacentes de la segunda capa de recubrimiento. El propósito es bloquear el paso del agente a dichas porciones y controlar de este modo la liberación del agente fuera del dispositivo de suministro de fármaco.

10 La composición de la primera capa, v.g. el polímero, debe seleccionarse de tal modo que permita la liberación controlada arriba descrita. La composición preferida de la primera capa variará dependiendo de factores tales como el agente activo, la tasa de control deseada, y el modo de administración. La identidad del agente activo es importante, dado que el tamaño de la molécula, por ejemplo, es crítico en la determinación de la tasa de liberación del agente en la segunda capa.

15 Dado que la primera capa de recubrimiento es esencialmente impermeable al paso del agente eficaz, únicamente una porción del núcleo interno o reserva puede recubrirse con la primera capa de recubrimiento. Dependiendo de la tasa de liberación deseada del dispositivo, la primera capa de recubrimiento puede recubrir sólo una pequeña porción de la superficie del núcleo interno para tasas de liberación más rápidas del agente eficaz o puede recubrir grandes porciones de la superficie del núcleo interno para tasas de liberación más lentas del agente eficaz.

20 Para tasas de liberación más rápidas, la primera capa de recubrimiento puede recubrir hasta el 10% de la superficie del núcleo interno. De modo preferible, aproximadamente 5-10% de la superficie del núcleo interno se recubre con la primera capa de recubrimiento para tasas de liberación más rápidas.

25 Para tasas de liberación más lentas, la primera capa de recubrimiento puede recubrir al menos 10% de la superficie del núcleo interno. Preferiblemente, al menos 25% de la superficie del núcleo interno se recubre con la primera capa de recubrimiento. Para tasas de liberación aún más lentas, puede recubrirse al menos 50% de la superficie. Para tasas de liberación aún más lentas, puede recubrirse al menos 75% de la superficie. Para tasas de liberación aún más lentas, puede recubrirse al menos 95% de la superficie.

Así pues, puede recubrirse con la primera capa de recubrimiento cualquier porción de la superficie del núcleo interno pero sin incluir 100% con tal que se obtenga la tasa de liberación deseada del agente.

30 El primer recubrimiento puede posicionarse en cualquier lugar del núcleo interno incluyendo, pero sin carácter limitante, la parte superior, el fondo o cualquier lado del núcleo interno. Aisladamente, el mismo podría estar situado en la parte superior y un lado, o el fondo y un lado, o la parte superior y el fondo, o en lados opuestos o en cualquier combinación de la parte superior, el fondo o los lados.

35 La segunda capa del dispositivo de la presente invención tiene que ser biológicamente compatible con los fluidos corporales y tejidos del ojo, especialmente insoluble en los fluidos corporales con los que pueda entrar en contacto el material y permeable al paso del agente o composición eficaz para obtener el efecto deseado.

40 El agente eficaz se difunde en la dirección del potencial químico más bajo, es decir hacia la superficie exterior del dispositivo. En la superficie exterior del dispositivo, se establece de nuevo el equilibrio. Cuando las condiciones en ambos lados de la segunda capa de recubrimiento se mantienen constantes, se establecerá un flujo de estado estacionario del agente eficaz, de acuerdo con la Ley de Difusión de Fick. La velocidad de paso del fármaco a través del material por difusión depende generalmente de la solubilidad del fármaco en el mismo, así como del espesor de la pared. Esto significa que la sección de materiales apropiados para la fabricación de la pared dependerá del fármaco particular a utilizar.

45 La tasa de difusión del agente eficaz a través de una capa de polímero de la presente invención puede determinarse por estudios de celdas de difusión realizados en condiciones de inmersión. En los estudios de celdas de difusión realizados en condiciones de inmersión, la concentración de fármaco en el compartimiento receptor es esencialmente cero cuando se compara con la concentración elevada en el compartimiento donante. En estas condiciones, la tasa de liberación de fármaco viene dada por:

$$Q/t = (D \cdot K \cdot A \cdot DC)/h$$

50 donde Q es la cantidad de fármaco liberada, t es el tiempo, D es el coeficiente de difusión, K es el coeficiente de reparto, A es la superficie, DC es la diferencia de concentración del fármaco a través de la membrana, y h es el espesor de la membrana.

55 En el caso en que el agente se difunde a través de la capa por la vía de poros llenos de agua, no existe fenómeno de reparto alguno. Así, K puede eliminarse de la ecuación. En condiciones de inmersión, si la liberación del lado donante es muy lenta, el valor DC es especialmente constante e igual a la concentración del compartimiento donante. La tasa de liberación resulta por tanto dependiente de la superficie (A), el espesor (h) y la difusividad (D) de la membra-

na. En la construcción del motivo de la presente invención, el tamaño (y por consiguiente, la superficie) es principalmente dependiente del tamaño del agente eficaz.

Así pues, pueden obtenerse valores de permeabilidad a partir de las pendientes de una gráfica de Q en función del tiempo. La permeabilidad P puede relacionarse con el coeficiente de difusión D, por:

$$P = (K \cdot D)h$$

Una vez que se ha establecido la permeabilidad para el recubrimiento permeable al paso del agente, puede determinarse la superficie del agente que debe recubrirse con el recubrimiento impermeable al paso del agente. Esto se realiza por reducción progresiva de la superficie disponible hasta que se obtiene la tasa de liberación deseada.

Materiales microporosos ilustrativos adecuados para uso como una segunda capa de recubrimiento se describen, por ejemplo, en la Patente U.S. No. 4.014.335, que se incorpora en esta memoria por referencia en su totalidad. Estos materiales incluyen alcohol polivinílico reticulado, poliolefinas o cloruros de polivinilo o gelatinas reticuladas; celulosa regenerada, insoluble, y no erosionable, celulosa acilada, celulosas esterificadas, acetato-propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-dietil-aminoacetato de celulosa; poliuretanos, policarbonatos, y polímeros microporosos formados por co-precipitación de un colágeno insoluble modificado con un policatión y un polianión. Se prefiere alcohol polivinílico reticulado. La segunda capa de recubrimiento se selecciona de tal modo que libere lentamente el agente del núcleo interno en contacto con un organismo mamífero, v.g., un humano. La segunda capa de recubrimiento no necesita proporcionar una liberación o control gradual del agente en el ambiente biológico; sin embargo, la segunda capa de recubrimiento puede seleccionarse ventajosamente de modo que posea también dicha propiedad o característica.

Los dispositivos de la presente invención pueden construirse de una gran diversidad de maneras, por ejemplo por obtención de una cantidad eficaz del agente y compresión del agente a una forma deseada. Una vez conformado, puede aplicarse una primera capa de recubrimiento. En el caso del etileno-acetato de vinilo, la primera capa de recubrimiento puede aplicarse directamente en la forma de una hoja o membrana a la superficie externa del agente. Opcionalmente, el agente eficaz puede tener un recubrimiento permeable aplicado a toda su superficie antes de ser recubierto con la primera capa de recubrimiento. Véase la Figura 2. Una vez que se aplica la primera capa de recubrimiento al dispositivo, puede aplicarse la segunda capa de recubrimiento. En el caso del alcohol polivinílico, el segundo recubrimiento puede aplicarse por inmersión del dispositivo una o más veces en una solución que contiene el polímero deseado. Opcionalmente, la segunda capa de recubrimiento puede aplicarse por goteo, pulverización, aplicación a brocha u otros medios de recubrimiento de la superficie exterior del dispositivo con la solución de polímero. Cuando se utiliza una solución de alcohol polivinílico para obtener la segunda capa de recubrimiento, el espesor deseado puede obtenerse por aplicación de varias capas. Cada capa puede secarse antes de aplicar la capa inmediatamente siguiente. Finalmente, el dispositivo puede calentarse para ajustar la permeabilidad del recubrimiento exterior.

