

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 865**

51 Int. Cl.:

A61L 24/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2007 E 07864085 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2086502**

54 Título: **Tapón de punto lagrimal que comprende una matriz polimérica insoluble en agua**

30 Prioridad:

09.11.2006 US 857833 P

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

29.07.2013

73 Titular/es:

**ALCON RESEARCH, LTD. (100.0%)
6201 SOUTH FREEWAY
FORT WORTH, TX 76134-2099, US**

72 Inventor/es:

**ASGHARIAN, BAHRAM y
CHOWHAN, MASOOD A.**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 415 865 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

Tapón de punto lagrimal que comprende una matriz polimérica insoluble en agua.

5 **Antecedentes de la invención****A. Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere de forma general al campo de las composiciones oculares implantables. En particular, se refiere a unas composiciones implantables de pasta que se pueden utilizar para tratar enfermedades o patologías oculares. En unos aspectos preferidos, la enfermedad o patología ocular que se debe tratar es la queratoconjuntivitis seca (es decir, los ojos secos o el síndrome del ojo seco).

B. Antecedentes de la invención

15 La película lagrimal es una estructura compleja que sirve para proteger la superficie del ojo. La película lagrimal incluye tres capas básicas: una capa lipídica externa, una capa mucinosa interna, y una capa acuosa entre las capas lipídica y mucinosa. La capa lipídica evita que las lágrimas se evaporen en la superficie del ojo. La capa acuosa proporciona oxígeno a la córnea y contiene componentes químicos adicionales que son importantes para un ojo sano. La capa mucinosa mantiene la interacción entre la capa lipídica y la capa acuosa y evita que se formen pequeñas gotas en la córnea.

20 En Estados Unidos se dan aproximadamente 7,5 millones de casos de síndrome del ojo seco moderado o agudo cada año. A otro grupo de cinco millones de personas les resulta imposible utilizar lentes de contacto debido a cantidades insuficientes de fluido lagrimal. Un "ojo seco" es aquel que experimenta una lubricación insuficiente de la córnea como resultado de una perturbación en la película lagrimal normal. Este trastorno comprende una gran variedad de signos y síntomas que comprenden desde un escozor y/o picor leve e intermitente con una sensación de cuerpo extraño, hasta una falta severa de secreción de la capa acuosa acompañada por una enfermedad córnea y conjuntiva (queratoconjuntivitis seca (qcs)).

30 El ojo seco puede ser debido a una serie de causas específicas y a factores coadyuvantes, incluyendo los ambientes áridos, ambientes con partículas contaminantes en el aire, algunos medicamentos sistémicos, trastornos autoinmunes, toxicidad a fármacos, déficits o cambios hormonales e incluso al uso de lentes de contacto. Sin embargo, la mayoría de los casos de síndrome del ojo seco están relacionados con dos causas básicas. Primero, el conducto lagrimal de la glándula lagrimal se puede obstruir o puede funcionar mal de forma que una cantidad insuficiente de lágrimas alcanza el ojo. En respuesta a esta causa, se han desarrollado productos de lágrimas artificiales como TEARS NATURALEtm y BIONtm TEARS, comercializados por ALCONtm laboratories, Inc. de Forth Worth, Tex. Segundo, aunque la glándula y el conducto lagrimales suministren una cantidad suficiente de lágrimas al ojo, las lágrimas se pueden drenar del ojo demasiado rápido, creando un trastorno de ojo seco. En respuesta, se han desarrollado distintos procedimientos y aparatos para sellar los puntos lagrimales.

45 Inicialmente, los puntos lagrimales se sellan mediante un cosido o mediante una cauterización eléctrica o por láser. Aunque estos procedimientos pueden proporcionar unos resultados aceptables, no son reversibles sin una cirugía reconstructiva. Ya que a veces es difícil determinar si un ojo seco es debido a una gran pérdida de lágrimas o a una escasa producción de lágrimas, estos procedimientos pueden exponer al paciente a traumatismos innecesarios. Además, estos procedimientos pueden dar como resultado una epifora, un trastorno en el que las lágrimas se forman constantemente en el ojo, se acumulan, y caen por el rostro del paciente.

50 Se han desarrollado tapones de colágeno preformados para su inserción en los puntos lagrimales o en los canaliculos para proporcionar un procedimiento de sellado reversible. Los tapones de colágeno son solubles en agua y, cuando se insertan en los puntos lagrimales, se disuelven normalmente en un periodo de entre siete a catorce días. Por consiguiente, los tapones de colágeno son eficaces como un procedimiento de prueba para determinar si es deseable sellar los puntos lagrimales de forma más permanente.

55 En diferentes patentes de Estados Unidos se describen tapones insolubles en agua preformados para su inserción en los puntos lagrimales o en los canaliculos. Por ejemplo, la patente US nº 3.949.750 de Freeman describe uno de estos tapones que presenta una sección superior que se extiende hacia fuera del punto lagrimal y una sección en forma de lengüeta que se extiende a través del punto lagrimal y/o el canaliculo. Estos tapones se pueden observar en el rabillo del ojo, son a veces incómodos, y se desplazan fácilmente de su localización. Además, estos tapones son un poco difíciles de insertar, y ocasionalmente su tamaño y su forma provocan daños en el tejido durante la inserción. Si estos tapones sobresalen demasiado del punto lagrimal, pueden provocar una irritación de la esclerótica. Es más, el tejido de los puntos lagrimales se puede dañar debido a una dilatación prolongada provocada por estos tapones.

65 La patente US nº 5.283.063 de Freeman describe un tapón similar hecho a partir de un material de hidrogel que presenta un punto hidratante situado en la porción en forma de lengüeta que permite que el fluido canicular entre en

la lengüeta e hidrate el tapón hasta un estado expandido y relativamente flexible. Las patentes US nº 5.723.005 y nº 5.171.270 de Herrick describen unos tapones lagrimales insolubles en agua que presentan unas secciones ensanchadas plegables para mejorar el sellado y el anclaje en los canalículos. Algunos de estos tapones también presentan una porción de retención que se extiende fuera del punto lagrimal para anclar mejor el tapón y evitar la migración a través del canalículo.

La patente US nº 5.469.867 de Schmitt describe un procedimiento para ocluir el canalículo lagrimal y otros canales o conductos en mamíferos mediante la inyección de un polímero o un compuesto polimérico caliente fluido de una composición específica en el canalículo a través del punto lagrimal, respectivamente. El polímero específico y el compuesto polimérico son materiales no inmunogénicos y biocompatibles que están en forma sólida y/o no fluida a temperatura ambiente y fluida cuando se calientan ligeramente por encima de la temperatura corporal. El polímero y el compuesto polimérico son capaces de cambiar rápidamente de un estado fluido a un estado no fluido mediante un cambio de unos pocos grados centígrados de temperatura. Después de la inyección, el polímero o el compuesto polimérico se enfría y se solidifica para formar un tapón que se amolda exactamente a la geometría de los canalículos. Sin embargo, el polímero calentado y el dispositivo de liberación calentado pueden potencialmente ser la causa de quemaduras debidas al calor durante la inserción, que pueden producir daños en las delicadas estructuras tisulares. Otro inconveniente es la temperatura de fusión del polímero. Si la temperatura de fusión es superior a la temperatura corporal del sujeto, existe un riesgo significativo de quemaduras debidas al calor en los tejidos delicados. Además, si la temperatura de fusión es inferior a 45°C, puede tener lugar un ablandamiento no deseado, así como cuando una persona tiene fiebre o se encuentra cerca de una estufa. Esto puede dar como resultado una pérdida de material del sistema lagrimal.

Sumario de la invención

La presente invención supera estas deficiencias en la técnica proporcionando una matriz insoluble en agua y biocompatible que se puede formular en una composición inyectable que se puede utilizar para ocluir un canal de un sujeto.

En especial, la presente invención se refiere de forma general a unas composiciones inyectables de pasta según las reivindicaciones siguientes. Las composiciones ejemplificativas incluyen una matriz polimérica insoluble en agua que incluye un polímero de poliéster o un polímero a base de ácido graso, o una mezcla de ambos polímeros, en la que la matriz polimérica presenta un punto de fusión inferior a 60°C, y en la que la composición es una pasta a temperatura ambiente y se formula para ocluir un canal en el sujeto.

El término "sujeto" se refiere tanto a una persona como a un animal, como primates, mamíferos, y vertebrados. En determinadas formas de realización, el sujeto es un humano.

