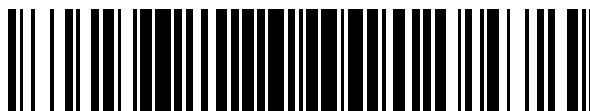


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 991**

51 Int. Cl.:

A61F 9/00 (2006.01)

A61F 9/007 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08728546 .6**

96 Fecha de presentación: **30.01.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2114531**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **Tapones punctales y procedimientos de administración de agentes terapéuticos**

30 Prioridad:
31.01.2007 US 898599 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.11.2012

73 Titular/es:
**ALCON RESEARCH, LTD. (100.0%)
6201 SOUTH FREEWAY IP LEGAL TB4-8
FORT WORTH, TX 76134-2099, US**

72 Inventor/es:
**RODSTROM, THERON, R.;
SMITH, II, LARRY;
TIAN, YOUQIN;
MARSH, DAVID, ALLEN;
WEINER, ALAN, L. y
BAKSHI, SHIVALIK**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 390 991 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

Tapones punctales y procedimientos de administración de agentes terapéuticos

Antecedentes de la invención

1.- Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere en general a los campos de dispositivos oculares implantables, productos farmacéuticos, y procedimientos de administración de fármacos en el ojo. Más en particular, se refiere a dispositivos oculares implantables para la liberación sostenida de un compuesto terapéutico en el ojo.

2.- Descripción de la Técnica Relacionada

El glaucoma es la causa principal de ceguera en el mundo. Es la causa más común de neuropatía óptica.

- 10 Un factor de riesgo importante para el desarrollo del glaucoma es el historial familiar. Se han descrito varias formas heredadas diferentes de glaucomas. El glaucoma congénito o infantil primario es un trastorno heredado que se caracteriza por un desarrollo impropio del sistema acuoso de secreción del ojo, que conduce a una presión y un daño intraoculares elevados del nervio óptico.

- 15 El glaucoma de ángulo abierto es un trastorno común caracterizado por la atrofia del nervio óptico dando como resultado una pérdida del campo visual y ceguera eventual. El glaucoma de ángulo abierto se ha dividido en dos grupos principales, basados en la edad de inicio y las diferencias en la presentación clínica. El glaucoma de ángulo abierto de inicio juvenil (GAAJ) se manifiesta normalmente al final de la niñez o a principio de la edad adulta. El glaucoma de ángulo abierto primario (GAAP) de inicio tardío o adulto es el tipo más común de glaucoma. Es más leve y se desarrolla de manera más gradual que el GAAP, con inicio variable normalmente después de los 40 años de edad. EL GAAP está asociado a la elevación ligera a moderada de la presión intraocular, y a menudo responde satisfactoriamente al tratamiento médico regularmente controlado. Lamentablemente, esta enfermedad no puede ser detectada hasta ya se ha producido daño irreversible en el nervio óptico porque progresa gradualmente y sin producir dolor.

- 25 La hipertensión ocular es una afección en la cual la presión intraocular es elevada pero no sin pérdida de la función visual; se considera que tales pacientes como pacientes de riesgo elevado para el desarrollo eventual de la pérdida visual asociada al glaucoma. Si se detecta el glaucoma o la hipertensión ocular tempranamente y se trata con prontitud con medicaciones que reducen eficazmente la presión intraocular elevada, en general se puede mejorar la pérdida de la función visual o su deterioro progresivo. Las terapias farmacológicas que se han revelado útiles para la reducción de la presión intraocular incluyen tanto agentes que reducen la producción de humor acuoso como agentes que aumentan la facilidad de secreción. Tales terapias son en general administradas por una de las dos vías posibles, tópicamente (aplicación directa al ojo) u oralmente.

- 30 Ejemplos de agentes usados para tratar el glaucoma incluyen bloqueantes β (por ejemplo, tomolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, levunolol, propanolol), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, brizolamida y dorzolamida), antagonistas α_1 (por ejemplo, nipradolol), antagonistas α_2 (por ejemplo, iopidina y brimonidina), mióticos (por ejemplo, pilocarpina y epinefrina), análogos de prostaglandina (por ejemplo, latanoprost, travoprost, unoprostona y compuestos expuestos en las patentes de los Estados Unidos número 5.889.052, 5.296.504, 5.442.368, y 5.151.444), "lípidos hipotensivos" (por ejemplo, bimatoprost y compuestos expuestos en la patente de los Estados Unidos número 5.352.708) y neuroprotectores (por ejemplo, los compuestos de la patente de los Estados Unidos número 4.690.931, particularmente eliprodilo y R-eliprodilo, como se expone en una solicitud pendiente Ser de los Estados Unidos número 60/203.350, y los compuestos apropiados del documento WO 94/13275, incluyendo la mamantina.

Una de las limitaciones de la terapia tópica es la liberación inadecuada e irregular del agente terapéutico en el ojo. Por ejemplo, cuando se aplica una gota ocular en el ojo, una parte sustancial de la gota puede perderse debido al rebosamiento del margen del párpado sobre la mejilla.

- 45 Varios implantes de liberación de fármaco ocular han sido descritos en un esfuerzo por mejorar y prolongar la liberación de fármacos. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos número 3.949.750 divulga un tapón puntal realizado en un material fácilmente esterilizable tolerable en el tejido, tal como el Teflón, HEMA, polímero hidrófilo, metacrilato de metilo, silicona, acero inoxidable u otro material metálico inerte. Se afirma que el tapón puntal se puede impregnar con medicación oftálmica o que el tapón puntal puede contener un depósito del fármaco oftálmico.

- 50 La patente de los Estados Unidos número 5.053.030 divulga un implante intraocular que se puede usar como portador o medio para distribuir medicaciones por todo el cuerpo. La patente de los Estados Unidos número 5.469.867 divulga un procedimiento para bloquear un canal, tal como los canalículos lacrimales inyectando un polímero fluido calentado dentro del canal y dejándolo que se enfríe y se solidifique. El polímero se puede combinar con una sustancia biológicamente activa que se podría filtrar fuera del oclusor sólido una vez formado en el canal.

El documento WO 99/37260 divulga un tapón puntal realizado en un material absorbente de la humedad, que no es soluble en agua, tal como HEMA modificado. Igualmente se divulga que un inhibidor de la inflamación, tal como la heparina, se puede añadir al material del cual está hecho el tapón puntal.

5 La patente de los Estados Unidos número 6.196.993 divulga un tapón puntal que contiene medicación para el glaucoma. La medicación está contenida en un depósito dentro del fármaco. El depósito está en comunicación fluida con un con una poro a través del cual se libera la medicación en el ojo.

La publicación de los Estados Unidos número 2003/0143280 divulga el uso de cápsula poliméricas biodegradables para tratar trastornos oftálmicos incluyendo el ojo seco y el glaucoma. Las cápsulas están hechas de cualquier polímero biodegradable, biocompatible y pueda contener un agente de tratamiento.

10 La publicación de los Estados Unidos número 2004/0013704 divulga composiciones de implante semisólidas que carecen de ingredientes poliméricos. Estas composiciones de implante están hechas de compuestos liófilos y se pueden implantar en cualquier lugar en el ojo incluyendo el punctum o canalículo lacrimal. Se afirma que los implantes pueden contener cualquier fármaco oftálmico, incluyendo fármacos anti-glaucoma.

15 El documento WO 2004/066980 divulga un dispositivo para liberar un inhibidor de la anhidrasa carbónica (IAC) en el ojo durante un periodo de tiempo prolongado. En una realización, el dispositivo tiene un núcleo que contiene IAC y una capa polimérica exterior. La capa exterior puede ser permeable, semipermeable o impermeable al fármaco. Cuando la capa exterior es impermeable al fármaco, puede tener una o más aberturas que permiten la difusión del IAC.

20 La publicación de los Estados Unidos número 2005 /0232972 divulga implantes oculares a los cuales se han aplicado agentes activos sobre al menos una superficie. En una realización, el implante puede contener un núcleo hueco rellano de medicación. En otra realización, la medicación se puede aplicar a una o más bandas de material polimérico. Alternativamente, un material poroso o absorbente puede ser usado para constituir el fármaco o implante que se puede saturar con el agente activo.

25 El documento WO 2006/031658 divulga insertos de canaliculares lacrimales que incluyen un componente polimérico y un componente terapéutico. El componente polimérico puede incluir uno o más polímeros no biodegradables, uno o más polímeros biodegradables o combinaciones de los mismos. El inserto puede comprender una matriz de un componente polimérico y un componente terapéutico. Los insertos pueden ser recubiertos por un recubrimiento sustancialmente impermeable.

30 La Publicación de los Estados Unidos número 2006/0020248 divulga un dispositivo oftalmológico para inserción lacrimal que incluye un depósito para una medicación, tal como medicación para el glaucoma, antimicrobiana, antiinflamatoria o contra el síndrome del ojo seco.