La descripción anterior del modo de fabricar los dispositivos de la presente invención es meramente ilustrativa y no debe considerarse como limitante del alcance de la invención en modo alguno, dado que diversas composiciones son bien conocidas por los expertos en la técnica. En particular, los métodos de fabricación del dispositivo dependen de la identidad del agente activo y de los polímeros seleccionados. Dado el agente activo, y la composición tanto del primer recubrimiento como del segundo recubrimiento, un experto en la técnica podría fabricar fácilmente los dispositivos de la presente invención utilizando técnicas de recubrimiento convencionales.

El dispositivo de suministro de fármaco de liberación prolongada de la presente invención se administra al organismo mamífero y a continuación se deja que el agente como se define en la reivindicación 1 pase a través del dispositivo para entrar en contacto directo con el organismo mamífero.

El sistema de suministro de fármaco de la presente invención puede administrarse a un organismo mamífero por cualquier ruta de administración conocida en la técnica. Tales rutas de administración incluyen intraocular, oral, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, dérmica, y análogas. Adicionalmente, uno o más de los dispositivos puede administrarse de una vez o puede incluirse más de un agente en el núcleo interno.

El sistema de suministro de fármaco de la presente invención es particularmente adecuado para implantación directa en el cuerpo vítreo del ojo y para aplicación a una lenta intraocular.

Estos métodos de administración y la técnica para su preparación son bien conocidos por quienes poseen una experiencia ordinaria en la técnica. La tecnología para su preparación se indica en Remington's Pharmaceutical Sciences.

El sistema de suministro de fármaco puede administrarse durante un periodo de tiempo suficiente y en condiciones que permitan el tratamiento del estado de enfermedad de que se trata.

Para suministro localizado de fármacos, los dispositivos pueden implantarse quirúrgicamente en o cerca del sitio de acción. Este es el caso para los dispositivos de la presente invención utilizados para el tratamiento de afecciones oculares, tumores primarios, afecciones reumáticas y artríticas, y dolor crónico.

Para alivio sistémico, los dispositivos pueden implantarse subcutánea, intramuscular o intraperitonealmente. Este es el caso cuando los dispositivos tienen por objeto proporcionar niveles sistémicos prolongados y evitar un metabolismo prematuro. Adicionalmente, tales dispositivos pueden administrarse por vía oral.

5 En una realización de la invención, puede prepararse un dispositivo ocular que contiene ganciclovir como el agente eficaz en una cantidad eficaz para prevenir la replicación de un virus. Como se muestra ulteriormente en los Ejemplos que siguen, tales dispositivos pueden utilizarse para combatir e inhibir eficazmente la reproducción de la retinitis por citomegalovirus, cuando se implantan quirúrgicamente en el cuerpo vítreo del ojo. Tales dispositivos pueden permanecer en el cuerpo vítreo de modo permanente una vez completado el tratamiento. La cantidad preferida de ganciclovir utilizada en estos dispositivos varía desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 20 mg. Más preferiblemente, tales dispositivos contienen desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg de ganciclovir. Estos intervalos preferidos pueden proporcionar liberación prolongada de ganciclovir durante un periodo que varía desde varias horas a más de un año. La primera capa de recubrimiento preferida es etileno-acetato de vinilo. La segunda capa de recubrimiento preferida es alcohol polivinílico. Cuando tales dispositivos se preparan para implantación en el cuerpo vítreo del ojo, se prefiere que el dispositivo no exceda de aproximadamente 5 milímetros en cualquier dirección. Así, el dispositivo cilíndrico que se muestra en la Figura 2 no excedería preferiblemente de 5 milímetros de altura o diámetro. Adicionalmente, el espesor preferido de la primera capa de recubrimiento varía desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 milímetros. El espesor preferido de la segunda capa de recubrimiento varía desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 milímetros.

20 En otra realización de la invención, puede prepararse un dispositivo ocular que contiene 5-FU como el agente eficaz. Como se muestra ulteriormente en los Ejemplos que siguen, tales dispositivos pueden utilizarse para mantener eficazmente la presión intraocular de los pacientes de glaucoma después de cirugía de filtración cuando se implantan bajo la conjuntiva del ojo. La cantidad preferida de ganciclovir utilizada en estos dispositivos varía desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 20 mg. Más preferiblemente, tales dispositivos contienen desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 15 mg. Estos intervalos preferidos pueden proporcionar liberación prolongada de 5-FU durante un periodo que va desde varias horas a más de 2 meses. Materiales preferidos incluyen etileno-acetato de vinilo como la primera capa de recubrimiento y alcohol polivinílico como la segunda capa de recubrimiento. El espesor preferido de la primera capa de recubrimiento varía desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 milímetros. El espesor preferido de la segunda capa de recubrimiento varía desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0 milímetros.

30 Opcionalmente, podrían fijarse uno o más de los dispositivos a una lente intraocular o al dispositivo táctil que se extiende desde ella. Lentes intraoculares que tienen los dispositivos de la presente invención unidos a ellas y que contienen 5-FU, colchicina o dexametasona son particularmente adecuadas para tratamiento de pacientes que han sufrido cirugía de cataratas extra-capsular. Específicamente, dichos dispositivos pueden utilizarse para reducir la proliferación de células residuales en el cristalino, evitando o reduciendo así la opacificación de la cápsula posterior.

35 Si bien las realizaciones de la invención arriba descritas se describen en términos de intervalos preferidos de la cantidad de agente eficaz, y espesores preferidos del primer y el segundo recubrimiento preferidos, estas preferencias no deben entenderse en modo alguno como limitantes de la invención. Como sería comprendido fácilmente por un experto en la técnica, las cantidades, materiales y dimensiones preferidas dependen del método de administración, el agente eficaz utilizado, los polímeros utilizados, la tasa de liberación deseada y factores análogos. Análogamente, las tasas de liberación reales y la duración de liberación dependen de una diversidad de factores además de los anteriores, tales como el estado de enfermedad a tratar, la edad y condición del paciente, la ruta de administración, y otros factores que serían fácilmente evidentes para los expertos en la técnica.

EJEMPLO ILUSTRATIVO 1

(no correspondiente a la invención)

LIBERACIÓN INTRAOCULAR PROLONGADA DE AGENTES ANTIVIRALES

45 Este Ejemplo demuestra que los problemas graves asociados con la presente terapia de GCV pueden evitarse por suministro local del fármaco evitando así niveles sistémicos elevados de fármaco. Los autores de la presente invención han desarrollado un dispositivo implantable que liberará GCV en el interno del ojo durante más de 90 días. El dispositivo está compuesto de 6 mg de GCV confinados en capas de etileno-acetato de vinilo (EVA) y alcohol polivinílico (PVA).

Características de los Polímeros

50 Se prepararon membranas de EVA por compresión de EVA a 180°C bajo 5 toneladas de presión. Se prepararon membranas de PVC a partir de soluciones de PVA que se secaron hasta formar una película y se calentaron luego a 125, 150 o 180°C. La permeabilidad de las membranas EVA y PVA a GCV se midió in vitro utilizando cámaras de difusión de vidrio paralelas (Crown Glass Co., Somerville, NJ). Se prepararon soluciones de 1 ml de GCV en tampón normal de fosfato (pH 7,4) y se aplicaron al lado donante de las cámaras. La permeación de GCV a través de las cámaras al compartimiento receptor se midió durante 3 horas a 37°C. Se encontró que los dispositivos liberaban GCV de manera lineal durante aproximadamente 120 días in vitro con una tasa de liberación media de aproximadamente 50 µg/día.

Preparación y Testado de los Dispositivos

Se prepararon pelets de 6 mg de GCV por compresión directa utilizando una matriz de 2,5 mm. Se rodearon éstos por tres lados con la membrana impermeable de EVA y se recubrieron luego en una solución de PVA al 10%. Después de dejar secar durante 24 horas, el dispositivo se curó a 180°C durante 4,7 horas para reducir adicionalmente la tasa de liberación. La tasa de liberación de GCV por los dispositivos arriba preparados se midió in vitro por inmersión de cada dispositivo en 5 ml de tampón de fosfato isotónico (pH 7,4). Se retiraron periódicamente muestras de 1 ml y se repusieron con tampón nuevo, y se cambió cada 10 días la solución tampón para evitar el crecimiento microbiano.

