

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 551**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
C08F 2/48 (2006.01)
C08F 220/28 (2006.01)
A61L 12/00 (2006.01)
G02B 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2011** **PCT/US2011/000593**
87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011** **WO11123180**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2011** **E 11763185 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017** **EP 2555751**

54 Título: **Métodos para revestir una lente de contacto**

30 Prioridad:

03.04.2010 US 341824 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2017

73 Titular/es:

DOSHI, PRAFUL (100.0%)
12628 Brookstone court
Poway, CA 92064, US

72 Inventor/es:

DOSHI, PRAFUL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 634 551 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

Métodos para revestir una lente de contacto

5 Campo técnico

La presente invención se refiere generalmente a los campos de métodos de preparación de dispositivos médicos incluyendo lentes de contacto, que incluyen un medicamento o fármaco en una capa de revestimiento. La capa de revestimiento se realiza, al menos en parte, usando impresión digital.

10

Antecedentes

Se conocen los dispositivos médicos que incluyen un medicamento. Algunos ejemplos incluyen lentes de contacto y endoprótesis para el tratamiento o la prevención de una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones, tales como lentes de contacto para el tratamiento de glaucoma y endoprótesis para el tratamiento o la prevención de reestenosis. Los dispositivos médicos existentes que incluyen medicamentos se preparan tradicionalmente usando tecnologías relativamente sencillas de revestimiento de fármacos o de impregnación de fármacos que no permiten la liberación modulada del medicamento desde el revestimiento. La presente invención aborda estas limitaciones y también proporciona beneficios adicionales.

20

Se han descrito una diversidad de dispositivos médicos, particularmente lentes de contacto, que incluyen un medicamento. Por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.638.137B2 de Chuahan *et al.* describen sistemas de suministro de fármacos mediante dispersión de fármacos encapsulados de forma transparente dentro de la lente.

25

Sin embargo, tal dispersión del interior de la lente podría alterar las propiedades físicas de los materiales poliméricos de la lente. Además, aunque en ciertos casos los fármacos encapsulados pueden ser visualmente transparentes, pueden interferir con las propiedades ópticas de la lente. Además, los fármacos del interior de la lente se pueden liberar desde cualquiera de las dos o ambas de las superficies anterior y posterior de la lente y de ese modo no se proporciona la dosificación deseada del fármaco a la córnea u otras áreas de la estructura ocular y los tejidos circundantes. Este documento también proporciona un estudio de la bibliografía relacionado con los problemas relacionados con la liberación de fármacos.

30

El documento de Solicitud de Patente publicada de Estados Unidos n.º 2009/07504245A1 de Orilla *et al.* describen el enmascaramiento del color de un fármaco por aplicación de una capa de color a la parte superior del fármaco. Este documento no se refiere al control de la tasa de liberación del fármaco desde la lente.

35

Además, el documento de Solicitud de Patente publicada de Estados Unidos n.º 2009/0004244 de Burke *et al.* describen la deposición de un fármaco en un patrón simulado de iris para proporcionar un aspecto cosmético de una lente para el suministro de fármacos. Este documento no se refiere a la forma en que se puede controlar la tasa de liberación del fármaco.

40

Además, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.887.858 de Yerxa describe formulaciones para el tratamiento de enfermedades de ojo seco. El documento no se refiere a la liberación de fármaco desde un dispositivo médico tal como una lente de contacto.

45

Además, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.294.553 de Gil *et al.* describen un fármaco para el dolor de la superficie ocular. Sin embargo, Gil *et al.* no se refieren a una tasa controlada del suministro de fármaco.

50

El documento de Patente de Estados Unidos n.º 3.786.812 de Neefe describe el uso de lentes de contacto para el suministro de fármacos. Sin embargo, este documento no se refiere a la consecución de una tasa de liberación deseada de un fármaco desde una lente.

55

Además, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 3.618.604 y el documento de Patente de Estados Unidos n.º 3.828.777 describen plásticos poliméricos en los que se mantiene un fármaco para proporcionar una tasa de liberación de fármaco controlada. Sin embargo, los documentos no se refieren a la capacidad de ajustar la tasa de liberación de fármaco.

60

El documento de Solicitud Internacional de Patente WO 2009/020607 describe un artículo de fabricación preparado mediante impresión por inyección de tinta y que comprende un dispositivo médico que incluye un patrón tridimensional de elementos impresos formado por un material compuesto de un material de soporte polimérico, un fármaco y un adhesivo.

El documento de Solicitud Internacional de Patente WO 2008/095307 describe implantes de endoprótesis biocerámicos fabricados mediante un método de impresión 3D directa.

65

El documento de Solicitud de Patente publicada de Estados Unidos n.º 2002/027638 describe una lente de contacto que comprende un material activo en cápsulas de resinas impregnadas en la lente, adyacentes a una o ambas superficies ópticas, y además un método para imprimir mediante grabado químico de un material coloreado como material activo sobre la lente de acuerdo con un diseño digital por computadora sobre la superficie del molde.

Breve descripción de las figuras

Las Figuras 5-7 y 9 se refieren a realizaciones que no forman parte de la invención reivindicada pero representan antecedentes en la técnica que son útiles para la comprensión de la invención reivindicada.

La Figura 1 representa una construcción etapa a etapa de una estructura 3D sobre la superficie de un dispositivo médico tal como, pero no limitado a, una lente de contacto. Estas etapas incluyen construir una o más capas de depósito de fármaco, capas de barrera de diferente difusividad junto con capilares de diferentes alturas. Todas estas estructuras se crean para obtener una tasa de liberación de fármaco deseable.

La Figura 2 representa diferentes tipos de estructuras 3D construidas sobre la superficie de un dispositivo médico tal como, pero no limitado a, una lente de contacto para obtener una tasa de liberación de fármaco deseable.

La Figura 3 también representa diferentes tipos de estructuras 3D construidas sobre la superficie de un dispositivo médico tal como, pero no limitado a, una lente de contacto para obtener una tasa de liberación de fármaco deseable.

La Figura 4 representa una prolongación adicional de los capilares y las capas de barrera para alojar uno o más fármacos o para obtener una tasa de liberación de fármaco deseable. La capa de depósito de fármaco se puede construir sobre la superficie del dispositivo médico tal como, pero no limitado a, una lente de contacto.

La Figura 5 representa la aplicación de una capa receptora de fármaco sobre la superficie de un dispositivo médico tal como, pero no limitado a, una lente de contacto por impresión.

La Figura 6 representa un aspecto de la invención donde el fármaco es uno de los ingredientes de la formulación imprimible que también incluye monómeros con oligómeros derivatizados.

La Figura 7 representa un aspecto de la invención donde existe una liberación unidireccional o casi unidireccional de un fármaco desde el dispositivo médico tal como, pero no limitado a, una lente de contacto utilizando una capa bloqueante que evita la liberación de fármaco en una dirección.

La Figura 8 representa un aspecto de la invención donde es deseable proporcionar dos o más fármacos diferentes, tales como, pero no limitados, uno para glaucoma y otro para la mejora de comodidad de un dispositivo médico tal como, pero no limitado a, lentes de contacto tales como, pero no limitados a, para ojo seco al mismo tiempo o en momentos diferentes. Esta figura representa el uso de capas concéntricas de dos fármacos mientras que la Figura 4 representa el uso de provisión de capas separadas de fármacos a diferentes alturas y espesores de la capa de depósito de fármaco para conseguir esta función y la estructura relacionada para la liberación de dos fármacos diferentes al mismo tiempo o en momentos diferentes.

La Figura 9 también representa un aspecto de la invención donde existe una liberación unidireccional o casi unidireccional de un fármaco desde el dispositivo médico tal como, pero no limitado a, una lente de contacto utilizando una capa bloqueante que evita la liberación de fármaco en una dirección.

La Figura 10 representa estructuras de la presente invención donde se proporcionan capas de al menos una capa de barrera unas por encima de las otras sobre al menos una capa de depósito de fármaco. La tasa de difusión de un fármaco desde la al menos una capa de depósito de fármaco a través de las tres capas de barrera A, B, y C se puede expresar como $Tasa = R_a \times R_b \times R_c$.

La Figura 11 representa estructuras de la presente invención donde se proporcionan capas de al menos una capa de barrera unas al lado de las otras sobre al menos una capa de depósito de fármaco. La tasa de difusión de un fármaco desde la al menos una capa de depósito de fármaco a través de las tres capas de barrera A, B, y C se puede expresar como $Tasa = R_a + R_b + R_c$, donde R_a , R_b y R_c representan las tasas de liberación de fármaco a través de los materiales A, B, y C, respectivamente, y están relacionadas con el espesor y otras propiedades físicas y químicas del material.

La Figura 12 representa estructuras de la presente invención donde se proporcionan capas de al menos una capa de barrera unas al lado de las otras sobre al menos una capa de depósito de fármaco y se proporcionan estructuras capilares entre ellas. La tasa de difusión de un fármaco desde la al menos una capa de depósito de fármaco a través de las tres capas de barrera A, B, y C se puede expresar como $Tasa = R_a + R_b + R_c + R_{capilar}$.

Sumario

La presente invención reconoce que los dispositivos médicos que incluyen lentes de contacto, se pueden preparar teniendo al menos una capa de revestimiento preparada al menos en parte usando tecnologías de impresión para proporcionar estructuras de almacenamiento de fármaco y de liberación de fármaco. La al menos una capa de revestimiento incluye preferentemente al menos una capa de depósito de fármaco y al menos una capa de barrera, y puede incluir estructuras, tales como, pero no limitadas a, estructuras capilares, que modulan solas o en combinación la liberación del fármaco desde el revestimiento.

La presente invención describe un dispositivo médico que incorpora al menos un fármaco en al menos un revestimiento, donde el al menos un revestimiento incluye al menos una capa de depósito de fármaco y al menos una capa de barrera.

Un primer aspecto de la presente invención es un método de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar un dispositivo médico que incorpora al menos un fármaco en al menos un revestimiento, donde el al menos un revestimiento incluye al menos una capa de depósito de fármaco y al menos una capa de barrera.

Un segundo aspecto de la presente invención es un método de acuerdo con la reivindicación 6 para preparar un revestimiento que comprende al menos una capa de depósito de fármaco y al menos una capa de barrera, al menos en parte por impresión.

La presente invención también describe un método para usar un dispositivo médico preparado usando los métodos reivindicados para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección, así como un revestimiento preparado mediante el método de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente el experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Generalmente, la nomenclatura que se usa en el presente documento y los procedimientos de laboratorio se conocen bien y se emplean habitualmente en la técnica. Se usan métodos convencionales para estos procedimientos, tales como los que se proporcionan en la técnica y diversas referencias generales tales como los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.160.463; 5.271.874; 5.018.849; 5.034.166; 5.414.477; 6.315.410; 6.899.426B2; 7.638.137B2; el documento de Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos US2009/0062381A1; Day *et al.*, Current Optometric Information and Terminology, tercera edición, American Optometric Association (1980); Howley's Condensed Chemical Dictionary (1981); Federation of Societies for Coatings Technology; y "Contact Lenses for Drug Delivery: Achieving Sustained Release with Novel Systems," Alvarez Lorenzo *et al.* American Journal of Drug Delivery, (2006) 4 (3) (3) (5). Cuando se proporciona un término en singular, los presentes inventores también contemplan el plural de ese término. La nomenclatura que se usa el presente documento y los procedimientos de laboratorio que se describen posteriormente son los que se conocen bien y se emplean habitualmente en la técnica. Como se emplea en la divulgación, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique de otro modo, tienen los siguientes significados:

"Directamente" se refiere a la causalidad directa de un proceso que no requiere etapas intermedias.

"Indirectamente" se refiere a la causalidad indirecta que requiere etapas intermedias.

"Imagen codificada digitalmente" o "Imagen digital" se refieren a una imagen que se ha creado o almacenado en un formato digital. Una imagen codificada digitalmente se puede preparar usando métodos conocidos en la técnica, tales como interpretaciones artísticas o escaneo o conversión de otro modo de una imagen. Una imagen codificada digitalmente se puede almacenar en un medio de almacenamiento apropiado, tal como medio magnético o polímeros tales como copolímeros de cicloolefina. Se pueden almacenar una pluralidad de imágenes codificadas digitalmente conjuntamente o por separado para formar una base de datos de imágenes codificadas digitalmente que son accesibles individualmente o en combinación. Tales imágenes codificadas digitalmente se pueden alterar usando métodos establecidos, tales como interpretaciones artísticas o software de modulación de imagen. También se pueden fusionar una pluralidad de imágenes para formar una nueva imagen codificada digitalmente.

"Disolvente" se refiere a un disolvente acuoso, orgánico o inorgánico, tal como agua, isopropanol, tetrahidrofurano o acetona.

"Tensioactivo" se refiere a un tensioactivo en el término que se conoce en la técnica, tal como, por ejemplo, acetilenglicol o polioxietileno alquilo.

"Dispersante" se refiere a dispersantes como se conocen en la técnica, tales como, por ejemplo, la serie Tergitol de Union Carbide, alquil éteres polioxilados, sales de alquil diamino cuaternario o "Pecegal "O"" de GAF (documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.560.766). Los dispersantes se usan preferentemente entre aproximadamente un 0,1 % y aproximadamente un 10 %, más preferentemente entre aproximadamente un 0,5 % y aproximadamente un 5 %.

"Lente", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición de materia que puede transmitir luz. Una lente puede actuar preferentemente como una lente óptica, tal como una lente de contacto. En ciertos aspectos de la presente invención, una lente no necesita actuar como una lente óptica, tal como una lente de contacto que se usa para fines terapéuticos a diferencia de los fines relacionados con la corrección, mejora o alteración de la vista de un usuario.

"Lente de contacto" se refiere una estructura que se puede colocar sobre o dentro del ojo de un portador. Una lente de contacto puede corregir, mejorar, o alterar la vista de un usuario, pero ese no necesita ser el caso. Una lente de contacto puede ser de cualquier material apropiado conocido en la técnica o desarrollado posteriormente, y puede ser una lente blanda, una lente dura o una lente híbrida. Una lente de contacto puede estar en estado seco o en estado húmedo.

"Lente blanda" se refiere a una diversidad de lentes blandas que se conocen en la técnica que se caracterizan por tener, por ejemplo, al menos una de las siguientes características: permeable al oxígeno, hidrófila o flexible.

"Lente dura" se refiere a una diversidad de lentes duras que se conocen en la técnica que se caracterizan por tener, por ejemplo, al menos una de las siguientes características: hidrófoba, permeable al gas o rígida.

"Lente híbrida" se refiere una diversidad de lentes híbridas como se conocen en la técnica, tales como, por ejemplo, una lente que tiene un faldón blando y un centro duro.

"Estado seco" se refiere a un artículo de fabricación o una parte del mismo en un estado anterior a una hidratación o el estado de un artículo de fabricación o una parte del mismo en almacenamiento o condiciones de uso.

"Estado húmedo" se refiere a un artículo de fabricación o una parte del mismo en un estado hidratado.

"Transparente" se refiere a una parte considerable de luz visible transmitida a través de una estructura, tal como mayor o igual que un 90 % de la luz incidente.

"Opaco" se refiere a una parte considerable de luz visible reflejada o absorbida por una estructura, tal como mayor o igual que un 90 % de la luz incidente.

"Parcialmente opaco" se refiere una combinación de transparente y opaco.

"Hidrogel" se refiere a un polímero que se hincha en una solución acuosa debido a la absorción de agua. Un hidrogel incluye agua o solución acuosa como parte de su estructura.

"Polímero" se refiere a la unión de monómeros. Preferentemente, un polímero es un polímero apropiado para su uso en lentes, tales como lentes de contacto. Un polímero puede ser, por ejemplo, un homopolímero, un heteropolímero, un copolímero, un polímero hidrófobo, un polímero hidrófilo o cualquier combinación de los mismos.

"Polímero hidrófobo" se refiere a un polímero que no absorbe una cantidad considerable de agua o solución acuosa (véase el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.034.166).

"Polímero hidrófilo" se refiere a un polímero que absorbe una cantidad considerable de agua o solución acuosa (véase el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.034.166). Los materiales formadores de lente que son adecuados en la fabricación de lentes de contacto se ilustran mediante uno o más de los siguientes números de documento de Patente de Estados Unidos: 2.976.576; 3.220.960; 3.937.680; 3.948.871; 3.949.021; 3.983.083; 3.988.274; 4.018.853; 3.875.211; 3.503.942; 3.532.679; 3.621.079; 3.639.524; 3.700.761; 3.721.657; 3.758.448; 3.772.235; 3.786.034; 3.803.093; 3.816.571; 3.940.207; 3.431.046; 3.542.461; 4.055.378; 4.064.086; 4.062.624; y 5.034.166.

"Monómero hidrófilo" se refiere a monómeros que se usan para preparar lentes blandas, tales como metacrilato de hidroxietilo, ácido metacrílico, o *N*-vinilpirrolidona (documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.271.874; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.272.010).

"Monómero hidrófilo" se refiere a monómeros que se usan para preparar lentes duras, tales como metacrilato de metilo, metacrilato de etoxietilo, estireno, o silicona (documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.271.874; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.272.010).

- "Homopolímero" se refiere a un polímero que comprende un solo tipo de monómero tal como metacrilato de hidroxietilo.
- 5 "Heteropolímero" se refiere a un polímero que comprende más de un tipo de monómero tal como metacrilato de hidroxietilo y ácido metacrílico.
- "Copolímero" se refiere al uso de dos polímeros diferentes para preparar una cadena de polímero.
- 10 "Polímero acrílico" o "Acrílicos" se refiere a una diversidad de polímeros de los géneros y especies que se conocen en la técnica, tales como, por ejemplo, metacrilato de hidroxietilo.
- "Polímero de silicona" o "Siliconas" se refiere a una diversidad de polímeros de los géneros y especies que se conocen en la técnica, tales como, por ejemplo, Tris (tal como Tris (pentametildisiloxianil)-3-metacrilato-propilsilano o 3-metacriloxipropil tris(trimetilsiloxi)silano).
- 15 "Polímero de policarbonato" o "Policarbonato" se refiere a una diversidad de polímeros de los géneros y especies que se conocen en la técnica, tal como, por ejemplo Lexan.
- "Iniciador", en el contexto de la polimerización, se refiere a un iniciador como se conoce el término en la técnica, tal como, por ejemplo, un compuesto químico que inicia una relación de polimerización.
- 20 "Iniciador UV", en el contexto de la polimerización, se refiere a un iniciador UV como se conoce el término en la técnica, tal como, por ejemplo, un compuesto químico que se vuelve reactivo o activo con la absorción de energía, tal como energía UV, tal como, por ejemplo, benzoína metil éter.
- 25 "Aglutinante" o "agente de unión" se refiere a compuestos que se usan para llevar a cabo la función de aumentar la interacción entre restos, tal como entre monómeros y polímeros tal como se conocen los términos en la técnica. Algunos ejemplos de aglutinantes o agentes de unión son diisocianato de hexametileno u otros compuestos de isocianato.
- 30 "Espesante" se refiere a un compuesto que se usa para aumentar la viscosidad de un líquido o una mezcla o solución parcialmente líquida tal como se conoce el término en la técnica. Un ejemplo de un espesante es alcohol polivinílico.
- 35 "Agente antidegradación (agente *anti-kogating*)" o "agente sin degradación (agente sin *kogating*)" se refiere a compuestos que facilitan los procesos de impresión que utilizan boquillas, tal como se conocen tales términos en la técnica.
- "Dispersante" se refiere a un agente tensioactivo añadido a un medio de suspensión para estimular la distribución y separación de partículas sólidas finas o extremadamente finas.
- 40 "Iniciador térmico", en el contexto de la polimerización, se refiere a un iniciador térmico como se conoce el término en la técnica, tal como, por ejemplo, un compuesto químico que se vuelve activo o reactivo con la absorción de energía térmica, tal como, por ejemplo, Vazo-64 o azobisisobutironitrilo.
- 45 "Agente antibacteriano" se refiere a un compuesto o composición que puede actuar como un bactericida o bacteriostático o puede reducir la tasa de crecimiento de las bacterias tal como cloruro de tetrabutylamonio.
- "Agente antifúngico" se refiere a un compuesto o composición que puede actuar como un fungicida o fungistático o puede reducir la tasa de crecimiento de los hongos tal como cloruro de benzalconio, ácido salicílico.
- 50 "Desinfectante" se refiere a un compuesto o composición que puede reducir el tipo, número o diversidad de microorganismos.
- 55 "Humectante" se refiere a compuestos que reducen la evaporación, tal como etilenglicol.
- "Impresión" se refiere a la aplicación de al menos una formulación de impresión a una superficie o estructura. La impresión puede usar cualquier dispositivo o método apropiado conocido en la técnica o desarrollado posteriormente para un fin particular.
- 60 "Dispositivo de impresión" se refiere a cualquier dispositivo apropiado para imprimir sobre una superficie o estructura conocido en la técnica o desarrollado posteriormente para un fin particular. Preferentemente, un dispositivo de impresión incluye la dispensación de microgotas de líquido. El tamaño o volumen de las microgotas puede variar, pero generalmente cuanto menor es la microgota, mayor es la calidad de la impresión producida. Las microgotas preferentes están entre aproximadamente 1 picolitro y aproximadamente 1000 microlitros, preferentemente entre aproximadamente 10 picolitros y aproximadamente 10 microlitros o entre aproximadamente 100 picolitros y aproximadamente 1 microlitro. Las microgotas preferentes también pueden estar en el intervalo de microlitros.
- 65

"Impresión por inyección de tinta" se refiere a la impresión que usa un dispositivo de impresión que comprende al menos un inyector de tinta. Tales dispositivos de impresión están disponibles en el mercado tal como, por ejemplo, a través de Hewlett Packard Corporation (tal como los cartuchos de impresora DeskJet 560C) y Encad Corporation.

5 "Impresión piezoeléctrica" se refiere a la impresión que usa un dispositivo de impresión que comprende al menos una estructura de impresión piezoeléctrica. Tales estructuras de impresión piezoeléctrica se conocen en la técnica, tales como, por ejemplo, las disponibles a través de Packard Instruments y Hewlett Packard Corporation o Canon Inc.

10 "Impresión térmica" se refiere a la impresión que usa un dispositivo de impresión que comprende al menos una estructura de impresión térmica. Tales estructuras de impresión térmica se conocen en la técnica, tales como, por ejemplo, las disponibles a través de Hewlett Packard Corporation.

15 "Impresión láser" se refiere a la impresión que usa un dispositivo de impresión que usa al menos una estructura de impresión láser. Tales estructuras de impresión se conocen en la técnica, tales como, por ejemplo, las disponibles a través de Cannon o Hewlett Packard Corporation.