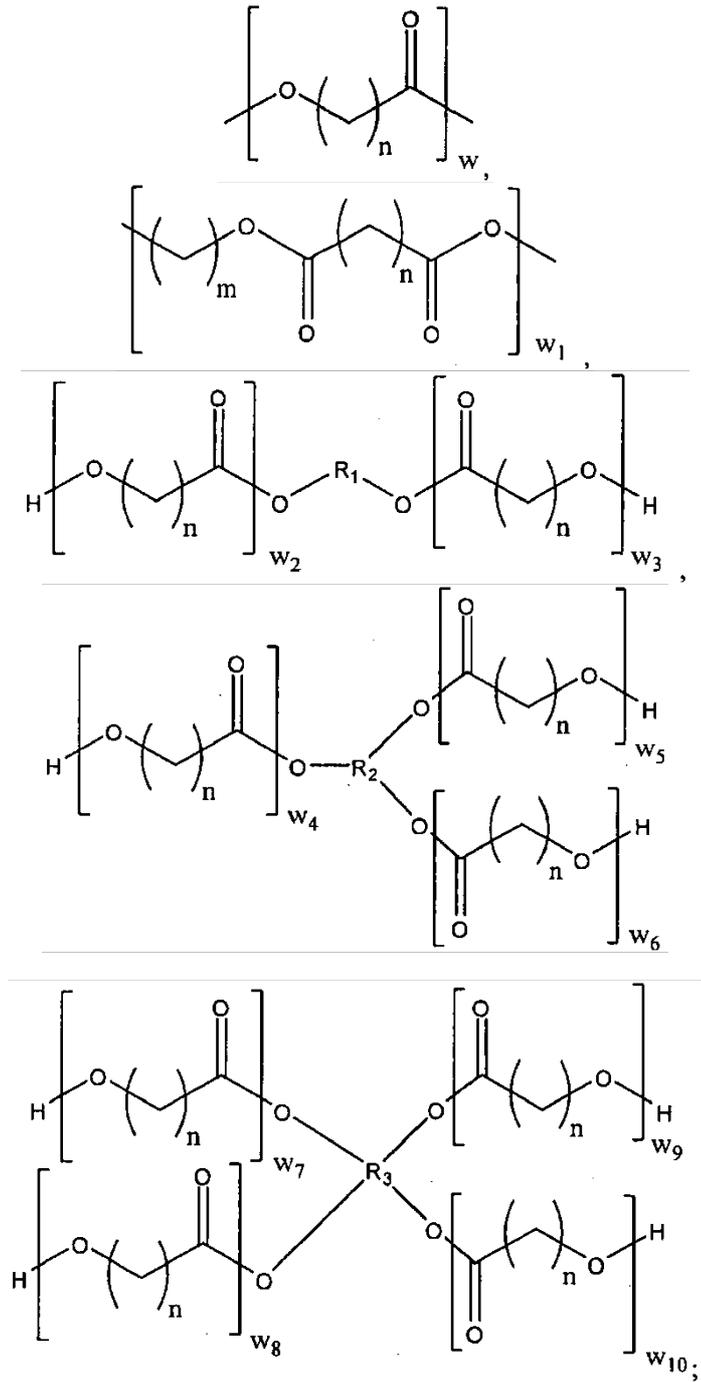
Un "canal" se define en la presente memoria como un paso tubular en un sujeto. En determinadas formas de realización, el canal es un canal en forma de canalículo o un canal lagrimal.

Los términos "ocluir" u "oclusión", tal como se utilizan en el contexto de la presente invención, se refieren a obstruir o bloquear el paso a través del canal en relación al paso en ausencia de la composición de la presente invención. Por consiguiente, "ocluir" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere tanto a una obstrucción total como parcial de un canal.

La duración de la oclusión puede ser permanente o temporal. Puede durar diferentes periodos de tiempo. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, la composición se formula para ocluir el canal durante por lo menos un año. En otras formas de realización, la composición se formula para ocluir el canal durante menos de un año.

La composición puede incluir componentes adicionales que son conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la composición incluye hasta un 20% de un líquido orgánico miscible en agua. El solvente orgánico miscible en agua puede o no puede ser miscible con la matriz polimérica.

El polímero de poliéster es un polímero de poliéster seleccionado de entre el grupo que consiste en: policaprolactona(s); polietilenglicol-adipato(s); polipropilenglicol-adipato(s); polibutilenglicol-adipato(s); polihidroxiutarato(s); polihidroxiadipato(s); y sus mezclas y sus copolímeros tal como se definen en las reivindicaciones. En determinadas formas de realización, la matriz polimérica comprende un polímero de policaprolactona tal como se define en las reivindicaciones. La matriz polimérica puede incluir un polímero de poliéster seleccionado de entre el grupo que consiste en:

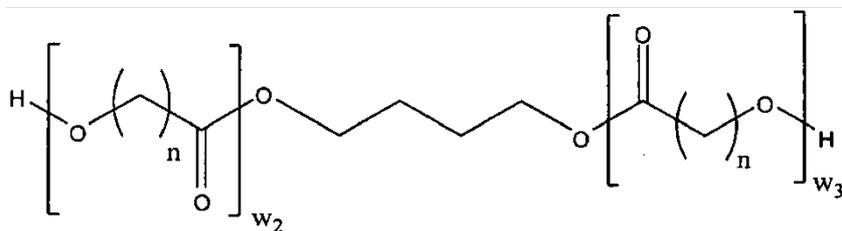


5 y

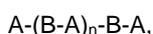
en la que,

- 10 R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo y alcoxilo dioles, trioles y tetraoles de 2 a 8 átomos de carbono;
- w y w_1 son independientemente un número entero entre 4 y 12;
- 15 w_2 y w_3 son independientemente un número entero entre 1 y 12;
- w_4 , w_5 , w_6 , w_7 , w_8 , w_9 y w_{10} son independientemente un número entero entre 0 y 12;
- n es un número entero entre 4 y 9; y
- 20 m es un número entero entre 2 y 8.

Los ejemplos no limitantes de los alquilo y alcoxi dioles, trioles y tetraoles de R_1 , R_2 y R_3 incluyen butanodiol, hexanodiol, neopentilglicol, dietilenglicol, trimetilol propano y pentaretritol. Un ejemplo de un poliol de poliéster en el que R_1 es butanodiol presenta la fórmula siguiente:



El polímero a base de ácido graso de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es un polímero a base de ácido graso que presenta la estructura siguiente:



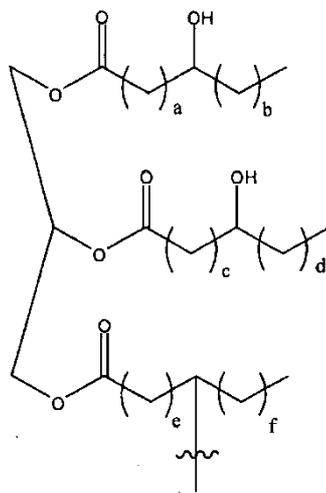
en la que

A es un éster de ácido hidrocarboxílico alifático de entre 6 a 60 átomos de carbono;

B es un dímero diácido de ácidos grasos insaturados de entre 8 a 40 átomos de carbono; y

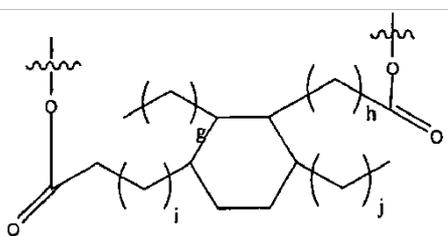
n es un número entero entre 0 y 3.

Un "éster de ácido hidrocarboxílico alifático" se utiliza en la presente memoria para referirse a una cadena de hidrocarburo alifático lineal, ramificada y/o cíclica que comprende uno o más grupos hidroxilo y uno o más grupos éster. Por ejemplo, en algunas formas de realización, A presenta la estructura:



en la que a, b, c, d, e y f son independientemente grupos alquilo de entre 1-15 o más carbonos lineales.

Un "dímero de diácido" se utiliza en la presente memoria para referirse a un dímero que comprende una estructura central de hidrocarburo cíclico, alifático y/o aromático de 5-8 carbonos que comprende por lo menos dos sustituyentes de ácido carboxílico que están unidos de forma covalente a por lo menos dos ésteres de ácidos hidrocarboxílico alifático. La estructura central puede comprender sustituyentes adicionales, como H y/o grupos alquilo de 1-15 carbonos. En algunas formas de realización, B presenta la estructura:



en la que g, h, i y j son independientemente grupos alquilo de entre 1-15 o más carbonos lineales.

5 La matriz polimérica puede contener polímeros de cualquier peso molecular. En algunas formas de realización, la matriz polimérica contiene polímeros que presentan un peso molecular medio de 400 a 8.000. Además, la matriz polimérica puede presentar cualquier viscosidad. En formas de realización determinadas, la viscosidad de la matriz polimérica es de entre 50 a 8000 cps a una temperatura de 55°C.

10 La matriz polimérica puede o no puede ser bioerosionable. En determinadas formas de realización, la matriz polimérica o la composición es bioerosionable.

15 En determinadas formas de realización, uno o más agentes activos se dispersan dentro de la matriz polimérica. Los agentes activos comprenden de manera no limitativa un componente, compuesto o molécula pequeña que se puede utilizar para provocar un efecto deseado. Por ejemplo, un efecto deseado puede incluir el diagnóstico, la curación, el alivio, el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno. En determinadas formas de realización, el agente activo es un fármaco.

20 En algunas formas de realización, la composición se formula para liberar el agente activo de forma controlada durante un periodo de tiempo predeterminado. Las formulaciones para una liberación controlada son conocidos por los expertos en la materia, y se analizan en otro apartado de la presente memoria.