El coeficiente aparente de permeabilidad de GCV a través de las membranas de PVA era dependiente de la temperatura a que se habían tratado las mismas. El cambio en las propiedades físicas de las membranas se debe a alteraciones en la estructura cristalina del polímero. La permeabilidad de GCV a través de las membranas EVA era demasiado baja para que pudieran calcularse los coeficientes de permeabilidad. La permeabilidad de GCV a través de las membranas de PVA se indica en la Tabla 1 siguiente.

TABLA 1PERMEABILIDAD DE GCV A TRAVES DE LAS MEMBRANAS DE PVA TRATADAS A DIVERSAS TEMPERATURAS

<u>Tratamiento de la membrana (°C)</u>	<u>Papp (cm/s x 10⁻⁷)</u>		
	<u>+/- SD, N=4</u>		
125	8,3	+/-	0,6
150	2,1	+/-	0,2
180	0,9	+/-	0,1

Testado In Vivo de los Dispositivos

Los dispositivos se implantaron quirúrgicamente en el espacio sub-conjuntival y en el cuerpo vítreo de conejos albinos. Después de 10 días, se sacrificaron los animales y se realizó un examen histológico. En otro grupo de animales, se implantaron los dispositivos en la cámara posterior del ojo y se tomaron periódicamente muestras del humor vítreo. En un tercer grupo de animales se implantaron dispositivos en el cuerpo vítreo de ambos ojos. Los animales se sacrificaron 10, 30, 40, 70 y 80 días después de la implantación de los dispositivos. Se retiraron para análisis los dispositivos y las muestras del humor vítreo. La concentración de GCV en estas muestras se determinó por HPLC con detección por UV a 254 nm. Se utilizó una columna C-18 de fase inmersa con fase móvil de tampón de acetato de amonio al 0,02% (pH 4,0) y un caudal de 1 ml/min. El efecto de la implantación sobre la función retinal se evaluó realizando exámenes por electroretinograma (ERG) antes y después del estudio.

El examen histológico no proporcionó indicación alguna de toxicidad o reacción inflamatoria debida a la implantación del dispositivo. Se observó cierta inflamación alrededor de la sutura utilizada para mantener el dispositivo en su lugar, lo que sugería que esto producía una reacción peor que el dispositivo propiamente dicho. El análisis de las muestras del humor vítreo demostró que el dispositivo mantenía niveles de GCV en el cuerpo vítreo de 2 µg/ml o superiores durante más de 80 días. Los datos ERG sugieren que los niveles de GCV obtenidos no causan toxicidad retinal alguna en el ojo del conejo. Existe la posibilidad de que se desarrolle resistencia al fármaco en CMV, aunque no se ha publicado todavía informe alguno en este sentido. La resistencia a GCV, en caso de que ocurra, podría contrarrestarse por el uso de otros fármacos (Foscarnet o trifluorotimidina) en dispositivos de liberación similares.

Conclusión

La implantación de dispositivos de liberación controlada para la liberación de GCV ofrece ventajas importantes frente a la terapia existente. El trabajo realizado en los conejos indica que pueden mantenerse concentraciones de GCV en el cuerpo vítreo por encima de la DI 100 para CMV durante un periodo prolongado sin riesgo sistémico alto. De ser así, esto permitirá tratar, la retinitis potencialmente opacificante por CMV y hará posible la terapia concurrente de AZT para HIV. Se prevé que se producirán menos complicaciones por este procedimiento que las que se presentan en las inyecciones intravítreas repetidas.

EJEMPLO ILUSTRATIVO 2

(no correspondiente a la invención)

LIBERACIÓN INTRAVÍTREA PROLONGADA DE GANCICLOVIR: PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA Y CONSTRUCCIÓN DE LOS DISPOSITIVOS

Los párrafos siguientes ilustran la permeabilidad de la membrana y la construcción de los dispositivos de realizaciones particulares de la presente invención.

Se obtuvo ganciclovir de Syntex Laboratories como ácido libre en forma pulverizada. Alternativamente, se preparó el ácido libre de ganciclovir por neutralización de una solución acuosa de la sal disponible comercialmente (pH 11,2). El producto precipitado se purificó luego por dos recristalizaciones sucesivas en etanol de 95%. La solución tampón se componía de bicarbonato de sodio (0,68%), bicarbonato de potasio (0,03%), y cloruro de sodio (0,65%) en agua destilada. El pH de la solución tampón se ajustó a 7,4 antes de su utilización. El alcohol polivinílico (PVA) de 76-78.000 PM, y 98% de hidratación se obtuvo de Aldrich Chemical Co. El etileno-acetato de vinilo se obtuvo de Du Pont de Wilmington (nombre comercial ELVAX, grado 40w).

Estudios de las Celdas de Difusión

Se prepararon membranas de PVA por disolución de 4 gramos de PVA en 200 ml de agua destilada a 60°C. La solución de PVA se dejó enfriar a 22°C y la mixtura total se vertió de tal modo que la misma cubría completamente una placa de vidrio silicanizada que medía 35 cm x 46 cm. Después de secado durante 16 horas, la película de PVA se retiró de la placa. Las membranas preparadas de este modo se curaron luego por calentamiento en un horno de convección durante 4 horas a 190°C.

Se realizaron estudios de celdas de difusión disponiendo las membranas entre los compartimientos de una celda de difusión de vidrio (Grown Glass Co., Somerville, NJ). El diámetro interno de estas celdas era 1 cm (superficie total de difusión 0,78 cm²); el volumen de cada compartimiento era 3 ml. Se dispusieron varillas de agitación magnéticas pequeñas en cada compartimiento y se hicieron funcionar por medio de una unidad de agitación magnética. El dispositivo completo se mantuvo a 37°C por un baño de agua circulante. Las membranas se impregnaron primeramente en solución salina isotónica tamponada (pH 7,4) durante 30 minutos y se cargaron luego en las cámaras. Con la membrana en su lugar, se añadió la solución tampón a cada compartimiento y se mantuvo en su lugar durante 30 minutos para permitir la hidratación de la membrana, después de lo cual se retiró. Se añadió al compartimiento donante una solución al 0,025% de GCV en solución salina isotónica tamponada y se añadió al compartimiento receptor la solución tampón. Los contenidos del compartimiento receptor se retiraron periódicamente para análisis y se repusieron con solución tampón nueva manteniendo así las condiciones de inmersión.

Se utilizó un ensayo de espectrofotometría ultravioleta para determinar las concentraciones de ganciclovir (252 nm, límite de detección 0,1 µg/cc). Se demostró una relación lineal entre absorbancia y concentración utilizando concentraciones conocidas de fármaco en una solución tampón de lágrima.

Se prepararon hojas de membrana EVA por compresión de pelets de 3,5 g bajo 4 toneladas métricas a 190°C hasta un espesor de 0,6 mm. Se realizaron estudios de celdas de difusión con membranas EVA como se ha descrito arriba para PVA. Se encontró que GCV no pasaba por permeación a través de la capa de EVA.

Construcción del Dispositivo

Dado que se encontró que EVA era impermeable a ganciclovir, se utilizó el mismo en estos dispositivos como agente bloqueante. Se prepararon membranas EVA como se ha descrito arriba. Se comprimió un pelet de 6 miligramos de GCV bajo 500 libras (227 kg) de presión en pelets que medían 2,5 mm de diámetro.

