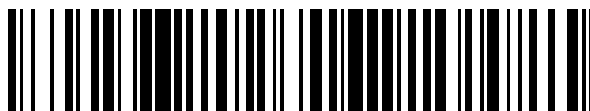


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 178**

51 Int. Cl.:

B05B 1/02 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

A61M 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2013** **PCT/US2013/036002**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013** **WO13155201**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2013** **E 13775980 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018** **EP 2836306**

54 Título: **Dispositivos y mecanismos eyectores de pulverización que proporcionan aislamiento de carga y carga de gotas controlable, y administración oftálmica de bajo volumen de dosificación**

30 Prioridad:

10.04.2012 US 201261622148 P

04.05.2012 US 201261642867 P

05.11.2012 US 201261722589 P

13.12.2012 US 201261736948 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2018

73 Titular/es:

EYENOVIA, INC. (100.0%)
400 N. Ashley Street, Suite 2150
Tampa, Florida 33602, US

72 Inventor/es:

WILKERSON, JONATHAN RYAN;
LYNCH, LYAM;
WILKENS, LUCIEN S.;
LAM, PETER;
HAMILTON, COLEMAN;
CLEMENTS, J. SID;
HUNTER, CHARLES ERIC;
BROWN, JOSHUA RICHARD y
BALLOU, BERNARD L., JR.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 676 178 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivos y mecanismos eyectores de pulverización que proporcionan aislamiento de carga y carga de gotas controlable, y administración oftálmica de bajo volumen de dosificación.

Antecedentes de la divulgación

- 5 El documento US 2011/0175971 A1 describe un eyector de chorro de tinta conectado a tierra eléctricamente con una placa de diafragma con un primer lado y un segundo lado y una pluralidad de transductores montados en el primer lado de la placa de diafragma. Una capa de polímero está ubicada en el segundo lado de la placa de diafragma y una capa de cuerpo en forma de una placa de metal está unida al lado de la capa de polímero no adyacente a la capa de diafragma. La capa del cuerpo separa la capa de polímero de una placa de soporte en forma de una capa de metal que tiene múltiples canales de salida grabados a través de la placa.

- 15 El uso de dispositivos de pulverización para administrar productos en forma de nebulizaciones o pulverizaciones es un área con un gran potencial para productos seguros y fáciles de usar. Sin embargo, un desafío importante al proporcionar dicho dispositivo es proporcionar una administración consistente y precisa de dosis adecuadas. Un área importante donde se necesitan dispositivos de pulverización es la administración de medicamentos para los ojos.

- 20 La aplicación tradicional de líquidos en el ojo, como en el caso de los colirios, siempre ha planteado un problema, particularmente para niños y animales que tienden a parpadear o sacudirse en el momento crítico de la administración, haciendo que la gota caiga sobre el párpado, la nariz u otra parte de la cara. El impacto de una gran gota o gotas de fluido en el globo ocular, particularmente cuando el fluido está a una temperatura diferente, también tiende a producir una reacción de parpadeo. Las personas mayores, los discapacitados y las víctimas de apoplejía también suelen perder la destreza y la coordinación necesarias para administrar correctamente los colirios. Además, con una administración desfavorable, el cumplimiento terapéutico del sujeto puede ser problemático.

- 25 Más particularmente, una gota médica típica dispensada por un frasco cuentagotas puede variar, dependiendo de la viscosidad y la tensión superficial del fluido. Con el fin de controlar la cantidad de principio activo que se administra en una sola gota, la concentración del principio activo se ajusta por volumen. Una vez que se define la concentración, una dosificación correcta puede requerir una o más gotas. Sin embargo, dado que el ojo humano normalmente puede retener solo 7 µl de líquido cada vez, incluso una sola gota medicinal puede provocar un desbordamiento y la pérdida de parte del medicamento del ojo. La dosificación de múltiples gotas a menudo agrava el problema de la retención de medicamentos en el ojo. Normalmente, los sujetos administrarán todas las gotas necesarias para una dosificación de una sola vez, lo que agrava el problema y puede dar lugar a que entre el 50 y el 90 % del medicamento se desborde y se fugue fuera del ojo.

- 35 Otro problema es que una sola gota de la concentración definida marca el límite inferior de una dosis y, por lo tanto, la cantidad de principio activo que se puede administrar a la concentración definida. Por ejemplo, las aplicaciones pediátricas donde a menudo se recomiendan dosis más bajas son una ilustración de dónde el tamaño/dosis de una gota puede ser problemático.

Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar un dispositivo de administración que proporcione dosis seguras, adecuadas y repetibles a un sujeto para uso oftálmico, tópico, oral, nasal o pulmonar.

Sumario de la divulgación

- 40 La invención se define mediante las características de la reivindicación 1. En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para administrar una composición de medicamento de bajo volumen de dosificación al ojo de un sujeto que lo necesita controlando la carga de gotas, el tamaño de la gota y/o parámetros de depósito de gotas de la composición de medicamento. A este respecto, usando dispositivos eyectores de la presente divulgación, pueden depositarse composiciones de medicamento de bajo volumen de dosificación en el ojo de un sujeto de una manera reproducible, por ejemplo, en comparación con el uso de cuentagotas y volúmenes de dosificación estándar.

- 45 En un aspecto, la divulgación se refiere a un método de administración de una composición de medicamento de bajo volumen de dosificación a un ojo de un sujeto que lo necesita, en comparación con el volumen de dosificación de un cuentagotas estándar, comprendiendo el método: (a) generar gotas que incluyen la composición de medicamento de bajo volumen de dosificación con una carga de gotas controlable; y (b) administrar las gotas que incluyen la composición de medicamento de bajo volumen de dosificación al ojo del sujeto, en el que la carga de gotas controlable mejora la administración de las gotas al ojo del sujeto, en comparación con administración mediante cuentagotas estándar.

5 En otro aspecto, la divulgación se refiere a un método de administración de una composición de medicamento de bajo volumen de dosificación a un ojo de un sujeto que lo necesita, en comparación con el volumen de dosificación de un cuentagotas estándar, comprendiendo el método: (a) generar gotas que incluyen la composición de medicamento de bajo volumen de dosificación, en el que dichas gotas tienen un tamaño de gota promedio de entre aproximadamente 15 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros de diámetro y una velocidad de eyección promedio de entre aproximadamente 0,5 m/s y aproximadamente 20 m/s; y (b) administrar las gotas que incluyen la composición de medicamento de bajo volumen de dosificación al ojo del sujeto, en el que entre aproximadamente el 80 % y aproximadamente el 100 % de la masa eyectada de las gotas se deposita sobre el ojo.