25 El agente activo puede ser un agente activo conocido por los expertos en la materia. Para determinadas formas de realización, el agente activo es un fármaco oftálmico. El agente activo se puede presentar o no en forma de solución o en suspensión.

30 La composición se puede formular según una de las formas conocidas por los expertos en la materia. La composición se formula en la forma de una pasta inyectable.

En algunas formas de realización, la composición se compone de una jeringa u otro dispositivo adecuado para la inyección de la composición en un canal.

35 La presente invención también se refiere de forma general a la utilización de una composición para la oclusión de un canal en un sujeto que implica la administración de una de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención en un canal del sujeto. La composición puede o no puede requerir calentamiento previo a la administración. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica no se calienta previamente a la administración de la composición en el canal. Tal como se ha descrito anteriormente, el canal puede ser un canal. Un ejemplo de canal es un canal de canaliculo lagrimal. Otro ejemplo es una canal de punto lagrimal.

40 El canal se puede formular para ocluir el canal durante un periodo de tiempo determinado. En determinadas formas de realización, el canal se ocluye durante por lo menos un año. En otras formas de realización, el canal se ocluye durante periodos de tiempo más cortos, como una semana, un mes, etc.

45 En la presente invención son considerados todos los procedimientos para la administración de la composición conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la composición farmacéutica se inyecta en el canal con una aguja.

50 La composición farmacéutica puede presentar una viscosidad determinada. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica no es fluida. En otras formas de realización, la composición farmacéutica se adapta a la forma del canal.

55 La presente invención también se refiere de forma general a la composición para la utilización en un procedimiento para el tratamiento del síndrome del ojo seco en un sujeto que implica la administración de una composición farmacéutica de la presente invención en una canal canalicular o lagrimal del sujeto, en la que la composición reduce el drenaje del fluido lagrimal del ojo a través del canal canalicular o lagrimal abierto en el sujeto. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica no se pre-calienta a la administración de la composición en el canal canalicular o lagrimal.

60 La composición farmacéutica que se administra al sujeto puede ser o no fluida. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se adapta a la forma del canal canalicular o lagrimal. La composición farmacéutica se formula en forma de una pasta inyectable.

65 La presente invención describe también los kits que incluyen la composición farmacéutica de la presente invención y un dispositivo para la administración de la composición farmacéutica a un sujeto. Los kits se describen con más detalle en la descripción siguiente. El dispositivo para administrar la composición farmacéutica puede ser un

dispositivo conocido por los expertos en la materia. En la presente invención es una jeringa. También puede incluir una aguja.

5 Se considera que todas las formas de realización discutidas en la presente descripción se pueden implementar en relación a los procedimientos o composiciones de la invención, y *viceversa*. Además, las composiciones de la invención se pueden utilizar para conseguir los procedimientos de la invención.

10 La "temperatura ambiente" incluye la temperatura ambiente de una sala determinada (por ejemplo, un laboratorio, una consulta médica, un lavabo, etc.), y en la mayoría de los casos, esto comprende una temperatura de entre aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C.

15 Las frases "oclusión de un canal" o "bloqueo de un canal" o las variantes de estas frases cuando se utilizan en las reivindicaciones y/o en la descripción se refieren a un procedimiento de llenado parcial y/o completo de por lo menos una porción o sección de un canal, paso, apertura, cavidad o espacio con una sustancia que dificulta y/o evita completamente el transporte o movimiento de otra sustancia a través del canal. Esta "otra sustancia" puede ser de origen biológico como esperma, óvulos, lágrimas o sangre o podría ser un dispositivo protésico como una varilla u horquilla de metal. En unas formas de realización preferidas, el canal se bloquea completamente y se evita que atravesase cualquier flujo.

20 El término "bioerosionable" incluye la degradación, desarticulación o digestión de las composiciones y/o polímeros de la presente invención por la acción de un agente medioambiental biológico (por ejemplo, acidez, temperatura o humedad del sitio diana, la existencia de enzimas, proteínas u otras moléculas en el sitio diana).

25 El término "matriz" pertenece a la estructura física de los polímeros de la presente invención. En algunas formas de realización, se puede incorporar un agente activo en la matriz polimérica.

El término "sujeto" se refiere tanto a una persona como a un animal, como primates, mamíferos, y vertebrados. En determinadas formas de realización, el sujeto es un humano.

30 Los términos "aproximadamente" o "cerca de" se definen como próximos tal como lo apreciará un experto en la materia, y en una forma de realización no limitativa los términos se definen estando dentro de un 10%, preferentemente dentro de un 5%, más preferentemente dentro de un 1%, y todavía más preferentemente dentro de un 0,5%.

35 Los términos "que inhibe", "que reduce" o "que evita", o una variante de estos términos, cuando se utilizan en las reivindicaciones y/o la descripción incluye una disminución medible o una inhibición completa para conseguir un resultado deseado.

40 El término "eficaz", de la forma en que este término se utiliza en la descripción y/o las reivindicaciones, significa adecuado para conseguir un resultado deseado, esperado o previsto.

45 La utilización de la palabra "un(a)" cuando se utiliza conjuntamente con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o la descripción puede significar "uno(a)", pero también concuerda con el significado "uno(a) o más", "por lo menos uno(a)", y "uno(a) o más de uno(a)".

La utilización del término "o" en las reivindicaciones se utiliza como "y/o" a excepción que se indique explícitamente que se refiere solamente a alternativas o a que las alternativas son mutuamente excluyentes, aunque la descripción acepta una definición que se refiere a sólo alternativas y "y/o".

50 Tal como se utiliza en la presente descripción y en las reivindicaciones, las palabras "que comprende" (y todas las formas de comprende, como "comprendido" y "comprende"), "que presenta" (y todas las formas de presenta, como "presenta"), "que incluye" (y todas las formas de incluye, como "incluye") o "que contiene" (y todas las formas de contiene, como "contiene") son inclusivas y abiertas y no excluyen elementos o etapas del procedimiento adicionales y no declaradas.

55 Otros objetivos, características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada siguiente. Sin embargo, debería apreciarse que la descripción detallada y los ejemplos, aunque indican unas formas de realización específicas de la invención, se proporcionan solamente de manera ilustrativa.

60 **Breve descripción de las figuras**

Las figuras siguientes forman parte de esta descripción y se incluyen para demostrar con mayor precisión algunos aspectos no limitativos de la presente invención. La invención se pondrá más claramente de manifiesto haciendo referencia a una o más de estas figuras a partir de la descripción detallada de las formas de realización específicas presentadas en la presente memoria.

La figura 1 es una visión esquemática de una sección transversal que muestra el sistema del conducto lagrimal de un ojo de un mamífero;

5 La figura 2 es una visión esquemática de una sección transversal de los canales canaliculares bloqueados con la composición de la presente invención.

Descripción de las formas de realización ilustrativas

10 A excepción de que se indique lo contrario, todas las cantidades de ingrediente presentados en porcentajes son en términos de porcentaje peso/peso (pt%).

15 Tal como se ha indicado anteriormente, en Estados Unidos se dan aproximadamente 7,5 millones de casos de síndrome del ojo seco moderado o grave cada año. Este trastorno comprende una gran variedad de signos y síntomas que van de un escozor y/o picor leve e intermitente con una sensación de cuerpo extraño, a una falta severa de secreción de la capa acuosa acompañada por una enfermedad córnea y conjuntiva (queratoconjuntivitis seca (qcs)). Las opciones actuales de tratamiento son a menudo ineficaces y pueden resultar molestas. Por ejemplo, los tapones preformados insolubles en agua para insertar en el lagrimal o el canaliculo son a menudo incómodos, y se desenganchan fácilmente. Además, las composiciones inyectables que requieren un calentamiento previo pueden resultar molestas y pueden necesitar un equipamiento especializado.

20 La presente invención resuelve estas deficiencias en la técnica proporcionando una matriz biocompatible insoluble en agua que se puede formular en una pasta inyectable que se puede utilizar para ocluir un canal en un sujeto. La matriz insoluble en agua puede incluir un polímero de poliéster bioerosionable o un polímero de poliéster a base de ácidos grasos no bioerosionable, o e sus mezclas. En determinados aspectos, la composición se puede utilizar para tratar el síndrome del ojo seco administrando la composición en los canales canaliculares o lagrimales del ojo de un mamífero.

Estos y otros aspectos no limitativos de la invención se describen con mayor detalle en las secciones siguientes.

30 **A. Aplicaciones para tratamiento**

En general, las composiciones de la presente invención se pueden utilizar para bloquear un tipo de canal (por ejemplo, bloquear canales en seres vivos y no vivos de un tipo y bloquear todos los tipos de canal y dispositivos tubulares incluso fuera de sistemas biológicos). El bloqueo de los canales puede evitar o reducir el movimiento de una sustancia al interior o al exterior de un canal en el huésped que utiliza las composiciones de la presente invención.