"Impresión por transferencia de tampón" se refiere a la impresión que usa un dispositivo de impresión de transferencia de tampón. Tales dispositivos de impresión de transferencia de tampón se conocen en la técnica, particularmente para la impresión en el campo de las lentes de contacto. En resumen, se coloca o imprime una capa sobre un dispositivo de transferencia de tampón y la capa sobre el dispositivo de transferencia de tampón se transfiere a otra superficie, tal como un polímero o lente u otra superficie (documento de Patente de Estados Unidos n.º 3.536.386 de Spivack, publicado el 27 de octubre de 1970; documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.582.402 de Knapp, publicado el 15 de abril de 1986; documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.704.017 de Knapp, publicado el 3 de noviembre de 1987; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.034.166 de Rawlings *et al.*, 23 de julio de 1991; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.106.182 de Briggs *et al.*, publicado el 21 de abril de 1992; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.352.245 de Su *et al.*, publicado el 4 de octubre de 1994; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.452.658 de Shell, publicado el 26 de septiembre de 1995 y documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.637.265 de Misciagno *et al.*, publicado el 10 de junio de 1997).

30 "Impregnación" se refiere a un fármaco que se pone en contacto con una superficie, tal como un polímero, y el fármaco se difunde en el polímero (documento de Patente EP 0357062 de Pfortner, publicado el 7 de marzo de 1990).

35 "Enlace químico" se refiere a un enlace covalente o un enlace no covalente.

"Enlace polímero-polímero" se refiere a dos polímeros que forman enlaces covalentes o no covalentes, tal como mediante reticulación de polímeros formada entre dos polímeros, tal como metacrilato de hidroxietilo y dimetacrilato de etilenglicol.

40 "Estado seco" se refiere a un polímero que no está totalmente hidratado.

"Estado húmedo" se refiere a un polímero que está completamente hidratado.

45 "Formar una lente" o "Fabricar una lente" se refiere a cualquier método o estructura conocidos en la técnica o desarrollados posteriormente que se usan para formar una lente. Tal formación puede tener lugar, por ejemplo, usando moldeado por fundición, fundición por rotación, corte, molienda, corte por láser, estampación, recorte, grabado, grabado químico o similar (documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.558.931 de Fuhrman, publicado el 17 de diciembre de 1985).

50 "Moldeado por fundición", en el contexto de la formación de una lente, se refiere a la formación de al menos una parte de una lente usando un molde (documento de Patente de Estados Unidos n.º 3.536.386 de Spivak, publicado el 27 de octubre de 1970; documento de Patente de Estados Unidos n.º 3.712.718 de LeGrand *et al.*, publicado el 23 de enero de 1973; documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.582.402 de Knapp, publicado el 15 de abril de 1986; documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.704.017 de Knapp, publicado el 3 de noviembre de 1987; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.106.182 de Briggs *et al.*, publicado el 21 de abril de 1992; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.160.463 de Evans *et al.*, publicado el 3 de noviembre de 1992; documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.271.874 de Osipo *et al.*, publicado el 21 de diciembre de 1993 y documento de Patente EP 0357062 de Pfortner, publicado el 7 de marzo de 1990).

60 "Fundición por rotación", en el contexto de la formación de una lente, se refiere a la formación de una lente usando fuerza centrífuga (documento de Patente de Estados Unidos n.º 3.557.261 de Wichterle, publicado el 19 de enero de 1971 y documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.034.166 de Rawlings *et al.*, publicado el 23 de julio de 1991).

65 "Medio de almacenamiento de información" se refiere a cualquier medio de expresión que puede almacenar información en cualquier formato apropiado ya sea de forma permanente o transitoria. El medio de almacenamiento

de información preferente incluye papel, un medio electrónico, un medio magnético o polímeros, tales como copolímeros de cicloolefina.

"Medio electrónico" se refiere a un medio de almacenamiento de información que puede almacenar información en forma electrónica. Por ejemplo, el medio electrónico incluye un medio de almacenamiento magnético, tal como disquetes.

"Formato legible por máquina" se refiere a la información almacenada sobre o dentro de un medio de almacenamiento de información en una forma, lenguaje o disposición tal que una máquina, tal como una unidad central de procesamiento (CPU) puede acceder a y usar la información.

"Base de datos" se refiere a una colección de información, tal como imágenes digitales. La información se proporciona preferentemente sobre o dentro de un medio de almacenamiento de información y puede estar separada de o integrada con una unidad central de procesamiento.

"Formulación imprimible" se refiere a una formulación imprimible que se puede usar junto con una tecnología de impresión o un dispositivo de impresión para proporcionar al menos una estructura, al menos una capa, o una combinación de las mismas, de la presente invención.

"Sujeto" se refiere, pero no se limita a, un ser humano o un primate no humano; un animal de compañía tal como, pero no limitado a, un perro, un gato, un pájaro, un pez, un reptil, un anfibio, un zorro, un lobo, un cerdo, un caballo u otro animal de compañía como se conoce en la técnica; un animal de laboratorio, tal como, pero no limitado a un ratón, una rata, una cobaya, un conejo, un perro, un gato, un hurón, un cerdo, u otros animales de laboratorio como se conocen en la técnica; animales de trabajo, tales como, pero no limitados a un perro, un caballo u otros animales de trabajo como se conocen en la técnica; o cualquier otro animal como se conoce en la técnica que pueda encontrarse en necesidad de la tecnología de la presente invención o para ensayo de la tecnología de la presente invención.

"Impresión digital" se refiere a la impresión de al menos una parte de una capa de la presente invención usando al menos una tecnología de impresión de imágenes digital.

"Impresión 3D" o "impresión tridimensional" se refiere a la impresión de estructuras tridimensionales usando tecnologías de impresión e impresoras apropiadas como se conocen en la técnica o desarrolladas posteriormente. La impresión 3D es útil en la preparación de partes, productos o capas usando un proceso aditivo dirigido por computadora, una o más capas a la vez. La impresión 3D puede construir partes u otras estructuras tales como capas, usando cualquier material apropiado, tal como, pero no limitado a plástico o metal, directamente desde dibujos de CAD u otras imágenes digitales que preferentemente se han seccionado transversalmente, si se pudiera, en cientos o miles de capas. La impresión 3D proporciona una alternativa más rápida y menos costosa a la mecanización, tal como, pero no limitada a, mecanización, que incluye pero no se limita a corte, torneado, molienda y perforación de materiales, tales como materiales sólidos. Aunque se usan diversas técnicas en la impresión 3D en la técnica pertinente, las impresoras 3D usan el método de fabricación aditiva, es decir, la construcción de una parte o estructura una capa cada vez, variando las capas en espesor desde aproximadamente un milímetro a menos de 1/1000 de una pulgada. La construcción del material puede ser en cualquier forma apropiada, tal como, pero no limitada a un líquido, un polvo o una lámina de un material que se cura con calor, luz UV, una reacción química u otro método apropiado.

Otros términos técnicos usados en el presente documento tienen su significado habitual en la técnica en la que se usan, como se muestra a modo de ejemplo mediante una diversidad de diccionarios técnicos.

Introducción

La presente invención reconoce que los dispositivos médicos que incluyen lentes de contacto, se pueden preparar teniendo al menos un revestimiento preparado al menos en parte usando tecnologías de impresión para proporcionar estructuras de almacenamiento de fármacos y liberación de fármacos. El revestimiento incluye preferentemente al menos una capa de depósito de fármaco que incluye al menos un fármaco, y al menos una capa de barrera. La al menos una capa de barrera puede incluir estructuras, tales como, pero no limitadas a estructuras capilares, que solas o en combinación, modulan la liberación del fármaco desde el revestimiento.

A modo de introducción no limitante al aliento de la presente invención, la presente invención incluye varios aspectos generales y útiles, que incluyen:

1) Un método de acuerdo con la reivindicación 1 de preparación de un dispositivo médico que incorpora un fármaco. El dispositivo médico incluye un revestimiento que incluye al menos una capa de depósito de fármaco que incluye un fármaco y al menos una capa de barrera.

2) Un método de acuerdo con la reivindicación 6 de preparación de un revestimiento usando al menos en parte impresión. El revestimiento proporcionado sobre al menos una parte de al menos una superficie de una lente de

contacto de un dispositivo médico incluye al menos una capa de depósito de fármaco y al menos una capa de barrera.

La presente invención describe un revestimiento preparado usando el método de la presente invención, y un dispositivo médico preparado usando el método de la presente invención que incorpora un fármaco. El dispositivo médico incluye un revestimiento que incluye al menos una capa de depósito de fármaco que incluye un fármaco y al menos una capa de barrera. La presente invención también describe un método de uso del mismo para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección. El dispositivo médico puede ser implantable o no implantable y se coloca en una ubicación en un sujeto apropiada para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección.

Estos aspectos de la invención, así como otros descritos en el presente documento, se pueden conseguir mediante el uso de los métodos, artículos de fabricación y composiciones de materia que se describen en el presente documento.

I DISPOSITIVOS MÉDICOS QUE INCLUYEN UN MEDICAMENTO

La presente invención describe un dispositivo médico que incluye: a) una lente de contacto que incluye al menos una superficie; y b) uno o más revestimientos proporcionados sobre al menos una parte de la al menos una superficie. El revestimiento incluye: 1) al menos una capa de depósito de fármaco producida al menos en parte por impresión, en el que la al menos una capa de depósito de fármaco incluye al menos un fármaco; y 2) al menos una capa de barrera que incluye una o más estructuras 3D producidas al menos en parte por impresión 3D digital aditiva. La al menos una capa de barrera modula la liberación del al menos un fármaco desde la al menos una capa de depósito de fármaco (véase, por ejemplo, la Figura 2 y la Figura 3).

DISPOSITIVO MÉDICO

Se puede implantar un dispositivo médico como se desvela en el presente documento dentro de un sujeto como es el caso de numerosos dispositivos médicos que se conocen en la técnica tales como, por ejemplo, endoprótesis cardíacas, reemplazos de articulaciones tales como una cadera y una rodilla, entre otras, dispositivos de control de natalidad, implantes mamarios, implantes faciales con fines de reconstrucción o cosméticos tales como para las mejillas y la barbilla, dispositivos intrauterinos (DIU), clavos y malla y materiales reabsorbibles tales como los conocidos en la técnica (tales como, pero no limitados a, ácido poliláctico (PLA)) para reconstrucción o inmovilización ósea, implantes dentales, filtros para atrapar coágulos de sangre en vasos sanguíneos, reemplazos de lentes ópticas para tratamiento de cataratas, cajas de voz para pacientes con cáncer de garganta y similares. Un dispositivo médico también puede ser no implantable como se conoce en la técnica, tal como, por ejemplo, lentes de contacto, aparatos dentales, parches de fármacos, parches transdérmicos de fármacos que incluyen, pero no se limitan a control de natalidad, parches de Alzheimer, parches para dejar de fumar, ayudas auditivas, tapones para los oídos u otros dispositivos insertados en el oído para tratar el oído de un nadador y las infecciones del oído y similares.

El dispositivo médico se puede preparar con cualquier material o combinación de materiales apropiados según sea apropiado para el fin y la ubicación donde el dispositivo médico residirá finalmente dentro o sobre un sujeto. La selección de materiales para el dispositivo médico se puede determinar por el experto en la materia, y existen numerosos ejemplos en la técnica anterior que puede seguir el experto en la materia. Para la presente invención, es la superficie del dispositivo médico sobre la que se proporciona un revestimiento.

SUPERFICIE

La superficie de un dispositivo médico que se va a revestir de la manera de la presente invención puede ser de cualquier material apropiado y se determina habitualmente o está influenciada por la naturaleza del dispositivo médico y dónde, y cuánto, se va a implantar, o no implantar, dentro o sobre un sujeto.

Numerosos dispositivos médicos presentan metal en su superficie. Algunos ejemplos incluyen clavos y mallas óseos para la reparación y estabilización de huesos. Los metales que se pueden usar como superficie incluyen, por ejemplo, acero, acero inoxidable, oro, plata y similares.

Algunos dispositivos médicos presentan un plástico o polímero en su superficie. Algunos ejemplos incluyen lentes de contacto, DIU y dispositivos de control de natalidad implantables. Existe una amplia diversidad de polímeros y plásticos disponibles para su uso en dispositivos médicos, que son demasiado numerosos para enumerarse aquí. Se comentan adicionalmente polímeros y plásticos individuales en el presente documento, y se pretenden como una lista limitante de tales materiales.

Otros dispositivos médicos presentan polímeros parcialmente polimerizados durante su fabricación, pero no necesariamente en el producto final. Los polímeros parcialmente polimerizados se pueden usar como un producto intermedio para facilitar la unión con otros componentes del dispositivo. Algunos ejemplos incluyen lentes de contacto y similares.

Otros dispositivos médicos más presentan en su superficie matrices de polímero. Algunos ejemplos incluyen materiales que permiten la regeneración de la piel u otro tejido, tal como debido a un traumatismo, enfermedad, trastorno, afección tal como, por ejemplo, tratamiento de quemaduras, tales como los que contienen fibronectina u otras proteínas estructurales. La matriz de polímero o la matriz de proteína puede ser cualquiera apropiada, tal como, pero no limitada a, proteínas, ácidos nucleicos, y carbohidratos.

Además, otros dispositivos médicos más presentan en su superficie silicona, cerámica, vidrio, carbono (incluyendo nanotubos y grafito) y tejido. Algunos ejemplos incluyen implantes mamarios, implantes de pene, partes de reemplazo de cadera, partes de reemplazo de rodilla, vendajes para heridas de quemaduras y traumatismos, y similares. La silicona, cerámica, vidrio, carbono (incluyendo, pero sin limitarse a grafito incluyendo láminas, nanoestructuras de carbono tales como tubos, bolas, láminas y otras estructuras) y tejido pueden ser cualquiera apropiada y son como se llevan a cabo en la técnica.

La superficie de un dispositivo médico también puede estar tratada previamente o modificada mediante diversos procesos para, en algunos casos, limpiar o preparar de otro modo la superficie para recibir el revestimiento de la presente invención. Algunos tratamientos previos pueden ser de naturaleza física, tal como pulido, cicatrización o ranurado, mientras que otros pueden ser de naturaleza química. Los procesos químicos preferentes incluyen, pero no se limitan a, revestimiento químico, limpieza química, modificación de textura química, activación química o electroquímica o creación de grupos reactivos sobre o dentro de dicha al menos una superficie, aplicación de uno o más compuestos químicos a dicha al menos una superficie, y las combinaciones de los mismos.

CAPA DE DEPÓSITO DE FÁRMACO

La capa de depósito de fármaco sirve para almacenar un fármaco para su liberación posterior desde el revestimiento. La capa de depósito de fármaco es preferentemente porosa o es capaz de contener de otro modo un fármaco para este fin. La capa de depósito de fármaco es sólida o semisólida, tal como un gel o sol, que puede atrapar reversiblemente un fármaco para su liberación posterior. La capa de depósito de fármaco se puede proporcionar en primer lugar sin un fármaco y añadirse el fármaco en una etapa posterior (véase la Figura 5). En una alternativa, se puede proporcionar la capa de depósito de fármaco con un fármaco en una etapa (véase la Figura 6). La capa de depósito de fármaco se prepara usando tecnología de impresión. La selección del polímero depende de varios factores que incluyen, por ejemplo, la tecnología de impresión que se usa para imprimir la capa de depósito de fármaco.

La capa de depósito de fármaco puede incluir un polímero con las características que se han indicado anteriormente. Los polímeros preferentes incluyen, pero no se limitan a poliHEMA, poliGMA, alcohol polivinílico, poliDMA, PMMA (ácido polimetilacrilico), policarbonato, PVP (polivinilpirrolidona), siloxano, y similares. Dependiendo del polímero y de la tecnología de impresión seleccionada, el polímero se puede proporcionar en un estado de monómero y se puede polimerizar posteriormente o, en una alternativa, se puede proporcionar en un estado parcialmente polimerizado.

La capa de depósito de fármaco también puede incluir un polímero parcialmente polimerizado con las características que se han indicado anteriormente y puede ser cualquiera que sea apropiado. Los polímeros preferentes incluyen, pero no se limitan a poliHEMA, poliGMA, alcohol polivinílico, poliDMA, PMMA (ácido polimetilacrilico), policarbonato, PVP (polivinilpirrolidona), siloxano, y similares. Dependiendo del polímero parcialmente polimerizado y de la tecnología de impresión seleccionada, el polímero parcialmente polimerizado se puede proporcionar en un estado de monómero y se puede polimerizar de forma parcial posteriormente o, en una alternativa, se puede proporcionar en un estado parcialmente polimerizado.

La capa de depósito de fármaco puede incluir una matriz de polímero con las características que se han indicado anteriormente y puede ser cualquiera que sea apropiada. La matriz de polímero preferente incluye, pero no se limita a, proteínas, ácidos nucleicos, y carbohidratos. Dependiendo del polímero y de la tecnología de impresión seleccionada, la matriz de polímero se puede proporcionar en un estado de monómero y se puede polimerizar posteriormente o, en una alternativa, se puede proporcionar en un estado polimerizado.

Además, se pueden usar otros materiales más para la capa de depósito de fármaco, tales como, pero no limitados a silicona, cerámica, vidrio, carbono (incluyendo nanotubos y grafito) y tejido. La silicona, cerámica, vidrio, carbono y tejido pueden ser cualquiera que sea apropiada y que se lleve a cabo en la técnica y la selección se refiere generalmente, como con los demás materiales usados en la capa de depósito de fármaco, a sus características físicas tales como la capacidad de aceptar y retener un fármaco para su liberación posterior y la tecnología de impresión seleccionada para imprimir la capa de depósito de fármaco.

Los materiales preferentes para la capa de depósito de fármaco incluyen oligómeros derivatizados. Los oligómeros derivatizados preferentes incluyen, pero no se limitan a HEMA (metacrilatos de hidroxietilo), DMA (dimetilacrilamidas), GMA (acilatos de glicidolmetilo), PVA (alcoholes polivinílicos), silicona o siloxano. Como con los demás materiales usados, la selección de los oligómeros derivatizados depende de las características físicas del material y de la tecnología de impresión usada para preparar la capa de depósito de fármaco.

Si el material que se usa para la capa de depósito de fármaco necesita polimerizarse y curarse, entonces se necesita usar un iniciador de polimerización o un iniciador de curado. El requisito para un iniciador de polimerización o un iniciador de curado depende del tipo particular de polímero/monómero que se utiliza y la selección se establece en la tecnología. El iniciador de polimerización o los iniciadores de curado preferentes incluyen, pero no se limitan a al menos uno de cura por UV, cura térmica, cura a temperatura ambiente, impresión simultánea y curado por UV o haz de electrones.

Como se expone en las figuras, la capa de depósito de fármaco puede liberar un fármaco en una o más direcciones. Por ejemplo, girando una lente de contacto, la capa receptora de fármaco puede liberar fármaco hacia la córnea o hacia el párpado cuando la lente de contacto se acopla al ojo. El uso de capas de barrera, o la carencia de las mismas, permite el diseño de estructuras que permiten que el fármaco se libere en una o ambas direcciones.

El material que se usa para la capa receptora de fármaco puede estar unido a, permanentemente unido a, o sin unir a la superficie. Ciertos materiales que se pueden usar para la capa de depósito de fármaco se unen inherentemente o no se unen a la superficie, dependiendo de la naturaleza de la superficie. Como se ha indicado anteriormente, la superficie se puede modificar, tal como a través de modificación química u otros métodos o técnicas, para permitir que la capa de depósito de fármaco se una químicamente o reaccione con los componentes de la capa receptora de fármaco.

CAPA RECEPTORA DE FÁRMACO

La fabricación de la capa de depósito de fármaco puede incluir el uso de una capa receptora de fármaco. En este caso, se aplica una capa receptora de fármaco a la superficie por impresión. La capa receptora de fármaco podría incluir o no incluir un fármaco en esta coyuntura en el tiempo. La capa receptora de fármaco tiene características físicas y químicas que permiten la aceptación eficaz y localizada de un fármaco aplicado a la misma usando impresión. Una vez se aplica la capa receptora de fármaco a la superficie, entonces se aplica un fármaco, o un fármaco adicional, a ella para atrapar el fármaco o el fármaco adicional en la misma para su liberación posterior.

La capa receptora de fármaco puede ser de cualquier material apropiado con las características físicas y químicas apropiadas para obtener una estructura con las características deseadas que se comentan en el presente documento. La capa receptora de fármaco puede ser un compuesto químico. Los materiales preferentes para la capa receptora de fármaco incluyen, pero no se limitan a, un polímero altamente absorbente tal como, pero no limitado a, un homopolímero de polivinilpirrolidona, un copolímero de polivinilpirrolidona, un homopolímero de poliacrilamida, un copolímero de poliacrilamida, un homopolímero de poliacrilato, un copolímero de poliacrilato, un material proteináceo, un carbohidrato, o una combinación de los mismos.

Dado que pueden existir otras capas aplicadas a la superficie antes de la capa receptora de fármaco, la capa receptora de fármaco se puede aplicar a tales capas anteriores usando los métodos apropiados. Como con las demás capas del revestimiento preparadas usando un método de la presente invención, la capa receptora de fármaco se puede proporcionar mediante tecnología de impresión.

Cuando la capa receptora de fármaco incluye un polímero, entonces la capa receptora de fármaco puede incluir un agente de unión o un agente de reticulación con el fin de ayudar a atrapar o inmovilizar de otro modo un fármaco para su liberación posterior desde la capa de depósito de fármaco. Los agentes de unión preferentes incluyen, pero no se limitan a ácido metacrílico, titanatos, y silanos. Los agentes de reticulación preferentes incluyen, pero no se limitan a HDI, y oligómeros derivatizados de HEMA, GMA, DMA y PVA, aziridina polifuncional, y carbodiimida multifuncional.

La capa receptora de fármaco puede incluir un polímero altamente absorbente. Los polímeros altamente absorbentes preferentes incluyen, pero no se limitan a un homopolímero de polivinilpirrolidona, un copolímero de polivinilpirrolidona, un homopolímero de poliacrilamida, un copolímero de poliacrilamida, un homopolímero de poliacrilato, un copolímero de poliacrilato, un material proteináceo, un carbohidrato, o una combinación de los mismos.

El método de aplicación de una capa receptora de fármaco que se desvela en el presente documento es tecnologías de impresión y tecnologías de revestimiento. Los métodos de impresión que se desvelan en el presente documento incluyen revestimiento, aplicación de gotas o microgotas, impresión por inyección de tinta, empapado, impregnación, revestimiento por rotación, revestimiento por goteo, revestimiento por pantalla, revestimiento por pantalla de seda, o impresión con tampón tales como los métodos que se conocen en la técnica.

FÁRMACO

El fármaco que se proporciona en el agente de depósito de fármaco es una cuestión de selección por parte del experto en las materias apropiadas dependiendo de la enfermedad, trastorno o afección que se trata o previene, junto con la ubicación del dispositivo médico sobre o con el sujeto y la naturaleza del dispositivo médico usado. Por ejemplo, el fármaco para el tratamiento o la prevención de glaucoma se proporcionaría con una lente de contacto. La

liberación de fármaco desde el dispositivo médico sería de la cantidad, duración y dosificación apropiada con el fin de ser una cantidad eficaz para prevenir o tratar al menos una enfermedad, trastorno o afección. La cantidad, duración y dosificación de un fármaco en una ubicación particular para tal tratamiento o prevención están disponibles para el experto en la materia. Permite la dosificación localizada y controlada en términos de la cantidad y duración de la dosis y puede permitir la liberación continua o intermitente de fármaco durante un régimen de suministro de fármaco.