10 En ciertos otros aspectos, la divulgación se refiere a un mecanismo eyector de pulverización y un dispositivo eyector que carga de forma controlable gotas eyectadas para mejorar de este modo la administración de gotas eyectadas a una superficie de administración deseada, por ejemplo, tejido o superficie biológica.

En ciertas realizaciones, el mecanismo eyector de pulverización y dispositivo eyector está configurado para proporcionar carga controlable a gotas eyectadas tras la administración de las gotas eyectadas, sin cargar fluido de gotas mientras está en almacenamiento

15 antes de la administración, minimizando de este modo potenciales interacciones físicas y químicas, degradación, desnaturalización, etc. del fluido de gotas durante el almacenamiento debido a la carga.

En aún otros aspectos, la divulgación se refiere a un mecanismo eyector y dispositivo eyector que proporciona supresión o eliminación de electrohumectación, recaptura de gotas inducida por carga de inducción y alteraciones químicas debidas a la carga y descarga localizadas de fluidos.

20 Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes para un experto en la materia. La invención como tal está definida por las características de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una vista de sección transversal de un dispositivo eyector de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación.

25 Las figuras 2A-2B ilustran una vista de sección transversal de una placa eyectora activada para un dispositivo eyector de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación.

La figura 3A es una vista esquemática de un mecanismo eyector de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación.

La figura 3B es una vista desmontada de un mecanismo eyector de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación.

La figura 3C es una vista en planta de un mecanismo eyector de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación.

30 Las figuras 4A-4D ilustran carga y carga triboeléctrica inducidas de una gota, y señales de excitación del sistema eyector asociadas de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación.

La figura 5 muestra una vista expandida tridimensional de un mecanismo eyector con aislamiento de carga de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación.

35 La figura 6 muestra una vista expandida tridimensional de un mecanismo eyector de gotas, con superficie eyectora conectada a tierra, compatible con señales diferenciales que tiene un diseño con aislamiento de carga de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación.

Las figuras 7A-7B muestran una sección transversal de un FPC unido a superficies eyectoras de cobre/PEEK/cobre para (A) diseño no bajo cobre y (B) diseño bajo cobre de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación.

40 La figura 8 ilustra una vista superior en despiece ordenado de la realización de la figura 7B de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación. Las figuras 9A-9B muestran una sección transversal de FPC unido a superficies eyectoras de SS316L revestidas de DLC para (A) diseño no bajo cobre y (B) diseño bajo cobre de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación.

La figura 10 ilustra una evaluación de rendimiento ejemplar de mecanismos eyectores con aislamiento de carga de muestra de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación.

Las figuras 11A-11B muestran una sección transversal de eyector de circuito flexible multicapa (unido a superficie eyectora de cobre/PEEK/cobre) con y sin conexiones por cable flotante de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación.

5 La figura 12 ilustra un conjunto eyector con aislamiento de carga de FPC/PEEK y un proceso de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación.

La figura 13 ilustra un conjunto eyector con aislamiento de carga de FPC/SS y un proceso de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación.

10 Las figuras 14A-14C ilustran implementaciones alternativas de mecanismos eyectores, señales de excitación del sistema eyector y campos eléctricos asociados de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación. 14A: una excitación de un solo extremo aplicada solamente al terminal superior de un piezoeléctrico con la superficie eyectora conectada a tierra y señales de excitación y campos asociados; 14B: un sistema eyector excitado de forma diferencial donde tanto el piezoeléctrico como la superficie eyectora son excitados de forma alterna por una tensión mientras que el otro electrodo está conectado a tierra y señales de excitación y campos asociados; 14 C: una implementación con aislamiento de carga que tiene un tercer conductor añadido y señales dieléctricas y de excitación y campos asociados.

La figura 15A ilustra el % de cambio medio en dilatación desde un valor inicial usando un dispositivo eyector de la divulgación (W) frente a cuentagotas estándar (E); las dosificaciones mostradas se aplican a cada uno de frenilefrina al 2,5 % y tropicamida al 1 %.

20 La figura 15B ilustra diferencias medias en el % de dilatación usando un dispositivo eyector de la divulgación (W) frente a cuentagotas estándar (E); las dosificaciones mostradas se aplican a cada uno de frenilefrina al 2,5 % y tropicamida al 1 % (con respecto al valor inicial de dilatación a t = 0 minutos).

La figura 16A ilustra la presión intraocular en un perro tratado con 1,5 µl de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD).

25 La figura 16B ilustra el diámetro de la pupila en un perro tratado con 1,5 µl de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD).

La figura 17A ilustra cambios en la presión intraocular en un perro tratado con 3,0 µl de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD).

La figura 17B ilustra el diámetro de la pupila en un perro tratado con 3,0 µl de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD).

30 La figura 18A ilustra la presión intraocular en animales tratados con 9,0 µl de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (cuentagotas).

35 La figura 18B ilustra el diámetro de la pupila en animales tratados con 9,0 µl de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (cuentagotas).

La figura 19A ilustra la presión intraocular en animales tratados con 12,0 µl de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (genérico).

40 La figura 19B ilustra cambios en la presión intraocular en animales tratados con 12,0 µl de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (genérico).

La figura 19C ilustra el diámetro de la pupila en animales tratados con 12,0 µl de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (genérico).

45 La figura 20 ilustra la presión intraocular en 2 perros tratados con 30 µl de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (cuentagotas).

La figura 21A ilustra la presión intraocular en animales tratados con 9,0 µl de travoprost al 0,004 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con la administración con pipeta tradicional (micropipeteador).

- 5 La figura 21B ilustra el diámetro de la pupila en un perro tratado con 9,0 µl de travoprost al 0,004 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con la administración con pipeta tradicional (micropipeteador).

La figura 22A ilustra la presión intraocular en animales tratados con 18,0 µl de travoprost al 0,004 % por la mañana mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (cuentagotas).

- 10 La figura 22B ilustra el diámetro de la pupila en un perro tratado con 18,0 µl de travoprost al 0,004 % por la mañana mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (cuentagotas). La figura 22C ilustra la presión intraocular en animales tratados con 18,0 µl de travoprost al 0,004 % por la tarde mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (cuentagotas).