35 Un dispositivo de liberación de fármaco del depósito es un dispositivo que contiene un receptáculo o cámara para almacenar el fármaco. Existen inconvenientes a los dispositivos de liberación de fármaco del depósito porque son difíciles de fabricar, difíciles de conseguir la uniformidad del contenido del fármaco (es decir, reproducibilidad dispositivo a dispositivo, particularmente con dispositivos oculares pequeños), y corren el riesgo de un "vaciado de dosis" si son pinchados. En los dispositivos de liberación de fármaco de la matriz, el fármaco se dispersa por toda una matriz polimérica y es liberado a medida que se disuelve o difunde fuera de la matriz. Los dispositivos de matriz tienen una ventaja respecto de los dispositivos de depósito porque no son sometidos a un vaciado de dosis si se pichan. Una desventaja de los dispositivos de matriz es que pueden ser difíciles de conseguir una cinética de liberación de fármaco de orden cero. La liberación de fármaco de orden cero o la liberación de fármaco de orden cercano a cero es deseable porque la velocidad de liberación del fármaco es independiente de la concentración inicial del fármaco, de este modo, el fármaco puede ser liberado a niveles terapéuticos durante un periodo de tiempo prolongado. La fabricación de dispositivos de matriz puede presentar también dificultades cuando el fármaco o el polímero son procesados y extruidos a temperatura y/o presión elevada ya que esto puede reducir la actividad del fármaco.

40 Los dispositivos de la presente invención solucionan estas deficiencias de la técnica proporcionando dispositivos de matriz que consiguen cinéticas de liberación de fármaco de orden cero o cercano a cero asociadas típicamente a dispositivos de depósito, pero sin el riesgo de vaciado de dosis y las dificultades de fabricación de dispositivos de depósito.

50 Sumario de la invención

55 En una realización, la presente invención proporciona un dispositivo de liberación de fármaco que comprende: (a) un cuerpo que comprende una matriz de polímero flexible hidrófobo y un compuesto terapéutico, (b) un recubrimiento situado sobre la superficie exterior del primer miembro, comprendiendo el recubrimiento un segundo polímero no biodegradable que es sustancialmente impermeable al compuesto terapéutico; y (c) al menos un poro que se extiende desde la superficie exterior del recubrimiento hasta la superficie exterior del cuerpo. El dispositivo de la presente invención está configurado para su implantación en el punctum o canalículo lacrimal, para liberar medicación en el ojo del sujeto. Por ejemplo para administrar un compuesto terapéutico al ojo, un dispositivo de la

presente invención puede estar configurado como un tapón puntual, inserto lacrimonal o dispositivo de bóveda.

El polímero flexible hidrófobo es una silicona. La silicona puede ser cualquier silicona sin restricciones apropiada para el moldeado por inyección, compresión o transferencia. Ejemplos no limitativos de siliconas comercialmente disponibles sin restricciones que pueden usarse en la fabricación de dispositivos de la presente invención incluyen MED-4870, MED-4830, MED-4840; ED-4850, MED-4860 o MED-4880 (NuSil Technology LLC). El compuesto terapéutico puede ser cualquier compuesto terapéutico, siempre que el compuesto terapéutico sea dispersable o miscible en la matriz polimérica (es decir, una matriz de silicona). La dispersión puede ser de partículas sólidas o aceite. En realizaciones particulares, el compuesto terapéutico es un compuesto que se puede aplicar para el tratamiento de un trastorno oftálmico. Por ejemplo, el compuesto terapéutico puede ser una medicación para el glaucoma, una medicación antimicrobiana, una medicación antiinflamatoria, o una medicación para el síndrome del ojo seco, o un compuesto terapéutico que se puede aplicar en el tratamiento de retinopatía diabética o degeneración macular relacionada con la edad. Los fármacos oftálmicos altamente potentes, tales como las prostaglandinas, la triamcinolona, 15-HETE (Icomucret), y rimexolona son muy apropiados para su administración con los dispositivos de la presente invención. La prostaglandina puede ser una prostaglandina natural o sintética. Los ejemplos no limitativos de prostaglandinas incluyen cloprostenol, fluprostenol, latanoprost, travoprost y unoprostone.

En ciertos aspectos de la invención, la concentración de la prostaglandina en la matriz es de entre el 0,5% y el 15%, el 1% y el 10%, el 1% y el 9%, el 1% y el 8%, el 1% y el 7%, el 3% y el 7%, el 1% y el 6%, el 1% y el 5%, el 5% y el 10%, o el 2,5 y el 7,5% en peso.

El recubrimiento situado sobre la superficie exterior del cuerpo del dispositivo comprende un segundo polímero no biodegradable que es sustancialmente impermeable al compuesto terapéutico, o es al menos menos permeable al compuesto terapéutico de lo que lo es el compuesto al primer polímero no biodegradable. En una realización, el recubrimiento tiene un grosor de entre 0,5 nanómetros (nm) y 100 micrómetros (μm), 100 nm y 50 μm , 1 μm y 20 μm , 5 μm y 15 μm , 1 μm y 10 μm . El recubrimiento es un recubrimiento de parileno.

Uno o más poros son grabados en el recubrimiento para permitir la liberación del compuesto terapéutico de la matriz. La dimensión de poro y/o el número de poros pueden ajustarse para conseguir la velocidad de liberación deseada para el agente terapéutico particular en la matriz. En cierta realización de la invención, el poro tiene un diámetro, medido en la superficie exterior del recubrimiento, de entre 1 μm y 100 μm , 1 μm y 50 μm , o 5 μm y 50 μm . En ciertas realizaciones el número de poros es de entre 1 y 100.000; 1 y 20.000; 1 y 10.000; 1 y 1.000; 1 y 100; 1 y 50; 1 y 10; 1 y 8; 1 y 5; 5 y 100; 5 y 10; 10 y 100.000; 10 y 10.000; 10 y 2.000; 10 y 1.000; 10 y 100; 100 y 100.000; 100 y 10.000; 100 y 2.000; o 100 y 1.000. En ciertos aspectos, los poros están situados solo sobre la superficie del dispositivo que está adyacente al ojo de manera que el compuesto terapéutico se libera unidireccionalmente sobre el ojo. Por ejemplo, cuando el dispositivo es un tapón puntual, el poro o los poros estarán situados solo en el extremo del tapón puntual que está más próximo a la parte frontal del ojo y expuesto a las lágrimas.

En ciertos aspectos, los dispositivos de la presente invención suministra una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto terapéutico al sujeto durante aproximadamente 20 días, aproximadamente 30 días, aproximadamente 60 días, aproximadamente 90 días, aproximadamente 120 días, aproximadamente 180 días, aproximadamente 240 días, aproximadamente 300 días, aproximadamente 1 año, aproximadamente 2 años, aproximadamente 3 años, aproximadamente 4 años, aproximadamente 5 años, aproximadamente 6 años, aproximadamente 7 años, o aproximadamente 8 años, o cualquier intervalos derivable en los mismos. En realizaciones particulares, los dispositivos de la presente invención proporcionan una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto terapéutico durante al menos 90 días.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un dispositivo de liberación de fármaco que comprende: un cuerpo que comprende una matriz de una silicona y una prostaglandina, teniendo el cuerpo una porción de eje que tiene un primer extremo y un segundo extremo, en el cual la porción de eje está configurada para su inserción a través de una abertura puntual y un posicionamiento en un punctum o un canalículo lacrimonal; una porción de cabeza fijada al primer extremo de la porción principal, en la cual la porción de cabeza está configurada para descansar en el exterior del punctum; y, una porción de punta distal fijada al segundo extremo de la porción de eje; un recubrimiento de parileno sobre la superficie, en el cual el al menos un poro se extiende desde una superficie exterior del recubrimiento de parileno a la superficie de la porción de cabeza del cuerpo.