Preferentemente, en el presente documento se desvela el suministro de un fármaco al ojo para tratar o prevenir o tratar enfermedades, afecciones o trastornos del ojo. Existen fármacos conocidos para tratar o prevenir una diversidad de enfermedades y afecciones con regímenes de dosis, curso de tiempo de administración y ruta de administración apropiados. Permite variar el régimen de dosis y el curso de tiempo y también proporciona una ruta altamente localizada de administración. Los fármacos preferentes que son antibióticos útiles para el tratamiento de infecciones oculares incluyen, pero no se limitan a, gentamicina, tobramicina, eritromicina, politrim, cirproflicazina, viamox, y ximar. Los fármacos preferentes que se usan para tratar glaucoma incluyen, pero no se limitan a, timolol, alfaagán, axopt, cosopt, lumigán, travatán, xalatán, y combigán. Los fármacos preferentes que son antiinflamatorios que se usan para tratar enfermedades, trastornos y afecciones del ojo incluyen, pero no se limitan a, perforte, lotemax, flurometlona, nevanac, acular y xibrom. Otros fármacos conocidos en la técnica para tratar o prevenir enfermedades, afecciones o trastornos del ojo incluyen, pero no se limitan a, pilocarpina, dexametasona, nitrato de pilocarpina, tropicamida, timolol, nitrato de timolol, maleato de timolol, metil prednisolona, flurbiprofeno, penicilina G, gentamicina, ciprofloxacino, tobramicina, sulfacetamida de sodio, indometacina, hidrocortisona, indometacina, clorhidrato de pilocarpina, clorhidrato de ciprofloxacino, insulina, indometacina, y ketorolaco trometamina, ya sean solos o en combinación. (Véase, por ejemplo, Yasmin Sultana, Rahul Jain, Rahul Rathod, Asgar Ali, M. Aqil, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Hamdard University, Nueva Delhi 110062, INDIA. "Advances in Ophthalmic Drug Delivery Systems: Part I" de - 04/12/2005, en Latest Reviews Vol. 3 número 2, 2005, www.pharmmainfo.net/reviews/advances-ophthalmic-drug-delivery-systems-part-i, y Yasmin Sultana, Rahul Jain, Rahul Rathod, Asgar Ali, M. Aqil, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Hamdard University, Nueva Delhi 110062, INDIA, "Advances in Ophthalmic Drug Delivery Systems: Part II" de - 04/12/2005, en Latest Reviews Vol. 3 número 2, 2005, www.pharmmainfo.net/reviews/advances-ophthalmic-drug-delivery-systems-part-ii (4-1-2011) ("Sultana *et al.* Part II). Sultana *et al.* Parte I y Sultana *et al.* Parte II proporcionan revisiones y listados de fármacos y combinaciones de los mismos para tratar o prevenir diversas enfermedades, afecciones y trastornos del ojo. La bibliografía de patente también proporciona dispositivos oculares de suministro de fármaco y estrategias como proporcionan Sultana *et al.* Part I y Sultana *et al.* Part II. Véanse, por ejemplo, los números de los documentos de Patente de Estados Unidos y de solicitud de Patente publicada de Estados Unidos: 4.925.581; 5.227.372; 5.296.228; 5.480.914; 5.578.638; 5.705.194; 5.888.493; 6.242.442; 6.297.240; 6.316.441; 6.410.045; 6.416.740; 20020071874; 20020197300; 20030017199; 5.837.226; 6.017.875; 6.154.671; 6.217.896; 6.319.240; 6.335.335; 6.410.045; 6.539.251; 6.579.519; 20020026176; 20030147849; 20020064513; 20020114778; 20020119941; 20020197300; 20030175324; 20030185892; 20030191426; y 20040037889.

El fármaco se puede proporcionar en la capa de depósito de fármaco y se puede liberar desde el receptor de fármaco ya sea solo o en combinación con otros ingredientes. Alternativamente, el fármaco se puede proporcionar en la capa de depósito de fármaco con tales otros ingredientes y a continuación se puede liberar desde la capa de depósito de fármaco sin tales otros ingredientes. Preferentemente, el fármaco se proporciona al menos en parte en forma de un ingrediente activo único sin ninguna otra asociación de ingrediente que pueda alterar la actividad o la capacidad de suministro del al menos un fármaco. Es decir, el fármaco se proporciona o se libera solo y exento de otros ingredientes, tales como, pero no limitados a, los usados para encapsulación, microencapsulación o emulsión de un fármaco.

El fármaco se puede proporcionar o liberar desde la capa receptora de fármaco y el revestimiento preparado usando un método de la presente invención en una forma encapsulada. La encapsulación de fármacos se conoce en la técnica, tal como y está dentro de la habilidad del experto en la materia. Los materiales preferentes de encapsulación incluyen, pero no se limitan a: policianoacrilato biodegradable, poli(alquilocianoacrilatos) biodegradables, fosfato de calcio biodegradable, legumina, polisacáridos elaborados con poliésteres (copolímeros anfifílicos), poli(malonato de metilideno), gelatina, poli(E-caprolactona), alginato de sodio, hidrogel de agarosa, PMMA, poli(etilenglicol) biotinado conjugado con ácido lactobiónico, hidrogel de poli(alcohol vinílico), acetato de pululano biotinado, copolímeros dibloc y las mezclas de los mismos. En la que los policianoacrilatos son preferentemente, pero no se limitan a: polibutílicoacrilato, polihexílicoacrilato, polietil-ciano-acrilato, poliisobutílicoacrilato y las mezclas de los mismos.

El fármaco se puede proporcionar o liberar desde la capa receptora de fármaco y el revestimiento preparado usando un método de la presente invención en una forma microencapsulada. La microencapsulación de fármacos se conoce en la técnica, tal como "Microencapsulation Techniques, Factors Influencing Encapsulation Efficiency: A Review" Jyothi *et al.* Journal of Microencapsulation, Informa Health Care, Volumen 27, número 3, P. 187-197, y está dentro de la habilidad del experto en la materia.

El fármaco se puede proporcionar o liberar desde la capa receptora de fármaco y el revestimiento preparado usando un método de la presente invención en una forma nanoencapsulada con un material de encapsulación en

nanopartículas. La nanoencapsulación de fármacos se conoce en la técnica, y está dentro de la habilidad del experto en la materia. Algunos ejemplos no limitantes de materiales de nanoencapsulación incluyen: nanopartículas de quitosano, nanopartículas de albúmina de suero humano; nanoesferas de sílice, nanopartículas núcleo-corteza pegiladas, partículas biodegradables de PGGA (poli(D,L-lactida-co-glicólido), PLA (ácido poliláctico), PGA, nanopartículas poliméricas de PLG (poli-(D,L-glicólido), nanopartículas biocompatibles de gliadina, nanopartículas de plásmido-lípido estabilizadas con PEG sensibles a pH bajo, partículas de emulsión de tamaño nanométrico estabilizadas con derivados de tocoferol, nanopartículas de PLA-PEG, nanopartículas compuestas por proteínas hidrófilas acopladas a apolipoproteína E, nanopartículas biodegradables de poli(vesilina-caprolactona), poli(etilenglicol) biotinado conjugado con ácido lactobiónico, nanopartículas magnéticas de carboximetil dextrano y las mezclas de las mismas.

El fármaco se puede proporcionar o liberar desde la capa receptora de fármaco y el revestimiento preparado usando un método de la presente invención en una emulsión, emulsión de agua en aceite, una emulsión de aceite en agua, o un liposoma. Las emulsiones, emulsiones de agua en aceite, emulsiones de aceite en agua y liposomas que incluyen fármacos se conocen en la técnica, tal como el documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.638.137 B2, y está dentro de la habilidad del experto en la materia.

El fármaco puede tomar cualquier forma apropiada, tal como una molécula pequeña o una sustancia biológica o mimético biológico tal como se conocen los términos en la técnica. Como se ha indicado anteriormente, se conocen una amplia diversidad de fármacos en numerosas formas para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección. La presente invención no se limita a ningún tipo o clasificación particular de fármaco. Las estructuras del revestimiento preparado usando un método de la presente invención se pueden adaptar para el almacenamiento y la liberación de cualquier fármaco apropiado. Por ejemplo, la porosidad de una capa de depósito de fármaco tendería a ser mayor para una molécula mayor, y del mismo modo menor para una molécula pequeña. A modo de ejemplo, una molécula pequeña incluiría hormonas para terapia de reemplazo de hormonas o análogos de nucleósido como agentes antivirales. Los fármacos biológicos y los miméticos biológicos relacionados, a modo de ejemplo, incluirían las clasificaciones generales de enzimas, proteínas de transporte, proteínas estructurales, proteínas de almacenamiento, proteínas hormonas, proteínas receptoras, proteínas contráctiles, proteínas de defensa, citoquinas, factores de coagulación y vacunas. Un ejemplo de proteínas preferentes incluye, pero no se limita a, insulina para el tratamiento de diabetes y anticuerpos y anticuerpos monoclonales para el tratamiento de infección o para el suministro dirigido de fármacos asociados.

En esencia, casi cualquier fármaco puede ser útil en la presente invención y la enumeración de un listado está más allá del alcance del presente documento. A modo de ejemplo, la siguiente es una lista no limitante y no exhaustiva de las clasificaciones generales de fármacos útiles en la presente invención: un antiinflamatorio, un antialérgico, un antibiótico, un fármaco para el tratamiento de glaucoma, un fármaco para el tratamiento de degeneración macular, un fármaco oftálmico, un fármaco hidrófilo, un fármaco hidrófobo, un fármaco antiparasitario, un esteroide, un antibiótico y un medicamento para el tratamiento de ojo seco y un medicamento para el tratamiento de incomodidad ocular.

CAPA DE BARRERA

El revestimiento preparado usando un método de la presente invención también incluye una capa de barrera. En un aspecto de la invención, la capa de barrera se aplica a la parte superior de la capa de depósito de fármaco y proporciona estructura a la capa de revestimiento para modular la liberación del fármaco desde el revestimiento y el revestimiento. La capa de barrera puede proporcionar de ese modo estructuras de modulación de liberación de fármaco tales como, pero no limitadas a estructuras capilares. También se pueden usar múltiples capas de capas de barrera para modular adicionalmente la liberación de fármaco desde la capa de depósito de fármaco y la capa de revestimiento. En otro aspecto de la invención, se puede proporcionar una capa de barrera por debajo de la capa de depósito de fármaco de modo que se prevenga o disminuya la migración de fármaco en una dirección mientras se permite que el fármaco migre en otra dirección. A diferencia de la capa de depósito de fármaco, la capa de barrera no secuestra básicamente el fármaco ni permite que el fármaco pasee a través de esa estructura, sino que en su lugar modula el flujo de fármaco desde la capa de depósito de fármaco y la capa de revestimiento. La capa de barrera se puede proporcionar dentro del revestimiento mediante cualquier medio apropiado, preferentemente pero no limitado a tecnología de impresión.

La capa de barrera puede incluir un polímero con las características indicadas anteriormente. Los polímeros preferentes incluyen, pero no se limitan a, silicona, polimetacrilatos de hidroxietilo (polihema, PVA, poli-n-vinilpirrolidona, y policarbonatos). Dependiendo del polímero y de la tecnología de impresión seleccionada, el polímero se puede proporcionar en un estado de monómero y se puede polimerizar posteriormente o, en una alternativa, se puede proporcionar en un estado polimerizado.

La capa de barrera también puede incluir un polímero parcialmente polimerizado con las características indicadas anteriormente y puede ser cualquiera que sea apropiado. Los polímeros preferentes incluyen, pero no se limitan a polimetacrilatos de hidroxietilo (polihema, PVA, y policarbonatos). Dependiendo del polímero parcialmente polimerizado y de la tecnología de impresión seleccionada, el polímero parcialmente polimerizado se puede

proporcionar en un estado de monómero y se puede polimerizar de forma parcial posteriormente o, en una alternativa, se puede proporcionar en un estado parcialmente polimerizado.

La capa de barrera puede incluir una matriz de polímero con las características indicadas anteriormente y puede ser cualquiera que sea apropiada. La matriz de polímero preferente incluye, pero no se limita a, proteínas, ácidos nucleicos, y carbohidratos (silicona, polihema, y policarbonatos). Dependiendo del polímero y de la tecnología de impresión seleccionada, la matriz de polímero se puede proporcionar en un estado de monómero y se puede polimerizar posteriormente o, en una alternativa, se puede proporcionar en un estado polimerizado.

Además, se pueden usar otros materiales más para la barrera, tales como, pero no limitados a, silicona, cerámica, vidrio, carbono (incluyendo nanotubos y grafito) y tejido. La silicona, cerámica, vidrio, carbono y tejido pueden ser cualquiera que sea apropiada y que se lleven a cabo en la técnica y la selección se refiere generalmente, como con los demás materiales usados en la capa de barrera, a sus características físicas tales como la capacidad de aceptar generalmente y no retener un fármaco para su liberación posterior y ser compatible con la tecnología de impresión seleccionada para imprimir la capa de barrera, poder establecer un enlace permanente o disolverse en disolvente o lavarse con aclarado de disolvente.

Los materiales preferentes para la capa de barrera incluyen oligómeros derivatizados. Los oligómeros derivatizados preferentes incluyen, pero no se limitan a HEMA, DMA, GMA, PVA, silicona o siloxano. Como con los demás materiales usados, la selección de los oligómeros derivatizados depende de las características físicas del material y de la tecnología de impresión usada para preparar la capa de barrera de fármaco.

Si el material usado para la capa de barrera necesita polimerizarse y curarse, entonces se necesita usar un iniciador de polimerización o un iniciador de curado. El requisito para un iniciador de polimerización o un iniciador de curado depende del tipo particular de polímero/monómero que se utiliza y la selección se establece en la tecnología. El iniciador de polimerización o los iniciadores de curado preferentes incluyen, pero no se limitan a al menos uno de cura por UV, cura térmica, cura a temperatura ambiente, impresión simultánea y curado por UV o haz de electrones.

La capa de barrera puede incluir estructuras capilares con el fin de modular la liberación o el flujo de fármaco desde la capa de depósito de fármaco y la capa de revestimiento en general. Estas estructuras capilares tienen una forma, tamaño, orientación y espaciado con el fin de permitir la acción capilar para modular el flujo de fármaco desde la capa de depósito de fármaco y fuera de la capa de revestimiento.

La ecuación de Lucas-Washburn que predice el ascenso del menisco del fluido, $H(t)$, en el capilar para un tiempo t se da como:

$$H(t) = [(s R \cos \theta / 2 \eta)^{1/2} t^{1/2}$$

Donde:

s = tensión superficial del fluido

η = viscosidad de cizalladura del fluido

R = radio de poro

θ = ángulo de contacto entre el menisco y la pared

(Ref. D. I. Dimitrov¹, A. Milchev^{1,2}, y K. Binder¹

1 Institut für Physik, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Staudinger Weg 7, 55099 Mainz, Alemania

2 Institute for Chemical Physics, Bulgarian Academy of Sciences, 1113 Sofía, Bulgaria, *Recibido el 30 de marzo de 2007; publicado el 31 de julio de 2007*)

Se puede usar esta ecuación para determinar la tasa de liberación de fármaco R_{capilar} para un capilar de una altura, diámetro, ángulo de contacto, viscosidad y tensión superficial dados. El diámetro y la altura de los capilares son de nivel nanométrico, por ejemplo, pueden ser menos de aproximadamente 5 nanómetros a aproximadamente 50.000 nanómetros.

IMPRESIÓN

Para proporcionar las diversas capas del revestimiento de la presente invención son aplicables una amplia diversidad de tecnologías de impresión. La selección de la tecnología de impresión usada es una cuestión de selección del experto en la materia basándose en el tamaño, forma, espesor y otras características particulares de la capa que se proporciona. Además, dado que algunas de las capas se imprimen en forma líquida o semisólida y a continuación se transforman en una forma sólida o semisólida mediante, por ejemplo, pero no limitado a polimerización o polimerización parcial, las características del líquido o semisólido de impresión se han de tener en cuenta. Como un aspecto preferente de la presente invención, las composiciones de Doshi *et al.*, documento de solicitud de Patente publicada de Estados Unidos 2008/0062381A1, publicado el 13 de marzo de 2008, son aplicables, particularmente cuando el pigmento está presente opcionalmente en tales formulaciones, y se

proporciona opcionalmente al menos un fármaco en tales formulaciones. Los métodos de impresión son de naturaleza digital, tales como los que se describen en Doshi *et al.* (documento de Patente de Estados Unidos 2008/0062381A1), de un modo tal que permiten un método relativamente preciso y medios para proporcionar una alta calidad y un producto impreso bien definido. Dado que el método y el dispositivo asociado son de naturaleza digital, el proceso de impresión se puede adaptar para control y diseño de producto por computadora. Los métodos de impresión y las estructuras digitales preferentes se comentan en el presente documento. El método de impresión digital es impresión tridimensional (impresión 3D). Generalmente, pero no exclusivamente, una solución de impresión de la presente invención reemplaza la solución de tinta de los dispositivos de impresión existentes y disponibles en el mercado, en particular dentro del cartucho de impresión. En el presente documento se desvelan métodos de impresión que incluyen impresión con tampón tal como se conocen los métodos en la técnica, incluyendo pero sin limitarse a impresión por transferencia de tampón. La impresión con tampón no es tan exacta como la impresión digital, pero es un método preferente de impresión para la presente invención. La impresión con tampón se conoce en la técnica para impresión de imágenes del iris del ojo sobre lentes de contacto (véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.302.978, 5,414, 477, y 4.668.240).

La impresión por inyección de tinta se conoce en la técnica y puede tomar diversas formas y estructuras asociadas que se comentan en el presente documento. Generalmente, la impresión por inyección de tinta se refiere a dispositivos y métodos de impresión que utilizan métodos y estructuras de impresión altamente precisos que permiten la producción de estructuras precisas y de alta calidad. Generalmente, se pueden utilizar los dispositivos y estructuras de impresión por inyección de tinta disponibles con una modificación mínima, y las soluciones de tinta normalmente presentes en el cartucho o depósito por inyección de tinta se reemplazan con una solución que incluye un monómero polimerizable e iniciadores de polimerización asociados según sea necesario. El monómero polimerizable se puede polimerizar a voluntad y a una velocidad rápida después de dispensarse desde la estructura de impresión por inyección de tinta.

La impresión tridimensional se basa principalmente, pero no exclusivamente, en tecnologías de impresión por inyección de tinta. Estos métodos y dispositivos permiten la generación de una o múltiples copias de una estructura. Generalmente, se coloca una solución polimerizable dentro del dispositivo de impresión y se dispensa bajo control de computadora y se polimeriza en ciclos o etapas de impresión repetidos para generar una estructura tridimensional. Algunos ejemplos de dispositivos de impresión 3D disponibles y preferentes y estructuras y cartuchos relacionados incluyen, pero no se limitan a los que se desvelan en el presente documento y se conocen de otro modo en la técnica o se desarrollarán posteriormente.

La impresión piezoeléctrica es un subtipo de impresión por inyección de tinta que es un método de impresión preferente de la presente invención. Algunos ejemplos de dispositivos de impresión piezoeléctrica disponibles y preferentes y estructuras y cartuchos relacionados incluyen, pero no se limitan a los que se desvelan en el presente documento y se conocen de otro modo en la técnica o se desarrollarán posteriormente.

La impresión térmica es un subtipo de la impresión por inyección de tinta que es un método de impresión preferente de la presente invención. Algunos ejemplos de dispositivos de impresión térmica y estructuras y cartuchos relacionados incluyen, pero no se limitan a los que se desvelan en el presente documento y se conocen de otro modo en la técnica o se desarrollarán posteriormente.

La impresión láser es un subtipo de la impresión por inyección de tinta que es un método de impresión preferente de la presente invención. Algunos ejemplos de dispositivos de impresión láser y estructuras y cartuchos relacionados incluyen, pero no se limitan a los que se desvelan en el presente documento y se conocen de otro modo en la técnica o se desarrollarán posteriormente.

Opcionalmente, un dispositivo de impresión por inyección de tinta puede incluir una cabeza de impresora rotatoria que puede permitir la impresión mejorada sobre superficies curvas.

Otro método de impresión es la impresión MEMS, en la que MEMS significa sistema electromecánico micromaquinado y se basa en tecnologías que permiten la impresión de placas de circuitos integrados, pero que son aplicables a la producción de estructuras muy pequeñas que tienen funcionalidad. Algunos ejemplos de estructuras que tienen funcionalidad preparadas mediante impresión MEMS incluyen engranajes mecánicos y otros dispositivos mecánicos, estructuras de laboratorio en un chip para la realización de procedimientos de laboratorio que incluyen reacciones químicas y procedimientos de diagnóstico.

MODULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE FÁRMACO

La combinación de los componentes del revestimiento preparado usando un método de la presente invención, en particular la al menos una capa de depósito de fármaco que incluye al menos un fármaco y la al menos una capa de barrera, opcionalmente con estructuras, tales como, pero no limitadas a estructuras capilares, permite la liberación controlada del al menos un fármaco desde el revestimiento. La estructura de revestimiento permite la producción de una capa de revestimiento que puede ajustarse de forma particular la liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento para características deseables, tales como, pero no limitadas a, dosis, régimen, curso del tiempo de

suministro y ruta de administración. Dado que el dispositivo médico se puede localizar en un lugar particular en un sujeto, el fármaco se puede suministrar con un enfoque particular con un régimen particular, que puede permitir que se administre menos fármaco a un sujeto si se administraba de otro modo en una ruta más sistemática de administración. El fenómeno físico químico particular asociado a la liberación del fármaco desde la capa de revestimiento se comenta en el presente documento, pero su enumeración no se ha de considerar limitante.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento se puede modular mediante difusión, en primer lugar fuera de la capa de depósito de fármaco y a continuación a través de la capa de barrera, si estuviera presente. La determinación del efecto de la difusión en la migración de una entidad química a través de una sustancia o las estructuras que pueden ser una parte de la capa de revestimiento se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento también se puede modular mediante difusión, en primer lugar fuera de la capa de depósito de fármaco y a continuación a través de la capa de barrera que puede incluir estructuras, tales como estructuras capilares (véase la Figura 4). La determinación del efecto de la acción capilar en la migración de una entidad química a través de una estructura capilar presente en la capa de revestimiento de la presente invención, en particular la capa de barrera, se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento también se puede modular mediante la acción de masa, en primer lugar fuera de la capa de depósito de fármaco y a continuación a través de la capa de barrera que puede incluir estructuras, tales como estructuras capilares. La determinación del efecto de la acción de masa en la migración de una entidad química a través de una capa de revestimiento de la presente invención, se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento también se puede modular mediante un gradiente de concentración del al menos un fármaco, en primer lugar fuera de la capa de depósito de fármaco y a continuación a través de la capa de barrera que puede incluir estructuras, tales como estructuras capilares. La determinación del efecto de un gradiente químico en la migración de una entidad química a través de una capa de revestimiento de la presente invención, se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento también se puede modular mediante la solubilidad del al menos un fármaco en un entorno, en primer lugar fuera de la capa de depósito de fármaco y a continuación a través de la capa de barrera que puede incluir estructuras, tales como estructuras capilares. La determinación del efecto de la solubilidad en la migración de una entidad química a través de una capa de revestimiento de la presente invención, se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento también se puede modular mediante la temperatura a la que se mantiene el artículo de fabricación (ya sea la temperatura de almacenamiento o durante el uso) del al menos un fármaco, en primer lugar fuera de la capa de depósito de fármaco y a continuación a través de la capa de barrera que puede incluir estructuras, tales como estructuras capilares. La determinación del efecto de la temperatura en la migración de una entidad química a través de una capa de revestimiento de la presente invención, se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento también se puede modular mediante el peso molecular del al menos un fármaco, en primer lugar fuera de la capa de depósito de fármaco y a continuación a través de la capa de barrera que puede incluir estructuras, tales como estructuras capilares. La determinación del efecto del peso molecular en la migración de una entidad química a través de una capa de revestimiento de la presente invención, se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento también se puede modular mediante un gradiente de concentración del al menos un fármaco, en primer lugar fuera de la capa de depósito de fármaco y a continuación a través de la capa de barrera que puede incluir estructuras, tales como estructuras capilares. La determinación del efecto de la migración de un gradiente químico en una entidad química a través de una capa de revestimiento de la presente invención, se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento también se puede modular mediante el espesor de la capa de revestimiento, y los componentes de la misma, en concreto la capa de depósito de fármaco y la capa de barrera, si estuviera presente, y las estructuras auxiliares, tales como estructuras capilares, si estuvieran presentes. La determinación del efecto del espesor del revestimiento y los componentes del mismo en la migración de una entidad química a través de una capa de revestimiento de la presente invención, se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento también se puede modular mediante la porosidad de la capa de revestimiento, y los componentes de la misma, en concreto la capa de depósito de fármaco y la capa de barrera, si estuviera presente, y las estructuras auxiliares, tales como estructuras capilares, si estuvieran presentes. La determinación del efecto de la porosidad del revestimiento y los componentes del mismo en la migración de una entidad química a través de una capa de revestimiento de la presente invención, se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento también se puede modular mediante el tamaño de poro de la capa de revestimiento, y los componentes de la misma, en concreto la capa de depósito de fármaco y la capa de barrera, si estuviera presente, y las estructuras auxiliares, tales como estructuras capilares, si estuvieran presentes. La determinación del efecto del tamaño de poro de la capa de revestimiento y los componentes de la misma en la migración de una entidad química a través de una capa de revestimiento de la presente invención, se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento también se puede modular mediante el tamaño de exclusión molecular de la capa de revestimiento, y los componentes de la misma, en concreto la capa de depósito de fármaco y la capa de barrera, si estuviera presente, y las estructuras auxiliares, tales como estructuras capilares, si estuvieran presentes. La determinación del efecto del tamaño de exclusión molecular del revestimiento y los componentes del mismo en la migración de una entidad química a través de una capa de revestimiento de la presente invención, se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento también se puede modular mediante el contenido de agua de la capa de revestimiento, y los componentes de la misma, en concreto la capa de depósito de fármaco y la capa de barrera, si estuviera presente, y las estructuras auxiliares, tales como estructuras capilares, si estuvieran presentes. La determinación del efecto del contenido de agua del revestimiento y los componentes del mismo en la migración de una entidad química a través de una capa de revestimiento de la presente invención, se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento también se puede modular mediante la concentración del fármaco en la capa de revestimiento, y los componentes de la misma, en concreto la capa de depósito de fármaco y la capa de barrera, si estuviera presente, y las estructuras auxiliares, tales como estructuras capilares, si estuvieran presentes. La determinación del efecto de la concentración del fármaco en el revestimiento y los componentes del mismo en la migración de una entidad química a través de una capa de revestimiento de la presente invención, se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento también se puede modular mediante la concentración del fármaco en la capa de revestimiento, y los componentes de la misma, en concreto la capa de depósito de fármaco y la capa de barrera, si estuviera presente, y las estructuras auxiliares, tales como estructuras capilares, si estuvieran presentes. La determinación del efecto de la concentración del fármaco en el revestimiento y los componentes del mismo en la migración de una entidad química a través de una capa de revestimiento de la presente invención, se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

La liberación del al menos un fármaco desde la capa de revestimiento también se puede modular mediante el entorno de envasado de la capa de revestimiento (tal como la concentración de fármaco en la solución de envasado, si estuviera presente), y los componentes de la misma, en concreto la capa de depósito de fármaco y la capa de barrera, si estuviera presente, y las estructuras auxiliares, tales como estructuras capilares, si estuvieran presentes. La determinación del efecto del entorno de envasado del revestimiento y los componentes del mismo en la migración de una entidad química a través de una capa de revestimiento de la presente invención, se puede realizar usando métodos establecidos, fórmulas y a través de experimentación de rutina.

El fármaco puede exhibir liberación sostenida a lo largo del tiempo desde la capa de revestimiento. Esto se puede conseguir estableciendo en primer lugar la relación entre la tasa de liberación de un fármaco dado para un material dado de la capa de barrera en términos de variación de espesor, solubilidad del fármaco, concentración. El fármaco puede exhibir liberación intermitente a lo largo del tiempo desde la capa de revestimiento.

Se puede liberar más de un fármaco desde la capa de revestimiento de la presente invención. Esto se representa en la Figura 8 en la que las diferentes áreas de la capa de revestimiento tienen diferentes fármacos proporcionados en la capa de depósito de fármaco. En una alternativa, se puede proporcionar más de un fármaco en una capa de depósito individual.

LENTE DE CONTACTO

El dispositivo médico preparado usando un método de la presente invención incluye una lente de contacto. Las lentes de contacto que incluyen un fármaco, sobre la superficie de la lente de contacto o dentro de la lente de contacto se conocen en la técnica. Sin embargo, estas lentes de contacto no proporcionan las estructuras que se desvelan en el presente documento, tales como el al menos un revestimiento que incluye al menos una capa de depósito de fármaco que puede incluir al menos un fármaco, y al menos una capa de barrera que puede incluir estructuras, en la que la se modula la liberación del al menos un fármaco desde la al menos una capa de revestimiento.

Se conocen una diversidad de materiales en la técnica para preparar lentes de contacto y son útiles en la presente invención. Los materiales preferentes incluyen, pero no se limitan a, acrílicos, siliconas, alcoholes polivinílicos, y las combinaciones de los mismos.

Existe una diversidad de tipos generales de lentes de contacto conocidas en la técnica y son útiles en la presente invención. Los tipos generales preferentes de lentes de contacto incluyen, pero no se limitan a lentes híbridas, lentes hidrófilas y lentes hidrófobas.

Además, existen otros tipos generales de lentes de contacto conocidas en la técnica y son útiles en la presente invención. Estas lentes incluyen, pero no se limitan a lentes esféricas, lentes tóricas, lentes multifocales, lentes tintadas, lentes de potencia óptica correctora y lentes sin potencia óptica correctora.

Existe una diversidad de métodos usados para preparar lentes que son útiles en la presente invención. Los métodos preferentes de preparación, al menos en parte o en combinación, de lentes de contacto incluyen, pero no se limitan a, torneado, moldeado por fusión, fusión por rotación e impresión por inyección de tinta.

Una vez se fabrica una lente de contacto, se pueden utilizar una diversidad de operaciones secundarias o de acabado y son útiles en la presente invención. Las operaciones preferentes secundarias o de acabado incluyen, pero no se limitan a ribeteado, pulido, tintado, hidratación, extracción, y esterilización.

El al menos un fármaco en la al menos una capa de revestimiento se puede proporcionar sobre la superficie de la lente de contacto. El al menos un fármaco en la al menos una capa de revestimiento también se puede proporcionar dentro de una lente de contacto. El al menos un fármaco también se puede proporcionar en el interior de una lente de contacto sin las estructuras en la al menos una capa de revestimiento en combinación con al menos un fármaco en al menos una capa de revestimiento sobre la superficie de una lente. La al menos una capa de revestimiento con al menos un fármaco también se puede proporcionar tanto sobre la superficie de la lente como en el interior de la lente.

En algunos casos, los fármacos que se proporcionan dentro de al menos un revestimiento pueden tener propiedades ópticas que pueden interferir con la función óptica de la lente de contacto, tales como fármacos que tienen color u opacidad. Los fármacos preferentes para su uso en la presente invención no tienen tales propiedades ópticas, pero no necesita ser el caso dado que los fármacos que tienen tales propiedades ópticas son útiles en la presente invención.

Los uno o más revestimientos que se desvelan en el presente documento pueden tener opcionalmente dispersas en los mismos nanopartículas que tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 50 nm, un fármaco oftálmico nanoencapsulado desde el cual el fármaco oftálmico es capaz de difundirse en y migrar a través de la lente de contacto y en la película de lágrima posterior a la lente o hacia el párpado cuando la lente de contacto se coloca en el ojo, estando las nanopartículas dispersas dentro de la lente de contacto o sobre al menos una superficie de la lente de contacto en una cantidad tal que opcionalmente la lente permanece básicamente ópticamente transparente (véase, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.638.137B2 de Chauhan *et al.*, publicado el 29 de diciembre de 2009).

Los uno o más revestimientos que se desvelan en el presente documento pueden tener opcionalmente dispersas en los mismos nanopartículas que tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 50 nm, un fármaco oftálmico nanoencapsulado desde el cual el fármaco oftálmico es capaz de difundirse fuera de y migrar fuera de la lente de contacto y en la película de lágrima posterior a la lente o hacia el párpado cuando la lente de contacto se coloca en el ojo, estando las nanopartículas dispersas dentro de la lente de contacto o sobre al menos una superficie de la lente de contacto en una cantidad tal que opcionalmente la lente permanece básicamente ópticamente transparente (véase, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.638.137B2 de Chauhan *et al.*, publicado el 29 de diciembre de 2009).

Cuando el al menos un fármaco se proporciona con o sin composiciones de suministro de fármaco como se describen en el presente documento, el al menos un fármaco que se proporciona con o sin composiciones de suministro de fármaco es básicamente ópticamente transparente. Sin embargo, esto no necesita ser el caso. Cuando el al menos un fármaco que se proporciona con o sin una composición de suministro de fármaco es básicamente ópticamente transparente o no es básicamente ópticamente transparente, las características ópticas del al menos un

fármaco, u otras estructuras de la al menos una capa de revestimiento, se pueden enmascarar con material opaco o tintado, tal como tintado de color como se conoce en la técnica.

ENVASADO

5 El dispositivo médico preparado usando un método de la presente invención se puede proporcionar en una diversidad de formas y formatos de envase y soluciones según se presente. Muchas de estas formas y formatos de envase son formatos de envase establecidos, mientras que otros son únicos para la presente invención.

10 El dispositivo médico se puede proporcionar en un envase en un estado seco, preferentemente en un estado deshidratado o un estado liofilizado usando métodos conocidos en la técnica. El dispositivo médico también se puede proporcionar en un envase en un estado húmedo, es decir, se puede proporcionar en una solución apropiada y, según sea apropiado, en un estado hidratado.

15 El formato del envase puede ser cualquiera que sea apropiado. Por ejemplo, el dispositivo médico se puede proporcionar en un envase que sea apropiado y normal para el dispositivo médico, tal como viales, otros recipientes tales como cajas o recipientes de plástico, o en viales. Los viales y el envase de blíster son preferentes, pero no necesarios, por ejemplo, para lentes de contacto.

20 La presente solución, si la hubiera, en un formato de envase, en particular para un formato de envase en estado húmedo puede incluir el al menos un fármaco presente en la al menos una capa de revestimiento, un fármaco diferente que se proporciona en la capa de revestimiento, o una combinación de los mismos.

25 En un caso, la concentración del fármaco en una solución de envase es menor que la concentración del fármaco en la capa de revestimiento. En ese caso, es probable que el fármaco en la capa de revestimiento pueda migrar desde la capa de revestimiento a la capa de envase y finalmente alcanzar un estado de equilibrio de estado estacionario, pero que no es el caso.

30 En otro caso, la concentración del fármaco en una solución de envase es igual a la concentración del fármaco en la capa de revestimiento. En ese caso, es probable que el fármaco en la solución de envase esté en estado estacionario con el fármaco en la capa de revestimiento, pero ese no necesita ser el caso.

35 En una alternativa, la concentración del fármaco en la solución de envase es mayor que la concentración del fármaco en la capa de revestimiento. En ese caso, es probable que el fármaco en la solución de envase pueda migrar a la capa de revestimiento y finalmente alcanzar un estado de equilibrio de estado estacionario, pero ese no necesita ser el caso.

40 En otro caso más, puede estar presente un fármaco proporcionado en la capa de envase que no está presente en la capa de revestimiento. En ese caso, es probable que el fármaco en la solución de envase pueda migrar a la lente de contacto y finalmente alcanzar un estado de equilibrio de estado estacionario, pero ese no necesita ser el caso.

II MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS QUE INCLUYEN UN MEDICAMENTO

45 La presente invención también incluye un método de preparación de un dispositivo médico, que comprende: a) proporcionar una lente de contacto que incluye al menos una superficie; b) depositar uno o más revestimientos sobre al menos una parte de la al menos una superficie, en la que los uno o más revestimientos incluyen: 1) al menos una capa de depósito de fármaco depositada al menos en parte mediante impresión sobre la al menos una superficie, en la que la al menos una capa de depósito de fármaco comprende al menos un fármaco; y 2) al menos una capa de barrera depositada al menos en parte mediante impresión 3D digital aditiva sobre al menos una parte de al menos una capa de depósito de fármaco, en la que la al menos una capa de barrera incluye una o más estructuras 3D. Algunos ejemplos particulares de este aspecto de la invención se presentan en forma de diagrama en la Figura 1 (véanse, en particular, las etapas 1 a 4).

55 Se describe un método de preparación de un dispositivo médico, que incluye: a) proporcionar una lente de contacto que incluye al menos una superficie; b) depositar uno o más revestimientos sobre al menos una parte de la al menos una superficie, en la que los uno o más revestimientos comprenden: 1) al menos una capa de barrera o bloqueo depositada al menos en parte por impresión sobre dicha al menos una superficie; y 2) al menos una capa de depósito de fármaco depositada al menos en parte por impresión sobre dicha al menos una capa de barrera, en la que dicha al menos una capa de depósito de fármaco comprende al menos un fármaco. Algunos ejemplos particulares de este dispositivo médico se presentan en forma de diagrama en la Figura 7 etapas A a C. También se muestra en la Figura 9 una capa de bloqueo que se puede depositar en el interior de una lente de contacto parcialmente polimerizada para conseguir una liberación de fármaco unidireccional.

65 Habiendo comentado las estructuras particulares que se desvelan en el presente documento, de qué están hechas, cómo se preparan preferentemente, cómo interactúan, cómo se montan y cómo se seleccionan basándose en su naturaleza física y química, y similar, la discusión ahora se centra en cómo se prepara el dispositivo médico, con ejemplos ilustrativos y preferentes proporcionados posteriormente en la sección de ejemplos.

DISPOSITIVO MÉDICO

En primer lugar, se selecciona un dispositivo médico sobre el que se va a proporcionar un revestimiento. La selección del dispositivo médico está dentro de la habilidad del experto en la materia y el estado de la técnica proporciona una amplia bibliografía sobre una amplia diversidad de dispositivos médicos y dónde se van a implantar y los fármacos que pueden ser útiles que se proporcionen con un revestimiento de la presente invención para tratar o prevenir cualquier número de enfermedades, afecciones o trastornos que puede parecer un sujeto.

El dispositivo médico puede ser implantable o no implantable tal como se conocen los términos en la técnica y se han comentado anteriormente. El dispositivo médico preparado usando un método de la presente invención incluye una lente de contacto.

SUPERFICIE

El dispositivo médico preparado usando un método de la presente invención presenta una superficie sobre la que se va a preparar un revestimiento usando un método de la presente invención. La superficie del dispositivo médico seleccionado es habitualmente una propiedad inherente del dispositivo médico, pero ese no necesita ser el caso. La superficie se puede modificar mediante cualquier número de métodos o técnicas y se conocen en la técnica y se comentan en el presente documento, incluyendo modificación química o modificación física.

La superficie presentada para la aplicación de un revestimiento desvelado en el presente documento incluye, pero no se limita, al menos un metal, al menos un plástico, al menos un polímero, al menos un polímero parcialmente polimerizado, al menos una matriz de polímero, al menos una matriz de proteína, al menos una silicona, al menos una cerámica, al menos un vidrio, al menos un compuesto que contiene carbono, al menos un tejido, o una combinación de los mismos.

La superficie presentada para la aplicación de un revestimiento desvelado en el presente documento se puede modificar mediante una diversidad de métodos antes de que se aplique a ella un revestimiento de la presente invención. Los métodos de modificación superficial preferentes incluyen pero no se limitan a uno o más procesos químicos o uno o más procesos físicos. Los procesos químicos preferentes incluyen, pero no se limitan a, revestimiento químico, limpieza química, modificación de textura química, activación química o electroquímica o creación de grupos reactivos sobre o dentro de dicha al menos una superficie, aplicación de uno o más compuestos químicos a dicha al menos una superficie, y las combinaciones de los mismos. Los procesos físicos preferentes incluyen pero no se limitan a, grabado, ranurado, pulverización de materiales sobre la superficie, erosión superficial de materiales sobre la superficie, tratamiento de corona, y las combinaciones de los mismos.

CAPA DE DEPÓSITO DE FÁRMACO

El revestimiento preparado usando un método de la presente invención incluye una capa de depósito de fármaco, que incluye al menos un fármaco para su liberación posterior en o sobre un sujeto en el lugar donde se proporciona el dispositivo médico a un sujeto. La capa de depósito de fármaco se proporciona preferentemente de forma directa sobre al menos una parte de la superficie de un dispositivo médico como se comenta en el presente documento y es el primer componente del revestimiento de la presente invención. Sin embargo, se puede proporcionar al menos una capa de barrera antes de la al menos una capa de depósito de fármaco cuando se desea una dirección de liberación del fármaco desde el revestimiento preparado usando un método de la presente invención (véase la Figura 7) tal como el caso en el que un dispositivo médico presenta múltiples superficies para la liberación de un fármaco desde un revestimiento de la presente invención, tal como, por ejemplo, lentes de contacto donde el fármaco se puede liberar hacia el ojo, hacia el párpado, o ambos.

La capa de depósito de fármaco puede estar hecha de cualquier material o combinación de materiales apropiados, y la selección del material está generalmente dentro de la habilidad de la técnica que está influida por una diversidad de factores, que incluyen pero no se limitan a, el método de impresión que se usa para proporcionar la capa de depósito de fármaco, el tamaño, espesor y forma de la capa receptora de fármaco deseada, las propiedades físicas y químicas deseadas para el depósito de fármaco que están influidas por las características químicas y físicas del fármaco proporcionado en la capa de depósito de fármaco de un modo tal que el fármaco se pueda liberar a una velocidad deseada, y similar.

Los materiales preferentes para la capa de depósito de fármaco incluyen, pero no se limitan, al menos un polímero, al menos un polímero parcialmente polimerizado, al menos una matriz de polímero, al menos una matriz de proteína, al menos una silicona, al menos una cerámica, al menos un vidrio, al menos un compuesto que contiene carbono, al menos un tejido o una combinación de los mismos. Otros materiales preferentes incluyen, pero no se limitan a, oligómeros derivatizados, tales como pero no limitados a, HEMA, DMA, GMA, PVA, silicona y siloxano, o las combinaciones de los mismos.

En ciertos aspectos de la presente invención, durante el proceso de impresión usado para preparar la capa de depósito de fármaco, se aplica a la superficie una formulación de impresión no polimerizada o parcialmente

polimerizada, que puede incluir al menos un fármaco. En ese caso, la formulación no polimerizada o parcialmente polimerizada se va a polimerizar o curar de otro modo para estabilizar la capa receptora de fármaco y, en ciertos aspectos de la invención, sirve para atrapar o localizar de otro modo un fármaco en la capa de depósito de fármaco para su liberación posterior desde la misma (véase la Figura 3). Los métodos preferentes para polimerizar o curar un depósito de fármaco cuando sea necesario o deseable incluyen, pero no se limitan, al menos un curado o polimerización por UV, al menos un curado o polimerización térmico, al menos un curado o polimerización a temperatura ambiente, al menos una impresión y curado o polimerización simultáneos, al menos un curado o polimerización por haz de electrones, o las combinaciones de los mismos.

La capa de depósito de fármaco puede estar unida a, permanentemente unida a, o no unida a la superficie. En este caso, los grupos reactivos de la superficie de la capa receptora de fármaco pueden interactuar química o físicamente para formar enlaces químicos, tales como enlaces covalentes, o enlaces físicos, tales como interacciones de corto alcance, tales como pero no limitadas a enlaces de hidrógeno, interacciones de van der Waals, interacciones hidrofóbicas, interacciones hidrófilas, interacciones iónicas y similares. La formación de estas interacciones químicas o físicas depende de la naturaleza química de la superficie y la capa de depósito de fármaco y se pueden determinar por el experto en la materia basándose en el estado de la técnica.

La capa receptora de fármaco puede liberar un fármaco en una o más direcciones. En ciertos casos, la capa receptora de fármaco, basándose en la naturaleza del dispositivo médico y la superficie, puede liberar un fármaco solo en una dirección dado que la superficie evitará, o bloqueará, la liberación del fármaco en una dirección dado que el fármaco no será capaz de migrar básicamente a la superficie o dispositivos médicos basándose en el material presentado. Como se comenta en el presente documento, se puede proporcionar una capa de bloqueo para evitar que un fármaco migre en una dirección. Como se comenta en el presente documento, se puede liberar un fármaco en más de una dirección, tal como en el caso de las lentes de contacto. En la Figura 7 se muestran a modo de ejemplo ciertas configuraciones preferentes.

CAPA RECEPTORA DE FÁRMACO

El al menos un depósito de fármaco que se desvela en el presente documento incluye al menos una capa receptora de fármaco. En este aspecto de la presente invención, la capa receptora de fármaco se imprime sobre la superficie, dado que la capa de depósito de fármaco con al menos un fármaco es como se describe en el presente documento, y el al menos un fármaco se proporciona a dicha al menos una capa receptora de fármaco para formar una capa de depósito de fármaco. El fármaco se proporciona a la capa receptora de fármaco mediante cualquier método apropiado, tal como mediante impresión como se describe en el presente documento, pero se pueden usar otros métodos para proporcionar un fármaco a una capa receptora de fármaco, tales como, pero no limitados a, empapado, inmersión y revestimiento por rotación. Como con las demás capas de revestimiento preparadas usando un método de la presente invención, la capa receptora de fármaco puede estar hecha de cualquier material o combinación de materiales apropiados, y la selección del material está generalmente dentro de la habilidad en la técnica que se ve influida por una diversidad de factores, que incluyen pero no se limitan a, el método de impresión que se usa para proporcionar la capa receptora de fármaco, el tamaño, espesor y forma de la capa receptora de fármaco deseada, las propiedades físicas y químicas deseadas para el depósito de fármaco que se ven influidas por las características químicas y físicas del fármaco proporcionado en la capa de depósito de fármaco de un modo tal que el fármaco se pueda liberar a una velocidad deseada, y similar.