- 15 La figura 22D ilustra el diámetro de la pupila en un perro tratado con 18,0 µl de travoprost al 0,004 % por la tarde mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (cuentagotas). La figura 23A ilustra la presión intraocular en animales tratados con 6,0 µl de bimatoprost al 0,03 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (cuentagotas).

- 20 La figura 23B ilustra el diámetro de la pupila en un perro tratado con 6,0 µl de bimatoprost al 0,03 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (cuentagotas).

- 25 La figura 24A ilustra la presión intraocular en animales tratados con 6,0 µl de latanoprost al 0,025 % (5X) mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con administración con cuentagotas tradicional de latanoprost al 0,005 % (cuentagotas).

La figura 24B ilustra el diámetro de la pupila en animales tratados con 6,0 µl de latanoprost al 0,025 % (5X) mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con administración con cuentagotas tradicional de latanoprost al 0,005 % (cuentagotas).

- 30 La figura 25A ilustra la presión intraocular en animales tratados con 12,0 µl de latanoprost al 0,005 % dos veces al día mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (cuentagotas). La figura 25B ilustra el diámetro de la pupila en animales tratados con 12,0 µl de latanoprost al 0,005 % dos veces al día mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (cuentagotas).

- 35 La figura 26A ilustra los niveles promedio semanales de ácido de latanoprost presente en el HA después de la administración de 9,0 µl de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (cuentagotas).

La figura 26B ilustra el latanoprost presente en el HA después de la administración de 9,0 µl de latanoprost al 0,005 % dos veces al día mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (Whisper MDD), en comparación con administración con cuentagotas tradicional (cuentagotas).

- 40 La figura 27A muestra un gráfico de formas de onda de excitación de un solo extremo medidas para una implementación de un sistema eyector de la figura 14A que muestra una tensión periódica pequeña en el fluido que resulta del flujo de corriente a través de la placa oscilante.

- 45 La figura 27B muestra un gráfico de formas de onda de excitación de un solo extremo medidas para una implementación de un sistema eyector de la figura 14B que muestra una tensión periódica grande en el fluido debido al contacto directo con el potencial alterno de la placa oscilante.

La figura 27C muestra un gráfico de formas de onda de excitación de un solo extremo medidas para una implementación de un sistema eyector de la figura 14C que muestra una tensión periódica pequeña en el fluido debido al flujo de corriente a través de la placa oscilante que es la mitad o menos del nivel del sistema estándar de la figura 14A.

La figura 28 ilustra una gota experimentando electrohumectación mientras oscila en una abertura de una placa oscilante cargada de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La figura 29 muestra un gráfico del depósito de masa para un dispositivo eyector con aislamiento de carga de acuerdo con una implementación de acuerdo con la presente divulgación.

- 5 La figura 30A-30C muestra imágenes del efecto de excitar la placa oscilante y conectar a tierra el electrodo piezoeléctrico de acuerdo con una implementación de acuerdo con la presente divulgación.

La figura 31 muestra una imagen de la superficie de un eyector después de aplicar una forma de onda cuadrada de acuerdo con una implementación de un eyector de la figura 14A con un fluido que tiene el fármaco latanoprost.

- 10 La figura 32 muestra una imagen de la superficie de un eyector después de aplicar una forma de onda cuadrada de acuerdo con una implementación de un eyector de la figura 14A con un fluido que tiene el fármaco tropicamida.

Las figuras 33A-33I ilustran carga de gotas controlable de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación.

- 15 Las figuras 34A-34G ilustran el diámetro de la pupila y la presión intraocular después de la administración de travoprost (Travatan) mediante un dispositivo eyector de pulverización con carga de gotas controlable de la divulgación (Whisper - Positivo, Whisper - Negativo, Whisper - Neutro), en comparación con la administración con pipeta tradicional (pipeta - Neutro).

Descripción detallada

- 20 La presente divulgación se refiere a mecanismos y dispositivos eyectores para generar una corriente dirigida de gotas, así como a métodos mejorados para administrar una corriente eyectada de gotas a una diana. El dispositivo y los métodos pueden ser útiles para la administración de fluido para uso oftálmico, tópico, oral, nasal o pulmonar, más particularmente, para uso en la administración de fluido oftálmico al ojo.

- 25 Ciertos aspectos de la divulgación se refieren a dispositivos y métodos para la administración de una composición de medicamento de bajo volumen de dosificación terapéuticamente eficaz a una diana, *por ejemplo*, controlando la carga, el tamaño de la gota y/o parámetros de depósito de gotas de la composición de medicamento. En ciertos aspectos, la corriente eyectada de gotas puede proporcionarse mediante un dispositivo eyector de la presente divulgación. Sin embargo, la divulgación no está limitada y puede usarse cualquier manera adecuada de proporcionar una corriente dirigida de gotas con carga, tamaño de las gotas y/o parámetros de depósito de gotas controlables. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, puede usarse una pipeta oftálmica configurada con electrodos de carga y superficies de conexión a tierra (por ejemplo, una punta de madera).

- 30 En ciertos otros aspectos, los dispositivos eyectores incluyen un mecanismo eyector con aislamiento de carga, que genera una corriente dirigida de gotas. En ciertos aspectos, dispositivos y métodos pueden proporcionar una carga controlable en la corriente eyectada de gotas. En aún otros aspectos, los dispositivos y métodos pueden proporcionar estrategias de administración y dosificación mejoradas de una corriente eyectada de gotas a una diana. De acuerdo con la divulgación, las dianas de administración pueden incluir cualquier superficie de tejido biológico de interés, por ejemplo, superficies epiteliales y mucosas incluyendo mucosa oral, plexo de Kiesselbach, nasofaringe, bucofaringe, laringe, tráquea, árbol bronquial y alvéolos. Además, la corriente dirigida de gotas puede usarse para tratar la mucosa del tracto gastrointestinal y del tracto urogenital.

- 40 En ciertas realizaciones, se proporcionan dispositivos y métodos para la administración reproducible de composiciones de medicamento de bajo volumen de dosificación terapéuticamente eficaces a una diana deseada (por ejemplo, un ojo de un sujeto que lo necesita, en comparación con el uso de un cuentagotas y volúmenes de dosificación estándar). En ciertos aspectos, pueden administrarse volúmenes de dosificación bajos terapéuticamente eficaces a un ojo de, *por ejemplo*, 3/4, 1/2, 1/4, 1/6, 1/8, (por ejemplo, ~0,02-0,75) etc., del volumen de un volumen de cuentagotas estándar. A modo de ejemplo, en ciertas realizaciones, de 0,5 µl - 10 µl de composición de medicamento pueden administrarse al ojo de un sujeto, en comparación con de aproximadamente 25 µl a aproximadamente 70 µl por medio de un cuentagotas estándar, mientras se obtiene una eficacia terapéutica equivalente o mejorada.