Se preparó un primer tipo de dispositivo GCV de liberación prolongada que liberaba 2 µg/h recubriendo el pelet de 6 mg de ganciclovir en 300 µl de una solución de PVA al 10% y dejando secar el pelet recubierto. El pelet se recubrió luego por tres lados con una película de EVA previamente prensado y se encapsuló con un disco de 3 mm de EVA recubierto en PVA al 10%. El pelet quedó así completamente rodeado por EVA aparte de un delgado anillo de PVA entre las paredes de EVA y la cápsula. Véase la Figura 2. El ensamblaje se recubrió luego completamente con PVA al 10% y se dejó secar durante una noche. El pelet incrustado se cortó en forma de disco utilizando un punzón de 4 mm. Se fijó un soporte de sutura al dispositivo por unión de una tira de PVA al 10% seco al fondo del dispositivo con una gota de PVA al 2%. El dispositivo se secó a la estufa subsiguientemente a 190°C durante 4,75 horas.

Se preparó un segundo tipo de dispositivo que liberaba 5 µg/h del mismo modo excepto que los pelets de GCV tenían solamente las superficies superior e inferior cubiertas con EVA.

Estudios de Tasa de Liberación

Los dispositivos se pusieron en 10 ml de solución salina isotónica tamponada a 37°C. Esta solución se muestreó periódicamente y se cambió a fin de mantener las condiciones de inmersión. La concentración de GCV en estas muestras se determinó por HPLC con detección por UV a 254 nm de absorbancia. Los valores de absorbancia de las muestras se convirtieron en concentraciones de fármaco y la liberación acumulada de fármaco (valor medio de tres pruebas) se representó gráficamente en función del tiempo.

Como se ha expuesto anteriormente, los dispositivos GCV liberaban ganciclovir a una tasa de $2 \pm 0,5$ µg/h (primer tipo) y 5 ± 1 µg/h (segundo tipo).

Dispositivo/Estabilidad del Fármaco

5 El IR próximo de los componentes individuales (EVA, PVA y ganciclovir) demostró la ausencia total de cambios después del tratamiento térmico; sin embargo, el dispositivo exhibía un solo pico nuevo a aproximadamente 2075 nm. Adicionalmente, no había pérdida o descomposición aparente alguna de fármaco después del tratamiento térmico del pelet de ganciclovir basado en el análisis HPLC, y un escaneo EM del dispositivo demostró que no se habían producido en absoluto orificios o grietas en las paredes del dispositivo después del tratamiento térmico.

EJEMPLO ILUSTRATIVO 3

(no correspondiente a la invención)

LIBERACIÓN INTRAVÍTREA PROLONGADA DE GANCICLOVIR: FARMACOCINÉTICA Y TOLERABILIDAD IN VIVO

10 Los estudios de permeabilidad de membranas, la construcción de los implantes y los estudios de tasa de liberación in vitro de los implantes utilizados en este estudio se describen en el Ejemplo 2. Se prepararon implantes que liberaban 2 ó 5 µg/h in vitro. Los implantes fueron esterilizados con óxido de etileno gaseoso por la Sterile Products Division del Veterans Administration Hospital in Lexington, Kentucky. Se aseguró el control de calidad por medida de la tasa de liberación in vitro de cada quinto dispositivo. Se aseguró la esterilidad por envío de cada quinto dispositivo para cultivo.

15 En este estudio se utilizaron conejos albinos de nueva Zelanda que pesaban 1,5 to 2 kg. Se proporcionó anestesia con hidrocloreto de quetamina intramuscular (40 mg/kg), sulfato de atropina (0,1 mg/kg), hidrocloreto de xilazina (10 mg/kg) y proparacaina tópica (0,5%). La dilatación pupilar se realizó con gotas de fenilefrina tópica (2,5%) y tropicamida (1%).

20 Se registró un electroretinograma (ERG) fotópico de línea base preoperativamente en cada conejo utilizando una lente de contacto corneal. Se utilizó un estímulo Gansfeld para mejorar la estandarización de los resultados. Después de sedación, los conejos se pusieron en el interior de un simulador Gansfeld a 20 cm de distancia de la unidad flash. Se realizaron ERGs flash (respuesta de los conos y los bastones) y de destellos (respuesta de los conos) en condiciones de luz adaptadas. Se registraron las medidas gráficas, y se calcularon las amplitudes de la forma de onda y los tiempos implícitos.

25 Se aplicó luego criopexia a los 180 grados superiores de la retina periférica en cada ojo para disminuir la probabilidad de desprendimiento de retina relacionada con la inserción de las membranas EVA/PVA o con el muestreo del cuerpo vítreo. Esto se hizo debido a que la pars plana del conejo albino de Nueva Zelanda está deficientemente desarrollada y fue necesario por tanto implantar los dispositivos y tomar muestras del cuerpo vítreo a través de la retina. Se repitió el ERG cuatro semanas después, inmediatamente antes de la inserción del dispositivo.

30 Todos los procedimientos intraoculares se realizaron en condiciones estériles y se conformaron a las especificaciones ARVO para el tratamiento ético de los animales experimentales. Después de la colocación de un espéculo de párpado, se realizó una peritomía conjuntival de 360 grados. Los núcleos rectos se aseguraron con sutura de seda negra 2-0. Utilizando oftalmoscopia indirecta, se localizó el área de la criopexia previa y se marcó con diatermia escleral.

35 El dispositivo EVA-PVA se sumergió en solución salina estéril antes de la colocación de una sutura de seda 7-0 a través de la etiqueta de soporte del PVA externa. Se utilizó una cuchilla MVR para crear un sitio de esclerotomía de 5 mm a través de la criopexia areal. La penetración en el cuerpo vítreo se verificó por visualización directa de la cuchilla MVR a través de la pupila dilatada. El dispositivo se colocó en la cavidad del cuerpo vítreo y se aseguró a la esclerótica con la sutura de seda 7-0 que estaba fijada a la etiqueta de soporte de PVA externa. Los defectos residuales en la esclerótica se cerraron con seda 7-0 de manera interrumpida. Se instilaron gotas tópicas de antibiótico consistentes en polimixina B, bacitracina, y neomicina en cada ojo dos veces al día durante 3 días después de cada procedimiento.

40 En un primer grupo de 9 conejos, se trató el ojo derecho con un dispositivo sin GCV (ojos de control), administrándose en cambio al ojo izquierdo un dispositivo que contenía 6 mg de GCV que se liberaba a 5 ± 1 µg/h (ojos de tratamiento). Se retiraron periódicamente muestras del humor vítreo utilizando una aguja de calibre 20 en una jeringuilla de tuberculina. La entrada en la cavidad del cuerpo vítreo se verificó por observación de la aguja a través de la pupila dilatada. Se realizó en cada ojo un examen retinal con oftalmoscopia indirecta antes de cada muestreo del humor vítreo. Después de la retirada, las muestras del cuerpo vítreo se guardaron a -60°C hasta su análisis por HPLC. Se repitieron los ERG's uno y dos meses después de la implantación del dispositivo.

45 Después del último ERG, los conejos se sacrificaron con una sobredosis de pentobarbital sódico intravenoso. En ese momento, no era detectable cantidad alguna de GCV en el cuerpo vítreo. Los ojos enucleados se fijaron en solución formaldehído-aldehído glutárico al 70%, se deshidrataron en alcohol, se incrustaron en parafina, y se seccionaron con microtomo. Los tejidos se tiñeron con hematoxilina-eosina y se examinaron bajo un microscopio óptico.

50 En un segundo grupo de 10 conejos, se implantó en ambos ojos un dispositivo que contenía 6 mg de GCV que se liberaba a $2 \pm 0,5$ µg/h. No se recogieron muestras del humor vítreo de los ojos tratados. En lugar de ello, se sacrificaron los conejos 10, 30, 40, 70 y 80 días después de la implantación. Como en el caso del primer grupo, se realizó el

examen retinal con un oftalmoscopio indirecto y se realizaron ERGs inmediatamente antes del sacrificio. En este grupo, se retiraron los dispositivos de los ojos y la cantidad de GCV todavía presente se determinó por HPLC.