La al menos una capa de depósito de fármaco incluye un revestimiento químico aplicado a la superficie. En una alternativa, la al menos una capa receptora de fármaco se aplica a otra capa que ha sido previamente aplicada a la superficie, tal como, pero no limitada a, una capa de barrera para producir una capa de revestimiento que libera un fármaco en una dirección particular desde el revestimiento como se describe en el presente documento.

En otro aspecto de la presente invención, la formulación de impresión que se usa para imprimir la capa de depósito de fármaco puede incluir materiales, tales como compuestos químicos, que permiten la polimerización o curado de la capa de depósito de fármaco impresa, y en ciertos casos, que permite el ajuste de las características físicas de la capa receptora de fármaco que afectan a la liberación del fármaco desde la misma como se describe en el presente documento, tales como, pero no limitadas a porosidad, tasa de difusión de un fármaco, y similar. Los materiales que se usan para obtener estos objetivos incluyen, pero no se limitan a agentes de unión, agentes de reticulación, o una combinación de los mismos. El uso de agentes de unión, agentes de reticulación, o las combinaciones de los mismos para proporcionar materiales con características físicas deseables para la presente invención se conoce en la técnica y están repletos en la biografía y la adaptación a la presente invención se puede realizar usando experimentación o modelado matemático.

La capa receptora de fármaco que se desvela en el presente documento puede incluir un polímero altamente absorbente. Los polímeros altamente absorbentes preferentes incluyen, pero no se limitan, al menos un homopolímero de polivinilpirrolidona, al menos un copolímero de polivinilpirrolidona, al menos un homopolímero de poliácridamida, al menos un copolímero de poliácridamida, al menos un homopolímero de poliácridato, al menos un copolímero de poliácridato, al menos un material proteináceo, al menos un carbohidrato, o una combinación de los mismos.

El depósito de fármaco se puede aplicar a una superficie o ubicación deseada usando cualquier método o medios apropiados como se describe en el presente documento o como se conoce en la técnica. Los métodos o medios preferentes incluyen pero no se limitan a, revestimiento directo, aplicación de gotas o microgotas, impresión por inyección de tinta, empapado, impregnación, revestimiento por rotación, revestimiento por goteo, revestimiento por pantalla, revestimiento por pantalla de seda, impresión con tampón, o las combinaciones de los mismos.

FÁRMACO

Como se ha comentado anteriormente, la al menos una capa de depósito de fármaco del al menos un revestimiento preparado usando un método de la presente invención incluye al menos un fármaco proporcionado en la misma de un modo tal que el al menos un fármaco se puede liberar desde el al menos un revestimiento. En general, la selección de los fármacos que se proporcionan en la capa de revestimiento es una cuestión de selección del experto en la materia, y existe un amplio cuerpo de bibliografía, tanto de patente como de no patente, disponibles para el experto en la materia para identificar fármacos que sean eficaces para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección.

El fármaco se puede proporcionar en el revestimiento en una cantidad suficiente de un modo tal que cuando el fármaco se libere desde el revestimiento se proporcione en una cantidad terapéuticamente eficaz para la ruta de administración y ubicación del dispositivo médico de la presente invención dentro o sobre el sujeto. Las características físicas de revestimiento de la presente invención que se comentan en el presente documento, tales como, pero no limitadas a, tamaño de poro y contenido de agua, se pueden tener en cuenta cuando se considera la concentración de fármaco que se va a proporcionar en el revestimiento preparado usando un método de la presente invención de un modo tal que se libere la cantidad apropiada de fármaco desde el revestimiento de la presente invención.

Como se comenta en el presente documento, se proporciona un dispositivo médico preparado usando un método de la presente invención dentro de o sobre un sujeto de un modo tal que el fármaco se libera en un sitio particular en lugar de sistémicamente como con otros métodos de suministro de fármaco, tal como a través de inyección o administración oral. Esto permite que el fármaco se suministre en una ubicación particular y preferentemente con una dosis inferior o más precisa que la que sería obtenible de otro modo. El suministro dirigido de un fármaco mediante un dispositivo médico preparado usando un método de la presente invención también podría reducir el caso de efectos secundarios de los fármacos que caracterizaría rutas de administración más sistémicas debido a que la carga corporal total de fármaco en el sujeto se reduciría en gran medida en comparación con la administración más sistémica de un fármaco.

Como se comenta en el presente documento, la ubicación del dispositivo de suministro de fármaco se puede determinar mediante la naturaleza del dispositivo médico y la enfermedad, trastorno o afección que se va a prevenir o tratar. Por ejemplo, se podrían proporcionar endoprótesis cardíacas implantables en vasos sanguíneos dado que es el curso normal de tratamiento, y se podrían proporcionar normalmente lentes de contacto en el ojo, pero este no necesita ser el caso.

El fármaco se puede proporcionar con la capa de revestimiento preparada usando un método de la presente invención, o se puede liberar desde la capa de revestimiento que se desvela en el presente documento mediante una diversidad de formas. El fármaco se proporciona en la capa de revestimiento o se libera desde la capa de revestimiento al menos en parte en forma de un único ingrediente activo sin ninguna otra asociación de ingrediente que pueda alterar la actividad o la capacidad de suministro de dicho al menos un fármaco. Es decir, el fármaco se proporciona o se libera en un estado libre y no asociado a otras entidades químicas, tales como entidades químicas de suministro de fármaco que se describen en el presente documento o se conocen en la técnica.

En una alternativa, el fármaco se proporciona en la capa de revestimiento o se libera desde la capa de revestimiento al menos en parte en al menos una forma encapsulada, al menos una forma microencapsulada, al menos una forma nanoencapsulada, en al menos una emulsión, en al menos una emulsión de agua en aceite, en al menos una emulsión de aceite en agua, o en al menos un liposoma, o una combinación de los mismos, como se describe en el presente documento o como se conoce en la técnica.

Como se describe en el presente documento, el fármaco que se proporciona en la capa de revestimiento o se libera desde la misma puede ser prácticamente cualquier fármaco, incluyendo pero sin limitarse a fármacos de molécula pequeña o fármacos biológicos como se conocen en la técnica. Existe un amplio cuerpo de bibliografía, tanto bibliografía de patente como bibliografía de no patente para estos tipos de fármacos. Una lista exhaustiva está más allá del alcance del presente documento. Se proporcionan clases preferentes de fármacos en el presente documento, e incluyen, pero no se limitan a, al menos un fármaco antiinflamatorio, al menos un fármaco antialérgico, al menos un fármaco antibiótico, al menos un fármaco para el tratamiento de glaucoma, al menos un fármaco para el tratamiento de degeneración macular, al menos un fármaco oftálmico, al menos un fármaco hidrófilo, al menos un fármaco hidrófobo, al menos un fármaco antiparasitario, al menos un fármaco esteroide, al menos un medicamento para el tratamiento de ojo seco y al menos un medicamento para el tratamiento de incomodidad ocular, o una combinación de los mismos.

El fármaco se puede proporcionar en una capa de revestimiento o se puede liberar desde la capa de revestimiento en al menos una forma encapsulada. Los materiales de encapsulación preferentes se comentan en el presente documento y se conocen en la técnica, e incluyen, pero no se limitan a, al menos un policianoacrilato biodegradable, al menos un poli(alquilcianoacrilato) biodegradable, al menos un fosfato de calcio biodegradable, al menos una legumina, al menos un polisacárido elaborado con poliéster (copolímero anfifílico), al menos un poli(malonato de metilideno), al menos una gelatina, al menos una poli(E-caprolactona), al menos un alginato de sodio, al menos un hidrogel de agarosa, al menos un PMMA, al menos un poli(etilenglicol) biotinado conjugado con ácido lactobiónico, al menos un hidrogel de poli(alcohol vinílico), al menos un acetato de pululano biotinado, al menos un copolímero dibloc y las combinaciones de los mismos.

El policianoacrilato puede ser el que se desvela en el presente documento o se conoce en la técnica, incluyendo pero sin limitarse a, al menos un polibutircianoacrilato, al menos un polihexilcianoacrilato, al menos un polietil-cianoacrilato, al menos un poliisobutircianoacrilato y las combinaciones de los mismos.

El fármaco se puede proporcionar en una capa de revestimiento o se puede liberar desde la capa de revestimiento en una forma nanoencapsulada con al menos un material de encapsulación en nanopartículas, al menos una emulsión de aceite en agua, al menos una emulsión de agua en aceite o al menos un material de liposoma, o una combinación de los mismos. Las nanopartículas, cuando están presentes, pueden ser cualquiera que se desvele en el presente documento o se describa la técnica, incluyendo pero sin limitarse a, nanopartículas de quitosano, nanopartículas de albúmina de suero humano; nanoesferas de sílice, nanopartículas núcleo-corteza pegiladas, partículas biodegradables de PGA (poli(D,L-lactida-co-glicólido), PLA (ácido poliláctico), PGA, nanopartículas poliméricas de PLG (poli-(D,L-glicólido), nanopartículas biocompatibles de gliadina, nanopartículas de plásmido-lípido estabilizadas con PEG sensibles a pH bajo, partículas de emulsión de tamaño nanométrico estabilizadas con derivados de tocoferol, nanopartículas de PLA-PEG, nanopartículas compuestas por proteínas hidrófilas acopladas a apolipoproteína E, nanopartículas biodegradables de poli(vesilna-caprolactona), poli(etilenglicol) biotinado conjugado con ácido lactobiónico, nanopartículas magnéticas de carboximetil dextrano y las combinaciones de las mismas.

CAPA DE BARRERA

El revestimiento preparado usando un método de la presente invención incluye al menos una barrera. La capa de barrera se proporciona preferentemente de forma directa sobre al menos una parte de la al menos una capa de depósito de fármaco, el segundo componente del revestimiento que se desvela en el presente documento. Sin embargo, se puede proporcionar al menos una capa de barrera antes de la al menos una capa de depósito de fármaco en ciertos casos en los que se desea una dirección de liberación de un fármaco desde el revestimiento de la presente invención, tal como en el caso en el que un dispositivo médico presenta múltiples superficies para la liberación de un fármaco desde un revestimiento desvelado en el presente documento, tal como, por ejemplo, lentes de contacto donde el fármaco se puede liberar hacia el ojo, hacia el párpado, o ambos.

La capa de barrera de fármaco puede estar hecha de cualquier material o combinación de materiales apropiados, y la selección del material está generalmente dentro de la habilidad en la técnica que está influida por una diversidad de factores, que incluyen pero no se limitan a, el método de impresión que se usa para proporcionar la capa de depósito de fármaco, el tamaño, espesor y forma de la capa receptora de fármaco deseada, las propiedades físicas y químicas deseadas para el depósito de fármaco que están influidas por las características químicas y físicas del fármaco que se proporciona en la capa de depósito de fármaco de un modo tal que el fármaco se pueda liberar a una velocidad deseada, y similares.

Los materiales preferentes para la capa de barrera incluyen, pero no se limitan a, al menos un polímero, al menos un polímero parcialmente polimerizado, al menos una matriz de polímero, al menos una matriz de proteína, al menos una silicona, al menos una cerámica, al menos un vidrio, al menos un compuesto que contiene carbono, al menos un tejido o una combinación de los mismos. Otros materiales preferentes incluyen, pero no se limitan a, oligómeros derivatizados, tales como pero no limitados a, HEMA, DMA, GMA, PVA, silicona y siloxano, o las combinaciones de los mismos.

En ciertos aspectos de la presente invención, durante el proceso de impresión que se usa para preparar la barrera, se aplica a la superficie una formulación de impresión no polimerizada o parcialmente polimerizada. En ese caso, la formulación no polimerizada o parcialmente polimerizada que se polimeriza o se cura de otro modo para estabilizar la capa de barrera y, en ciertos aspectos de la invención. Los métodos preferentes para polimerizar o curar un depósito de fármaco cuando sea necesario o deseable incluyen, pero no se limitan, al menos un curado o polimerización por UV, al menos un curado o polimerización térmico, al menos un curado o polimerización a temperatura ambiente, al menos una impresión y curado o polimerización simultáneos, al menos un curado o polimerización por haz de electrones, o las combinaciones de los mismos.

La capa de barrera puede incluir estructuras, particularmente estructuras que pueden modular la liberación de un fármaco desde la capa de depósito de fármaco y la capa de revestimiento. Las figuras proporcionan ejemplos de tales estructuras, y las estructuras preferentes incluyen, pero no se limitan a estructuras capilares. Estas estructuras se pueden preparar fácilmente usando los métodos de impresión de la presente invención, y el tamaño, forma y

espaciado se pueden seleccionar basándose en una diversidad de factores que se comentan en el presente documento, que incluyen pero no se limitan a, las características físicas y químicas del fármaco que pasa a través de la capa de barrera después de liberarse desde la capa de depósito de fármaco, el material de que está hecha la capa de barrera, y la resolución de la técnica de impresión que se usa para preparar la capa de barrera.

Como se comenta en el presente documento, el al menos un fármaco no pasa básicamente a través de la capa de barrera, sino que en su lugar la capa de barrera sirve para modular la liberación del fármaco desde el revestimiento preparado usando un método de la presente invención.

IMPRESIÓN

Un aspecto de la presente invención es que los diversos componentes de la al menos un revestimiento se preparan usando al menos una tecnología de impresión. Los componentes del revestimiento incluyen, pero no se limitan a una diversidad de capas, que incluyen pero no se limitan a, y pueden no incluir la totalidad de los componentes enumerados, al menos una capa de depósito de fármaco, al menos una capa receptora de fármaco, y al menos una capa de barrera. Se pueden usar tecnologías de impresión iguales o diferentes para preparar los diversos componentes. Del mismo modo, se pueden usar una o más tecnologías de impresión para preparar un componente particular. La impresión de los diversos componentes, o capas, usa preferentemente una formulación de impresión de la presente invención, pero ese no necesita ser el caso. Las formulaciones de impresión que se usan en el método de la presente invención se describen con mayor detalle en el presente documento.

Para proporcionar las diversas capas del revestimiento, preparado usando un método de la presente invención, son aplicables una amplia diversidad de tecnologías de impresión. La selección de la tecnología de impresión que se usa es una cuestión de selección del experto en la materia basándose en el tamaño, forma, espesor, resolución de impresión y otras características particulares de la capa que se proporciona. El experto en la materia tendrá disponible bibliografía técnica para confrontar las características deseadas de la capa que se imprime con las características, beneficios y limitaciones de una tecnología de impresión. Del mismo modo, el experto en la materia será capaz de confrontar una formación de impresión usada para preparar una capa usando un método de la presente invención con una tecnología de impresión particular, y también las características deseadas de la capa que se imprime.

Las características de la formulación de impresión que se usa para preparar la capa, tales como, pero no limitadas a, la viscosidad y la tensión superficial de la formación de impresión. Además, la naturaleza del dispositivo de impresión en combinación con la formación de impresión es un factor a considerar, tal como el caso en el que una tecnología de impresión, tal como pero no limitada a tecnología de impresión por inyección de tinta utiliza estructuras de impresión que pueden requerir características físicas y químicas relativamente rigurosas de la solución de impresión de un modo tal que la formulación de impresión no obstruya o dañe de otro modo o interfiera con el dispositivo de impresión.

Además, dado que algunas de las capas se imprimen en forma líquida o semisólida y a continuación se transforman en una forma sólida o semisólida mediante, por ejemplo pero no ilimitado a polimerización o polimerización parcial, se han de tener en consideración las características de la impresión líquida o semisólida. Las composiciones de Doshi *et al.*, documento de solicitud de Patente publicada de Estados Unidos n.º 2008/0062381A1, publicado el 13 de marzo de 2008, son aplicables, particularmente cuando el pigmento está presente opcionalmente en tales formulaciones, y se proporciona opcionalmente al menos un fármaco en tales formulaciones. Los métodos de impresión son de naturaleza digital, tales como los que se describen por Doshi *et al.* (documento de Patente U.S.2008/0062381A1), de un modo tal que permiten un método y medios relativamente altamente precisos para proporcionar un producto impreso de alta calidad y bien definido. Dado que el método y el dispositivo asociado son de naturaleza digital, el proceso de impresión se puede adaptar para control y diseño del producto por computadora. Los métodos y estructuras de impresión digitales preferentes se comentan en el presente documento. A modo de introducción a los métodos y dispositivos de impresión digital, se desvelan los siguientes métodos de impresión digital:

impresión por inyección de tinta, impresión tridimensional (impresión 3D), impresión piezoeléctrica, impresión térmica, impresión láser impresión MEMS, en las que el cabezal de impresión o las estructuras relacionadas o asociadas pueden ser girables o no girables. Generalmente, pero no exclusivamente, la solución de impresión que se usa en el método de la presente invención reemplaza a la solución de tinta de los dispositivos de impresión existentes y disponibles en el mercado, en particular dentro del cartucho de impresión.

Del mismo modo, los métodos de impresión incluyen impresión con tampón tal como se conocen estos métodos en la técnica, que incluyen pero no se limitan a impresión por transferencia de tampón. La impresión con tampón no es tan exacta como la impresión digital.

La impresión con tampón se conoce en la técnica para la impresión de imágenes del iris del ojo en lentes de contacto (véanse los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.414.477, 5.302.978, y 4.668.240).

La impresión por inyección de tinta se conoce en la técnica y puede tomar diversas formas y estructuras asociadas como se comenta en el presente documento. Generalmente, la impresión por inyección de tinta se refiere a los dispositivos y métodos de impresión que utilizan métodos y estructuras de impresión altamente precisos que permiten la producción de estructuras precisas y de alta calidad. Generalmente, se pueden utilizar los dispositivos y estructuras de impresión por inyección de tinta disponibles con una modificación mínima, y las soluciones de tinta normalmente presentes en el cartucho o depósito por inyección de tinta se reemplazan con una solución que incluye un monómero polimerizable e iniciadores de polimerización asociados según sea necesario. El monómero polimerizable se puede polimerizar a voluntad y a una velocidad rápida después de dispensarse desde la estructura de impresión por inyección de tinta.

La impresión tridimensional se basa principalmente, pero no exclusivamente, en tecnologías de impresión por inyección de tinta. Estos métodos y dispositivos permiten la generación de una o múltiples copias de una estructura o estructuras. Generalmente, se coloca una solución polimerizable dentro del dispositivo de impresión y se dispensa bajo control de computadora y se polimeriza en ciclos o etapas de impresión repetidos para generar una estructura tridimensional. Algunos ejemplos de dispositivos de impresión 3D disponibles y preferentes y estructuras y cartuchos relacionados incluyen, pero no se limitan a, 3D Systems (www.3dsystems.com/default.asp) (3-29-2011), ProJet™ 6000 Professional 3D Printer (http://printin3d.com/sites/printin3d.com/files/downloads/Projet_6000_brochure_USEN.pdf) (3-29-2011); Stratasys, Inc. (<http://www.stratasys.com/>); Fortus 3D Production Systems - Fortus 900mc; Z Corporation (www.zcorp.com); Zprinter® 650 (<http://www.zcorp.com/en/Products/3D-Print-ers/ZPrinter-650/spage.aspx>) resolución vertical - 90 a 100 micrómetros (0,0035 a 0,004 pulgadas) rasgo más pequeño - 100 micrómetros (0,004 pulgadas); 3D Systems (<http://www.3dsystems.com/default.asp>); y Viper si2™ SLA® System http://www.3dsystems.com/products/datafiles/viper/datasheets/Viper_final_rev_0303.pdf.

La impresión piezoeléctrica es un subtipo de la impresión por inyección de tinta. Algunos ejemplos de dispositivos de impresión piezoeléctrica disponibles y preferentes y estructuras y cartuchos relacionados incluyen, pero no se limitan a: MicroFab Technologies, Inc. (www.microfab.com) (3-29-2011); Jetlab® 4xl, 4xl-A (http://www.microfab.com/equipment/pdf/jetlab4xl_xla.pdf) (3-29-2011); X-Y exactitud / repetibilidad - +/- 25 micrómetros / +/- 5 micrómetros (4x1-A); O.N.E Technologies (www.onelabs.com) (3-29-2011); Material Deposition Systems (www.onelabs.com/matdep00.htm) (3-29-2011), resolución tan baja como 0,2 nanómetros; Multi-Axis Printing Systems (www.onelabs.com/maxp00.htm) (3-29-2011); FujiFilm USA Dimatix, Inc. (<http://www.dimatix.com/in-dex.asp>) (3-29-2011); Dimatix Materials Printer DMP-5000 (4-1-2011) Model JF1610 o JF1631 (<http://www.mimakui-sa.com/IndustrialProduct.aspx?level=3&pid=3&cid=14>) (4-1-2011), resolución de hasta 1200 por 1200 ppp.

La impresión térmica es un subtipo de la impresión por inyección de tinta. Algunos ejemplos de dispositivos de impresión térmica y estructuras y cartuchos relacionados incluyen, pero no se limitan a: Hewlett Packard (www.hp.com) (4-1-2011); HP Designjet H45000 Printer Series <http://www.hp.com/united-states/colorspan/djh45000-datasheet.pdf> (4-1-2011).

La impresión láser es un subtipo de la impresión por inyección de tinta. Algunos ejemplos de dispositivos de impresión láser y estructuras y cartuchos relacionados incluyen, pero no se limitan a los conocidos en la técnica tales como la impresora láser Xerox Phaser 6010 <http://www.xerox.ca/office/printers/colour-printers/phaser-6010/spec-enca.html> o la serie HP Color LaserJet Enterprise CP4025 Printer - HP Color LaserJet Enterprise CP4025dn Printer (CC490A) <http://h10010.www1.hp.com/wwpc/us/en/sm/WF06b/18972-18972-3328060-15077-236268-3965792-3965795-3974244.html>, o las desarrolladas posteriormente.

Opcionalmente, un dispositivo de impresión, tal como pero no limitado a un dispositivo de impresión por inyección de tinta, puede incluir un cabezal de impresión giratorio. Estos tipos de estructura de impresión pueden permitir una impresión mejorada en superficies curvas.

Otro método de impresión es la impresión MEMS que se basa en tecnologías que permiten la impresión de placas de circuitos integrados, pero es aplicable a la producción de estructuras muy pequeñas que tienen funcionalidad. Algunos ejemplos de estructuras con funcionalidad, preparadas mediante impresión MEMS, incluyen engranajes mecánicos y otros dispositivos mecánicos, y estructuras de laboratorio en un chip para la realización de procedimientos de laboratorio que incluyen reacciones químicas y procedimientos de diagnóstico.