- 50 Además, en ciertos aspectos, pueden utilizarse composiciones de medicamento de bajo volumen de dosificación terapéuticamente eficaces que comprenden concentraciones más bajas de agentes activos, por ejemplo, en comparación con composiciones para cuentagotas estándar, para administrar una dosificación terapéutica comparable de agente activo a un sujeto que lo necesita. A este respecto, debido a las metodologías de administración controladas particulares de la presente divulgación, composiciones de medicamento de bajo volumen de dosificación terapéuticamente eficaces pueden administrarse al ojo de un sujeto de manera reproducible de modo que la dosificación y el volumen de agente activo requeridos para la administración puedan reducirse, en

comparación con cuentagotas estándar. Sin pretender estar limitados por la teoría, de esta manera, se pueden mejorar la seguridad y la eficacia y se pueden minimizar efectos secundarios no deseados.

Las estrategias de dosificación también pueden incorporar diversos enfoques para iniciar el tratamiento, interrumpir el tratamiento, cambiar el tratamiento y responder a diferentes estados del sujeto. Los ejemplos de modos o estrategias de dosificación incluyen dosificación una vez al día, dosificación dos veces al día, dosificación tres veces al día, dosificación continua, dosificación en embolada, dosificación semanal, dosificación mensual, dosificación gradual, dosificación basada en la necesidad y dosificación con retroalimentación por un médico, proveedor, sujeto o familia. Además, los esquemas de dosificación pueden incluir dosificación por el ojo, según sea necesario. Los escenarios clínicos en los que se pueden emplear incluyen enfermedad crónica, exacerbación de la enfermedad, necesidad de tratamiento de supresión, necesidad de tratamiento recurrente o estado del tratamiento como tolerancia al medicamento.

Una realización proporciona un método de administración una composición de medicamento de bajo volumen de dosificación terapéuticamente eficaz a un ojo de un sujeto que lo necesita, en comparación con el volumen de dosificación de un cuentagotas estándar, comprendiendo el método: (a) generar una corriente dirigida de gotas de la composición de medicamento de bajo volumen de dosificación, en el que las gotas tienen un tamaño de gota promedio y una velocidad de eyección inicial promedio deseados; y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de las gotas de la composición de medicamento de bajo volumen de dosificación al ojo del sujeto, en el que las gotas administran un porcentaje deseado de la masa eyectada de las gotas al ojo. En ciertos aspectos, la corriente dirigida de gotas puede ser eyectada con una carga controlable, para mejorar de este modo la administración de las gotas al ojo.

En el presente documento se describen dispositivos capaces de proporcionar y administrar composiciones de medicamento de bajo volumen de dosificación terapéuticamente eficaces al ojo. A modo de ejemplo, la corriente dirigida de gotas puede generarse mediante un mecanismo eyector, comprendiendo el mecanismo eyector una placa generadora y un accionador piezoeléctrico, en el que la placa generadora incluye una pluralidad de aberturas formadas a través de su grosor. El accionador piezoeléctrico puede ser accionable para hacer oscilar directa o indirectamente la placa generadora, a una frecuencia para generar una corriente dirigida de gotas de la composición de medicamento de bajo volumen de dosificación. En ciertos aspectos, el mecanismo eyector puede tener aislamiento de carga, y puede proporcionar una carga controlable a las gotas eyectadas.

Más particularmente, la corriente de gotas puede generarse mediante dispositivos descritos en el presente documento en una distribución de tamaños controlable, teniendo cada distribución un tamaño de gota promedio. En ciertas realizaciones, el tamaño de gota promedio puede estar en el intervalo de aproximadamente 15 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, mayor de 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 80 micrómetros, aproximadamente 25 micrómetros a aproximadamente 75 micrómetros, aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 60 micrómetros, aproximadamente 35 micrómetros a aproximadamente 55 micrómetros, etc. Sin embargo, el tamaño de gota promedio puede ser de hasta 2500 micrómetros, dependiendo de la aplicación pretendida. Además, las gotas pueden tener una velocidad de eyección inicial promedio de aproximadamente 0,5 m/s a aproximadamente 20 m/s, *por ejemplo*, aproximadamente 0,5 m/s a aproximadamente 10 m/s, aproximadamente 1 m/s a aproximadamente 10 m/s, aproximadamente 1 m/s a aproximadamente 5 m/s, aproximadamente 1 m/s a aproximadamente 4 m/s, aproximadamente 2 m/s, etc. Como se usan en el presente documento, el tamaño de eyección y la velocidad inicial de eyección son el tamaño y la velocidad de las gotas cuando las gotas salen de la placa eyectora. La corriente de gotas dirigida a una diana dará como resultado el depósito de un porcentaje de la masa de las gotas que incluyen su composición sobre la ubicación deseada.

En ciertos aspectos de la divulgación, los dispositivos eyectores eyectarán gotas sin evaporación sustancial, arrastre de aire, o desvío fuera de una superficie diana (*por ejemplo*, la superficie de un ojo), lo que facilita una dosificación consistente. El tamaño de gota de eyección promedio y la velocidad de eyección inicial promedio dependen de factores que incluyen la viscosidad del fluido, la tensión superficial, las propiedades, la geometría y las dimensiones de la placa eyectora, así como parámetros operativos del accionador piezoeléctrico que incluyen su frecuencia de excitación. En algunas implementaciones, aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 100 %, aproximadamente el 65 % a aproximadamente el 100 %, aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 100 %, aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 100 %, aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 100 %, aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 100 %, aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 100 %, etc., de la masa eyectada de gotas se depositan sobre la superficie del ojo, siendo dicho depósito repetible de forma independiente de condiciones operativas y de uso. La dirección de flujo de la corriente de gotas puede ser horizontal, o cualquier dirección en que un usuario elige apuntar el mecanismo de accionamiento durante el uso.