Los animales se sacrificaron con una sobredosis de pentobarbital sódico intravenoso cuando no estaba presente GCV detectable alguno en los ojos de tratamiento. Los ojos enucleados se fijaron en solución de formaldehído-aldehído glutárico al 20%, se deshidrataron en alcohol, se incrustaron en parafina, y se seccionaron con un microtomo. Los tejidos se tiñeron con hematoxilina-eosina y se examinaron por microscopía óptica.

En el grupo de experimentación final, se pusieron 6 mg de GCV en el cuerpo vítreo de un conejo (ambos ojos) a través de la pars plana para evaluar la toxicidad retinal en el suceso de "escenario del peor de los casos" de rotura inmediata del dispositivo. Se realizaron ERGs preoperatoriamente y los días post-operatorios 2, 11 y 48.

Resultados

En esta investigación, las concentraciones medias de GCV en el cuerpo vítreo del primer grupo variaban desde 14 µg/ml a 19 µg/ml durante 42 a 56 días después de la inserción del dispositivo EVA/PVA. La tasa de liberación media calculada in vivo era aproximadamente 5 µg/h. No se midió fármaco detectable alguno 72 días después de la implantación del dispositivo en ninguno de los ojos del primer grupo. En el segundo grupo, estaba presente GCV en el cuerpo vítreo en una proporción mayor que 2 µg/ml durante más de 80 días. Se encontró que los dispositivos implantados habían liberado GCV a aproximadamente 2 µg/h in vivo. Esto podría sugerir que los niveles se mantendrían en el humor vítreo durante aproximadamente 120 días.

El dispositivo fue bien tolerado en ambos grupos, demostrando la ausencia de pruebas de inflamación intraocular por oftalmoscopia indirecta. Cinco ojos de tratamiento del primer grupo desarrollaron opacificación del cristalino (5/9, 56%). Ninguno de los ojos del grupo de control o los ojos del segundo grupo desarrolló opacificación del cristalino (0/19, 0%). Dos de los cinco ojos que desarrollaron opacificación del cristalino desarrollaron una catarata blanca de uso tenue después de traumatismo directo en el cristalino durante el muestreo del cuerpo vítreo. Los otros ojos que desarrollaron opacificación del cristalino desarrollaron una opacidad focal no progresiva del cristalino que se consideró también estaba relacionada con el muestreo del cuerpo vítreo. No se produjo formación alguna de catarata en ninguno de los ojos en los que se colocó un dispositivo que contenía ganciclovir y no se realizó muestreo alguno del cuerpo vítreo.

Se produjo desprendimiento de retina en dos ojos de tratamiento (2/9, 22%) del grupo primero y en ninguno de los ojos del grupo de control o los ojos del segundo grupo (0/19, 0%). Se pensó que ambos desprendimientos de retina estaban relacionados con un muestreo traumático del cuerpo vítreo y no con una respuesta secundaria al dispositivo.

No se produjo desprendimiento alguno ni ninguna otra anomalía en el segundo grupo de animales que no se muestrearon periódicamente.

Se obtuvieron medidas ERG flash (respuesta de bastones y conos) y de destellos (respuesta de los conos) preoperatoria y postoperatoriamente en todos los ojos. No se produjo deterioro significativo alguno de las amplitudes de onda ERG flash o de destellos en ninguno de los ojos de cualquiera de los grupos. No se produjo prolongación significativa alguna de los tiempos ERG implícitos en ningún grupo. Se observaron anomalías moderadas en las amplitudes de la onda b del ERG postoperatorio y los tiempos implícitos estaban muy probablemente relacionados con la criopexia.

El examen histológico de la retina no mostraba diferencia significativa alguna entre los ojos de control y de tratamiento. El examen al microscopio óptico de ambos grupos reveló arquitectura retinal normal.

Los dos ojos del grupo final que recibió una dosis de bolus de 6 mg de GCV intravítreo no exhibían evidencia alguna de toxicidad por oftalmoscopia indirecta. Postoperatoriamente, el ERG flash fotópico se mantenía inalterado todo el tiempo, mientras que el ERG fotópico con destellos exhibía un deterioro del 50% en la amplitud de la onda b y un retardo moderado en el tiempo implícito comenzando 48 horas después de la administración de GCV. El ERG con destellos se recuperó por completo en un ojo y parcialmente en el otro 48 días después de la administración de GCV.

No estaba presente toxicidad retinal alguna apreciable por ERG o examen al microscopio óptico del tejido retinal postoperatoriamente. Las concentraciones crónicas bajas de GCV parecen ser bien toleradas por la retina. Aunque se observaron algunos cambios en el ERG con la implantación de 6 mg de GCV sin recubrir, no parece que la rotura completa del dispositivo pudiera redundar en deterioro permanente de la retina. Se cree que las cataratas que se formaron en los cinco ojos del grupo uno eran secundarias a traumatismo del cristalino por los golpes repetidos en el humor vítreo más bien que por toxicidad del fármaco. No se produjo opacificación alguna del cristalino en ninguno de los ojos del grupo de control o los ojos del segundo grupo en el cual no se realizaron golpes frecuentes en el cuerpo vítreo.

El dispositivo se insertó fácilmente a través de la área de la criopexia en el conejo. Los solicitantes creen que los desprendimientos de retina observados en dos ojos de tratamiento del primer grupo eran un reflejo de la dificultad de trabajar con los ojos del conejo (pars plana formada deficientemente, rigidez escleral baja, y cristalino grande) más bien que de complicaciones debidas al fármaco o al dispositivo propiamente dicho. No se produjo desprendimiento alguno en los ojos del grupo de control o los ojos del segundo grupo que no sufrieron golpes frecuentes del cuerpo vítreo.

5 Había una respuesta inflamatoria mínima al dispositivo EVA/PVA solo. Estos polímeros son biológicamente inertes y son bien tolerados por el ojo. Éste es un sistema no biodegradable. Aunque esto puede considerarse como un inconveniente, las tasas de liberación fiables durante periodos de tiempo prolongados y la ausencia de respuesta inflamatoria serían muy difíciles de alcanzar utilizando un sistema erosionable de suministro de fármaco. Nuestras tasas de liberación in vitro parecen ser predictivas de la tasa de liberación in vivo. En los ojos del segundo grupo, se construyeron dispositivos de fármaco para liberar GCV a una tasa más lenta a fin de prolongar la duración del tratamiento. El aumento de la cantidad de fármaco transportada en el dispositivo sería también técnicamente sencillo y podría prolongar la duración de la liberación de GCV al humor vítreo durante varios meses.

EJEMPLO ILUSTRATIVO 4

(no correspondiente a la invención)

LIBERACIÓN INTRAVÍTREA PROLONGADA DE GANCICLOVIR.

FARMACOCINÉTICA Y TOLERABILIDAD IN VIVO: ESTUDIOS HUMANOS

1.5 Los estudios de permeabilidad de membrana, la construcción de los implantes y los estudios de tasas de liberación in vitro de los implantes utilizados en este estudio se describen en el Ejemplo 2. Los dispositivos utilizados eran aquéllos que liberaban GCV a 2 µg/h.

2.0 Se utilizaron en este estudio 8 humanos infectados con SIDA. Un ojo de cada paciente se trató con un implante que contenía ganciclovir. El implante se posicionó quirúrgicamente dentro del cuerpo vítreo. El otro ojo de cada paciente se utilizó como control, es decir, no se trató con ganciclovir. En la totalidad de los 8 pacientes, la visión se estabilizó en el ojo tratado con el implante. Véase la Tabla 2 siguiente. En la Tabla 2, la primera columna indica las iniciales del paciente. La segunda columna indica la agudeza visual del paciente antes de la implantación. La tercera columna indica la agudeza visual del paciente el último día, y la visión del paciente se comprobó antes de la muerte.