En algunas realizaciones, el cuerpo comprende, además, una extensión canalicular fijada a la porción de punta distal, en el cual la extensión canalicular está configurada para su inserción a través de la abertura puntual y el punctum y el posicionamiento en el canalículo lacrimonal. Una extensión canalicular puede servir para al menos dos fines: (1) mejorar la retención del fármaco y (2) servir como fuente adicional del compuesto terapéutico. En ciertas realizaciones de la invención, la extensión canalicular se extiende dentro del conducto nasolacrimonial y está posicionada tanto en el canalículo lacrimonal como en el conducto nasolacrimonial. En ciertos aspectos de la invención, la extensión canalicular tiene una longitud L1 y el cuerpo tiene una longitud L2. La relación de la longitud L1 respecto de la longitud L2 puede ser de aproximadamente 0,5:1, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 50:1, o 100:1, o cualquier intervalo derivable en los mismos. En algunas realizaciones, la longitud de la extensión canalicular es de entre 1 milímetro (mm) y 30 mm, 1,5 mm y 20 mm, 2 mm y 15 mm, 2 mm y 10mm, 2 mm y 5 mm, 5 mm y 15 mm, o

- 5 mm y 10 mm. En tres realizaciones preferidas, las longitudes de las extensiones canaliculares son de 8 mm, 15 mm y 30 mm, respectivamente. En ciertas realizaciones, la extensión canalicular comprende, además, una aguja integral. La punta integral puede ser realizada en cualquier material biocompatible que proporciona mayor rigidez a la extensión canalicular. Por ejemplo, la aguja integral, puede estar realizada en acero inoxidable o un polímero PEEK (oxi-1,4-fenileno-oxi-1,4-fenileno-carbonilo-1,4-fenileno).
- 5 En ciertas realizaciones, el cuerpo comprende, además, una banda o un recubrimiento de un polímero bioexpandible sobre todo o una porción del eje, punta distal, y/o extensión canalicular. La banda o recubrimiento de polímero bioexpandible ayudará a la retención del dispositivo implantado.
- 10 En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento de fabricación de un dispositivo ocular implantable que comprende (a) extruir una matriz de una silicona y una prostaglandina para formar un cuerpo configurado para su implantación en el punctum o canaliculo lacrimal; (b) depositar un recubrimiento de parileno sobre la superficie exterior del cuerpo; y (c) grabar al menos un poro en el recubrimiento de parileno, extendiéndose el poro por el recubrimiento de parileno hasta la superficie exterior del cuerpo. En ciertos aspectos, la matriz se extruye para formar un tapón puntal o un dispositivo de bóveda.
- 15 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento de fabricación de un dispositivo de liberación de fármaco, que comprende: (a) extruir una matriz de una silicona y una prostaglandina para formar un dispositivo de liberación de fármaco que comprende un cuerpo que tiene: (i) una porción de eje que tiene un primer extremo y un segundo extremo, en el cual la porción de eje está configurada para su inserción a través de una abertura puntal y el posicionamiento en un punctum o canaliculo lacrimal; (ii) una porción de cabeza fijada al primer extremo de la
- 20 porción de eje, en la cual la porción de cabeza está configurada para descansar sobre el exterior del punctum; y (iii) una porción de punta distal fijada al segundo extremo de la porción de eje; (b) depositar un recubrimiento de parileno sobre la superficie del cuerpo; y (c) grabar al menos un poro en el recubrimiento de parileno sobre la superficie de la porción de cabeza del cuerpo, en el cual el al menos un poro se extiende desde una superficie exterior del recubrimiento de parileno hasta la superficie de la porción de cabeza del cuerpo.
- 25 En ciertos aspectos de la invención, el recubrimiento de parileno se deposita usando deposición de vapor. En realizaciones particulares, el poro se graba usando grabado por plasma de oxígeno o grabado por haz de iones focalizado. En ciertas realizaciones, el recubrimiento de parileno se deposita con un espesor de entre 0,5 nanómetros (μm) a 100 micrómetros (μm), 100 nm y 50 μm , o 1 μm y 10 μm . El poro o los poros se pueden grabar en el recubrimiento de parileno usando, por ejemplo, grabado por plasma de oxígeno o grabado por haz de iones
- 30 focalizado. En ciertos aspectos de la invención, la abertura del poro es sustancialmente circular. El número de poros y la dimensión de los poros grabados en el parileno pueden ajustarse para conseguir la velocidad de liberación deseada para la prostaglandina. En ciertos aspectos, los poros son grabados solo sobre la superficie del dispositivo que estará adyacente al ojo una vez implantado el dispositivo. En ciertas realizaciones, el pro tiene un diámetro, medido en la superficie exterior del recubrimiento, de entre 1 μm y 100 μm , 1 μm y 50 μm , o 5 μm y 50 μm .
- 35 En algunas realizaciones 1 y 100.000; 1 y 10.000; 1 y 1.000; 1 y 100; 1 y 50; 1 y 10; 1 y 8; 1 y 5; ,5 y 100; 5 y 10, 10 y 100.000, 10 y 10.000, 10 y 1.000; o 10 y 100, son grabados.
- En una realización, la presente invención proporciona un dispositivo para tratar un trastorno ocular en un sujeto en el cual el tratamiento comprende: (a) obtener un dispositivo ocular implantable para la liberación sostenida de medicación en el ojo, comprendiendo el dispositivo: (i) un cuerpo que comprende una matriz de un agente terapéutico o una silicona; (ii) un recubrimiento de parileno sobre la superficie exterior del cuerpo; y (iii) uno o más
- 40 poros que se extienden desde la superficie exterior del recubrimiento de parileno a la superficie exterior del cuerpo; y (b) implantar el dispositivo en el punctum o canaliculo lacrimal del sujeto. El dispositivo oftálmico implantable puede ser, por ejemplo, un tapón puntal, un inserto canalicular lacrimal o un dispositivo de bóveda.
- En realizaciones particulares, la presente invención proporciona un dispositivo para tratar el glaucoma o hipertensión ocular en un sujeto, en el cual el tratamiento comprende (a) obtener un dispositivo de liberación de fármaco que comprende: (i) un cuerpo constituido por una matriz de una silicona y una prostaglandina, teniendo el cuerpo: una porción de eje que tiene un primer extremo y un segundo extremo, en el cual la porción de eje está configurada para su inserción a través de una abertura puntal y el posicionamiento en un punctum o canaliculo lacrimal; una porción de cabeza fijada al primer extremo de la porción de eje, en el cual la porción de cabeza está configurada para
- 50 descansar sobre el exterior del punctum; y una porción de punta distal fijada al segundo extremo de la porción de eje; (ii) un recubrimiento de parileno sobre la superficie del cuerpo; (iii) al menos un poro en el recubrimiento de parileno, en el cual el al menos un poro se extiende desde una superficie exterior del recubrimiento de parileno a la superficie de la porción de cabeza del cuerpo; (b) implantar el dispositivo de liberación de fármaco en el punctum de un sujeto con glaucoma o hipertensión ocular.
- 55 En algunas realizaciones, se forman en primer lugar microesferas biodegradables y a continuación se incorporan dentro de una silicona para formar una matriz. Las microesferas, microcápsulas y nanoesferas (colectivamente, "microesferas") son en general aceptadas como partículas esféricas con diámetros que varían entre 50 nm y 1.000 micrómetros. Son dispositivos de depósito que tienen varias formas diferentes que incluyen, pero no se limitan a, formas porosas, huecas, recubiertas o no recubiertas con un agente farmacéuticamente activo bien incorporado a o
- 60 encapsulado por material polimérico mediante números procedimientos conocidos. Tales procedimientos conocidos

5 incluyen, pero no se limitan a, procedimientos de secado por pulverización, disco giratorio y emulsificación. Las microesferas se pueden formar a partir de una pluralidad de materiales poliméricos seleccionados a partir de, pero sin limitarse a, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, ácidos poliláctico-glicólicos, policaprolactonas, triglicéridos, polietilenglicoles, poliortoesteres, polianhídridos, poliésteres materiales celulósicos y las combinaciones de los mismos. La cantidad de fármaco incorporado o encapsulado en la microesfera es generalmente de entre el 0,001% y el 50%. En esta realización, microesferas preformadas se incorporan dentro del cuerpo de dispositivo de liberación de fármaco para que el cuerpo comprenda una matriz de una silicona y microesferas cargadas de fármaco. El contenido de microesfera incorporado dentro del cuerpo de dispositivo de liberación de fármaco es en general de entre el 1% y el 50%.

10 El uso del término "o" en las reivindicaciones se usa para significar "y/o" a menos que se indique explícitamente que se refiere solo a alternativas o las alternativas son mutuamente exclusivas.

A lo largo de toda esta solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la desviación estándar de error para el dispositivo o procedimiento empleado para determinar el valor.

15 Según la ley tradicional de patentes, las palabras "un" una", cuando se usan en combinación con la palabra "que comprende" en las reivindicaciones o memoria, indica uno o más, a menos que se especifique expresamente.

En este documento (incluyendo las reivindicaciones), los términos "comprender" (y cualquier forma de comprender, tal como "comprende" y "que comprende"), "tener" (y cualquier forma de tener, tal como "tiene" y "que tiene", e incluir (y cualquier forma de incluir, tal como "incluye" y "que incluye" son verbos de enlace abiertos.

20 Otros objetos, características y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto en la siguiente descripción detallada. Cabe entender, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas de la invención se dan solo a título ilustrativo.

Breve descripción de los dibujo

25 Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria y están incluidos para demostrar, además, ciertos aspectos de la presente invención en combinación con la descripción detallada de las realizaciones ilustrativas presentadas en lo sucesivo.

La figura 1 es una vista frontal de un tapón puntal.

La figura 2 es una vista en sección transversal de un tapón puntal.

Las figuras 3A y 3B son vistas de tapones puntuales.

La figura 4 es una ilustración de un tapón puntal con una extensión canalicular.