El rendimiento de las gotas generalmente está relacionado con el diámetro de partícula. Sin pretender estar limitados, las gotas expulsadas se ralentizan hasta detenerse por la resistencia del aire (*es decir*, la distancia de detención de las gotas eyectadas). Las gotas eyectadas también caen verticalmente debido a la gravedad. Después de un corto tiempo de aceleración, las gotas alcanzan una velocidad terminal donde la fuerza de arrastre es igual a

la fuerza de la gravedad. Las gotas eyectadas pueden portar aire junto con ellas, lo que crea una corriente de aire arrastrado, que ayuda a portar a continuación las gotas eyectadas más allá de la distancia de detención calculada. Sin embargo, el aumento de los niveles de aire arrastrado puede hacer que las gotas eyectadas fluyan a través de una superficie de impacto (*por ejemplo*, la superficie de un ojo) porque el flujo de aire arrastrado debe girar 90

grados en dicha superficie. Pequeñas gotas eyectadas (por ejemplo, gotas que tienen un diámetro promedio de menos de aproximadamente 17 micrómetros, menos de aproximadamente 15 micrómetros, etc.) son transportadas a lo largo de la superficie del ojo por la corriente de aire y pueden no impactar con la superficie. En contraste con esto, las gotas eyectadas más grandes crean menos aire arrastrado que una masa equivalente de gotas más pequeñas, y tienen suficiente impulso para impactar con la superficie. La distancia de detención de la gota eyectada es una medida de este efecto.

También se proporciona un método de administración de una composición de medicamento de bajo volumen de dosificación terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesita, controlando la carga de gotas, el tamaño de gota y/o los parámetros de depósito de la composición de medicamento de bajo volumen de dosificación, comprendiendo el método: (a) determinar una dosificación deseada de la composición de medicamento de bajo volumen de dosificación para el sujeto que lo necesita; (b) generar una corriente dirigida de gotas de las composiciones de medicamento de bajo volumen de dosificación que tienen la dosificación deseada, en el que las gotas tienen una carga, un tamaño de gota promedio, una velocidad de eyección inicial promedio deseadas, o una combinación de las mismas; y (c) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de las gotas de la composición de medicamento de bajo volumen de dosificación al ojo del sujeto en una única aplicación o múltiples aplicaciones basándose en la dosificación deseada determinada, en el que las gotas administran un porcentaje deseado de la masa eyectada de las gotas al ojo.

Muchos factores, incluyendo los descritos en el presente documento, pueden influir en la dosificación deseada. Una vez que se determina la dosificación deseada, y también si es necesario, la frecuencia deseada, se pueden administrar dichas dosis. La frecuencia de dosificación puede variar según el número de veces, la periodicidad, o ambos.

En aún otros aspectos, la divulgación incluye dispositivos y métodos para controlar la carga en la corriente eyectada de gotas para mejorar, de este modo, la administración del fluido a una diana. A este respecto, los métodos comprenden proporcionar una corriente eyectada de gotas mediante un dispositivo eyector configurado para cargar de forma controlable gotas eyectadas, mejorando de este modo la administración de las gotas eyectadas a un sitio de administración deseado.

A modo de ejemplo y sin pretender estar limitado, una carga controlable en gotas eyectadas puede mejorar la administración de la corriente de gotas eyectadas a un sitio de administración diana aumentando la adherencia, la distribución, el tiempo de residencia, la absorción, el transporte, la biotransformación y/o la biodisponibilidad de las gotas eyectadas tras la administración a una superficie deseada. Más particularmente, la carga de gotas controlada puede mejorar la administración de gotas eyectadas debido, al menos en parte, a interacciones entre la carga de la gota y las propiedades de carga de la superficie de administración, por ejemplo, la superficie del ojo, la mucosa bucal, los pulmones, u otro tejido de interés. Por ejemplo, gotas cargadas positivamente se extienden sobre y pasan a través de la superficie cargada negativamente neta del ojo, por ejemplo, potenciando de este modo la biodisponibilidad de medicamentos incluidos en las gotas.

Se desvelan dispositivos eyectores y mecanismos eyectores, que cargan de forma controlable las gotas eyectadas y/o controlan el tamaño de gota y parámetros de depósito de gotas, para mejorar de este modo la administración de las gotas eyectadas a un sitio de administración deseado. Sin embargo, la divulgación no está limitada de ese modo y puede usarse cualquier manera adecuada de proporcionar una corriente dirigida de gotas que tiene carga, diámetro de gota y/o parámetros de depósito de gotas controlables. A modo de ejemplo, pueden usarse dispositivos eyectores con accionamiento piezoeléctrico configurados para cargar de forma controlable las gotas eyectadas mediante carga y/o carga triboeléctrica inducida. en la técnica.

Por ejemplo, en ciertos aspectos, un dispositivo eyector o mecanismo eyector de la divulgación puede cargar gotas eyectadas mediante inducción. Dichos dispositivos y mecanismos eyectores pueden estar configurados para generar un campo eléctrico que causa una carga controlable, positiva o negativa, en un fluido eyectado. En ciertas configuraciones, el fluido de gotas no está cargado o expuesto a un campo eléctrico aparte de durante la eyección (por ejemplo, antes de la eyección). El fluido de gotas se carga solamente, de forma controlable y repetidamente, durante la eyección a un sitio de administración deseado.

En ciertas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar, mejorar o prevenir diversas enfermedades, afecciones, molestias, infecciones y trastornos en un sujeto que lo necesita, incluyendo aunque sin limitarse a glaucoma. Las composiciones de medicamento incluyen, sin limitación, cualquier composición adecuada para uso en relación con la administración al ojo de un sujeto, composición que, por ejemplo, puede ser una suspensión o emulsión y puede tener cualquier viscosidad adecuada en un intervalo capaz de la formación de gotas usando un mecanismo eyector de la divulgación. Como se explica con más detalle en el presente

documento, de acuerdo con ciertos aspectos de la presente divulgación, el mecanismo eyector de un dispositivo eyector puede formar una corriente dirigida de gotas, que puede ser dirigida hacia una diana.

A este respecto, puede administrarse cualquier medicamento adecuado que muestre una actividad oftálmica deseada. En un aspecto, el medicamento está disponible por prescripción. En otro aspecto, el medicamento está disponible sin receta. En un aspecto, el medicamento es o comprende un agente biológico. En un aspecto, el agente biológico se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo de longitud completa, un fragmento activo de un anticuerpo de longitud completa, un péptido, un péptido pegilado y un ingrediente enzimático. En otro aspecto, el ingrediente biológico se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, ranibizumab, fragmentos de FV, anticuerpos biespecíficos, moléculas de fusión, pegaptanib, plasmina y microplasmina. En un aspecto adicional, el agente biológico se selecciona del grupo que consiste en FAB de anticuerpo de ranibizumab (incluyendo Lucentis™), molécula de fusión de VEGF Trap (incluyendo VEGF Trap-Eye™), enzima de microplasmina (incluyendo Ocriplasmin™), polipéptido pegilado de macugen (incluyendo Pegaptanib™) y bevacizumab (incluyendo Avastin™).