40 Generalmente, las composiciones de la presente invención se pueden insertar en los canales utilizando un dispositivo de inyección (por ejemplo, un dispositivo capaz de sostener o contener la composición de la presente invención en su cámara y de inyectar o extrudir la composición desde este recipiente hacia el conducto o el canal que se debe bloquear). Los ejemplos no limitativos de dispositivos de inyección que se pueden utilizar incluyen unos aplicadores de plástico puntiagudos, catéteres, depósitos, tapones, sistemas de liberación, tubos de plástico, cánulas delgadas, cánulas estrechas y diferentes tipos de jeringas y agujas hipodérmicas que son los habitualmente conocidos y están disponibles en el ámbito de la profesión médica. La cantidad de material polimérico proporcionado en el dispositivo de inyección puede variar en función del canal en particular que se va a bloquear y de la cantidad y el tipo de bloqueo deseado. Se considera que los expertos en la materia entenderán que la cantidad de composición que se incluye en el dispositivo de inyección puede depender del tamaño del canal que se va a bloquear. Además, el tamaño de la punta o boquilla del dispositivo de inyección puede estar relacionado con el diámetro interno del canal en el que se coloca. Por ejemplo, una aguja de calibre 24 encaja fácilmente en la apertura del lagrimal que conduce al canaliculo.

1. Síndrome del ojo seco

55 En algunas formas de realización, las composiciones de la presente invención se pueden utilizar para tratar el síndrome del ojo seco. La figura 1 proporciona una ilustración del sistema del conducto lagrimal de un ojo de un mamífero 10. El sistema incluye un punto lagrimal inferior 12 conectado a un canaliculo lagrimal inferior 14, y un punto lagrimal superior 16 conectado a un canaliculo lagrimal superior 18. Los canaliculos 14 y 18 están conectados a la bolsa lagrimal 20 y a un conducto nasolagrimal 22. Una glándula lagrimal 24 está conectada al ojo 10 a través del conducto lagrimal 26, y las lágrimas drenan del ojo 10 a través del punto lagrimal 12 y del canaliculo 14, punto lagrimal 16 y canaliculo 18, y conducto nasolagrimal 22.

65 Tal como se ha expuesto anteriormente, los efectos del síndrome del ojo seco se pueden tratar ocluyendo los canales canaliculares 14, 18 o lagrimales 12, 16 del ojo de un mamífero 10 lo cual puede reducir o evitar el drenaje de fluido lagrimal del ojo a través de los canales canalicular y lagrimal. Por ejemplo, la boquilla del dispositivo de inyección se puede insertar en el interior a través de las aperturas inferiores o superiores y dentro de los canales lagrimales 12, 16 y/o canaliculares 14, 18. La composición se puede inyectar a través de la boquilla al interior de los

canales. La inyección se continúa hasta que se haya obtenido la cantidad de bloqueo deseada. En algunos casos, puede ser deseable bloquear sólo parte del canal (es decir, permitir un flujo parcial) o el canal completo. En algunos aspectos, la composición se puede inyectar en el canal para llenar el canal y permitir que el material polimérico se adapte a la superficie de las paredes internas del canal que se está bloqueando. Después, se retira la boquilla del dispositivo de inyección.

La figura 2 ilustra los canalículos lagrimales 14 y 18 bloqueados u ocluidos por la composición de la presente invención 30 y 32, respectivamente. Aunque la composición 30 y 32 tal como se muestra en la figura 2 bloquea completamente los canalículos 14 y 18, si se desea, la composición se puede formular y/o insertar de forma que sólo bloquee parcialmente los canalículos 14 y 18. Además si se desea, la composición 30 y 32 también se puede formar para extenderse hasta las ampollas del conducto lagrimal 19 y 21, o a otra parte de los canales que se muestran en las figuras 1 y 2.

B. Matriz polimérica insoluble en agua

Las matrices poliméricas insolubles en agua de la presente invención se pueden formular en una pasta inyectable que se puede utilizar para ocluir un canal en un sujeto. En algunos aspectos, las matrices poliméricas presentan un punto de fusión inferior a 60°C. Las matrices preferentemente comprenden unos polímeros que presentan un peso molecular medio de 400 a 8000 y/o una viscosidad de 50 a 8000 cps a una temperatura de 55°C.

1. Polímeros de poliéster bioerosionables

Las matrices de la presente invención pueden incluir polímeros de poliéster. Los ejemplos no limitativos de polímeros de poliéster bioerosionables que se pueden utilizar incluyen policaprolactona(s); polietilenglicol-adipato(s); polipropilenglicol-adipato(s); polibutilenglicol-adipato(s); polihidroxibutarato(s); polihidroxicvalerato(s); y sus mezclas y sus copolímeros. Los polímeros de policaprolactona(s) son los polímeros de poliéster preferidos y están comercializados por Dow Chemical Company (ubicada en Midland, Michigan) y Solvay Chemicals, Inc. (ubicada en Houston, Texas) bajo los nombres comerciales de TONE™ Polyol y CAPA™ Polyol, respectivamente.

La Tabla 1 siguiente incluye unos ejemplos no limitativos de matrices poliméricas de poliéster insolubles en agua que se pueden utilizar en el contexto de la presente invención. Estos polímeros están basados en policaprolactona. Las propiedades físicas de estos polímeros y su disponibilidad comercial se detallan en la Tabla 1:

Tabla 1

	PCL-900	Tone 310		CAPA 2101A	Tone 2221	CAPA PL-1000	Tone 1231
Proveedor	Sigma	Dow		Solvay	Dow	Solvay	Dow
Poliol	TMP	TMP		2-NPG	2-NPG	Ninguno	BDO
Peso molecular	900	900		1000	1000	1000	1250
Pf/°C	Punto de ablandamiento 30°C	27-32		30-40	15-40	10-20	20-45
Forma física a TA	Pasta	Pasta		Pasta	Pasta	Pasta	Cera
Viscosidad/eps	272 @ 55 C	270 @ 55 C		150 @ 60 C	180 @ 55 C	150 @ 60 C	200 @ 55 C

PCL-900 = Tone 310 = policaprolactona triol con TMP como triol
 CAPA 2101A = Tone 2221 = policaprolactona diol con NPG como diol
 CAPA PL-1000 = policaprolactona con pm de 1000 sin polioles
 Tone 1232 = policaprolactona diol con butanodiol (BDO) como diol
 TMP = propano trimetilol
 NPG = neopantlglicol
 BDO = butanodiol
 PENTA = pentaeritritol

Las tasas de erosión de los polímeros en la Tabla 1 se determinaron monitorizando la pérdida de peso después de almacenarlos en tampón fosfato salino (PBS) con un pH de 7,4. La pérdida de peso se determinó después de exponer el polímero a PBS salina a una temperatura de 37 °C. La solución salina se extrajo y se secó el vial y se determinó la pérdida de peso. La tasa de erosión después de 2 semanas y de 4 semanas se muestran en la Tabla 2 siguiente. También se indica a continuación del pH de la solución salina (originalmente a un pH de 7,4).

Tabla 2

	PCL-900		Tone 310		CAPA 2101A		Tone 2221		CAPA PL-1000		Tone 1231	
Proveedor	Sigma		Dow		Solvay		Dow		Solvay		Dow	
Políol	TMP		TMP		2-NPG		2-NPG		Ninguno			
Peso molecular	900		900		1000		1000		1000		1250	
Pf/°C	Punto de ablandamiento 30°C		27-32		30-40		15-40		10-20		20-45	
Forma física a temperatura ambiente	Pasta		Pasta		Pasta		Pasta		Pasta		Cera	
Viscosidad/cps	272 @ 55 C		270 @ 55 C		150 @ 60 C		180 @ 55 C		150 @ 60 C		200 @ 55 C	
Impurezas volátiles % (5 horas/80°C)	3,9		2,8		2,0		1,1		3,5		3,4	
Erosión	% de pérdida de peso	pH salino	%** de pérdida de peso	pH salino	%*** de pérdida de peso	pH salino	%** de pérdida de peso	pH salino	%** de pérdida de peso	pH salino	%** de pérdida de peso	pH salina
@ 2 semana	5	NT	9,8	7,01	4,3	7,23	6,6	7,20	8,7	7,21	2,9	7,10
@ 4 semana	4,5	6,87	8,9	6,87	4,0	7,23	3,0	7,20	3,8	7,21	3,5	7,10

* 1 g de polímero en 10 ml de PBS a un pH de 7,4 @ 37°C

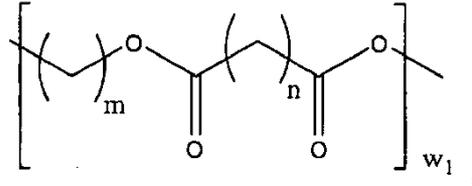
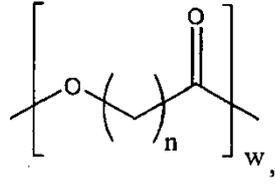
** 1 g de polímero en 20 ml de PBS a un pH de 7,4 @ 37°C