30 La figura 5 es una ilustración del sistema de conducto lacrimal de un ojo de mamífero.

La figura 6 es una ilustración de uno de los presentes dispositivos médicos posicionados en el sistema de conducto lacrimal de un ojo de mamífero.

La figura 7 es una sección transversal parcial de un tapón puntal con una extensión canalicular.

35 La figura 8 muestra el efecto de zona superficial en la liberación de Al-6598 de los dispositivos de silicona en PBS a 37°C.

Descripción de realizaciones ilustrativas

40 Una matriz de silicona y un compuesto terapéutico se pueden moldear y endurecer en dispositivos de varias formas que pueden ser útiles como sistemas de liberación de fármacos. Tales dispositivos son moldeados en formas configuradas para su implantación en el punctum o el canaliculo lacrimal. En realizaciones particulares, una matriz de silicona y prostaglandina está moldeada dentro de un dispositivo para distribución de fármaco ocular para el tratamiento del glaucoma. En una realización, el dispositivo es moldeado por extrusión en el cual la mezcla de fármaco/silicona es empujada a través de una matriz con calor para que la forma endurecida adopte el perfil de la matriz.

45 Estudios in vitro e in vivo demostraron que la liberación de prostaglandina de dispositivos monolíticos de silicona es controlada por la zona superficial del dispositivo expuesto al entorno, aunque existe una ligera contribución de la concentración de fármaco al perfil de liberación. Los estudios in vivo también demostraron que la liberación de prostaglandina a partir de los dispositivos monolíticos de silicona es varias veces más rápida que la esperada a partir de los resultados in vitro, y que la duración de la eficacia de tal dispositivo sería demasiado corta para ser clínicamente práctica a menos que se pudiese conseguir una modificación importante de la velocidad de liberación del fármaco. Para proporcionar una matriz de compuesto terapéutico/silicona con un perfil de liberación de fármaco que es práctico como dispositivo ocular implantable, la presente invención proporciona un dispositivo que comprende: un primer miembro que comprende una matriz de un compuesto terapéutico y una silicona; un recubrimiento de parileno sobre la superficie exterior del primer miembro; y uno o más poros que se extienden desde la superficie exterior del recubrimiento de parileno hasta la superficie exterior del primer miembro. Aumentar la dimensión de poro y/o el número de poros aumentará la zona superficial expuesta de la matriz y de este modo aumentará la velocidad a la cual es liberado el compuesto terapéutico. La matriz incluye opcionalmente el fármaco para proporcionar el control adicional de la velocidad de liberación de fármaco desde la matriz.

Preferiblemente, dispositivos de la presente invención producen perfiles de liberación de fármaco de orden cero o de orden cercano a cero. En una reacción de orden cero, la velocidad de reacción es una constante. Cuando el reactivo limitante es completamente consumido, la reacción se detiene bruscamente. (Ley de velocidad diferencial: $r = k$; la constante de velocidad, k tiene unidades de $\text{mol l}^{-1} \text{s}^{-1}$.) Esto se diferencia de las reacciones de primer orden y segundo orden. Una reacción de primer orden es cuando la velocidad de reacción es directamente proporcional a la concentración de solo uno de los reactivos y puesto que el reactivo es consumido durante la reacción, la concentración cae y por lo tanto también lo hace la velocidad de reacción. (Ley de velocidad diferencial: $r = k [A]$; la constante de velocidad, k , tiene unidad de s^{-1}). Una reacción de segundo orden es cuando la velocidad de reacción es directamente proporcional al cuadrado de la concentración de uno de los reactivos (o a la concentración de dos reactivos de primer orden) y se reduce muy rápidamente (más rápido que la lineal) a medida que la concentración del reactivo se reduce (Ley de velocidad diferencial: $r = k [A]^2$ o $r = k [A][B]$; la constante de velocidad, k tiene unidades del $\text{mol}^{-1} \text{espec}^{-1}$). El orden próximo a cero describe una situación en la cual puede haber un breve periodo inicial donde la reacción parece seguir una cinética más compleja, pero luego revierte a orden cero para la mayoría de la vida útil de la liberación de fármaco. Esto suele ser el caso con los dispositivos que tienen un impulso inicial de fármaco – la reacción tiene una velocidad inicial que parece cambiar pero a continuación mantiene una velocidad constante durante la mayor parte de la liberación.

En una realización, los presentes dispositivos y sistemas comprenden un dispositivo ocular implantable configurado como un fármaco para su inserción en el punctum y/o canalículo lacrimal del ojo. La figura 5 ilustra el sistema de conducto lacrimal de un ojo de mamífero 9. El sistema incluye un punctum inferior 11 conectado a un canalículo lacrimal inferior 13, y un punctum superior 12. Los canalículos 12 y 13 están conectados a un saco lacrimal 14 y un conducto nasolacrimal 15. Una glándula lacrimal 16 está conectada al ojo 9 mediante un conducto lacrimal 17. En general, las lágrimas son producidas por la glándula lacrimal 16 y son suministradas al ojo 9 mediante el conducto lacrimal 17, y las lágrimas son drenadas del ojo 9 por el punctum 10 y el canalículo 12, el punctum 11 y el canalículo 13, y el conducto nasolacrimal 15.

Varios tapones para su inserción en el punctum 10 y 11 y/o los canalículos 12 y 13 son conocidos en la técnica.

Tapones punctales son descritos en, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos números 3.949.750, 5.283.063, 4.915.684, 4.959.048, 5.723.005, 6.149.684, 6.290.684, 5.417.651, 5.,423.777, 5.741.292, 6.027.470, 5.830.171, 6.016.806, 6.041.785, 6.234.175, 6.306.114, and 6.344.047.

Uno de los dispositivos de administración de fármaco de la presente invención se muestra en las figuras 1-3. El dispositivo de administración de fármaco comprende: un cuerpo 1 que comprende una matriz de silicona y una prostaglandina, teniendo el cuerpo una superficie exterior y estando configurado para ser insertado a través de una abertura puntal y estando posicionado en un punctum 10 o 11 o el canalículo lacrimal 12 o 13; (b) un recubrimiento de parileno 5 sobre una porción de la superficie exterior del cuerpo 1; y (c) al menos un poro 6 en el recubrimiento de parileno 5, en el cual el poro 6 se extiende desde una superficie exterior del recubrimiento de parileno 5 a la superficie exterior del cuerpo 1.

En una realización, la matriz comprende una silicona y microesferas biodegradables cargadas de fármaco.

Un tapón puntal incluye típicamente un cuerpo 1 que tiene una porción de cabeza proximal 2, una porción de punta distal 4 y una porción de eje 3 que conecta la porción de cabeza proximal 2 y la porción de punta distal 4. La porción de eje 3 es a menudo inferior en dimensión de sección transversal que la porción de cabeza proximal 2 y la parte más ancha de la porción de punta distal 4. Un tapón puntal se suele insertar primero la punta distal, en una abertura puntal y distalmente avanzada en el punctum 10 u 11 hasta que la porción de cabeza proximal 2 se asienta sobre la abertura puntal. Los tapones punctales pueden ser realizados en diferentes dimensiones que corresponden a puntas anatómicas y canalículos de diferentes dimensiones de sección transversal. La porción de cabeza proximal 2 es normalmente mayor que la abertura puntal de manera que la porción de cabeza proximal 2 no atraviesa la abertura puntal y permanece expuesta en el ojo 9. La porción de punta distal 4 tiene típicamente una dimensión de sección transversal para llenar el punctum 10 u 11 y para anclar el tapón puntal 1 en posición. La oclusión presentada por el tapón puntal 1 impide que el fluido lacrimal sea drenado del ojo 9 a través de la abertura puntal y el correspondiente canal canalicular. El tapón puntal 1 puede ocluir parcial o totalmente el punctum 10 u 11. Los tapones punctales son implantados típicamente en el ojo usando herramientas de inserción (por ejemplo cánulas), y los tapones punctales pueden por lo tanto tener un paso axial 7 para acoplarse amoviblemente las herramientas de inserción para facilitar o guiar la implantación.

Un dispositivo de administración de fármaco de la presente invención puede también ser formado como un implante intracanalicular. Los implantes intracanaliculares, que están dispuestos enteramente dentro del canal canalicular sin exposición o saliente de los mismos en el ojo, son descritos en, por ejemplo las patentes de los Estados Unidos números 4.660.546, 5.049.142, 5.053.030, 5.163.959, y 5.171.270.

Un tapón puntal o implante intraocular de acuerdo con la presente invención puede también comprender una extensión canalicular 8, que se extiende dentro del canalículo 12 o 13. La longitud de la extensión canalicular puede ser tal que se extiende también dentro del conducto nasolacrimal 15. La extensión canalicular aumenta el volumen de matriz, y de este modo la cantidad de compuesto terapéutico, en el dispositivo. La extensión canalicular 8

también sirve para aumentar la retención del dispositivo implantado. Asimismo, la dimensión aumentada de un dispositivo con la extensión canalicular aumenta la probabilidad de que el paciente note si el dispositivo se retira del punctum. Uno de los dispositivos de administración de fármaco que incluye una extensión canalicular se muestra en la figura 4. La figura 6 muestra un suministro de fármaco con una extensión canalicular posicionada en el sistema del conducto lacrimonasal. En ciertas realizaciones, la extensión canalicular comprende una aguja integral 19 como se muestra en la vista en sección transversal en la figura 7.