FORMULACIÓN IMPRIMIBLE

Las formulaciones imprimibles útiles en la presente invención para imprimir las capas o estructuras que se desvelan en el presente documento usando tecnologías de impresión como se comenta en el presente documento y se conoce en la técnica, particularmente métodos y tecnologías de impresión digital, pueden incluir opcionalmente uno o más fármacos, cualquier compuesto composición de fármaco individual, o cualquier combinación de compuestos o composiciones de fármaco. Las formulaciones imprimibles se pueden proporcionar en agua, monómero o disolventes, preferentemente con una concentración entre aproximadamente un 0 % y mayor de aproximadamente un 99,5 % o entre aproximadamente un 0,001 % y aproximadamente un 99,5 %, preferentemente entre

aproximadamente un 0,005 % y aproximadamente un 90 % o entre aproximadamente un 1 % y aproximadamente un 80 %, y más preferentemente entre aproximadamente un 10 % y aproximadamente un 60 % o entre aproximadamente un 20 % y aproximadamente un 40 %. Las formulaciones imprimibles también pueden incluir partículas o materiales formados por partículas, preferentemente con una concentración de entre aproximadamente un 0 % y aproximadamente un 15 % o entre aproximadamente un 0,001 % y aproximadamente un 10 %, preferentemente entre aproximadamente un 0,005 % y aproximadamente un 4 % o entre aproximadamente un 1 % y aproximadamente un 3 % para conseguir una formulación impresa digitalmente opcionalmente con al menos un fármaco. Algunos ejemplos de fármacos incluyen, pero no se limitan, Timolol, Gentamicina y Nevanac. Como se comenta en el presente documento, las características y composiciones que incluyen formulaciones y otros componentes imprimibles incluyen formulaciones imprimibles que son o se convierten en parte de un dispositivo médico preparado usando un método de la presente mención, tal como una lente, tal como una lente de contacto, y también incluyen composiciones que incluyen al menos una formulación imprimible que se puede usar para preparar cualquier artículo de fabricación de la presente invención.

Las formulaciones imprimibles pueden incluir agua, monómero, polímero o un disolvente apropiado con el fin de que las formulaciones imprimibles sean adecuadas en la preparación de una impresión digital. Un disolvente apropiado es un disolvente que es compatible con la creación de una impresión tal como una impresión digital sobre o dentro de una superficie, tal como sobre o dentro de un polímero. Por ejemplo, los disolventes apropiados para los polímeros que se usan para preparar lentes, tales como lentes de contacto, incluyen, pero se limitan a isopropanol, agua, acetona o metanol, ya sean solos o en combinación y pueden incluir un monómero. Las concentraciones apropiadas de los disolventes están entre aproximadamente un 0 % y mayor de aproximadamente un 99,5 % o entre aproximadamente un 0,1 % y aproximadamente un 99,5 %, preferentemente entre aproximadamente un 1 % y aproximadamente un 90 % o entre aproximadamente un 10 % y aproximadamente un 80 %, y más preferentemente entre aproximadamente un 20 % y aproximadamente un 70 % o entre aproximadamente un 30 % y aproximadamente un 60 %. Diferentes polímeros, monómeros y formulaciones imprimibles tienen diferentes tolerancias y reactividad en diferentes disolventes. De ese modo, se pueden considerar emparejamientos adecuados entre disolvente y polímero, monómero y formulaciones imprimibles. Para los polímeros de hidrogel, se puede conseguir al ajuste de las proporciones de hinchamiento con una diversidad de concentraciones de disolventes o reticuladores.

Una formulación imprimible también puede incluir un monómero, polímero, homopolímero, heteropolímero, o copolímero. Una formulación imprimible puede incluir un monómero que se puede polimerizar para formar un polímero usando métodos de polimerización apropiados para un monómero dado, mezclas de los mismos, o polímeros, o mezclas de los mismos. También se pueden usar monómeros para disminuir la viscosidad de la formulación imprimible. Alternativamente, la formulación imprimible puede incluir un polímero de un modo tal que se aumente la viscosidad de la formulación imprimible. Alternativamente, la formulación imprimible puede incluir polímero y monómero. Las concentraciones apropiadas de los monómeros están entre aproximadamente un 5 % y más de un 99 %, preferentemente entre aproximadamente un 25 % y aproximadamente un 75 %, y más preferentemente entre aproximadamente un 35 % y aproximadamente un 60 %. Las concentraciones apropiadas de los polímeros están entre aproximadamente un 0 % y aproximadamente un 50 %, preferentemente entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 25 %, y más preferentemente entre aproximadamente un 10 % y aproximadamente un 20 %. Cuando se mezclan monómeros y polímeros, la concentración total de monómero y polímero está entre aproximadamente un 10 % y más de un 99 %, preferentemente entre aproximadamente un 25 % y aproximadamente un 75 % y más preferentemente entre aproximadamente un 35 % y aproximadamente un 65 %.

La viscosidad de una solución que incluye una formulación imprimible puede ser tan alta como entre aproximadamente 0,5 Pa.s (500 centipoise) y aproximadamente 5 Pa.s (5.000 centipoise) y está preferentemente entre aproximadamente 0,001 Pa.s (1 centipoise) y aproximadamente 0,2 Pa.s (200 centipoise) o entre aproximadamente 0,01 Pa.s (10 centipoise) y aproximadamente 0,08 Pa.s (80 centipoise), preferentemente entre aproximadamente 0,02 Pa.s (20 centipoise) y aproximadamente 0,07 Pa.s (70 centipoise) o entre aproximadamente 0,03 Pa.s (30 centipoise) y aproximadamente 0,06 Pa.s (60 centipoise) o entre aproximadamente 0,001 Pa.s (1 centipoise) y aproximadamente 0,01 Pa.s (10 centipoise). Las soluciones que tienen baja viscosidad tienden a estar "corridas" cuando se dispensan, y pueden permitir que se fusionen y mezclen diferentes colores, dando como resultado una imagen con un aspecto más natural. Las soluciones que tienen una viscosidad demasiado baja pueden dar como resultado imágenes que están demasiado "corridas" y de ese modo tienen características potencialmente indeseables, tales como agrupación de una formulación imprimible en una imagen codificada digitalmente o extensión de una formulación imprimible a una ubicación no pretendida. Las soluciones que tienen una viscosidad demasiado alta se pueden dispensar fácilmente usando impresión con tampón pero no son adecuadas para otras impresiones. Además, las soluciones que tienen alta viscosidad pueden tender a "formar cuentas" sobre una superficie y no mezclarse con el entorno circundante, incluyendo las gotas o cuentas circundantes de formulación de impresión. Se pueden usar agentes tales como espesantes o diluyentes (incluyendo disolventes apropiados) para ajustar la viscosidad de la formulación imprimible.

Alternativamente, se puede usar una capa receptora de fármaco que mantiene las gotas digitales impresas por inyección de tinta en su lugar hasta que se fijan. Otro enfoque puede ser usar formulaciones imprimibles que usen

oligómero derivatizado para poder detenerlas del corrimiento mediante curado instantáneo. Estos dos enfoques se comentan en el presente documento.

Una formulación imprimible que incluye al menos un monómero también puede incluir un iniciador de polimerización, de modo que una vez se dispensa una formulación imprimible que incluye al menos un tipo de monómero, se inicia la polimerización del monómero en la formulación imprimible. El número, tipo y cantidad de iniciador es una cuestión de selección que depende del tipo de monómero o monómeros de la formulación imprimible. Los iniciadores apropiados incluyen, pero no se limitan a, iniciadores UV que inician la polimerización mediante irradiación UV, iniciadores térmicos que inician la polimerización mediante energía térmica.

Una formulación imprimible también puede incluir un dispersante que permita una composición de formulación uniforme en un recipiente. Los dispersante se proporcionan preferentemente con una concentración apropiada, tal como entre aproximadamente un 1 % y aproximadamente un 10 %.

Una formulación imprimible también puede incluir al menos un agente antimicrobiano o un agente antiséptico para eliminar o reducir el número o la multiplicación de agentes microbianos, reducir el número de agentes microbianos, o evitar que los agentes microbianos se multipliquen. Los agentes antimicrobianos preferentes incluyen agentes antibacterianos, agentes antifúngicos y desinfectantes. Preferentemente, tales agentes antimicrobianos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos y desinfectantes se proporcionan con una concentración apropiada tal como entre aproximadamente un 0 % y aproximadamente un 1 %.

Una formulación imprimible también puede incluir al menos un humectante tal como 1,3-diozono-5,5-dimetanol (documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.389.132) a una concentración apropiada. Preferentemente, el intervalo de concentración de un humectante está entre aproximadamente un 0 % y aproximadamente un 2 %.

Una formulación imprimible también puede incluir al menos un agente antioxidante o un agente de baja corrosión, tal como hidroquinona alquilada, a una concentración apropiada, tal como entre aproximadamente un 0,1 % y aproximadamente un 1 % (documento de Patente de Estados Unidos n.º 4.793.264). Una formulación imprimible también puede incluir un agente antidegradación o agente sin degradación, tal como 2-metil-1,3-propanodiol a una concentración apropiada, tal como entre aproximadamente un 0 % y aproximadamente un 1 %. Una formulación imprimible también puede incluir un agente de retardo de evaporación, tal como, por ejemplo, dietilenglicerol o etilenglicol entre aproximadamente un 0 % y aproximadamente un 2 % (documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.389.132).

Una formulación imprimible preferente puede tener la siguiente composición:

Componente	Porcentaje
Monómero	0 % al 99 %
Fármaco o fármaco encapsulado	0 % al 25 %
Iniciador	0,01 % al 2 %
Disolvente	0 % al 80 %
Aglutinante o agente de unión	0 % al 10 %
Espesante	0 % al 1 %
Agente antidegradación	0 % al 1 %
Humectante	0 % al 1 %
Tensioactivo	0 % al 10 %
Reticulador	0 % al 1 %
Dispersante	0 % al 10 %

MODULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE FÁRMACO

Como se ha indicado anteriormente, la combinación de las capas y los componentes de revestimiento preparado usando un método de la presente invención sirve para modular la liberación de al menos un fármaco desde el revestimiento, en primer lugar desde la capa de depósito de fármaco a la capa de barrera, y desde la capa de barrera al exterior de la capa de barrera.

Una diversidad de fuerzas físicas y químicas influye en la modulación de la liberación de un fármaco desde un revestimiento preparado usando un método de la presente invención. Estas incluyen, pero no se limitan a

características de difusión de al menos una capa de un revestimiento desvelado en el presente documento o el propio revestimiento, características de acción capilar de al menos una capa de revestimiento desvelado en el presente documento o el propio revestimiento, características de acción de masa de al menos una capa de un revestimiento desvelado en el presente documento o el propio revestimiento, gradiente de concentración de un fármaco en al menos una capa de un revestimiento desvelado en el presente documento o el propio revestimiento, características de solubilidad de un fármaco de al menos una capa en un revestimiento desvelado en el presente documento o el propio revestimiento, temperatura, peso molecular de un fármaco, tamaño de un fármaco, estructuras de encapsulación para un fármaco, espesor de al menos una capa de un revestimiento desvelado en el presente documento o el propio revestimiento, porosidad de al menos una capa de un revestimiento desvelado en el presente documento o el propio revestimiento, el tamaño de poro de al menos una capa de un revestimiento desvelado en el presente documento o el propio revestimiento, el tamaño o las características de exclusión molecular de al menos una capa de un revestimiento desvelado en el presente documento o el propio revestimiento, el contenido de agua de al menos una capa del revestimiento desvelado en el presente documento o el propio revestimiento, la concentración de un fármaco en al menos una capa de un revestimiento desvelado en el presente documento o el propio revestimiento, el gradiente de concentración de un fármaco en al menos una capa de un revestimiento desvelado en el presente documento o el propio revestimiento, y el entorno de envasado presentado en el revestimiento desvelado en el presente documento.

El al menos un fármaco puede tener liberación sostenida a lo largo del tiempo. Esto se describe con detalle adicional en el Ejemplo 9 en el presente documento. El al menos un fármaco puede tener liberación intermitente a lo largo del tiempo. Esto se describe con detalle adicional en el Ejemplo 9 en el presente documento. Se puede liberar más de un fármaco a la vez. Esto se describe con detalle adicional en el Ejemplo 9 en el presente documento.

LENTE DE CONTACTO

El dispositivo médico preparado usando un método de la presente invención que tiene un revestimiento que se prepara usando un método de la presente invención incluye una lente de contacto. Las lentes de contacto que incluyen un fármaco, sobre la superficie de la lente de contacto o dentro de la lente de contacto se conocen en la técnica. Sin embargo, estas lentes de contacto no proporcionan las estructuras que se desvelan en el presente documento, tales como el al menos un revestimiento que incluye al menos una capa de depósito de fármaco que puede incluir al menos un fármaco, y al menos una capa de barrera que puede incluir estructuras, en la que la liberación del al menos un fármaco desde la al menos una capa de revestimiento se modula mediante al menos una capa del revestimiento que se desvela en el presente documento, ya sea sola o en combinación.

La selección de las tecnologías de impresión que se usan para preparar las diversas capas del revestimiento preparado usando un método de la presente invención, incluyendo la capa de revestimiento en su totalidad, es una selección del experto en la materia basada en el estado de la técnica y las enseñanzas que se proporcionan en el presente documento, así como en una evaluación de los diversos factores a considerar cuando se selecciona una tecnología de impresión para producir una estructura que tiene propiedades químicas y físicas deseadas, junto con la consideración de la formación de impresión que se usa.

Se conocen una diversidad de materiales en la técnica para preparar lentes de contacto y son útiles en la presente invención. Los materiales preferentes incluyen, pero no se limitan, acrílicos, siliconas, alcoholes polivinílicos, y las combinaciones de los mismos. Estos materiales se proporcionan sobre la superficie de la lente de contacto que se modifica usando los métodos de la presente invención.

Existe una diversidad de tipos generales de lentes de contacto conocidas en la técnica y son útiles en la presente invención. Los tipos generales preferentes de lentes de contacto incluyen, pero no se limitan a lentes híbridas, lentes hidrófilas y lentes hidrófobas. Estos tipos de lentes de contacto proporcionan una superficie de la lente de contacto que se modifica usando los métodos de la presente invención.

Además, existen otros tipos generales de lentes de contacto conocidas en la técnica y son útiles en la presente invención. Estas lentes incluyen, pero no se limitan a lentes esféricas, lentes tóricas, lentes multifocales, lentes tintadas, lentes de potencia óptica correctora y lentes sin potencia óptica correctora. Estos tipos de lentes de contacto proporcionan una superficie de la lente de contacto que se modifica usando los métodos de la presente invención.

Existe una diversidad de métodos usados para preparar lentes que son útiles en la presente invención. Los métodos preferentes de preparación, al menos en parte o en combinación, de lentes de contacto incluyen, pero no se limitan a, torneado, moldeado por fusión, fusión por rotación e impresión por inyección de tinta. Estas lentes de contacto proporcionan una superficie de la lente de contacto que se modifica usando el método de la presente invención.

Una vez se fabrica una lente de contacto, se pueden utilizar una diversidad de operaciones secundarias o de acabado y son útiles en la presente invención. Las operaciones secundarias o de acabado preferentes incluyen, pero no se limitan a grabado químico, pulido, tintado, hidratación, extracción, y esterilización. Estas operaciones

secundarias o de acabado pueden tener lugar opcionalmente antes o después de que la lente de contacto se modifique mediante un método de la presente invención, o ambos.

El al menos un fármaco en la al menos una capa de revestimiento se puede proporcionar sobre la superficie de una lente de contacto. El al menos un fármaco en la al menos una capa de revestimiento también se puede proporcionar dentro de una lente de contacto. El al menos un fármaco también se puede proporcionar en el interior de una lente de contacto sin las estructuras en la al menos una capa de revestimiento en combinación con al menos un fármaco en la al menos una capa de revestimiento sobre la superficie de una lente. La al menos una capa de revestimiento con al menos un fármaco se puede proporcionar tanto sobre la superficie de la lente como en el interior de la lente.

En algunos casos, los fármacos proporcionados dentro del al menos un revestimiento pueden tener propiedades ópticas que interfieran con la función óptica de la lente de contacto, tales como fármacos que tienen color u opacidad. Los fármacos preferentes para su uso en la presente invención no tienen tales propiedades ópticas, pero ese no necesita ser el caso dado que los fármacos que tienen tales propiedades ópticas son útiles en la presente invención.

Los uno o más revestimientos preparados usando un método de la presente invención pueden tener opcionalmente dispersas en los mismos nanopartículas que tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 50 nm, un fármaco oftálmico nanoencapsulado desde el cual el fármaco oftálmico es capaz de difundirse a o migrar a través de la lente de contacto y a la película de lágrima posterior a la lente o hacia el párpado cuando la lente de contacto se coloca en el ojo, estando las nanopartículas dispersas dentro de la lente de contacto o sobre al menos una superficie de la lente de contacto en una cantidad tal que opcionalmente la lente permanece básicamente ópticamente transparente (véase, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.638.137B2 de Chauhan *et al.*, publicado el 29 de diciembre de 2009).

Los uno o más revestimientos preparados usando un método de la presente invención pueden tener opcionalmente dispersas en los mismos nanopartículas que tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 50 nm, un fármaco oftálmico nanoencapsulado desde el cual el fármaco oftálmico es capaz de difundirse fuera de o migrar fuera de la lente de contacto y a la película de lágrima posterior a la lente o hacia el párpado cuando la lente de contacto se coloca en el ojo, estando las nanopartículas dispersas dentro de la lente de contacto o sobre al menos una superficie de la lente de contacto en una cantidad tal que opcionalmente la lente permanece básicamente ópticamente transparente (véase, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.638.137B2 de Chauhan *et al.*, publicado el 29 de diciembre de 2009).

El al menos un fármaco se proporciona con o sin composiciones de suministro de fármaco como se describen en el presente documento, el al menos un fármaco que se proporciona con o sin composiciones de suministro de fármaco es básicamente ópticamente transparente. Sin embargo, esto no necesita ser el caso. Cuando el al menos un fármaco que se proporciona con o sin una composición de suministro de fármaco es básicamente ópticamente transparente o no es básicamente ópticamente transparente, las características ópticas del al menos un fármaco, u otras estructuras de la al menos una capa de revestimiento, se pueden enmascarar con material opaco o tintado, tal como tintado de color como se conoce en la técnica.

ENVASADO

El dispositivo médico preparado mediante un método de la presente invención se puede proporcionar en una diversidad de formas y formatos de envase y soluciones según se presente. Muchas de estas formas y formatos de envase son formatos de envase establecidos, mientras que otros son únicos para la presente invención.

El dispositivo médico preparado mediante un método de la presente invención se puede proporcionar en un envase en un estado seco, preferentemente en un estado deshidratado o un estado liofilizado usando métodos conocidos en la técnica. El dispositivo médico preparado mediante un método de la presente invención también se puede proporcionar en un envase en un estado húmedo, es decir, se puede proporcionar en una solución apropiada y, según sea apropiado, en un estado hidratado.

El formato del envase puede ser cualquiera que sea apropiado. Por ejemplo, el dispositivo médico preparado mediante un método de la presente invención se puede proporcionar en un envase que sea apropiado y normal para el dispositivo médico, tal como viales, otros recipientes tales como cajas o recipientes de plástico, o en viales. Los viales y el envase de blíster son preferentes, pero no necesariamente, por ejemplo, para lentes de contacto.

La presente solución, si la hubiera, en un formato de envase, en particular para un formato de envase en estado húmedo puede incluir el al menos un fármaco presente en la al menos una capa de revestimiento, un fármaco diferente que el que se proporciona en la capa de revestimiento, o una combinación de los mismos.

En un caso, la concentración del fármaco en una solución de envase es menor que la concentración del fármaco en la capa de revestimiento. En ese caso, es probable que el fármaco en la capa de revestimiento pueda migrar desde

la capa de revestimiento a la capa de envase y finalmente alcanzar un estado de equilibrio de estado estacionario, pero que no es el caso.

En otro caso, la concentración del fármaco en una solución de envase es igual a la concentración del fármaco en la capa de revestimiento. En ese caso, es probable que el fármaco en la solución de envase esté en estado estacionario con el fármaco en la capa de revestimiento, pero ese no necesita ser el caso.

En una alternativa, la concentración del fármaco en la solución de envase es mayor que la concentración del fármaco en la capa de revestimiento. En ese caso, es probable que el fármaco en la solución de envase pueda migrar a la capa de revestimiento y finalmente alcanzar un estado de equilibrio de estado estacionario, pero ese no necesita ser el caso.

En otro caso más, puede estar presente un fármaco proporcionado en la capa de envase que no está presente en la capa de revestimiento. En ese caso, es probable que el fármaco en la solución de envase pueda migrar a la lente de contacto y finalmente alcanzar un estado de equilibrio de estado estacionario, pero ese no necesita ser el caso.

III MÉTODOS DE USO DE LAS LENTES QUE INCLUYEN UN MEDICAMENTO

Se desvela un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección o afección que incluye: a) proporcionar un sujeto con necesidad de tratamiento de dicha enfermedad, trastorno o afección; y b) proporcionar al sujeto el dispositivo médico preparado usando los métodos de la presente invención, en una ubicación apropiada para el tratamiento de dicha enfermedad, trastorno o afección; en el que el dispositivo médico libera los uno o más fármacos en una cantidad suficiente para tratar o prevenir dicha enfermedad, trastorno o afección.

El dispositivo médico preparado usando un método de la presente invención, sus componentes y composiciones junto con sus características y criterios de selección deseables, la forma en que se disponen y funcionan conjuntamente, y los criterios que se pueden utilizar para seleccionarlos y disponerlos para un artículo de fabricación particular para un fin particular, se han descrito en el presente documento. Además, los métodos de fabricación del dispositivo médico de la presente invención, junto con la fabricación de la capa de revestimiento y sus diversos componentes, que incluyen pero no se limitan a la capa de depósito de fármaco, la capa receptora de fármaco, y la capa de barrera y las estructuras que se proporcionan en la misma, junto con las formulaciones de impresión y las tecnologías de impresión que se usan para prepararlas y las características físicas de la modulación de la liberación de fármaco desde la misma, junto con los criterios para seleccionarla para la fabricación de un artículo de fabricación para un fin particular también se han descrito en el presente documento. Los criterios para la selección de fármaco, incluyendo el fin para el que se usa, sus características físicas, su concentración, características de liberación y modulación del mismo, también se han descrito en el presente documento.

Se proporciona un dispositivo médico preparado mediante un método de la presente invención, ajustado para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección particular, y el fármaco para el que se ha seleccionado y proporcionado el dispositivo médico de un modo tal que las características se han evaluado basándose en la dosis, régimen, ruta de administración y lugar de administración deseados, y las características farmacológicas del fármaco. El fármaco se ha seleccionado preferentemente para equiparar la enfermedad, trastorno o afección a mano, junto con el sitio en que se libera basándose en los criterios que se desvelan en el presente documento y proporciona el estado de la técnica.

También se proporciona un sujeto con necesidad de tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección. El dispositivo médico se coloca a continuación sobre o dentro del sujeto en una ubicación deseable usando métodos conocidos en la técnica basados en el sitio en el que se coloca el artículo de fabricación de la presente invención (tal como, pero no limitado a, inserción sobre una superficie, inserción, o implantación, incluyendo cirugía si así lo exigiera) de un modo tal que el fármaco se libera desde el artículo de fabricación para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección. Cuando el fármaco se ha liberado a lo largo del tiempo, el artículo de fabricación se puede retirar del sujeto o, en una alternativa, retirar del sujeto. En el caso de un dispositivo médico preparado usando un método de la presente invención que se haya colocado en un sitio fácilmente accesible de un sujeto, tal como la piel o el ojo, la retirada se lleva a cabo fácilmente. En el caso de dispositivos médicos preparados usando un método de la presente invención que se hayan implantado o insertado en un sujeto, el proceso de retirada es más complejo y puede requerir cirugía. En algunos casos, la retirada de un dispositivo médico preparado usando un método de la presente invención de un sujeto no es deseable debido a la incomodidad o el riesgo asociado a la retirada. En ese caso, el dispositivo médico puede permanecer en su lugar.