TABLA 2

Visión de los Pacientes Tratados con Implante

<u>PACIENTE</u>	<u>ANTES</u>	<u>DESPUÉS</u>	<u>DÍAS</u>
SFR	20/70	20/70	21
ELM	20/20	20/25	28
KRS ¹	CF ²	CF ²	24
RM	20/80	20/80	19
BR	20/20	20/40	26
CMP	20/30	20/30	9
CRW	20/40	20/40	7
EL	20/20	20/40	50

2.5 ¹ La retina se desprendió en el momento de la implantación, pero se reparó durante la implantación. Subsiguientemente, la retina se desprendió de nuevo.

² Fallo de visión por recuento de dedos

Adicionalmente, la progresión de la enfermedad se detuvo o se invirtió en el ojo tratado con ganciclovir. La Tabla 3 siguiente y la fotografía de la Figura 5 muestran la progresión de la enfermedad. La Figura 4 muestra la concentración de GCV a lo largo del tiempo.

3.0

TABLA 3

Progresión de CMV en los Pacientes Tratados con Implante

<u>PACIENTE</u>	<u>OJO TRATADO</u>	<u>OJO DE CONTROL</u>
SFR	estable	progresado
ELM	Mejorado	progresado
KRS	Progresado	Progresado
RM	Mejorado	Sin enfermedad
BR	Mejorado	Sin enfermedad
CMP	Estable	Progresado
CRW	Mejorado	Sin enfermedad
EL	Mejorado	progresado

La actividad visual se determinó por un examen estándar del ojo y la progresión de la enfermedad por fotografía del fundus.

5 Las muestras del cuerpo vítreo de ojos humanos se analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando una columna de fase inversa C-18 con una fase móvil de acetato de amonio al 0,02% (pH 4,0). En estas condiciones, GCV tiene un tiempo de retención de 31 minutos. Este trabajo ha demostrado que la implantación de los dispositivos mantiene niveles de GCV de aproximadamente 1,5 µg/ml en el cuerpo vítreo durante más de 70 días.

EJEMPLO 5

10 LIBERACIÓN PROLONGADA DE 5-FU UTILIZANDO UN SISTEMA DE MEMBRANA TRATADA POR CALENTAMIENTO DE ETILENO-ACETATO DE VINILO Y ALCOHOL POLIVINÍLICO ESTRATIFICADOS

Estudios in Vitro

15 La administración subconjuntival de 5-FU como adjunto a la cirugía de filtración en pacientes de glaucoma de alto riesgo va acompañada de la necesidad de inyecciones múltiples subconjuntivales y las complicaciones potencialmente graves debidas a curación retardada de la herida. Se han propuesto sistemas de suministro alternativos que incluyen liposomas, administración tópica, y polímeros de liberación prolongada. El trabajo con difusión de 5-FU a través de membranas de etileno-acetato de vinilo (EVA) y alcohol polivinílico (PVA) demostró que EVA era impermeable a 5-FU, mientras que PVA proporcionaba una liberación lineal que parecía ser óptima para la liberación prolongada de 5-FU (J. Ocular Pharmacol. 1988; 1072: 231). Los solicitantes encontraron que las tasas de liberación podrían reducirse acusadamente por tratamiento térmico de la membrana de PVA. Sin embargo, los solicitantes encontraron que podría fabricarse un sistema mejorado por optimización de la tasa de liberación utilizando un sistema EVA/PVA estratificado. Por esta razón, la tasa de liberación se redujo ulteriormente por estratificación de EVA en el PVA a fin de crear un sistema de membrana que tenía un tamaño de 6 x 8 mm.

Construcción del Dispositivo

25 Un pelet de 6 miligramos de 5-FU se comprimió bajo 500 libras de presión en pelets que medían 2,5 mm de diámetro. Se prepararon dispositivos de liberación prolongada de 5-FU por recubrimiento del pelet de 6 mg de 5-FU en 300 µl de una solución de PVA al 10%, y se dejaron secar. El pelet se recubrió luego por tres lados con una película de EVA previamente prensado y se tapó con un disco de 3 mm de EVA recubierto en PVA al 10%. Por tanto, el pelet estaba rodeado completamente por EVA aparte de un pequeño anillo de PVA entre las paredes de EVA y la cápsula. Véase la Figura 2. El ensamblaje se recubrió luego completamente en PVA al 10% y se dejó secar durante una noche. El pelet incrustado se cortó en forma de disco utilizando un punzón de 3,5 mm. Se fijó al dispositivo un soporte de sutura por unión de una tira de PVA seco al 10% al fondo del dispositivo con una gota de PVA al 10%. El dispositivo se secó subsiguientemente en la estufa a 190°C durante 3 horas. Con este diseño, los solicitantes pudieron reducir la tasa de liberación a aproximadamente 4 µg/h ($4,16 \pm 0,43$ µg/h, n = 3) y mantener la liberación durante un mes in vitro.

35 Estudios in vivo

Los dispositivos arriba descritos se implantaron subconjuntivalmente en 4 conejos para estudiar la posible toxicidad in vivo del dispositivo y 5-FU.

Dispositivos que contenían 6 mg de 5-FU se implantaron en la esclerótica expuesta a 1,0 mm del limbo en posición superior en el ojo derecho de 4 conejos bajo anestesia general. El ojo izquierdo se mantuvo sin alteración y se utilizó como control.

Las ERG's y las fotografías del fundus realizadas antes del sacrificio demostraron una toxicidad retinal nula del dispositivo o de 5-FU. Las medidas de la presión intraocular no exhibían diferencia significativa alguna entre los ojos. La histología en el ojo implantado demostró la ausencia de inflamación con relación al dispositivo u otra anomalía histológica. Se encontró que los dispositivos recuperados después del sacrificio no tenían cantidad alguna de fármaco remanente en ellos.

Se ha demostrado que el presente sistema para liberación prolongada es biológicamente inerte y libera 5-FU a una tasa que no alcanza nivel tóxico. Los autores de la presente invención creen que este método de suministro ofrece resultados muy prometedores en la terapia de los pacientes de glaucoma en riesgo de fallo de la cirugía de filtración.

EJEMPLO 6

LIBERACIÓN PROLONGADA DE 5-FU UTILIZANDO UN SISTEMA DE MEMBRANA TRATADA TÉRMICAMENTE DE ETILENO-ACETATO DE VINILO Y ALCOHOL POLIVINÍLICO ESTRATIFICADOS

Construcción del Dispositivo

Un pelet de 12 miligramos de 5-FU se comprimió bajo 500 libras de presión en pelets que medían 2,5 mm de diámetro. Se prepararon dispositivos de liberación prolongada de 5-FU por recubrimiento del pelet de 12 mg como se describe en el Ejemplo 5.

Estudios de Tasa de Liberación

Los dispositivos se pusieron en 10 ml de solución salina isotónica tamponada a 37°C. La solución se muestreó periódicamente y se cambió para mantener condiciones de inmersión. La concentración de GCV en estas muestras se determinó por HPLC con detección UV a 254 nm de absorbancia. Los valores de absorbancia de las muestras se convirtieron en concentraciones de fármaco y la liberación acumulada de fármaco (valor medio de 3 pruebas) se representó en función del tiempo. Véase la Figura 5.

Estudios in Vivo

Los implantes preparados como se ha descrito arriba se implantaron quirúrgicamente en los ojos de monos que se habían sometido a cirugía con filtración. La presión intraocular (IOP) tiende a aumentar en los monos que han sufrido cirugía con filtración. Por ello, la finalidad de este estudio fue mantener IOP baja en los monos después de cirugía de filtración por el uso de un 5-FU de liberación prolongada. En un ojo de cada mono se implantó un dispositivo que contenía 12 mg de 5-FU bajo la conjuntiva después de la cirugía. En el otro ojo de cada mono, se implantó un dispositivo que no contenía cantidad alguna de 5-FU bajo la conjuntiva después de la cirugía.