Los dispositivos oculares implantables de la presente invención pueden usarse para la administración tópica de medicaciones para el ojo que incluyen, por ejemplo, medicación para el glaucoma, medicaciones para la hipertensión ocular, medicación antimicrobiana, medicación antiinflamatoria, o medicación para el síndrome del ojo seco. En una realización, el compuesto terapéutico es una prostaglandina. La prostaglandina puede ser una prostaglandina natural o una prostaglandina sintética. Las prostaglandinas son derivados de metabolitos de ácido araquidónico. El ácido araquidónico en el cuerpo se convierte en prostaglandina G₂, que a continuación se convierte en prostaglandina H₂. Otras prostaglandinas de procedencia natural son derivados de prostaglandina H₂. Numerosos tipos diferentes de prostaglandinas son conocidas en la técnica incluyendo las prostaglandinas de Serie A, B, C, D, E, F, G, I y J (EP 0 561 073 A1). Ejemplos no limitativos de prostaglandinas incluyen clorprostenol, fluprostenol, latanoprost, travoprost y unoprostone.

Los dispositivos de la presente invención son recubiertos por un polímero no biodegradable para reducir el área superficial expuesta de la matriz. El recubrimiento es parileno. El parileno es flexible, hidrófobo, sustancialmente impermeable a las prostaglandinas, altamente resistente a los productos químicos, y se puede aplicar a superficies por deposición de vapor con un nivel elevado de conformidad y consistencia. El parileno también cumple los requisitos de la Clase VI de la FDA, y se ha usado en aplicación de dispositivos médicos para cubrir implantes como marcapasos y derivaciones. El parileno es el nombre genérico para miembros de una única serie de polímeros. El miembro básico de la serie, denominado Parileno N, es poli-para-xilileno, un material lineal altamente cristalino. Otros miembros de la serie incluyen Parileno C, Parileno D y Parileno F.

Los procedimientos para depositar recubrimientos de parileno sobre silicona son conocidos en la técnica. Por ejemplo, un recubrimiento de parileno puede ser depositado por vapor sobre un dispositivo de silicona de la presente invención instalando el dispositivo en una cámara de deposición al vacío y generando el vacío en la cámara a aproximadamente 0,1 torr. Un dímero de parileno (di-para-xilileno) es vaporizado a aproximadamente 150°C. Una pirólisis del monómero (para-xilileno) es efectuada entonces a aproximadamente 680°C y 0,5 torr. El monómero entra entonces en la cámara de deposición a aproximadamente la temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y es adsorbido y polimerizado sobre el dispositivo de silicona. El recubrimiento resultante es conformal, cubriendo todas las superficies expuestas por igual.

Los recubrimientos de parileno pueden ser depositados en capas con espesores de que van desde 0,5 nanómetro a varios milímetros. Una vez aplicado el recubrimiento al dispositivo ocular implantable, uno o más poros pueden ser grabados en el recubrimiento para permitir la liberación del compuesto terapéutico de la matriz proporcionando una abertura en el recubrimiento a través de la cual se puede difundir el compuesto terapéutico. Alternativamente, los poros pueden ser creados durante el procedimiento de deposición de parileno enmascarando la superficie del dispositivo en posiciones en las cuales son deseados los poros. La dimensión de pro y/o el número de poros se puede ajustar para conseguir la velocidad de liberación deseada para el agente terapéutico particular en la matriz. Como se ha mencionado anteriormente, la liberación del compuesto terapéutico desde la matriz de silicona fue controlada por el área superficial expuesta de la matriz. De este modo, aumentar la dimensión de poro y/o el número de poros aumentará el área superficial expuesta de la matriz y de este modo aumentará la velocidad a la cual es liberado el compuesto terapéutico desde la matriz. Además, los poros se pueden posicionar sobre el dispositivo para que el compuesto terapéutico sea liberado unidireccionalmente sobre el ojo. Por ejemplo, cuando el dispositivo es un tapón puntal el poro o los poros estarían situados en la parte de cabeza del tapón puntal que está expuesta a las lágrimas.

Los poros pueden estar grabados dentro del recubrimiento del dispositivo usando, por ejemplo, un procedimiento de grabado por haz de iones focalizado (FIB) o un procedimiento de grabado de plasma de oxígeno (véase, por ejemplo, Meng y Tai, 2005). Es preferible grabar los poros sobre una superficie sustancialmente plana del dispositivo ya que hace que el procedimiento de grabado sea más consistente. El FIB utiliza un haz focalizado de iones de galio para pulverizar átomos desde la superficie del material que se está grabado. Debido a que el parileno no es conductor, los iones de galio incidentes tienden a "cargar" la carga de parileno a lo largo de tiempo, lo cual puede eventualmente inhibir el fresado. Para solucionar este efecto de carga, la superficie del parileno puede revestirse con una capa delgada de material conductor (por ejemplo, metal o carbono) o provista de un contacto temporal con un material conductor. Los haces de iones focalizados tiene un perfil Gausiano. En consecuencia, los agujeros fresados tienen paredes laterales inclinadas (es decir, los agujeros se hace menores a medida que van profundizando.), Basándose en estudios de grabado FIB a través de una capa de parileno de 5 µm depositada sobre una matriz de silicona, se determinó que era necesaria una relación de aspecto inferior a aproximadamente 5:1 (por ejemplo un poro de diámetro de 1 µm, medido en la superficie exterior del recubrimiento de parileno, a través de una capa de parileno de 5 µm de espesor) para formar un poro que se extiende completamente a través de la capa de parileno.

La grabación por plasma de oxígeno es un procedimiento de grabación en seco que se realiza en un entorno de plasma de oxígeno donde se forman radicales de oxígeno. Las condiciones típicas para la grabación por plasma de oxígeno incluyen: una presión de oxígeno de entre 10 y 500 militorr, y una potencia RF de entre 100 y 200 vatios. Otra manera de grabar poros en el recubrimiento del dispositivo es con una sonda microscópica electrónica de barrido.

Los siguientes ejemplos son incluidos para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la técnica deben tener en cuenta que las técnicas divulgadas en los siguientes ejemplos representan técnicas descubiertas por los inventores para funcionar correctamente en la puesta en práctica de la invención, y de este modo se puede considerar que constituyen modos preferidos para su puesta en práctica.

10 Ejemplo 1

La Liberación de Prostaglandina desde una Matriz de silicona es Controlada por el Área de Superficie de la Matriz Expuesta al entorno

Para estudiar el efecto del área de superficie sobre la liberación de prostaglandina desde una matriz de silicona, se midió la liberación de prostaglandina desde una matriz de silicona de tres dimensiones diferentes. La mayor matriz de silicona medía 10 mm x 10 mm x 1 mm. En el estudio también se usaron un dispositivo de media dimensión (10 mm x 5 mm x 1 mm) y un dispositivo de un cuarto de dimensión (5 mm x 5 mm x 1 mm). Cada matriz de silicona contenía el 10% de AL-6598, que es un análogo de prostaglandina de clase DP. La matriz de silicona se puso en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a 37°C y se midió la cantidad de AL-6598 liberado. Como se muestra en la figura 8, la liberación de AL-6598 era dependiente de la dimensión de la matriz de silicona con la mayor área de superficie dando como resultado una liberación de fármaco más rápida.

Ejemplo 2

Recubrimiento de Parileno y Grabado

Dos matrices de silicona (10 mm x 10 mm x 1 mm) serán revestidas con 5 µm de parileno cuando un procedimiento de deposición de vapor. Para recubrir la matriz de silicona, las matrices se colocaron en una cámara de deposición al vacío se generó un vacío en la cámara a aproximadamente 0,1 torr. Un dímero de parileno (di-para-sileno) fue vaporizado a aproximadamente 150°C. A continuación se efectuó la pirólisis del monómero (para-xileno) a aproximadamente 680°C y 0,5 torr. El monómero entró entonces en la cámara de deposición a aproximadamente la temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y se adsorbió y polimerizó sobre la matriz de silicona.