En otro aspecto, un medicamento a administrar es o comprende una molécula pequeña. Por ejemplo, el medicamento a administrar puede comprender antibióticos de ciclosporina, neomicina, biomonicina y aminoglucósidos, incluyendo, por ejemplo, tobramicina, gentamicina y latanoprost.

En un aspecto, el medicamento a administrar comprende un medicamento seleccionado del grupo que consiste en carboximetilcelulosa sódica, tetrahidrozolina HCl, maleato de feniramina, fumarato de ketotifeno, oximetazolina HCl, nafazolina HCl, maleato de feniramina, clorhidrato de moxifloxacina, bromfenaco, clorhidrato de proparacaína, difluprednato, gatifloxacina, travoprost, besilato de bepotastina, gatifloxacina, etabonato de loteprednol, timolol oftálmico, clorhidrato de olopatadina, clorhidrato de fenilefrina, levofloxacina, ketorolaco trometamina, latanoprost, bimatoprost y latanoprost sin BAK. En otro aspecto, el medicamento se selecciona del grupo que consiste en Refresh Tears™, Visine Advanced Relief™, Naphcon A™, Sensitive Eyes™, Renu™, gotas rehumectantes Opti-free™, Visine A.C.™, Hypo tears™, Alaway™, Visine L.R.™, Visine™ original, Rohto Cool™, Soothe XP™, Zaditor™, Bausch & Lomb Advanced Eye Relief Redness™, Visine A™, Opcon-A™, lágrimas artificiales Walgreens, Visine™ alivio del ojo seco, Advanced Eye Relief Dry Eye™, Opti-free Replenish™, Clear Eyes™ alivio del enrojecimiento, Vigamox™, Bromday™, Durezol™, Zymar™, Travatan Z™, Tropicamide™, Bepreve™, Zymar™, Lotemax™, Istalol™, Pataday™, AK-Dilate™, Toradol™, Xalatan™ y Lumigan™.

En otro aspecto, el medicamento a administrar comprende un medicamento seleccionado del grupo que consiste en acrilato de fluorosilicona, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, tetrahidrozolina HCl, carboximetilcelulosa sódica, propilenglicol, hipromelosa, sulfato de zinc, dorzolamida HCl y maleato de timolol, azitromicina, tartrato de brimonidina, nepafenaco, brinzolamida, besifloxacina, dorzolamida HCl, acetato de prenisona, etabonato de loteprednol, tobramicina/dexametasona y ciclosporina. En un aspecto adicional, el medicamento se selecciona del grupo que consiste en Tears Naturale II™, Optimum NWN™, Thera Tears™, Systane Ultra™, GenTeal™, Systane Lubricant Eye Drops™, lágrimas Blink™, Visine Max Redness Relief™, Refresh Optive™, Muro128™, Systane Balance™, Rohto Hydra™, Rohto Ice™, lágrimas artificiales estériles Walgreens, Rohto Arctic™, Clear Eyes™ lubricante lacrimal natural, Similasan™ alivio de conjuntivitis, Similasan™ alivio de alergia ocular, Cosopt™, AzaSite™, Alphagan P™, Nevanac™, Azopt™, Besivance™, Trusopt™, Alrex™ y Restasis™.

En un aspecto, se usa un medicamento oftálmico a administrar para tratar glaucoma. En un aspecto, un medicamento para glaucoma se selecciona del grupo que consiste en travoprost, timolol oftálmico, latanoprost, Bimatoprost, dorzolamida HCl y maleato de timolol, tartrato de brimonidina, brinzolamida, dorzolamida HCl y latanoprost sin BAK. En un aspecto adicional, un medicamento se selecciona del grupo que consiste en travoprost, timolol oftálmico, latanoprost, bimatoprost, y latanoprost sin BAK. En otro aspecto, un medicamento se selecciona del grupo que consiste en dorzolamida HCl y maleato de timolol, tartrato de brimonidina, brinzolamida, y dorzolamida HCl. En un aspecto, un medicamento para glaucoma se selecciona del grupo que consiste en Travatan™, Istalol™, Xalatan™, Lumigan™, Cosopt™, Alphagan P™, Azopt™ y Trusopt™. En otro aspecto, un medicamento se selecciona del grupo que consiste en Travatan™, Istalol™, Xalatan™ y Lumigan™. En un aspecto adicional, un medicamento se selecciona del grupo que consiste en Cosopt™, Alphagan P™, Azopt™ y Dorzolamide HCl™.

La expresión cantidad "terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un agente activo utilizada para tratar, mejorar, prevenir o eliminar la afección oftálmica (por ejemplo, enfermedad o trastorno) identificada, o para mostrar un efecto terapéutico o preventivo detectable. El efecto puede detectarse, por ejemplo, mediante marcadores químicos, niveles de antígeno o tiempo hasta un acontecimiento medible, tal como morbilidad o mortalidad. La cantidad efectiva precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y el alcance de la afección; y el agente terapéutico o combinación de agentes terapéuticos seleccionados para administración. Las cantidades eficaces para una situación dada pueden determinarse mediante experimentación rutinaria que se encuentra dentro de la habilidad y el criterio del médico. Cualquiera de los agentes se puede proporcionar en una cantidad eficaz.

Para cualquier agente activo, la cantidad eficaz puede estimarse inicialmente en ensayos de cultivo celular, *por ejemplo*, en modelos animales, tales como modelos en rata o ratón. También se puede usar un modelo animal para determinar el intervalo de concentración y la vía de administración apropiados. Dicha información puede usarse para determinar dosis y vías útiles para la administración en seres humanos.