La Figura 6 ilustra la presión intraocular de un promedio de 3 monos en función del tiempo a lo largo de los días. Como se ilustra claramente, los ojos tratados mantenían una presión intraocular inferior a la de los ojos sin tratar (de control).

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de suministro de fármaco de liberación prolongada para implantación quirúrgica en una localización deseada, comprendiendo dicho sistema de suministro de fármaco:
- 5 (1) un núcleo o reserva interno que comprende una cantidad eficaz de un agente seleccionado de un anestésico, un agente de supresión del dolor, benzodiazepam, un agente anticáncer, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente que impide el transporte/movilidad de las células, un fármaco anti-glaucoma, un modificador de la respuesta inmunológica, un péptido, una proteína, un compuesto esteroidal, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, un antibiótico, un anti-alérgico, un anticongestivo, un agente antialérgico, un miótico, una anti-colinesterasa, un midriático o un simpatomimético; y
- 10 (2) una primera capa de recubrimiento, siendo dicha primera capa de recubrimiento impermeable al paso de dicho agente, y cubriendo dicha primera capa de recubrimiento al menos una porción del núcleo interno, en donde al menos una pequeña porción del núcleo interno no está recubierta con dicha primera capa de recubrimiento; y
- 15 (3) una segunda capa de recubrimiento permeable al paso de dicho agente, en donde dicha segunda capa de recubrimiento cubre completamente dicha primera capa de recubrimiento y la porción no recubierta del núcleo interno, con lo cual dicho agente es capaz de pasar a través de dicha segunda capa de recubrimiento de una manera controlada.
2. El sistema de suministro prolongado de fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicha segunda capa de recubrimiento comprende alcohol polivinílico.
3. El sistema de suministro prolongado de fármaco de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual dicho agente eficaz comprende ciclosporina.
- 20 4. El sistema de suministro prolongado de fármaco de las reivindicaciones 1 a 3 para impartición quirúrgica dentro del cuerpo vítreo del ojo.