Ejemplos

Ejemplo de referencia N.º 1

Preparación de una formulación imprimible usando un fármaco hidrófilo

Este ejemplo proporciona una formulación imprimible con un fármaco que se usa para imprimir lentes mediante inyección de tinta.

La formulación imprimible incluye una formulación base que incluye lo siguiente: monómero (HEMA), iniciador (BME), reticulador (EGDMA), fármaco n.º 1, diluyente (glicerina), disolvente (isopropanol), fármaco n.º 2 opcional, dispersante (alcor polivinílico), humectante (etilenglicol), comonómero (ácido metacrílico); inhibidor (MEHQ), agente antidegradación (metil propanodiol), y antioxidante (hidroquinona alquilada). La concentración de estos constituyentes es la apropiada para preparar una lente de las características y propiedades físicas deseadas. El fármaco n.º 1 y el fármaco n.º 2 opcional pueden ser cualquier fármaco o combinaciones de fármaco que proporcionen una actividad deseada.

Una mezcla de monómeros preferente para preparar un revestimiento de lente transparente tiene la siguiente formulación: monómero (HEMA), monómero (EOEMA), monómero (MAA), reticulador (EGDMA), iniciador (Vazo-64), inhibidor (MEHQ) y diluyente (glicerina). La concentración de estos constituyentes es la apropiada para preparar una lente de las características y propiedades físicas deseadas.

Cuando se usan fármacos en dispositivos de impresión de inyección, el fármaco preferentemente está basado en agua o basado en monómero (documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.658.376). El fármaco es preferentemente soluble en agua y un disolvente orgánico e incluye preferentemente un dispersante. Son preferentes un polímero soluble en agua tal como alcohol polivinílico y un dispersante tal como polivinilpirrolidona. Se proporciona preferentemente un tensioactivo, tal como polioxietileno alquil éter o polioxietileno alquilfenil éter que tiene un grupo ácido amínico. La formulación imprimible incluye preferentemente un tensioactivo, tal como entre aproximadamente un 0,3 % y aproximadamente un 1 % en peso. La formulación imprimible incluye preferentemente un agente antiséptico tal como Proxel (Zeneca, U.K.). La formulación imprimible tiene preferentemente un pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 10 y una viscosidad a aproximadamente 25 °C de entre aproximadamente 0,001-0,05 Pa.s (1 a 50 cps). También se pueden incluir antioxidantes, tales como agentes de baja corrosión o antioxidantes, tal como hidroquinona alquilada, preferentemente entre aproximadamente un 0,1 % y aproximadamente un 0,5 % en peso (documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.389.132). Una formulación imprimible también puede incluir un humectante tal como 1,3-dioxano-5,5-dimetanol, 2-metil-1,3-propanodiol, etilenglicol o dietilenglicol. Cuando se usa en impresión, la frecuencia impulsora está preferentemente entre aproximadamente 3 kHz y aproximadamente 8 kHz (véase en términos generales el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.658.376). Las propiedades preferentes de la formulación imprimible incluyen una tensión superficial entre aproximadamente 0,02 N/m (20 dinas/cm) y aproximadamente 0,07 N/m (70 dinas/cm) y una viscosidad entre aproximadamente 0,001 Pa.s (1,0 cp) y aproximadamente 0,002 Pa.s (2,0 cp) (documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.271.765).

Ejemplo de referencia N.º 2

Fármaco soluble en disolvente

Este ejemplo proporciona una formulación de impresión con un fármaco soluble en disolvente que se usa para imprimir lentes mediante inyección de tinta.

Una formulación preferente con un fármaco soluble en disolvente tiene la siguiente composición y propiedades físicas.

Materiales	Tipo de material	Porcentaje	Intervalo
Agua DI	Disolvente	71,47	60-80
Glicerina	Codisolvente	6,67	1-20
1,3-propanodiol	Codisolvente	6,67	1-20
Fármaco soluble en agua	Fármaco	13,33	0,001-20
Surfynol CT 121	Tensioactivo	0,53	0,2-2,0
Trietilamina al 10 % en agua	Aditivo	1,33	1-5
Total		100	

Viscosidad = 0,0035 Pa.s (3,5 centipoise), UL, 60 rpm, 25 °C.

Tensión superficial = 0,032 N/m (32 dinas/cm);

pH = 8,4.

La formulación se filtró a través de un filtro de membrana de nailon de 0,45 µm (0,45 micrómetros).

Agua = vehículo principal, excipiente
 Glicerina, 1,3-propandiol = codisolventes
 Surfynol CT121 y solución de TEA al 10 % = aditivo

5 La formación imprimible también puede incluir un fármaco en forma encapsulada. Existen varios métodos disponibles para la encapsulación que satisfacen los requisitos de rendimiento del producto. Estos métodos se pueden dividir en dos categorías amplias: (véase, por ejemplo, la página web de Southwest Research Institute ((SWRI), www.microencapsulation.swri.com), un resumen reducido de las cuales sigue a continuación:

10 1.) Los métodos físicos preferentes de encapsulación incluyen, pero no se limitan a:

- Extrusión
- Lecho florido
- Revestimiento en batea
- 15 ▪ Atomización,
- Disco giratorio
- Secado por pulverización
- Enfriamiento/congelación por pulverización
- SphereJet de Microfab

20 2.) Los métodos químicos preferentes de encapsulación incluyen, pero no se limitan a:

- Pérdida de disolvente
- Evaporación de fase
- 25 ▪ Coacervación
- Polimerización
- Precipitación
- Nanoencapsulación
- Liposomas
- 30 ▪ Sol-gel

Estos métodos y las tecnologías relacionadas están bien documentados en la bibliografía y se incorporan al presente documento de patente (véase, por ejemplo, "MICROENCAPSULATION TECHNIQUES, FACTORS INFLUENCING ENCAPSULATION EFFICIENCY: A REVIEW" de N.V.N.Jyothi; Suhas Narayan Sakarkar; G.Y. Srawan Kumar; Muthu Prasanna. Fuente: *Journal of microencapsulation*, Informa Health Care, volumen 27, número 3, p.187-197).

Además, Chauhan *et al.*, en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.638.137 B2, proporcionan una lista detallada de diversos tipos de nanopartículas, incluyendo sílice usada para encapsulación de fármacos (véase, por ejemplo, la página 5, líneas 9 a 80). Chauhan *et al.* también comentan diferentes tipos de microemulsiones y métodos usados para prepararlas. Chauhan *et al.* también proporcionan detalles de estudios de liberación de fármaco llevados a cabo con un fármaco ocular micro o nanoencapsulado, lidocaína, cuando se embebe en el interior de la lente aunque la presente invención tiene un nuevo enfoque de la incorporación del fármaco sobre la superficie de la lente en lugar de en el interior de la lente. Muchos de los aspectos para la liberación del fármaco son básicamente los mismos (véase, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.638.137 B2).

45 El siguiente es un ejemplo de una formulación imprimible para un fármaco ocular hidrófobo micro o nanoencapsulado tal como Timolol que se puede incorporar a una formulación imprimible que usa un oligómero derivatizado de HEMA para proporcionar estabilidad dimensional y buena adhesión cuando la lente hidratada acabada se puede esterilizar múltiples veces.

50 Ejemplo de referencia N.º 3

Preparación de un oligómero capaz de polimerización por radicales libres para su uso en formulaciones imprimibles

55 Se prepara un prepolímero de polimetacrilato de hidroxietilo de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se mezclan los siguientes componentes:

Material	%
Ácido metacrílico	0,82 %
Mercaptoetanol	0,70 %
Metacrilato de alilo	0,16 %
Metacrilato de etil triglicol	3,50 %
N-vinilpirrolidona	6,07 %
Metacrilato de 2-hidroxietilo	35,42 %
Vazo 64	0,33 %
1-Etoxi-2-propanol	44,80 %
Acetato de 1-metoxi-2-propilo	8,21 %

Se lleva a cabo una polimerización térmica en un bidón de acero equipado con un agitador de cabezal superior y montado sobre una placa caliente. La mezcla se calienta y la temperatura de la mezcla se mantiene de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 90 °C moviendo el montaje bidón/agitador entre el baño de agua fría y la placa caliente, según sea necesario. Se permite que la reacción continúe durante aproximadamente 37 minutos desde que alcanza inicialmente 85 °C antes de inactivar la polimerización colocando el montaje bidón/agitador en el baño de agua fría. Se comprueba la viscosidad del polímero frío y se almacena en un refrigerador. Una viscosidad habitual del prepolímero es de aproximadamente 2 Pa.s (2000 cp) a aproximadamente 3 Pa.s (3000 cp).

A una solución de 20 gramos de prepolímero de polimetacrilato de hidroxietilo con una viscosidad de 2-3 Pa.s (2000 a 3000 cP) en un disolvente de 1-metoxi-2-propanol se añaden 0,2 gramos de trietilamina y se agitan bien con un agitador magnético durante 30 minutos. Se añaden 2 gramos de solución de cloruro de metacrilato al 10 % en 1-metoxi-2-propanol, mientras se agitan a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante una noche creando de ese modo un derivado de prepolímero, o un oligómero alfa beta insaturado.

Se ha de observar que se puede preparar un oligómero derivatizado para alcohol polivinílico, metacrilato de glicidol, silicona, N,N-dimetilacrilamida de una forma similar para facilitar la polimerización por radicales libres con estos polímeros.

Ejemplo de referencia N.º 4

Formulación imprimible para impresión por inyección de tinta de un depósito de fármaco con fármaco

La cantidad del oligómero alfa beta insaturado, o derivado de prepolímero, proporcionada en el Ejemplo 2 y metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) se preparan para comparación de acuerdo con la siguiente tabla:

Formulación imprimible muestra			
Componentes	%	Intervalo (%)	
Derivado de prepolímero del Ejemplo n.º 2	20	5 - 15	
Fármaco encapsulado de tipo Timolol para Glaucoma en HEMA:	8	0,001 - 25	
Diacrilato de PEG 400:	5	0 - 10	
Hidrogel de monómero de N-vinil-2-pirrolidona:	26	0 - 99	
Hidrogel de monómero de metacrilato del glicerol:	13,3	0 - 99	
Hidrogel de monómero de metacrilato de 2-hidroxietilo:	32,7	0 - 99	
Fotoiniciador (Irgacure 1800):	3,5	0 - 10	
Fotoiniciador (Irgacure 819):	1,5	0 - 10	
Total	100		

Se midieron la viscosidad y la tensión superficial de las formulaciones imprimibles y los resultados son los que siguen a continuación:

	Real	Intervalo
Viscosidad Pa.s (cp)	0,0154 (15,4)	0,005-0,05 (5 - 50) 0,02-
Tensión superficial N/m (dinas/cm)	0,0381 (38,1)	0,07 (20 - 70)

Aquí, se ha de observar que:

- 1.) La retirada de fármaco de la formulación imprimible del Ejemplo n.º 3 puede proporcionar una formulación imprimible para una capa de barrera impresa mediante inyección de tinta.
- 2.) Las capas de barrera de los diferentes polímeros también se pueden preparar usando oligómero derivatizado del polímero pertinente.

10 Ejemplo de referencia N.º 5

Uso de una formulación imprimible para impresión por transferencia de tampón de capa receptora de fármaco

- También se puede usar una formulación imprimible que incluye un oligómero capaz de polimerización por radicales libres con impresión por transferencia de tampón. Las formulaciones imprimibles de la presente invención para su uso con una técnica de impresión por transferencia de tampón se pueden proporcionar con una viscosidad de aproximadamente 5 Pa.s (5.000 cp) a aproximadamente 50 Pa.s (50.000 cp). Las formulaciones imprimibles se pueden ajustar a una mayor viscosidad sustituyendo un oligómero de peso molecular relativamente bajo como se proporciona en el presente documento por un oligómero que tiene un mayor peso molecular tal como el que da como resultado un polímero de aproximadamente 20 Pa.s (20.000 cp) a aproximadamente 50 Pa.s (50.000 cp). La viscosidad se puede ajustar además por adición de polímeros o monómeros o tensioactivos.

- La impresión por transferencia de tampón de una capa puede incluir dispersar la formulación imprimible que tiene una viscosidad de aproximadamente 5 Pa.s (5.000 cp) a aproximadamente 50 Pa.s (50.000 cp) sobre un molde o un cliché, inmersión de un sustrato o polímero en la solución y curado del depósito de fármaco resultante sobre el sustrato o polímero. Los procesos de curado, hidratación y esterilización pueden ser los mismos que en los ejemplos de impresión por inyección de tinta desvelados anteriormente y como se describe en el presente documento.

A continuación se proporciona un ejemplo de tal formulación imprimible.

Fórmula de prepolímero

Para una capa receptora impresa con tampón

Ingrediente	%	Intervalo (%)
HEMA	26,7 %	0,5 - 90
NVP	14,4 %	5 - 40
Metacrilato de alilo	0,4 %	0,1 - 2
2-Mercaptoetanol	1,3 %	0,1 - 2
MAA	0,8 %	0,1 - 4
Vazo 64	0,3 %	0,1 - 2
Metacrilato de etil triglicol	3,5 %	0,1 - 5
1-Etoxi-2-propanol	44,4 %	10 - 80
Acetato de 1-metoxi-2-propilo	8,1 %	2 - 30
Total	100,0 %	-----

- 35 Visc. ~ 5 Pa.s (5000 cp)

Formulación de impresión con tampón

Ingrediente	%	Intervalo (%)
Prepolímero anterior	0,893	0,1 - 10
Endurecedor (HDI bloqueado)	0,107	0,1 - 2
Total	100,0 %	

Cuando la formulación imprimible anterior se cura en un horno de vacío a 140 °C durante aproximadamente 1 hora proporciona la capa receptora de fármaco para un fármaco soluble en disolvente.

Ejemplo de referencia N.º 6

Métodos de impresión para uso con formulaciones imprimibles

Una ventaja de la presente invención es imprimir estructuras de la superficie de un dispositivo médico, tal como una lente, no solo para conseguir la tasa de liberación de fármaco deseada sino también para ofrecer flexibilidad de incorporación de múltiples fármacos para multitud de tratamientos, liberación intermitente de fármaco, liberación consistente de fármaco de cinética de orden cero, liberación unidireccional de fármaco, etc., sin interferencia óptica. Estas estructuras se pueden imprimir usando diversas técnicas que incluyen, pero no se limitan a, impresión por inyección de tinta, impresión piezoeléctrica, impresión térmica, impresión láser, impresión por transferencia de tampón, impregnación, fotolitografía, impresión por pantalla de seda, sistema de deposición de material por microdispensación, sistemas de estereolitografía SLA, impresoras 3D, etc. Algunas ventajas de tal impresión son las que ofrece esta tecnología de fabricación aditiva que incluyen, pero no se limitan a, ahorro de material, personalización de masa, sistema de fácil automatización de alta precisión (véase, por ejemplo, The Economist: 3D printing: The printed world: Three-dimensional printing from digital designs will transform manufacturing and allow more people to start making things. 10 de febrero de 2011, FILTON, de la edición impresa).

La impresión de tales estructuras, llevada a cabo preferentemente con impresoras digitales (impresión por inyección de tinta o impresión láser, por ejemplo) usa básicamente ventajas inherentes a la impresión digital, que incluyen, pero no se limitan a, gota bajo demanda con un volumen preferente de menos de 5 picolitros a 500 picolitros, con más de 2400 ppp, y con alta velocidad, más de 500 pies cuadrados/h, que son características o rasgos de impresoras por inyección de tinta. A continuación se da la siguiente lista que es una lista de impresoras, que incluyen pero no se limitan a, impresoras usadas en la actualidad para construir estructuras 3D. Algunas de estas impresoras tienen una exactitud de posición de +/- 2,5 µm (2,5 micrómetros) y repetitividad de +/- 1 µm (1 micrómetro) en la actualidad. Se incorporan en el presente documento tales impresoras, disponibles en la actualidad o tales impresoras con mejor exactitud, precisión, repetitividad, calidad, y similar, que puedan o vayan a estar disponibles en una fecha posterior.

Además de estos tipos de impresoras 3D, se pueden modificar impresoras piezoeléctricas, impresoras térmicas, impresoras láser de alta precisión, alta velocidad, alta resolución, formato amplio disponibles en la actualidad para la impresión digital capa por capa de las estructuras de la presente invención.

Ejemplo N.º 7

Impresión por inyección de tinta de estructuras 3D

A. Formulaciones imprimibles por inyección de tinta en un cartucho

En una versión simplificada de tales impresoras con múltiples cartuchos tendrán las siguientes formulaciones imprimibles en diferentes cartuchos

- 1.) Capa receptora de fármaco
- 2.) Depósito de fármaco con fármaco
- 3.) Formulación de fármaco soluble
- 4.) Formulación A de capa de barrera
- 5.) Formulación B de capa de barrera
- 6.) Formulación C de capa de barrera

Para un sistema de múltiples fármacos se pueden incorporar cartuchos adicionales o los cartuchos existentes se pueden sustituir por fármacos adicionales.

B. Almacenamiento digital de estructura 3D

Usando software apropiado tal como SolidWorks, se almacena digitalmente en una computadora un dibujo 3D de la estructura deseada.

El software de computadora para una impresora 3D dividiría tales estructuras 3D en múltiples revestimientos capa por capa.

C. Impresión por inyección de tinta

Tales revestimientos de capa se imprimen a continuación mediante inyección de tinta de forma secuencial, se curan, se fusionan usando procesos de curado/fusión apropiados para construir las estructuras 3D deseadas.

El espesor de la capa (incluyendo una capa de depósito de fármaco, una capa receptora de fármaco, una capa de barrera o una combinación de las mismas) se puede controlar preferentemente de aproximadamente o menos de 0,1 µm (0,1 micrómetros) a aproximadamente o menos de 10 µm (10 micrómetros) usando un volumen de gota preferente de menos de aproximadamente 1 picolitro a menos de aproximadamente 100 picolitros.

Algunos ejemplos de impresoras por inyección de tinta que se pueden usar incluyen pero no se limitan a las que se han dado anteriormente. Además, numerosas impresoras de formato amplio de lecho plano disponibles en el mercado, tales como la serie de impresoras Mimaki JF 1610 y 1631 o HP Designjet H45000, que son de alta velocidad, alta precisión, también se pueden modificar y usar para las aplicaciones de la presente invención. Tales impresoras pueden usar cabezales de impresora piezoeléctricos tales como Spectra Polaris PQ512/15 AAA o un sistema de impresión en escala de grises de gota bajo demanda junto con un sistema simultáneo de curado por UV (Xennia XJ-4000) o un sistema de curado térmico.

Ejemplo N.º 8

Modulación de la tasa de liberación de fármaco

Generalmente, la tasa de modulación de fármaco se puede modular a través de uno o más de los siguientes factores disponibles para el que comprende la técnica.

- 1.) Creación de diferentes capas de barrera con diferente difusividad, diferentes espesores.
- 2.) Diferente concentración de fármaco diferentes alturas, ubicaciones y área superficial.
- 3.) Diferentes tamaños de fármaco nano o microencapsulado.

La presente invención también ofrece la creación de capilares de diferente diámetro o diferente altura que proporcionan una herramienta adicional para modular la tasa de liberación de fármaco.

La ecuación de Lucas-Washburn que predice el ascenso del menisco del fluido, $H(t)$, en el capilar para un tiempo t se da como:

$$H(t) = \left[\frac{2sR \cos \theta}{\eta} \right]^{1/2} t^{1/2}$$

Donde:

- s = tensión superficial del fluido
- η = viscosidad de cizalladura del fluido
- R = radio de poro
- θ = ángulo de contacto entre el menisco y la pared

(Ref. D. I. Dimitrov¹, A. Milchev^{1,2}, y K. Binder¹ Institut für Physik, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Staudinger Weg 7, 55099 Mainz, Alemania
2 Institute for Chemical Physics, Bulgarian Academy of Sciences, 1113 Sofía, Bulgaria, Recibido el 30 de marzo de 2007; publicado el 31 de julio de 2007).

Se puede usar esta ecuación para determinar la tasa de liberación de fármaco R_{capilar} para un capilar de una altura, diámetro, ángulo de contacto, viscosidad y tensión superficial dados. El diámetro y la altura de los capilares son de nivel nanométrico, por ejemplo, pueden ser menos de aproximadamente 5 nanómetros a aproximadamente 50.000 nanómetros.

Ejemplo N.º 9

Modulación de la tasa de liberación de fármaco usando una combinación de factores

Por referencia a la Figura 10 y la Figura 11, se puede observar que la tasa de liberación de fármaco se puede modular por cambio de la orientación de las capas de barrera A, B y C.

De ese modo, para la Figura 10, donde las capas de barrera A, B y C están en la parte superior una con respecto a la otra, la tasa de liberación de fármaco R es:

$$R_{\text{fármaco}} = R_a \times R_b \times R_c \text{ (I)}$$

Mientras que para la Figura 11, para el mismo fármaco y las mismas capas de barrera, se puede modular la tasa de liberación de fármaco considerablemente solo por construcción de las capas de barrera A, B y C cerca las unas de las otras. La tasa de liberación de fármaco en este caso se convierte ahora en

$$R_{\text{fármaco}} = R_a + R_b + R_c \text{ (II)}$$

Esta tasa de liberación de fármaco se puede modificar además por impresión de estructuras con capilares como se muestra en la Figura 12. La tasa de liberación de fármaco se modula ahora a:

$$R_{\text{fármaco}} = R_a + R_b + R_c + R_{\text{capilares}} \text{ (III)}$$

Las ecuaciones I, II, y III sugieren la capacidad de modular la tasa de liberación de fármaco a través de la construcción de una estructura tridimensional con diferentes materiales de barrera, el control del espesor y la orientación de la capa de barrera proporcionando una estructura adicional de capilares, ajustando la concentración de fármaco (por impresión de número de gotas, tamaño de gotas, ubicación de gotas, etc.). Será posible conseguir las tasas de liberación de fármaco deseadas incluyendo pero sin limitarse a cinética de orden cero, es decir, tasa de liberación sostenida de fármaco.

Además, se puede observar a partir de la Figura 8, para múltiples fármacos, la forma en la que se pueden suministrar diferentes fármacos con una tasa diferente desde la superficie de la lente situando los fármacos en diferentes áreas con diferentes capas de barrera seleccionadas para proporcionar la tasa de liberación de fármaco deseada para cada fármaco.

De forma similar, por referencia a la Figura 4, donde se crean capas de depósito de fármaco de diferente área superficial a diferente altura desde la superficie de la lente, así como se crean capilares de diferentes alturas y diámetros; se pueden usar para proporcionar liberación intermitente de fármaco. Por ejemplo, se puede decir que todo el fármaco del depósito de la parte superior se libera en las primeras dos horas. Las capas de barrera y la altura de capilar desde el depósito 2 se construyen de un modo tal que el fármaco tardará 4 horas en alcanzar la parte superior de la superficie de la lente.