La matriz de silicona recubierta de parileno se fresó entonces usando FIB. Los poros de 1 µm y 1,5 µm se fresaron a través de la capa de parileno con un espesor de 5 µm sobre una de las matrices de silicona. Cada poro se fresó durante 30 segundos. Se depositaron 1.000 Angstroms sobre la superficie del parileno para evitar la "carga" de la capa de parileno por los iones de galio incidentes durante el procedimiento de grabado FIB. Los haces de iones focalizados tienen un perfil Gausiano, En consecuencia, los poros tienen paredes laterales inclinadas. Para determinar la menor dimensión característica que se puede grabar a través del parileno, se fresaron múltiples poros con diámetros de 0,5 µm, 1 µm, 1,5 µm, 3 µm, y 5 µm en la capa de parileno de 5 µm de la otra matriz de silicona. El poro de 0,5 µm, no se extiende completamente a través de la capa de parileno debido a las paredes laterales inclinadas, mientras que los poros de 1 µm y más no se extendieron completamente a través de la capa de parileno. De este estudio se puede observar que los poros con una relación de aspecto inferior a 5:1 se pueden fresar a través de la capa de parileno usando el procedimiento FIB.

40 Ejemplo 3

Tapón puntal que Contiene Microesferas

El travoprost se preparó como una microesfera de ácido poliláctico que tiene una dimensión media de 100 nm – 1 µm. Las microesferas contienen el 10% en peso de travoprost. Se añadieron 10 g de microesferas cargadas de fármaco a 45 g de la Parte A de silicona en un primer tubo de prensa Semco y se mezclaron en un mezclador Flack Tek a 1.500 rpm durante 30 segundos. Se añadieron 45 g de la Parte B de silicona a un segundo tubo de prensa Semco. Ambos tubos de prensa se posicionaron en un conjunto de inyección de una prensa de silicona premedida y se inyectaron en un molde de acero para hacer una matriz de silicona con la forma y las dimensiones deseadas del tapón puntal. Después de la solidificación, el dispositivo de silicona se recubre con parileno y se graba de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2.

50 Referencias

Las siguientes referencias, en la medida en que proporcionan detalles ejemplares de procedimiento u otros detalles adicionales de los expuestos en el presente documento, son mencionadas específicamente.

5 Patente de los Estados Unidos 3.949.750
 Patente de los Estados Unidos 3.949.750
 Patente de los Estados Unidos 4.660.546
 Patente de los Estados Unidos 4.690.931
 Patente de los Estados Unidos 4.915.684
 Patente de los Estados Unidos 4.959.048
 Patente de los Estados Unidos 5.049.142
 Patente de los Estados Unidos 5.053.030
 10 Patente de los Estados Unidos 5.053.030
 Patente de los Estados Unidos 5.151.444
 Patente de los Estados Unidos 5.163.959
 Patente de los Estados Unidos 5.171.270
 Patente de los Estados Unidos 5.283.063
 15 Patente de los Estados Unidos 5.296.504
 Patente de los Estados Unidos 5.352.708
 Patente de los Estados Unidos 5.417.651
 Patente de los Estados Unidos 5.422.368
 Patente de los Estados Unidos 5.423.777
 20 Patente de los Estados Unidos 5.469.867
 Patente de los Estados Unidos 5.723.005
 Patente de los Estados Unidos 5.741.292
 Patente de los Estados Unidos 5.830.171
 Patente de los Estados Unidos 5.889.052
 25 Patente de los Estados Unidos 6.016.806
 Patente de los Estados Unidos 6.027.470
 Patente de los Estados Unidos 6.041.785
 Patente de los Estados Unidos 6.149.684
 Patente de los Estados Unidos 6.196.993
 30 Patente de los Estados Unidos 6.234.175
 Patente de los Estados Unidos 6.290.684
 Patente de los Estados Unidos 6.306.114
 Patente de los Estados Unidos 6.344.047
 Patente de los Estados Unidos 60/203.350
 35 Publicación de Patente de los Estados Unidos 2003/0143280
 Publicación de Patente de los Estados Unidos 2004/0013704
 Publicación de Patente de los Estados Unidos 2005/0232972
 Publicación de Patente de los Estados Unidos 2006/0020248
 Solicitud de PCT WO 2004/066980
 40 Solicitud de PCT WO 2006/031658
 Solicitud de PCT WO 94/13275
 Solicitud de PCT WO 99/37260
 EP 0 561 073 A1

45 Meng y Tai, "Parylene Etching Techniques For Microfluidics and BioMEMS", Micro Electro Mechanical Sysrtems, 30:56.8-571, 2005.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un dispositivo de liberación de fármaco que comprende:
- 5 (a) un cuerpo que comprende una matriz de una silicona y un fármaco oftálmico, teniendo el cuerpo una superficie exterior y estando configurado para ser insertado a través de una abertura puntal y posicionado en un punctum o canalículo lacrimonal;
- (b) un recubrimiento de parileno sobre la superficie exterior del cuerpo; y
- (c) al menos un poro en el recubrimiento de parileno, en el cual el al menos un poro se extiende desde una superficie exterior del recubrimiento de parileno hasta la superficie exterior del cuerpo.
- 10 2.- El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 1, en el cual el cuerpo comprende:
- (a) una porción de eje que tiene un primer extremo y un segundo extremo, en el cual la porción de eje está configurada para su inserción a través de una abertura puntal y un posicionamiento en un punctum o canalículo lacrimonal;
- 15 (b) una porción de cabeza fijada al primer extremo de la porción de eje, en la cual la porción de cabeza está configurada para descansar en el exterior del punctum; y,
- (c) una porción de punta distal fijada al segundo extremo de la porción de eje;
- 3.- El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 1, en el cual el fármaco oftálmico es una prostaglandina, triamcinolona, icomucet, o rimexolona.
- 4.- El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 3, en el cual el fármaco oftálmico es una prostaglandina, preferiblemente cloprostenol, fluprostenol, latanoprost, travoprost o unoprostona.
- 20 5.- El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 3, en el cual la concentración de la prostaglandina en la matriz es de entre el 1% y el 10% en peso, preferiblemente entre el 3% y el 7% en peso.
- 6.- El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 1, en el cual el recubrimiento de parileno es de entre 1 µm y 20 µm de espesor, preferiblemente entre 5 µm y 15 µm.
- 25 7.- El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 2, en el cual el cuerpo comprende, además, una extensión canalicular fijada a la porción de punta distal, en el cual la extensión canalicular está configurada para su inserción a través de la abertura puntal y el punctum y el posicionamiento en el canalículo lacrimonal.
- 8.- El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 7, en el cual la extensión canalicular tiene una longitud L1 y el cuerpo tiene una longitud L2, en el cual la relación de la longitud L1 respecto de la longitud L2 es de entre 2:1 a 10:1
- 30 9.- El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 7, en el cual la extensión canalicular está configurada para posicionarse tanto en el canalículo lacrimonal como en un conducto nasolacrimonal.
- 10.- Un procedimiento para fabricar un dispositivo de liberación de fármaco, que comprende:
- 35 (a) extruir una matriz de una silicona y un fármaco oftálmico para formar un dispositivo de liberación de fármaco que comprende un cuerpo que tiene:
- (i) una porción de eje que tiene un primer extremo y un segundo extremo, en el cual la porción de eje está configurada para su inserción a través de una abertura puntal y el posicionamiento en un punctum o canalículo lacrimonal;
- 40 (ii) una porción de cabeza fijada al primer extremo de la porción principal, en la cual la porción de cabeza está configurada para descansar sobre el exterior del punctum; y
- (iii) una porción de punta distal fijada al segundo extremo de la porción de eje;
- 45 (b) depositar un recubrimiento de parileno sobre la superficie del cuerpo; y
- (c) grabar al menos un poro en el recubrimiento de parileno sobre la superficie de la porción de cabeza del cuerpo, en el cual el al menos un poro se extiende desde una superficie exterior del recubrimiento de parileno hasta la superficie de la porción de cabeza del cuerpo.
- 11.- El procedimiento de la reivindicación 10, en el cual la deposición del recubrimiento de parileno comprende deposición de vapor.
- 50 12.- El procedimiento de la reivindicación 10, en el cual el al menos un poro es grabado usando grabado por plasma de oxígeno.

- 13.- El procedimiento de la reivindicación 10, en el cual el recubrimiento de parileno se deposita con un espesor de entre 1 μm y 20 μm , preferiblemente entre 5 μm y 15 μm .
- 14.- El procedimiento de la reivindicación 10, en el cual el al menos un poro tiene un diámetro de entre 1 μm y 50 μm
- 15.- El procedimiento de la reivindicación 10, en el cual se graban de 1 a 1.000 poros.
- 5 16.- Uso de una prostaglandina para la fabricación de un dispositivo de liberación de fármaco para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular implantando el dispositivo de liberación de fármaco en el punctum de un sujeto con glaucoma o hipertensión ocular, en el cual el dispositivo de liberación de fármaco comprende:
- 10 (i) un cuerpo que comprende una matriz de una silicona y la prostaglandina, teniendo el cuerpo: una porción de eje que tiene un primer extremo y un segundo extremo, en el cual la porción de eje está configurada para su inserción a través de una abertura puntal y el posicionamiento en un punctum o canalículo lacrimal; una porción de cabeza fijada al primer extremo de la porción principal, en la cual la porción de cabeza está configurada para descansar en el exterior del punctum; y una porción de punta distal fijada al segundo extremo de la porción de eje;
- 15 (ii) un recubrimiento de parileno sobre la superficie del cuerpo;
- (iii) al menos un poro en el recubrimiento de parileno, en el cual el al menos un poro se extiende desde una superficie exterior del recubrimiento de parileno hasta la superficie de la porción de cabeza del cuerpo.
- 17.- El uso de la reivindicación 16, en el cual la prostaglandina es cloprostenol, fluprostenol, latanoprost, travoprost o unoprostona.
- 20 18.- El uso de la reivindicación 16, en el cual la concentración de la prostaglandina en la matriz es de entre el 1% y el 10% en peso, preferiblemente entre el 3% y el 7% en peso.