*** 0,5 g de polímero en 10 ml de PBS a un pH de 7,4 @ 37°C

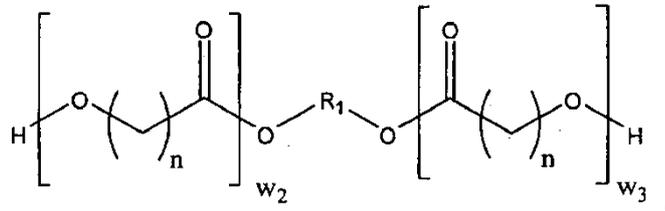
NT = no sometido a prueba

En otros aspectos no limitativos, los polímeros de poliéster de la presente invención se pueden seleccionar de entre el grupo que consiste en:

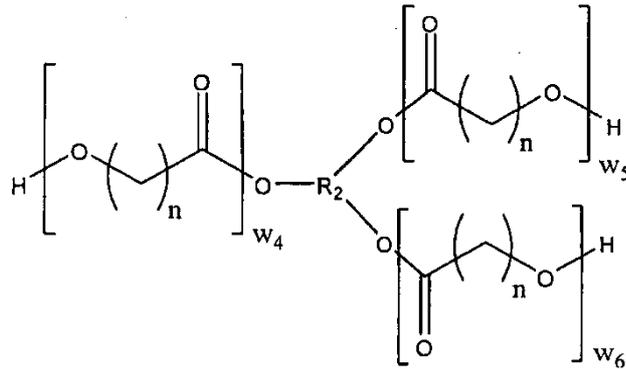
5



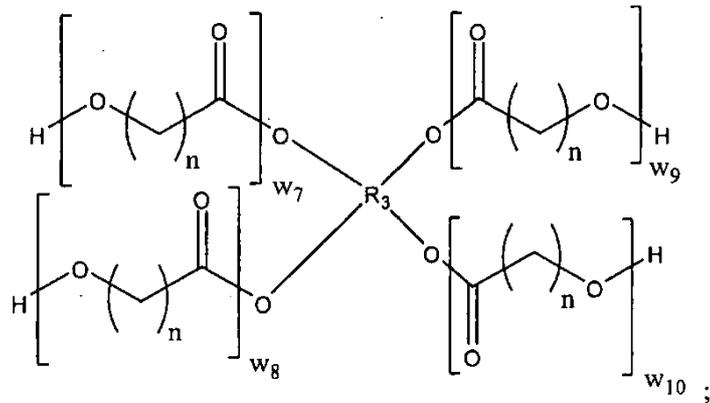
10



y



15



en las que

20 R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo y alcoxilo dioles, trioles y tetraoles de 2 a 8 átomos de carbono;

w , w_1 son independientemente un número entero entre 4 y 12;

w_2 , w_3 son independientemente un número entero entre 1 y 12;

w_4 , w_5 , w_6 , w_7 , w_8 , w_9 y w_{10} son independientemente un número entero entre 0 y 12;

5

n es un número entero entre 4 y 9; y

m es un número entero entre 2 y 8.

10

Los ejemplos no limitantes de los alquilo y alcoilo dioles, trioles y tetraoles de R_1 , R_2 y R_3 incluyen butanodiol, hexanodiol, neopentilglicol, dietilenglicol, trimetilol propano y pentaretritol.

15

Las matrices poliméricas de poliéster de la presente invención se pueden preparar mediante diferentes procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, las matrices poliméricas de poliéster se pueden preparar mediante calentamiento para reducir la viscosidad y filtrado estéril utilizando un filtro de membrana de 0,22 μm . Además, las matrices poliméricas se pueden esterilizar mediante varios procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, las matrices poliméricas se pueden esterilizar mediante calor seco, radiación gama y otros procedimientos habituales de esterilización.

20

Las matrices poliméricas de poliéster de la presente invención comprenden generalmente un polímero de poliéster en una cantidad de por lo menos 50%, preferentemente 70%, y más preferentemente por lo menos 80%. En algunas formas de realización, las composiciones comprenden un polímero de poliéster en una cantidad de por lo menos un 85%. En otras formas de realización, las composiciones de la presente invención comprenden un polímero de poliéster en una cantidad de por lo menos 95%. Y en otras formas de realización, las composiciones comprenden un polímero de poliéster en una cantidad de por lo menos 99%.

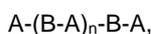
25

2. Polímeros de poliéster a base de ácidos grasos

30

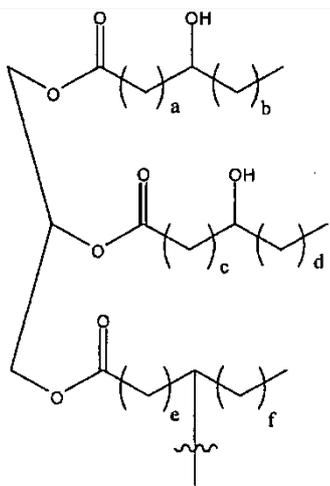
Las matrices de la presente invención pueden incluir un polímero a base de ácidos grasos. Los poliésteres a base de ácidos grasos se utilizan actualmente en una gran variedad de productos, como en recubrimientos, adhesivos, sellantes, elastómeros y espumas, y también resultan útiles en cosméticos y productos de higiene personal. Algunos polímeros a base de ácidos grasos son dímeros, y los ejemplos no limitativos de estos dímeros incluyen estructuras del tipo:

35



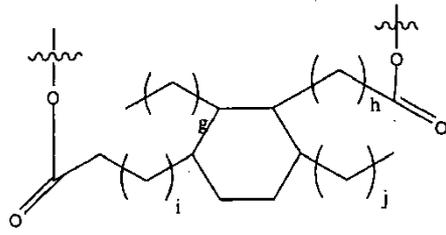
en la que A es un éster de ácido hidrocarboxílico alifático de entre 6 a 60 átomos de carbono; B es un dímero de diácido de ácidos grasos insaturados de entre 8 a 40 átomos de carbono; y n es un número entero entre 0 y 3. En algunas formas de realización, el éster de ácido hidrocarboxílico alifático de A presenta la estructura:

40



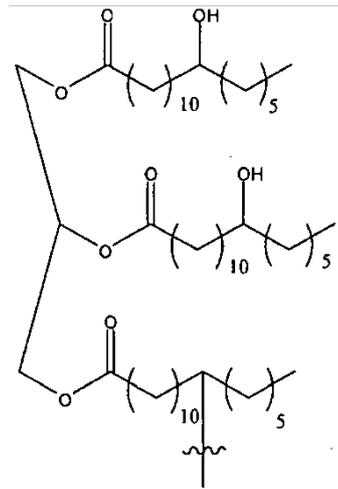
en la que a , b , c , d , e y f son independientemente grupos alquilo de entre 1-15 o más carbonos lineales. En algunas formas de realización, el dímero diácido de ácidos grasos insaturados de B presenta la estructura:

45

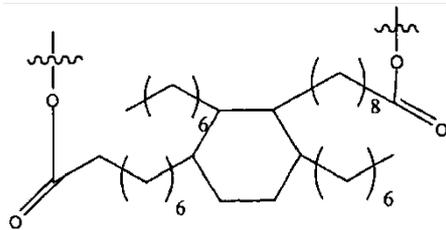


en la que g, h, i y j son independientemente grupos alquilo de entre 1-15 o más carbonos lineales. En algunas formas de realización, A es

5

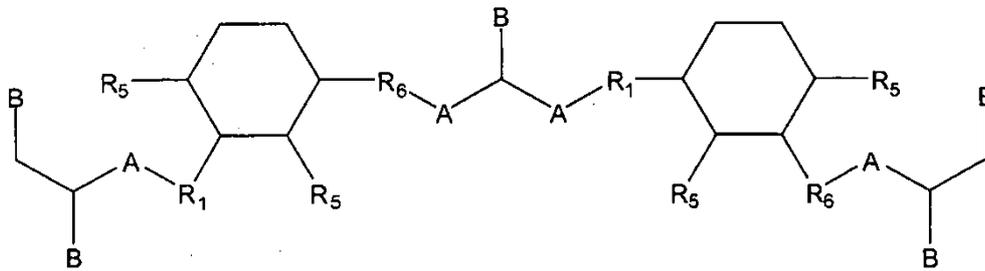


En algunas formas de realización específicas, B es:



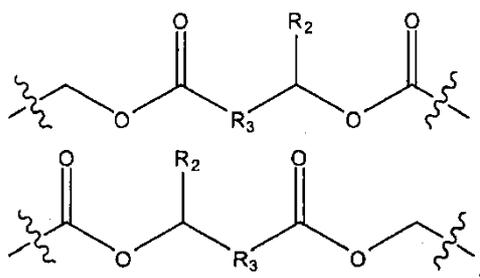
10

Los polímeros a base de ácidos grasos de la presente invención también se pueden representar mediante la estructura siguiente:



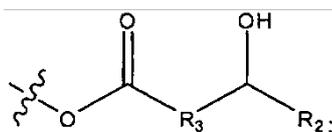
15

en la que A es



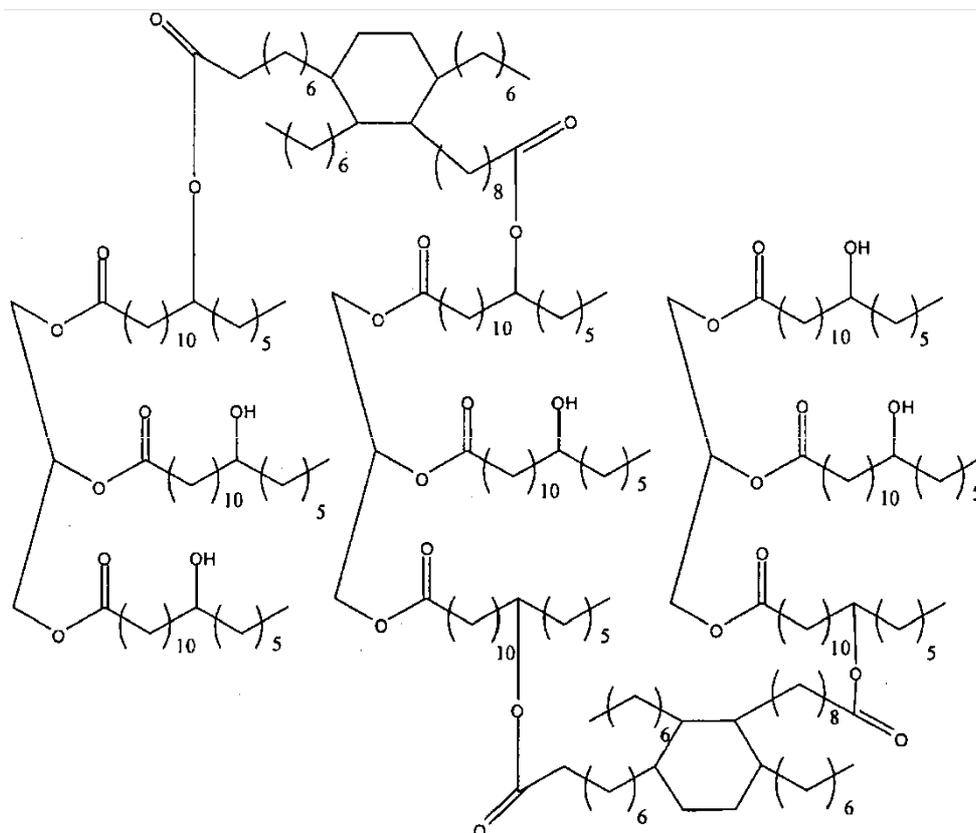
6

5 B es



y R₁, R₂, R₃, R₅ y R₆ son cada uno independientemente grupos alquilo de entre 1-30 carbonos lineales o superior.

- 10 Estos poliésteres a base ácidos grasos se preparan mediante una reacción de esterificación de los dioles o polioles como los ácidos hidrocarboxílicos alifáticos con un dímero de ácido graso. Un ejemplo de un dímero a base de dímero de ácido graso dilinoleato de aceite de ricino hidrogenado, que está comercializado por Kokyu Alcohol Kogyo CO., Ltd., (ubicada en Tokio, Japón) (por ejemplo, RISCOCAST, 3900 y 6800 g/mol peso molecular):



15

- 20 Los polímeros a base de ácidos grasos como los dímeros descritos anteriormente presentan muchas ventajas en comparación con otros polímeros, como los poliéteres y los poliuretanos. Por ejemplo, los polímeros a base de ácidos grasos sólo sufren una biodegradación lenta y son relativamente estables al calor, la oxidación y la luz ultravioleta (UV). Además, el entorno hidrófobo alrededor de las relativamente escasas uniones éster ofrecen tanto compatibilidad con compuestos orgánicos como estabilidad hidrolítica relativamente elevada si lo comparamos con los otros polioles de poliéster. La estabilidad hidrolítica de estos ésteres ofrece también resistencia a los ácidos, álcalis y alcoholes.

Otras características de los polímeros a base de ácidos grasos incluyen una buena retención de la resistencia a la tensión y la elongación en comparación con otros polioles y poliéteres (por ejemplo, 1,4-butanodiol-adipato (BDO-adipato), polipropilenglicol (PPG) y polibutadienodiol (PB-diol), la flexibilidad con una buena fuerza de impacto y adhesión a superficies con poca energía. Por ejemplo, los dímeros de polioli de poliéster a base de ácidos grasos comercializados por Uniqema (ubicada en Gouda, Países Bajos) bajo la marca comercial PRIPLAST (1300-3200 g/molar de intervalo de peso molecular) presenta estas características. Los polímeros PRIPLAST también se pueden convertir fácilmente en poliuretanos que presentan unas características igual de buenas en elongación, resistencia a la tensión y una dureza Shore A. Cuando se utiliza en el contexto de la presente invención, los polímeros a base de ácidos grasos como PRIPLAST y/o RISCOLAST pueden impartir las propiedades favorables como las descritas anteriormente.

C. Agentes activos

En algunos aspectos no limitativos, las matrices poliméricas insolubles en agua de la presente invención pueden incluir un agente activo. Los agentes activos comprenden de manera no limitativa, un componente, compuesto, o molécula pequeña que se pueda utilizar para provocar el efecto deseado. Los ejemplos no limitativos de efectos deseados de la presente invención incluyen efectos terapéuticos. Por ejemplo, un efecto deseado puede incluir el diagnóstico, la curación, el alivio, el tratamiento o la prevención de una enfermedad o patología. Un agente activo puede afectar también la estructura o la función de una parte del cuerpo o un órgano en un sujeto.

En algunas formas de realización, el agente activo es un fármaco hidrófobo. Un agente activo hidrófobo incluye un agente que es moderadamente soluble en un medio acuoso (por ejemplo, no se disuelve completamente en el medio a la concentración a la que se administra en una composición acuosa). Por consiguiente, dependiendo del uso y de la concentración, un agente activo se puede considerar insoluble en agua en un caso y no insoluble en agua en otros casos. Sin embargo, un experto en la materia apreciará que el agente activo no debe ser necesariamente un fármaco hidrófobo en el contexto de la presente invención.

Una clase preferida de agentes activos incluye los fármacos oftálmicos. Los ejemplos no limitativos incluyen: agentes antiglaucoma; agentes antiangiogénicos; agentes antiinfecciosos; agentes antiinflamatorios, factores de crecimiento; agentes inmunosupresores; y agentes antialérgicos. Los agentes antiglaucoma incluyen beta bloqueantes, como timolol, betaxolol, levobetaxolol y carteolol; mióticos, como pilocarpina; inhibidores de la anhidrasa carbónica, como brinzolamida y dorzolamida; prostaglandinas, como travoprost, bimatoprost y latanoprost; serotonérgicos; muscarínicos; agonistas dopaminérgicos; y agonistas adrenérgicos, como apraclonidina y brimonidina. Los agentes antiangiogénicos incluyen acetato de anecortave (RETAANE™, Alcon™ Laboratories, Inc., de Fort Worth, Texas) e inhibidores del receptor de la tirosina cinasa. Los agentes antiinfecciosos incluyen quinolonas, como ciproflaxina, moxifloxacin y gatifloxacin; y aminoglicósidos, como trobamicina y gentamicina. Los agentes antiinflamatorios incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos, como suprofen, diclofenaco, quetorolaco, nepafenaco, rimexolona y tetrahidrocortisol. Los factores de crecimiento incluyen EGF. Los agentes antialérgicos incluyen olopatadina y epinastina. El fármaco oftálmico puede estar presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, como maleato de timolol, tartrato de brimonidina o diclofenaco sódico.

En una forma de realización, el fármaco oftálmico se selecciona de entre el grupo que consiste en las clases conocidas de fármacos oculares hipotensores, como inhibidores de la anhidrasa carbónica, beta bloqueantes, prostaglandinas, agonistas de la bradiquinina, inhibidores de la rho-cinasa, agonistas del receptor CNP y activadores de guanilato ciclasa.

Aunque los fármacos oftálmicos son el agente activo preferido en la presente invención, en el contexto de la presente invención se considera que se pueden utilizar otros agentes activos. Los siguientes incluyen ejemplos no limitativos de estos otros agentes activos, y se debería aceptar que algunos de estos agentes activos pueden ser genéricos o idénticos a los fármacos oftálmicos descritos anteriormente. Una razón para esto es que algunos fármacos oftálmicos se pueden utilizar para tratar o evitar otras enfermedades o patologías. Además, también es posible que algunos de los agentes activos siguientes que no se han descrito en la sección anterior se pueden utilizar para tratar enfermedades o patologías oftálmicas. Los agentes activos como ácidos nucleicos, proteínas y péptidos, hormonas y esteroides, quimioterápicos, AINE, componentes de vacunas, analgésicos, antibióticos, antidepresivos, etc., se consideran útiles en el contexto de la presente invención.