Ejemplo N.º 10

Acabado de la lente

La superficie de la lente de contacto sobre la que se crea la estructura 3D se puede tratar con procesos de ribeteado/pulido apropiados para ayudar a asegurar la comodidad para el portador de la lente. A continuación, estas lentes se pueden hidratar, extraer, e inspeccionar. Envasar y esterilizar. El envasado puede ser con lentes secas donde se proporciona por separado una solución para hidratar la lente antes de su uso. El envasado húmedo convencional en un vial o envase de blíster se puede realizar de un modo tal que no afecte a la tasa de liberación de fármaco en el ojo, cuando se encuentre en uso, mediante el control de la concentración del fármaco en el entorno del envase o de una forma similar. Además, la capa de barrera, la capa receptora de fármaco y la capa de depósito de fármaco se formulan de un modo tal que se hinchen igual o básicamente igual que la lente sustrato de modo que no afecte considerablemente a las dimensiones de la lente.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un dispositivo médico que comprende:

- 5 a. proporcionar una lente de contacto que comprende al menos una superficie;
b. depositar uno o más revestimientos sobre al menos una parte de dicha al menos una superficie, en la que dichos uno o más revestimientos comprenden;
- 10 1) al menos una capa de depósito de fármaco producida al menos en parte por impresión sobre dicha al menos una superficie, en la que dicha al menos una capa de depósito de fármaco comprende al menos un fármaco; y
2) al menos una capa de barrera que comprende una o más estructuras tridimensionales depositadas al menos en parte por impresión tridimensional digital aditiva sobre al menos una parte de dicha al menos una capa de depósito de fármaco.

15 2. El método de la reivindicación 1, en el que dicho revestimiento comprende la impresión secuencial de:

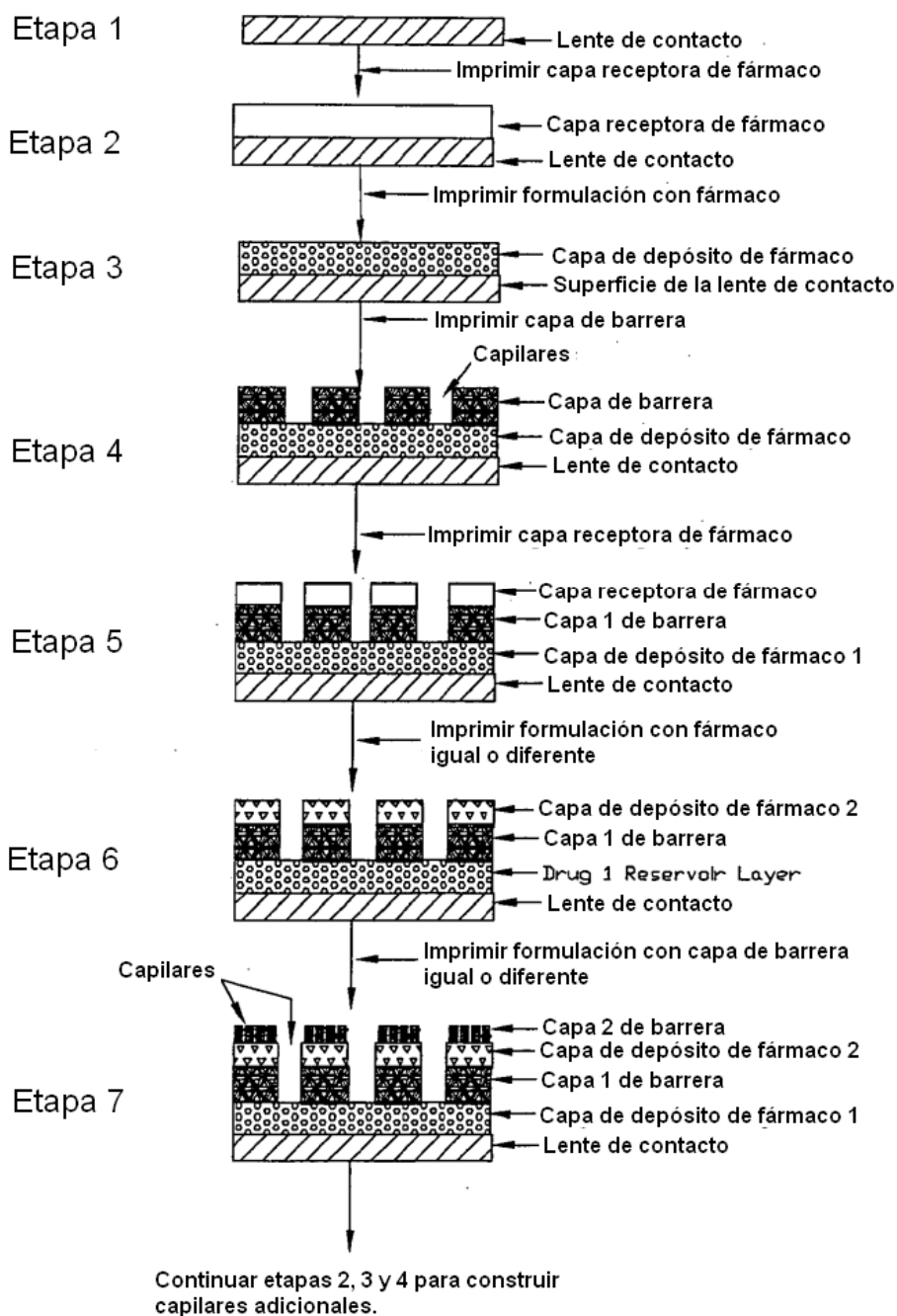
- a. una primera capa de depósito de fármaco que comprende al menos un fármaco;
b. una primera capa de barrera sin estructuras capilares;
20 c. una segunda capa receptora de fármaco que comprende al menos un fármaco;
d. una segunda capa de barrera sin estructuras capilares;
e. una tercera capa de depósito de fármaco que comprende al menos un fármaco; y
f. una tercera capa de barrera que comprende estructuras capilares.
- 25 3. El método de la reivindicación 1, en el que dicha al menos una capa de depósito de fármaco comprende al menos una capa receptora de fármaco.
4. El método de la reivindicación 3, en el que dicha al menos una capa receptora de fármaco comprende un revestimiento químico aplicado a dicha al menos una superficie.
- 30 5. El método de la reivindicación 1, en el que dicha al menos una capa de barrera comprende estructuras capilares.

6. Un método para preparar un revestimiento sobre al menos una parte de al menos una superficie de una lente de contacto de un dispositivo médico que comprende:

- 35 a. depositar al menos una capa de depósito de fármaco al menos en parte por impresión, en la que dicha al menos una capa de depósito de fármaco comprende al menos un fármaco; y
b. depositar al menos una capa de barrera al menos en parte por impresión tridimensional digital aditiva sobre al menos una parte de dicha al menos una capa de depósito de fármaco, en la que dicha al menos una capa de barrera comprende una o más estructuras tridimensionales.
- 40

Figura 1

Impresión de estructuras 3D
para la modulación de liberación de fármaco



Los capilares se pueden variar en altura y diámetro.

Figura 2

Capas de barrera
(Tasas de difusión y espesores variables)

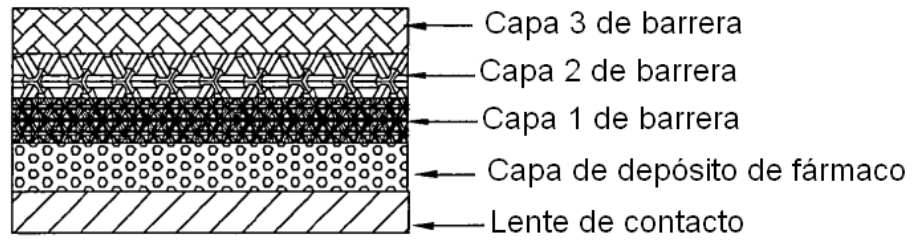


Figura 3

Capas de barrera
(Tasas de difusión y espesores variables)

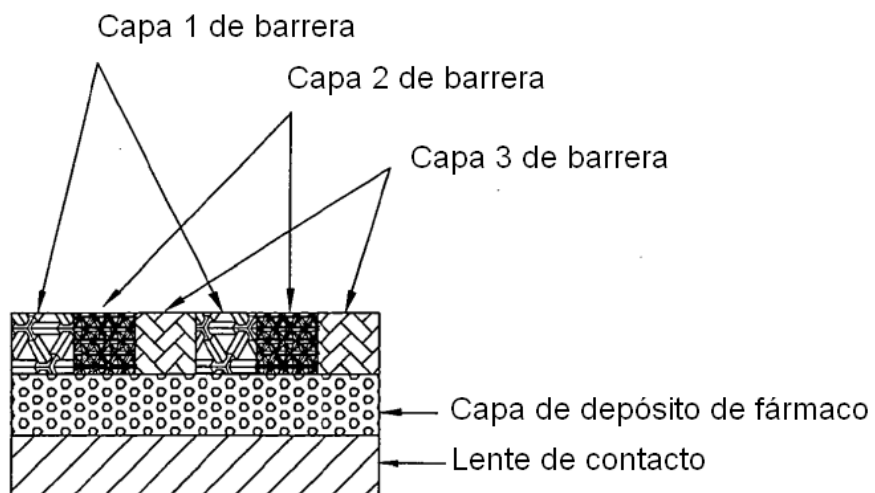


Figura 4

Estructura 3D para modular
la tasa de liberación de fármaco

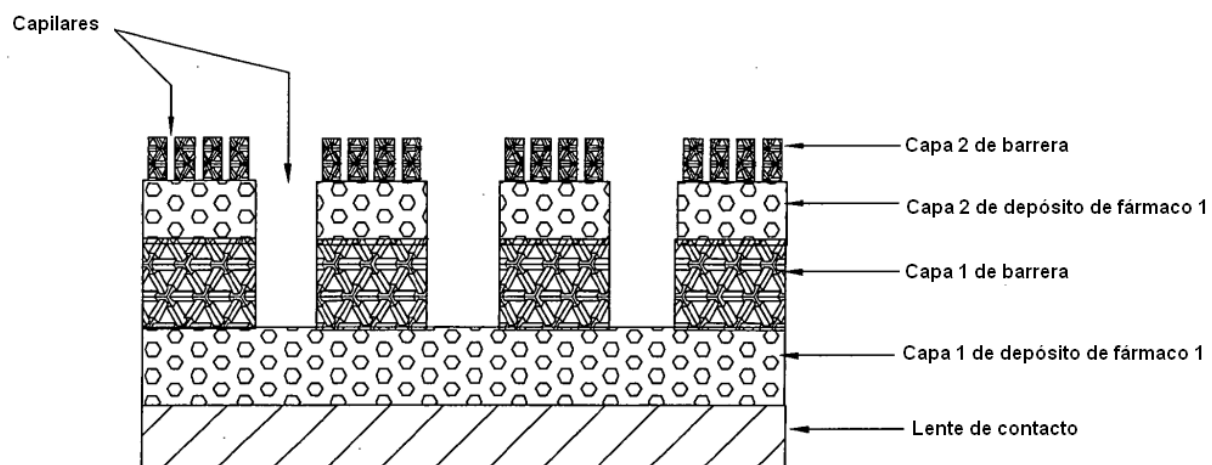


Figura 5

Uso de capa receptora de fármaco
para depósito de fármaco

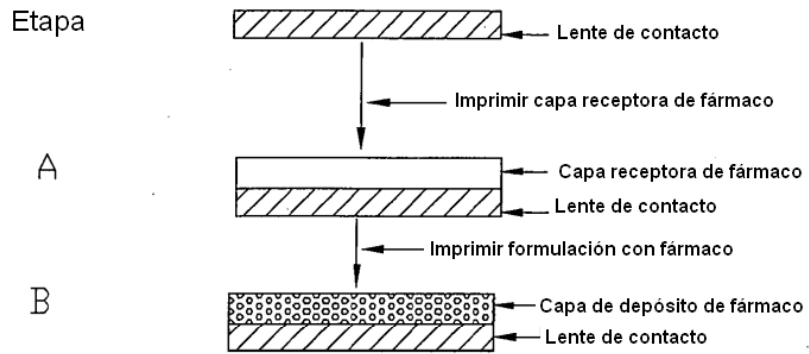


Figura 6

Depósito de fármaco imprimible

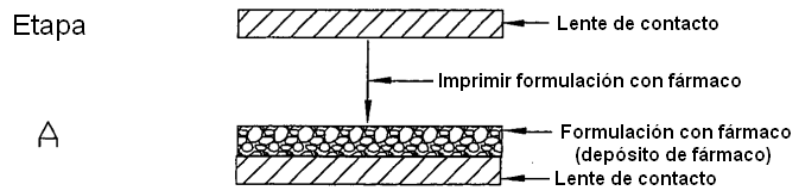
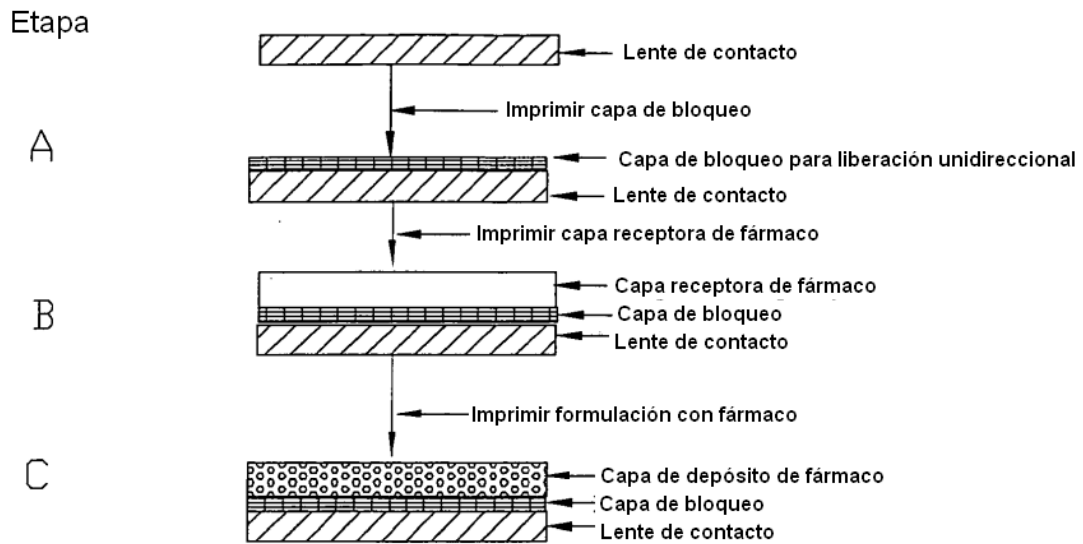


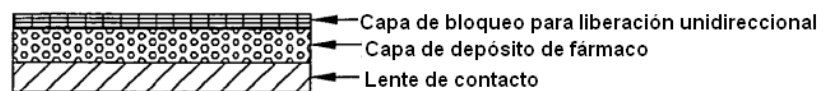
Figura 7

Liberación unidireccional de fármaco



Liberación de fármaco fuera de la lente

O por el contrario



Liberación de fármaco a través de la lente

Figura 8

Múltiples fármacos en capa de liberación

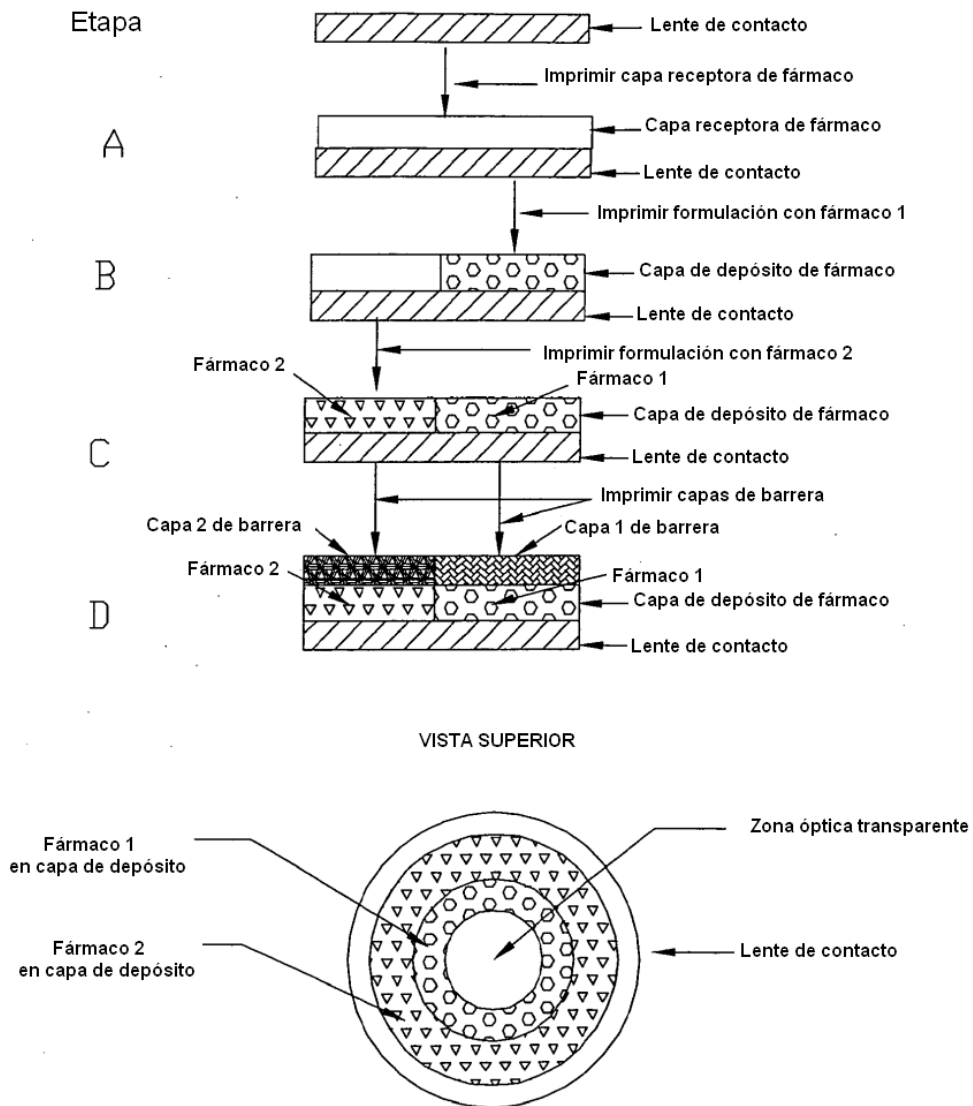
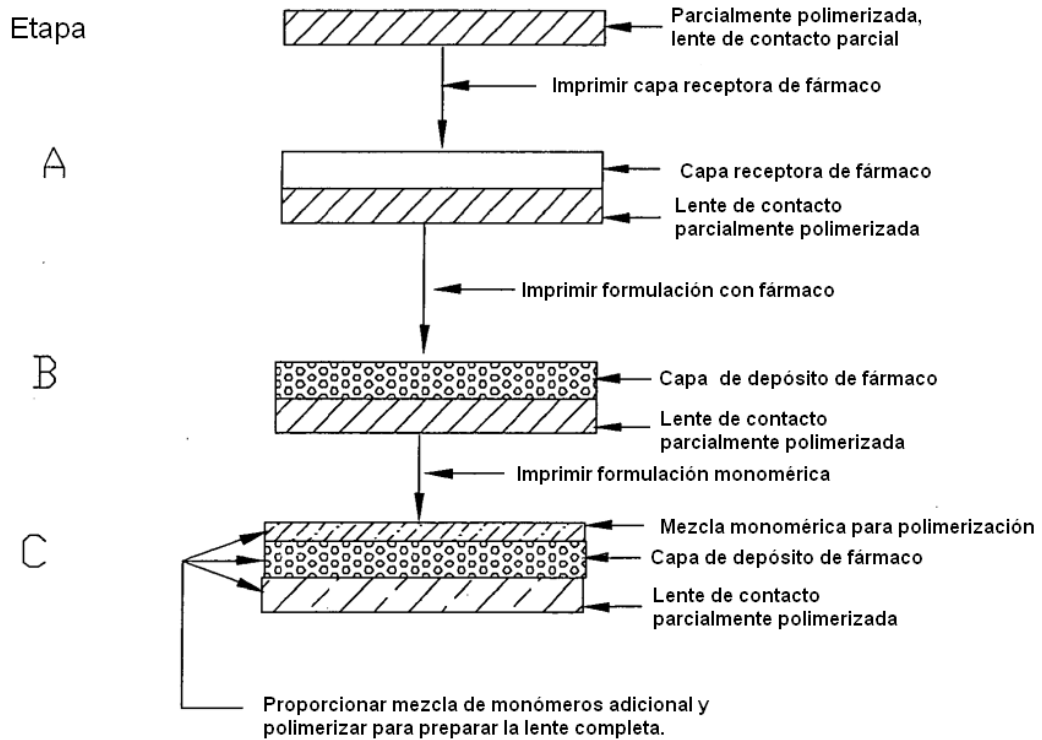


Figura 9

Uso de impresión digital para embeber fármaco en el interior de la lente de contacto



Ejemplos de diferentes estructuras 3D
para modular la tasa de liberación de fármaco

Figura 10

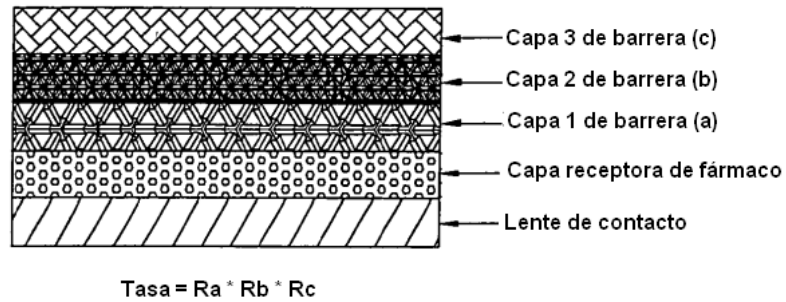


Figura 11

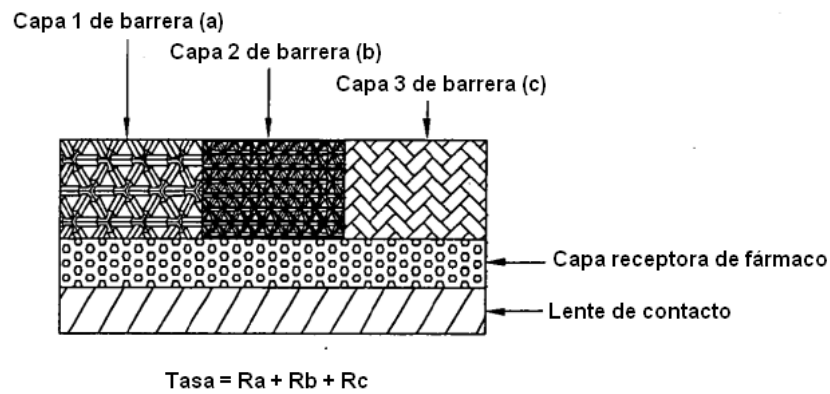


Figura 12