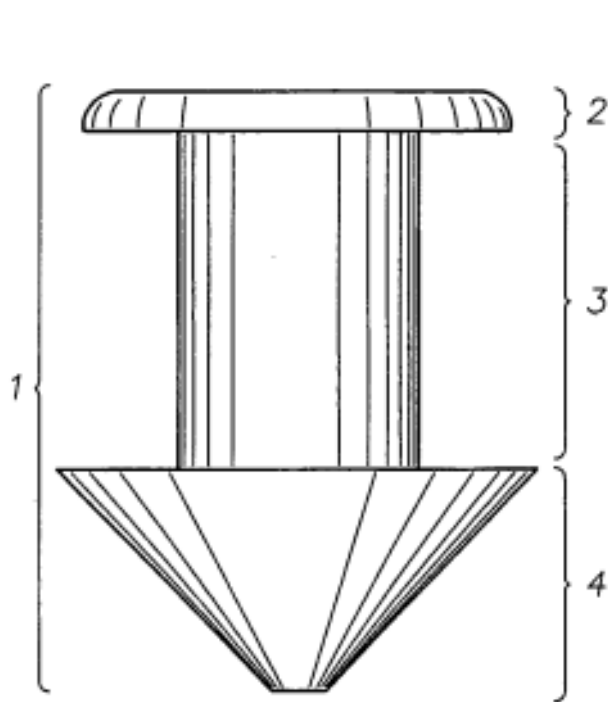


Fig. 1

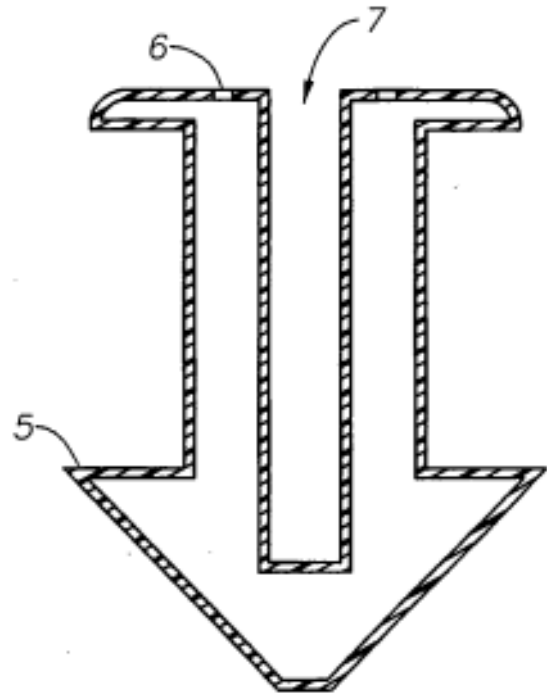


Fig. 2

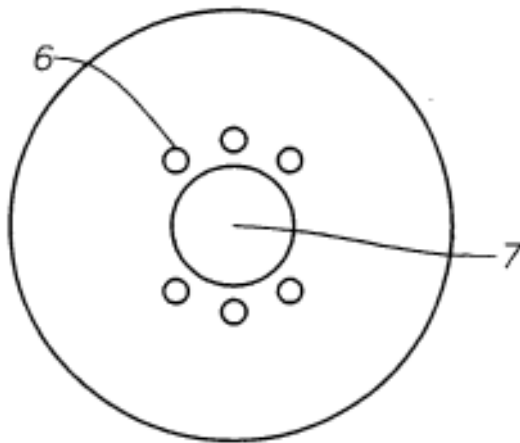


Fig. 3A

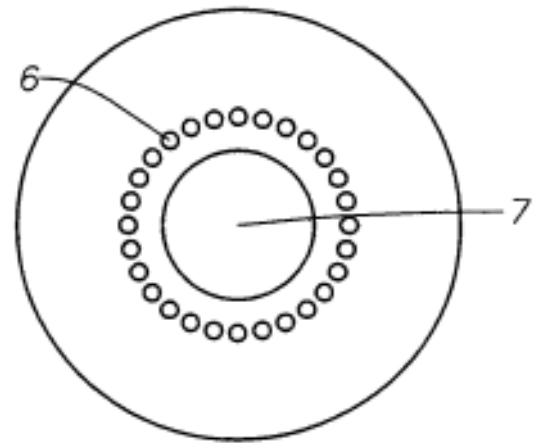


Fig. 3B

Fig. 4

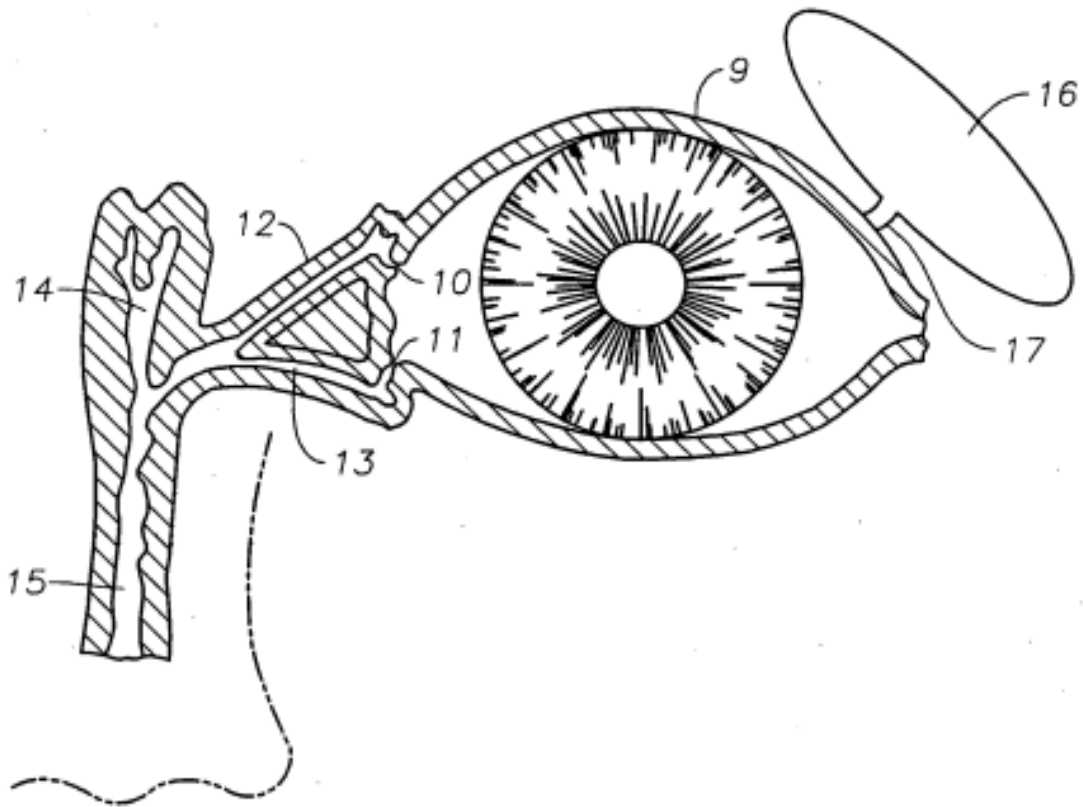
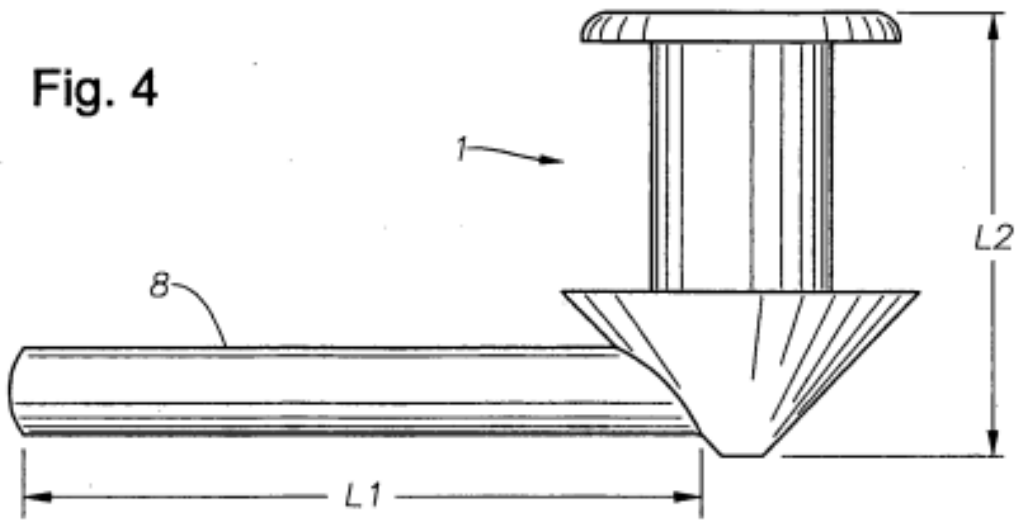