- 5 En un aspecto, la concentración de un principio activo en un medicamento se mide como un porcentaje del principio activo en solución. En un aspecto, la concentración de principio activo varía entre aproximadamente el 0,0001 % y aproximadamente el 5 %. En otro aspecto, la concentración de principio activo en un medicamento varía entre aproximadamente el 0,0005 % y aproximadamente el 1 %. En otros aspectos, la concentración de principio activo varía entre aproximadamente el 0,0005 % y aproximadamente el 0,0001 %, entre aproximadamente el 0,0001 % y aproximadamente el 0,001 %, o entre aproximadamente el 0,0005 % y aproximadamente el 0,001 %. En otros aspectos, la concentración de principio activo varía entre aproximadamente el 0,005 % y aproximadamente el 0,001 % o entre aproximadamente el 0,001 % y aproximadamente el 0,01 %. En otro aspecto, la concentración de principio activo varía entre aproximadamente el 0,001% y aproximadamente el 0,5%. En diversos otros aspectos, la concentración de principio activo se selecciona entre el grupo que consiste en aproximadamente el 0,0001 %, aproximadamente el 0,0005 %, aproximadamente el 0,001%, aproximadamente el 0,0025%, aproximadamente el 0,005%, aproximadamente el 0,01%, aproximadamente el 0,025%, aproximadamente el 0,05%, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,75%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 1,5%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 2,5%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4 % y aproximadamente el 5 % medida como un porcentaje de la solución. Sin embargo, dadas las menores cantidades de dosificación proporcionadas por los métodos de la presente divulgación, se pueden usar concentraciones más altas dependiendo del uso pretendido. Por ejemplo, puede utilizarse aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, del principio activo en el medicamento, medido como un porcentaje de la solución.
- 25 En otros aspectos, la divulgación se refiere, en general, a dispositivos eyectores útiles, *por ejemplo*, en la administración de una corriente dirigida de gotas para uso oftálmico, tópico, oral, nasal o pulmonar, más particularmente, para uso en la administración de fluido oftálmico al ojo. Las gotas pueden formarse mediante un mecanismo eyector a partir de fluido contenido en un depósito acoplado al mecanismo eyector. Excepto como se describe de otra manera en el presente documento, el mecanismo eyector y el depósito pueden ser desechables o reutilizables, y los componentes pueden envasarse en una carcasa de un dispositivo eyector. Más particularmente, dispositivos eyectores y mecanismos eyectores ejemplares se ilustran en la solicitud de E.E. UU. No. 61/722.589, presentada el 5 de noviembre de 2012, titulada Charge Isolated Ejector Mechanisms, Ejector Devices, and Methods of Use; solicitud de E.E. UU. No. 13/712.784, presentada el miércoles, 12 de diciembre de 2012, titulada "Ejector Mechanism, Ejector Device, and Methods of Use", (número de publicación de E.E. UU. 2013-0172830 A1) y solicitud de E.E. UU. No. 13/712.857, presentada el miércoles, 12 de diciembre de 2012, titulada "High Modulus Polymeric Ejector Mechanism, Ejector Device, And Methods of Use", (número de publicación de E.E. UU. 2013-0150812 A1).

- Por ejemplo, con referencia a la figura 1, el conjunto eyector 1600 puede incluir un mecanismo eyector 1601 y un depósito 1620. El mecanismo eyector 1601 puede incluir un conjunto de placa oscilante o mecanismo híbrido con la placa eyectora 1602 acoplada a la placa generadora 1632 que incluye una o más aberturas 1626, que pueden ser activadas por el accionador 1604 (por ejemplo piezoeléctrico). El accionador 1604 hace vibrar o desplaza de otro modo la placa eyectora 1602 para suministrar fluido 1610 desde el depósito 1620, como gotas 1612 provenientes de una o más aberturas 1626 para formar una corriente de gotas eyectadas desde una o más aberturas 1626, a lo largo de la dirección 1614.

- En algunas aplicaciones, fluido oftálmico puede ser eyectado hacia el ojo 1616, por ejemplo en un adulto o niño humano, o un animal. El fluido puede contener un agente farmacéutico para tratar una molestia, afección o enfermedad del ser humano o un animal, en el ojo o en la superficie de la piel, o en una aplicación nasal o pulmonar.

- La unión del eyector 1604 a la placa eyectora 1602 también puede afectar al funcionamiento del conjunto de eyección 1600, y la creación de gotas individuales o corrientes de las mismas. En la implementación de la figura 1, por ejemplo, el eyector 1604 (o un número de componentes individuales del eyector 1604) pueden acoplarse a una región periférica de la placa eyectora 1602, sobre la superficie 1622 opuesta al depósito 1620.

- La región central 1630 de la placa eyectora 1602 incluye la región de eyección 1632 con una o más aberturas 1626, a través de las cuales pasa el fluido 1610 para formar gotas 1612. La región de eyección (o generador de gotas) 1632 puede ocupar una parte de la región central 1630, por ejemplo el centro, o el patrón de agujeros de eyección de la región eyectora 1632 puede ocupar sustancialmente toda el área de la región central 1630. Además, la región abierta 1638 de la carcasa 1608 del depósito puede corresponder sustancialmente al tamaño de región de eyección 1632, o la región abierta 1638 puede ser más grande que la región de eyección 1632.

Como se muestra en la figura 1, la placa eyectora 1602 está dispuesta sobre o en comunicación fluida con el depósito 1620, que comprenden el fluido 1610. Por ejemplo, la carcasa 1608 del depósito puede estar acoplada a la placa eyectora 1602 en una región periférica 1646 de la primera superficie mayor 1625, usando una junta o

acoplamiento adecuado tal como juntas tóricas 1648a para sellarse contra la pared 1650 del depósito. Una parte 1644 de la carcasa 1608 del depósito también puede proporcionarse en forma de una vejiga plegable. Sin embargo, la divulgación no está limitada de ese modo, y puede usarse cualquier vejiga o depósito adecuado.