D. Composiciones farmacéuticas

En algunos aspectos, un agente activo se dispersa a través de la matriz. Las frases "farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" pueden comprender de manera no limitativa entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica o no deseada cuando se administra a un sujeto, como, por ejemplo, una persona. La preparación de una composición farmacéutica es conocida habitualmente por los expertos en la materia. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990. Además, para la administración en animales (por ejemplo, humanos), se prefiere que las preparaciones cumplan con los estándares de esterilidad, pirogenicidad, de seguridad general y de pureza recomendados por la FDA Office of Biological

Standars.

Las "cantidades terapéuticamente eficaces" son cantidades eficaces para producir unos resultados beneficiosos en el receptor. Estas cantidades se pueden determinar inicialmente revisando la bibliografía publicada, realizando ensayos *in vitro* o realizando estudios metabólicos en animales experimentales sanos. Antes de utilizarse en un ámbito clínico, sería beneficioso realizar estudios confirmatorios en un modelo animal, preferentemente un modelo animal ampliamente aceptado para la enfermedad en particular que se debe tratar. Los modelos de animales preferidos para su utilización en algunas formas de realización son modelos de roedores, que son los preferidos ya que son económicos y, especialmente, los resultados que se obtienen están ampliamente aceptados como predictivos de valor clínico.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye una de entre los solventes, medio de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos) agentes isotónicos, agentes que retrasan la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, geles, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, tintes, estos materiales similares y sus combinaciones, como resulta evidente para un experto en la materia (Remington's, 1990).

La dosis real de una composición de la presente invención administrada a un sujeto se puede determinar por factores físicos y fisiológicos como el peso corporal, intensidad de la patología, el tipo de enfermedad que se va a tratar, intervenciones terapéuticas previas o concomitantes, idiopatía del paciente y la vía de administración. En todo caso, el profesional responsable de la administración determinará la concentración del/los ingrediente(s) activo(s) en una composición y la(s) dosis apropiada(s) para el sujeto individual.

Las composiciones que contienen una matriz polimérica bioerosionable puede contener adicionalmente hasta un 20% de líquidos orgánicos miscibles en agua que son miscibles en los polímeros de poliéster anteriores. En algunas formas de realización, la cantidad de líquido orgánico miscible en agua es de un 10% o inferior. Los ejemplos de líquidos orgánicos miscibles en agua son propilenglicol y los polietilenglicoles. Estos líquidos también son solubles en agua y, por consiguiente, modificarán el perfil de liberación del fármaco y la tasa de erosión de la matriz polimérica de poliéster *in vivo*. Adicionalmente, estos líquidos orgánicos reducen la viscosidad de la matriz cargada del fármaco.

La composición debería ser estable bajo las condiciones de manufacturación y almacenamiento, y estar protegida contra la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos. Sería aconsejable que la contaminación por exotoxina se mantuviera mínimamente a un nivel seguro, por ejemplo, inferior a 0,5 ng/mg de proteína.

Un experto en la materia sabrá identificar que las composiciones de la presente invención pueden incluir muchas combinaciones de ingredientes (por ejemplo, agente activo, polímeros, excipientes, etc.). También se considera que las concentraciones de estos ingredientes pueden variar. En algunas formas de realización no limitativas, las composiciones farmacéuticas pueden comprender, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 0,001% en peso, de un principio activo. En otras formas de realización, el principio activo puede comprender entre aproximadamente 0,002% hasta aproximadamente 50% en peso de las composiciones, y uno de los márgenes que se pueda derivar de ellos. En otras formas de realización, el principio activo puede comprender entre aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 5% de las composiciones. En otras formas de realización, la concentración del principio activo es de aproximadamente 5% hasta aproximadamente 30%. En otras formas de realización, la concentración del principio activo en el dispositivo es de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 20% en peso. Un experto en la materia apreciará que las concentraciones pueden variar en función de la adición, sustitución y/o sustracción de los ingredientes de una composición determinada.

E. Fuente de los ingredientes

Los ingredientes y componentes de las composiciones de la presente invención que se describen en las reivindicaciones y en la descripción se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la materia. En una forma de realización no limitativa, por ejemplo, estos ingredientes se pueden aislar obteniendo la fuente de estos componentes, agentes y principios activos. En muchos casos, los ingredientes están disponibles comercialmente.

H. Kits

En otras formas de realización de la invención, se proporciona un kit. El kit puede incluir, en aspectos no limitativos, las composiciones farmacéuticas de la presente invención y otros ingredientes descritos en las reivindicaciones y en la descripción. Los recipientes de los kits pueden incluir una botella, un dispensador, una caja, un compartimento, una jeringa, una aguja (por ejemplo, calibre 7, 8, 9, 10, 15 20, 25, 30, 31, 32, 33, etc.) u otros tipos de recipientes. El recipiente puede incluir marcas en su superficie. La marca puede ser, por ejemplo, una palabra, una frase, una abreviatura, una fotografía, un dibujo o un símbolo.

5 Los recipientes pueden dispensar una cantidad predeterminada del componente (por ejemplo, las composiciones de la presente invención). La composición se puede dispensar en un espray, un aerosol, o en forma de líquido o forma semisólida. Los recipientes pueden presentar un espray, una bomba o mecanismos de extrusión. El kit incluye una jeringa para la administración de las composiciones de la presente invención.

10 En casos en los que haya más de un componente en el kit (pueden estar empaquetados conjuntamente), el kit también contendrá un segundo recipiente, un tercer recipiente o un recipiente adicional en el que los componentes adicionales se pueden colocar por separado. Los kits de la presente invención también pueden incluir un recipiente que aloje los componentes precintados para su comercialización. Estos recipientes pueden incluir recipientes de plástico inyectado o moldeado en los que se retienen las botellas, dispensadores o paquetes deseados.

15 Un kit también puede incluir instrucciones para el uso de los componentes del kit así como del uso de otras composiciones, compuestos, agentes, principios activos u objetos que no están incluidos en el kit. Las instrucciones pueden incluir variaciones que se pueden implementar. Las instrucciones pueden incluir, por ejemplo, una explicación sobre cómo aplicar, utilizar y mantener los productos o composiciones.

Referencias

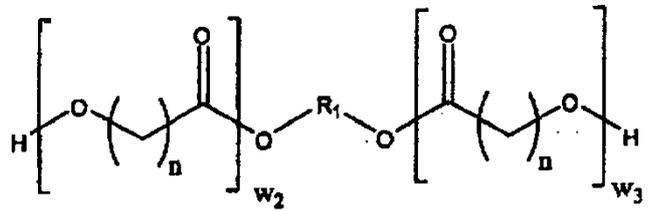
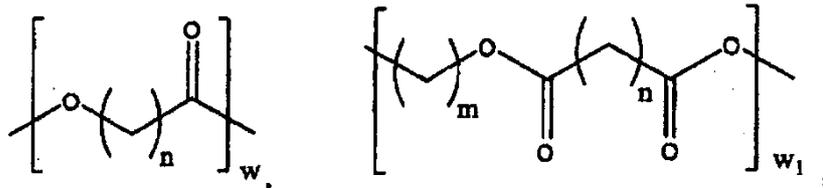
- 20 Patente US nº 3.949.750
Patente US nº 5.283.063
Patente US nº 5.723.005
Patente US nº 5.171.270
Patente US nº 5.469.867
25 Patente US nº 5.469.867
Patente US nº 6.995.186
Publicación de patente US nº 2003/0055102
Publicación de patente US nº 2005/0158387
- 30 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990.

REIVINDICACIONES

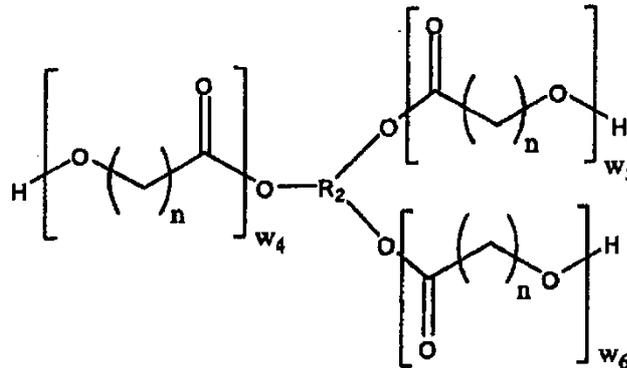
1. Composición de pasta inyectable para su utilización en un procedimiento terapéutico para la oclusión de un canal de punto lagrimal o de canaliculo lagrimal en un sujeto, que comprende:

5 una matriz polimérica insoluble en agua que comprende un polímero de poliéster o un polímero a base de ácidos grasos, o una mezcla de ambos polímeros, en la que la matriz polimérica presenta un punto de fusión inferior a 60°C y es una pasta a temperatura ambiente,