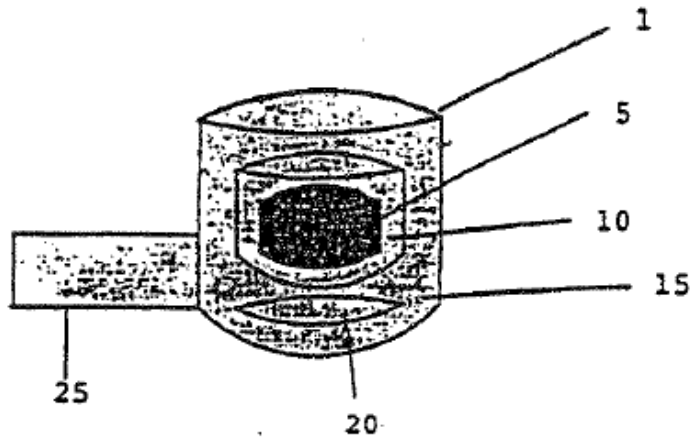


FIG. 1

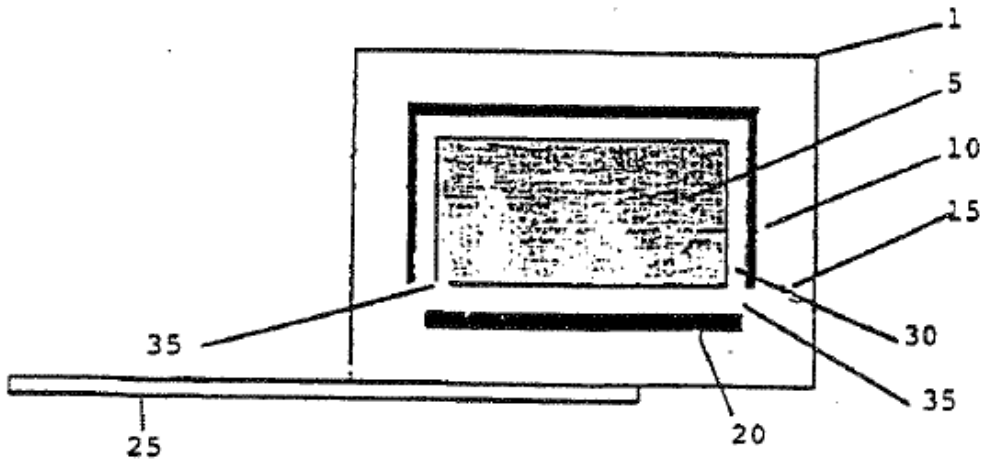


FIG. 2

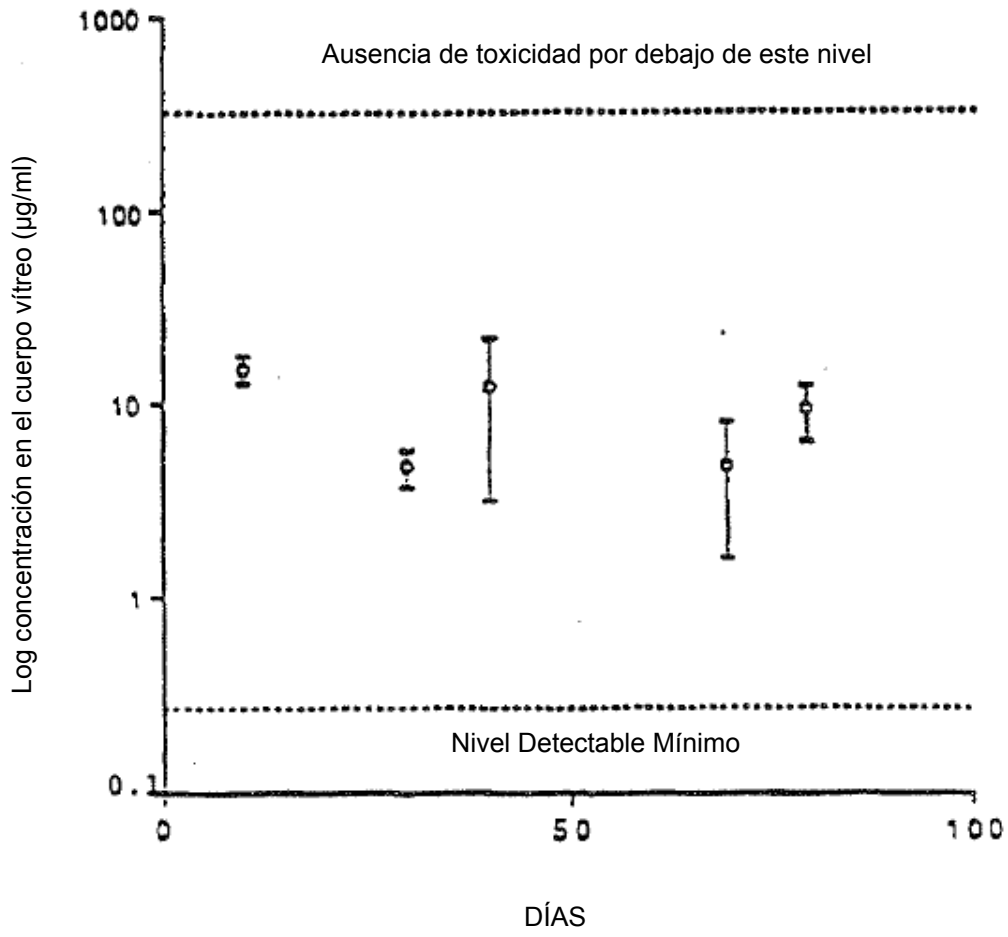


FIG. 3

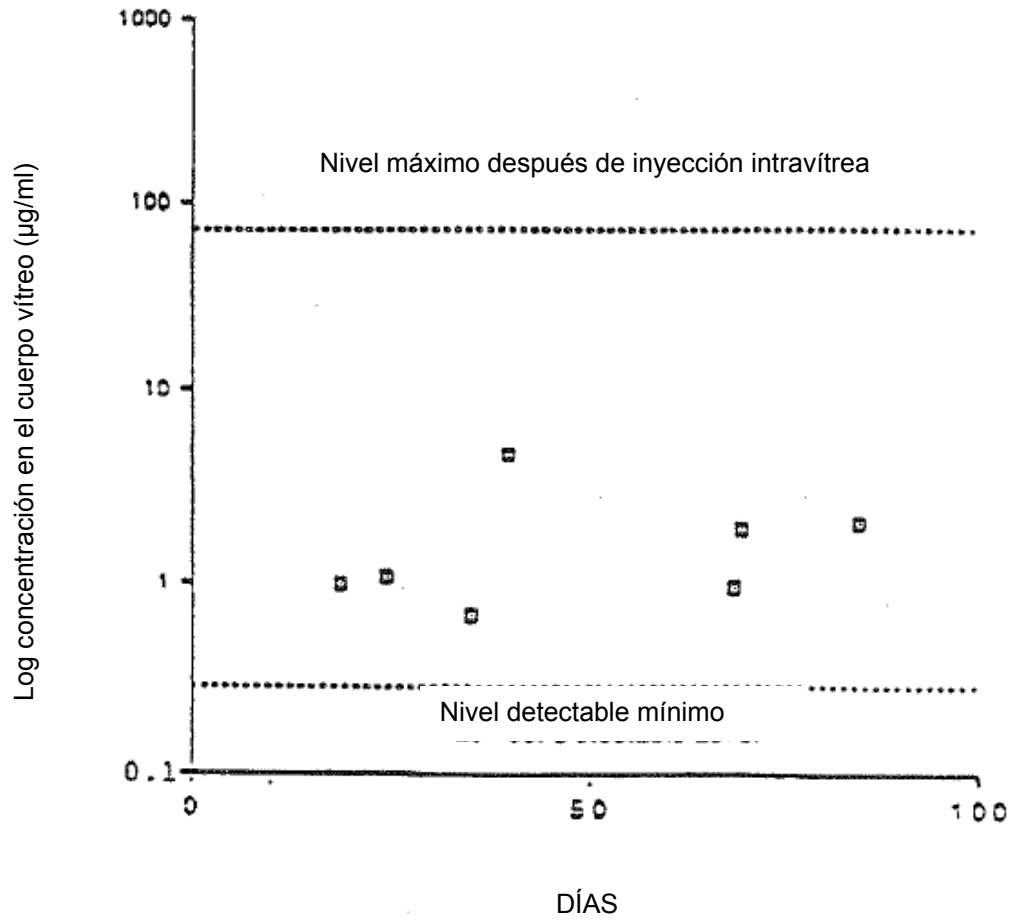


FIG. 4

LIBERACIÓN IN VITRO DE 5-FU EN SUERO

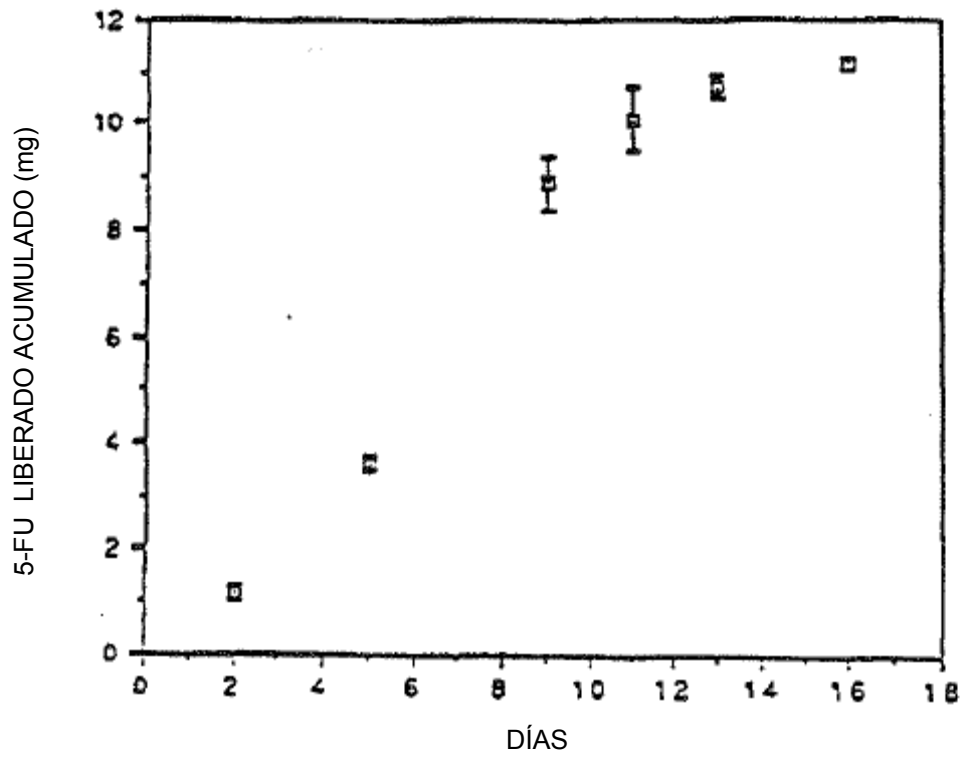


FIG. 9

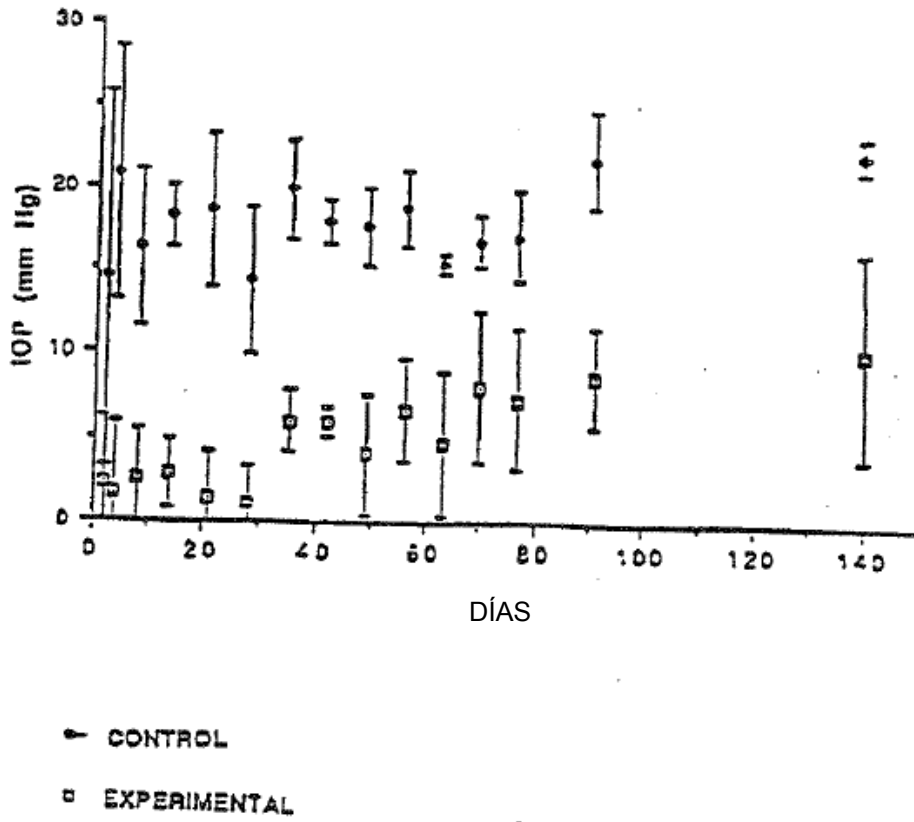


FIG. 6