Fig. 5

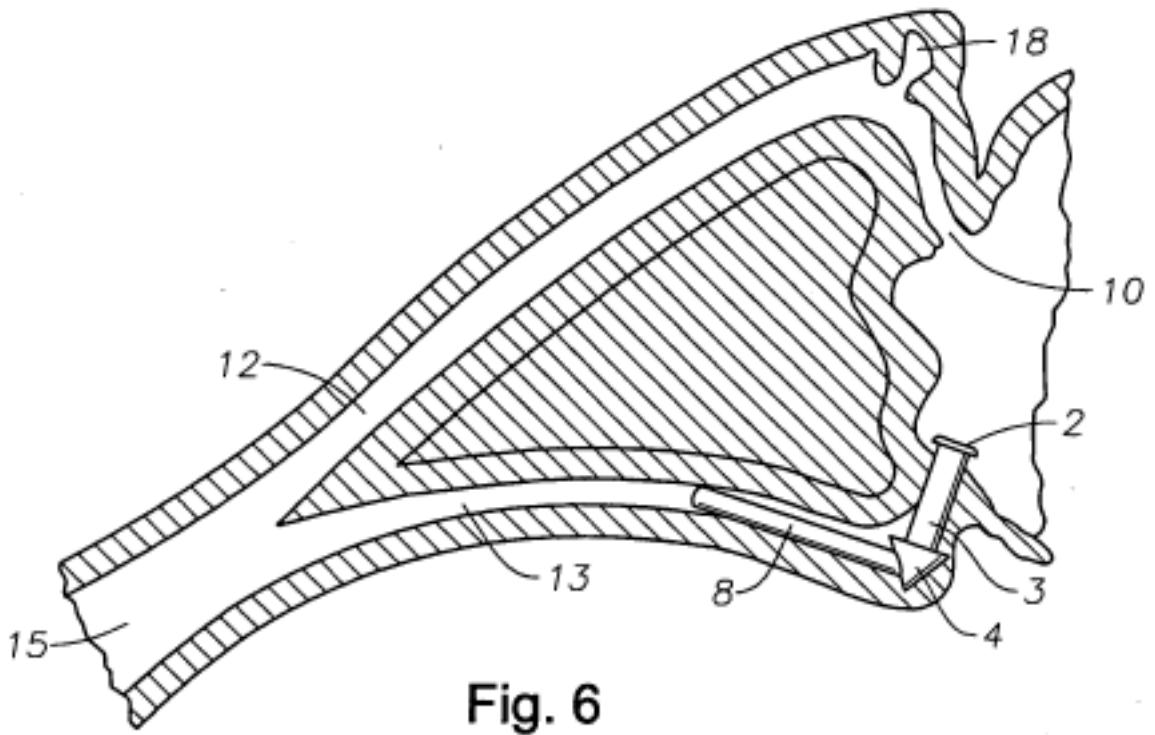
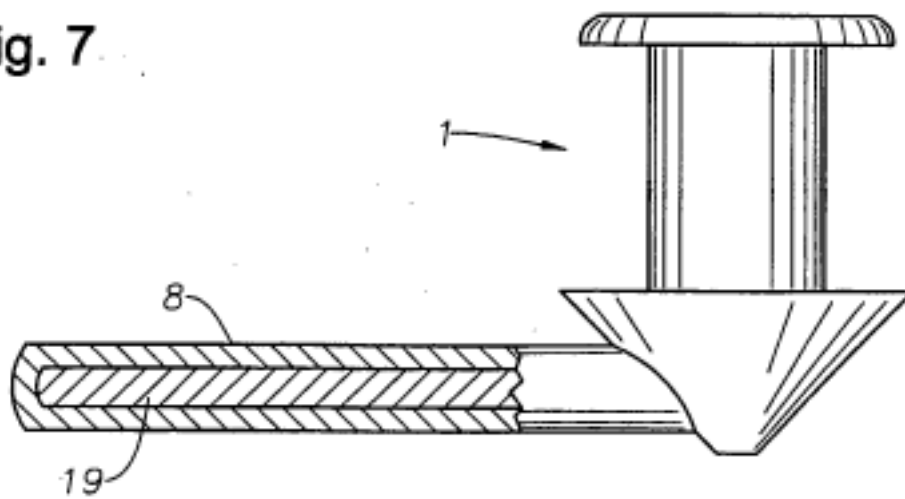
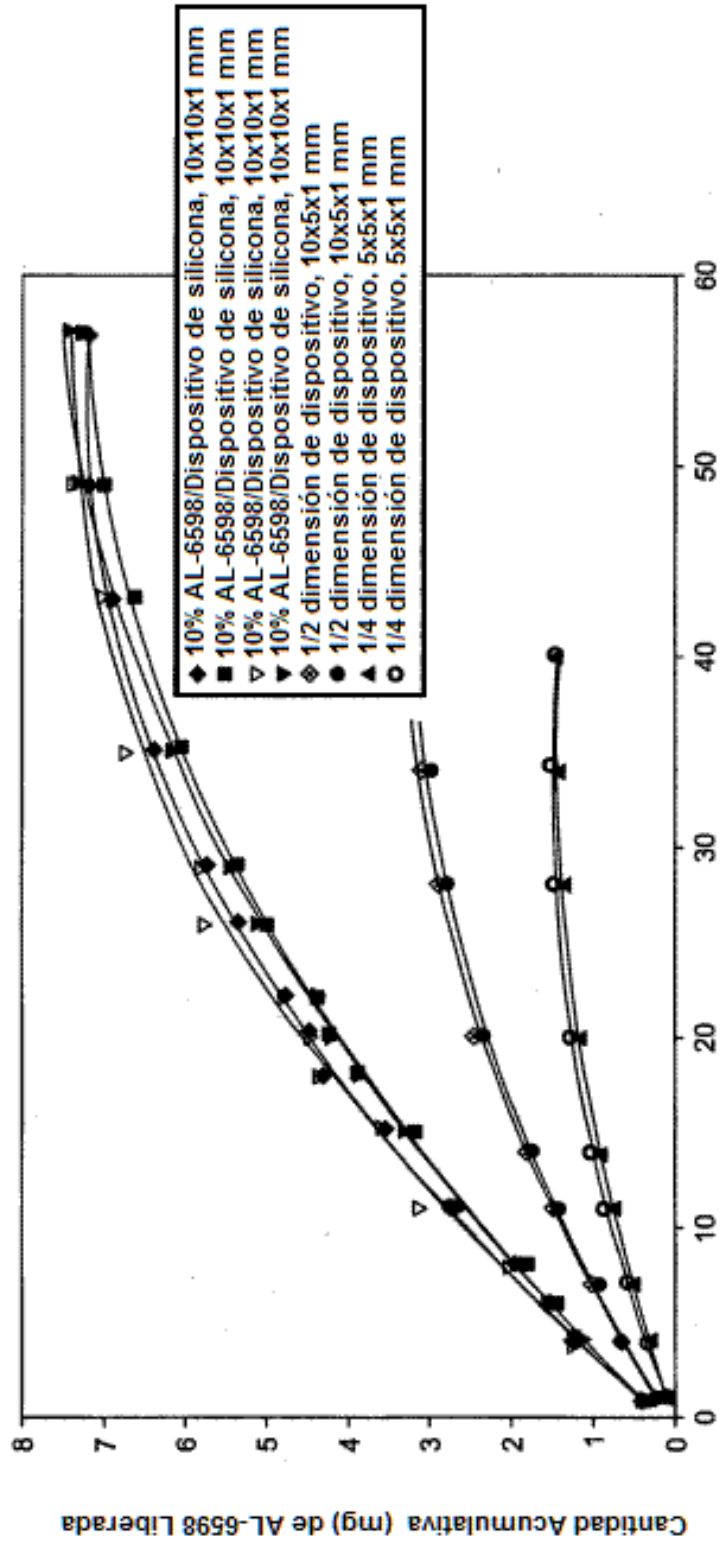


Fig. 7



El efecto de Área de Superficie en la liberación de AL-6598 a partir de Dispositivos de Silicona en PBS a 37°C



Tiempo (días)

Fig. 8