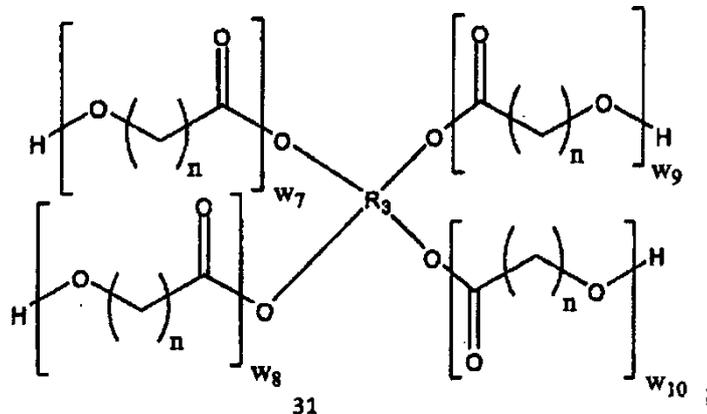
10 en la que dicho polímero de poliéster se selecciona de entre el grupo que consiste en;



15



y



20

en la que

25 R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en dioles, trioles y tetraoles de alquilo y alcoxilo de 2 a 8 átomos de carbono;

w y w₁ son independientemente un número entero de 4 a 12; w₂, w₃ son independientemente un número entero de 1 a 12;

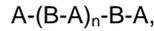
5 w₄, w₅, w₆, w₇, w₈, w₉ y w₁₀ son independientemente un número entero de 0 a 12;

n es un número entero de 4 a 9; y

m es un número entero de 2 a 8;

10

y en la que dicho polímero a base de ácidos grasos presenta la estructura siguiente;



15

en la que

A es un éster de ácido hidrocarboxílico alifático de 6 a 60 átomos de carbono;

B es un dímero diácido de ácidos grasos insaturados de 8 a 40 átomos de carbono; y

20

n es un número entero de 0 a 3.

2. Composición inyectable según la reivindicación 1 para su utilización en el procedimiento según la reivindicación 1, en la que la composición comprende hasta 50% (p/p) de un líquido orgánico miscible en agua.

25

3. Composición inyectable según la reivindicación 1 para su utilización en el procedimiento según la reivindicación 1, en la que la matriz polimérica comprende un polímero de poliéster seleccionado de entre el grupo que consiste en: poli(caprolactona)(s); poli(etilenglicol adipato)(s); poli(propilenglicol adipato)(s); poli(butilenglicol adipato)(s); poli(hidroxibutarato)(s); poli(hidroxivalerato)(s); y sus mezclas y sus copolímeros.

30

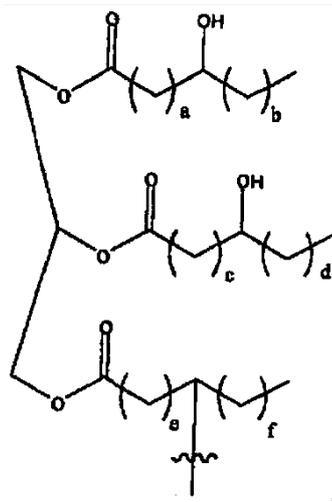
4. Composición inyectable según la reivindicación 3 para su utilización en el procedimiento según la reivindicación 1, en la que la matriz polimérica comprende un polímero de poli(ε-caprolactona).

5. Composición inyectable según la reivindicación 1 para su utilización en el procedimiento según la reivindicación 1, en la que R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en butanodiol, hexanodiol, neopentilglicol, dietilenglicol, trimetilol propano y pentaeritritol.

35

6. Composición inyectable según la reivindicación 1 para su utilización en el procedimiento según la reivindicación 1, en la que A presenta la estructura:

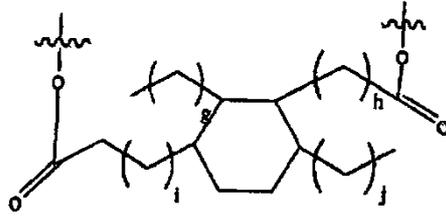
40



en la que a, b, c, d, e y f son independientemente grupos alquilo comprendidos entre 1-15 o más carbonos lineales.

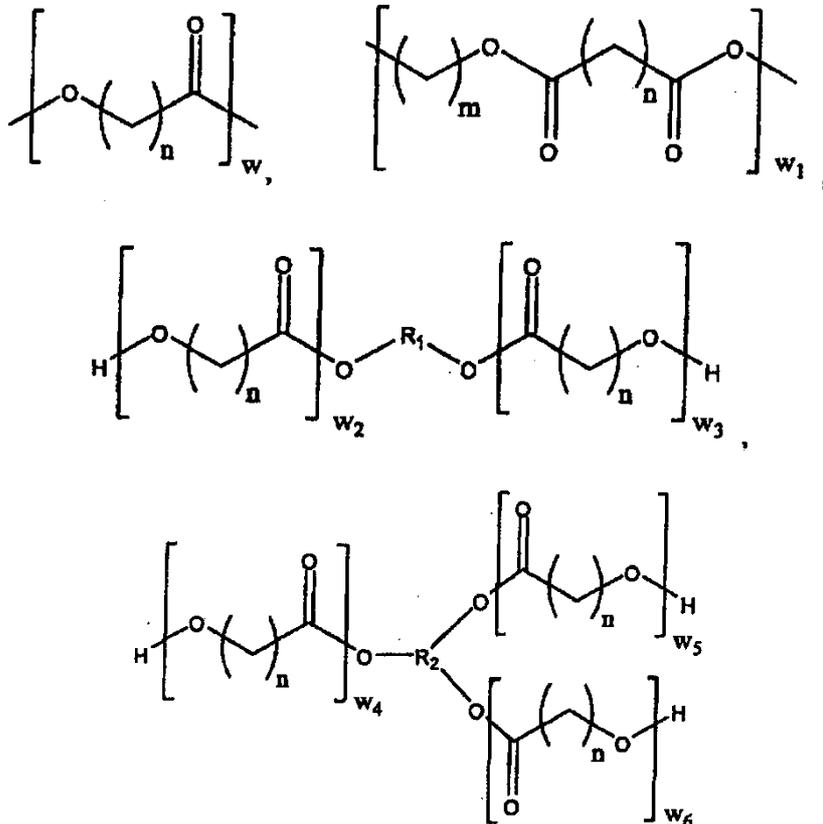
45

7. Composición inyectable según la reivindicación 1 para su utilización en el procedimiento según la reivindicación 1, en la que B presenta la estructura:

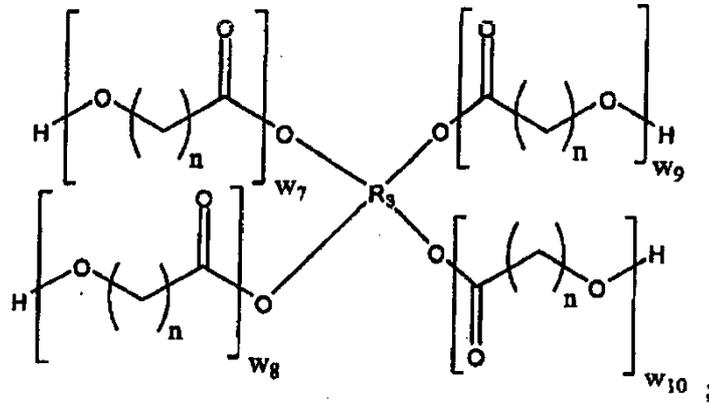


en la que g, h, i y j son independientemente grupos alquilo comprendidos entre 1-15 o más carbonos lineales.

- 5 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 para su utilización en el procedimiento según la reivindicación 1, en la que la matriz polimérica comprende un polímero de poliéster que presenta un peso molecular medio de 400 a 8.000.
- 10 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 para su utilización en el procedimiento según la reivindicación 1, en la que la composición presenta una viscosidad de 50 a 8.000 cps a una temperatura de 55°C.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 para su utilización en el procedimiento según la reivindicación 1, en la que la matriz polimérica o la composición es biodegradable.
- 15 11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su utilización en el procedimiento según la reivindicación 1, en la que un agente activo se dispersa en el interior de la matriz polimérica.
12. Kit que comprende una composición de pasta inyectable y una jeringa, comprendiendo la composición:
- 20 una matriz polimérica insoluble en agua que comprende un polímero de poliéster o un polímero a base de ácidos grasos, o una mezcla de ambos polímeros, en el que la matriz polimérica presenta un punto de fusión inferior a 60°C y es una pasta a temperatura ambiente,
- 25 en el que dicho polímero de poliéster se selecciona de entre el grupo que consiste en:



y



5 en el que R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en dioles, trioles y tetraoles de alquilo y alcoxi de 2 a 8 átomos de carbono;

10 w y w_1 son independientemente un número entero de 4 a 12; w_2 , w_3 son independientemente un número entero de 1 y 12;

w_4 , w_5 , w_6 , w_7 , w_8 , w_9 y w_{10} son independientemente un número entero de 0 a 12;

15 n es un número entero de 4 a 9; y

m es un número entero de 2 a 8;

y en el que dicho polímero a base de ácidos grasos presenta la estructura siguiente;



en la que

25 A es un éster de ácido hidrocarboxílico alifático de 6 a 60 átomos de carbono;

B es un dímero diácido de ácidos grasos insaturados de 8 a 40 átomos de carbono; y

n es un número entero de 0 a 3.