- 5 Antes de la excitación, el dispositivo de generación de gotas (o mecanismo de eyección) 1600 está configurado en un estado en reposo. Cuando se aplica una tensión a través de los electrodos 1606a y 1606b en superficies opuestas 1634 y 1636 del accionador (por ejemplo, piezoeléctrico) 1604, la placa eyectora 1602 desvía para cambiar entre una forma relativamente más cóncava 1700 y una forma relativamente más convexa 1701, como se muestra en las figuras 2A y 2B, respectivamente.
- 10 Cuando se excita con una tensión alterna, el accionador 1604 funciona para invertir las formas convexa y cóncava 1700 y 1701 de la placa eyectora 1602, induciendo un movimiento periódico (oscilación) de la placa eyectora 1602 en la región de eyección (generador de gotas) 1632. Las gotas 1612 se forman en orificios o aberturas 1626, como se ha descrito anteriormente, con el movimiento oscilante de la región de eyección 1632 haciendo que una o más gotas 1612 sean eyectadas a lo largo de la dirección de (eyección) administración 1614 del fluido, por ejemplo en una aplicación de gotas individuales (gotas a demanda), o como una corriente de gotas.
- 15 La tensión y frecuencia de excitación pueden seleccionarse para un rendimiento mejorado del mecanismo de eyección, como se ha descrito anteriormente. En aspectos particulares, la frecuencia de oscilación del accionador 1604 puede seleccionarse en o cerca de una frecuencia de resonancia de la placa eyectora 1602, o en una o más frecuencias seleccionadas para hacer oscilar la placa eyectora 1602 a dicha resonancia mediante superposición, interferencia o acoplamiento resonante.
- 20 Cuando se acciona en o cerca de una frecuencia resonante (por ejemplo, dentro de la anchura completa a la mitad del máximo de una resonancia), la placa eyectora 1602 puede amplificar el desplazamiento de la región eyectora (generador de gotas) 1632, reduciendo los requisitos de potencia relativa del accionador, en comparación con un diseño de acoplamiento directo. El factor de amortiguación del sistema de resonancia, incluyendo la placa eyectora 1602 y el generador de gotas 1632, también puede seleccionarse para ser mayor que la entrada de alimentación del
- 25 accionador piezoeléctrico, con el fin de reducir la fatiga y aumentar la vida útil sin fallo sustancial.
- Mecanismos eyectores híbridos ejemplares se desvelan en la solicitud de E.E. UU. No. 13/712.784, presentada el miércoles, 12 de diciembre de 2012, titulada "Ejector Mechanism, Ejector Device, and Methods of Use", (número de publicación de E.E. UU. 2013-0172830 A1) y solicitud de E.E. UU. No. 13/712.857, presentada el miércoles, 12 de
- 30 diciembre de 2012, titulada "High Modulus Polymeric Ejector Mechanism, Ejector Device, And Methods of Use", (número de publicación de E.E. UU. 2013-0150812 A1). En una realización particular, el mecanismo 1601 de la placa eyectora puede incluir una placa eyectora simétrica rotacionalmente 1602 acoplada a un accionador 1604 de tipo placa generadora, por ejemplo como se muestra en la figura 3A. Sin embargo, la divulgación no está limitada de ese modo. En la configuración particular de la figura 3A, el accionador 1604 de tipo placa generadora incorpora uno
- 35 o más dispositivos piezoeléctricos individuales u otros elementos accionadores, como se ha descrito anteriormente, para impulsar la placa eyectora simétrica rotacionalmente 1602. La región generadora (eyectora) 1632 de gotas de la placa eyectora 1602 incluye o está formada por un patrón de aberturas 1626 en la región central 1630, y se excita usando un circuito generador de señales de excitación adecuado como se describe a continuación. Las técnicas ejemplares para generar tensiones de excitación se ilustran en la solicitud de patente provisional de EE. UU. No.
- 40 61/647.359, "Methods, Drivers and Circuits for Ejector Devices and Systems," presentada el 15 de mayo de 2012.
- La figura 3B es una vista desmontada de un mecanismo eyector simétrico 1601. En esta realización, la placa eyectora 1602 utiliza un elemento generador (región eyectora) 1632 de gotas discreto (separado), como se muestra a la izquierda y a la derecha de la figura 5B desde la superficie posterior (orientada hacia abajo) 1625 y la superficie frontal (orientada hacia arriba) 1622, respectivamente. El elemento generador de gotas 1632 está acoplado
- 45 mecánicamente a la placa eyectora 1602 en el orificio central 1652, e incluye un patrón de aberturas 1626 configurado para generar una corriente de gotas de fluido cuando es excitado por el accionador 1604 de tipo placa generadora, como se ha descrito anteriormente.
- La figura 3C es una vista en planta del mecanismo eyector simétrico 1601. El mecanismo eyector 1601 incluye la placa eyectora 1602 con acoplamientos mecánicos 1604C al accionador 1604 de tipo placa generadora y el
- 50 generador de gotas 1632 con un patrón de aberturas 1626 en la región central 1630, como se ha descrito anteriormente. El mecanismo eyector 1601 puede estar acoplado a un depósito de fluido u otro componente del dispositivo de eyección mediante orificios 1651 en elementos de acoplamiento mecánico 1655 de tipo lengüeta, o usando cualquier otra conexión adecuada como se ha descrito anteriormente con respecto a la figura 3.
- Como se muestra en la figura 3C, el mecanismo eyector 1601 y la placa eyectora 1602 pueden definirse mediante la
- 55 dimensión global 1654, por ejemplo aproximadamente 21 mm, o en un intervalo de aproximadamente 10 mm o menos a aproximadamente 25 mm o más, dependiendo de la aplicación. Los materiales adecuados para la placa eyectora 1602 y el generador 1632 de gotas incluyen, aunque no se limitan a, metales resistentes a la tensión de flexión y a la fatiga tales como acero inoxidable.

Para fines de orientación, los diferentes elementos del mecanismo eyector 1601 como se muestra en las figuras 3A-3C pueden describirse con respecto a la ubicación del fluido 1610 o el depósito 1620, como se ha descrito anteriormente con respecto a la figura 1. En general, los elementos proximales del mecanismo 1601 están ubicados más cerca del depósito 1620 de fluido y los elementos distales están ubicados más lejos del depósito 1620 de fluido, como se define a lo largo de la corriente de gotas o la dirección de eyección 1614.

En ciertos aspectos, los dispositivos eyectores incluyen un mecanismo eyector piezoeléctrico configurado para generar un campo eléctrico que hace que una carga controlable, positiva o negativa, en un fluido sea eyectada como a corriente dirigida de gotas. En diversas realizaciones, los dispositivos eyectores incluyen un conjunto eyector que incluye un mecanismo eyector con aislamiento de carga configurado para generar una corriente controlable de gotas de fluido con una carga controlable.

Cuando un elemento piezoeléctrico tiene un campo eléctrico aplicado a él con polaridad alterna, se produce el movimiento periódico del elemento. En ciertas configuraciones, la aplicación de un campo eléctrico a un dispositivo piezoeléctrico puede conseguirse conectando dos tensiones o potenciales diferentes, a los dos electrodos del dispositivo. En ciertos casos, pueden ser necesarias tensiones por encima de 60 voltios para excitar adecuadamente dispositivos piezoeléctricos. En sistemas alimentados por batería, las tensiones de salida altas son difíciles de crear debido a las limitaciones de la tensión de entrada y del convertidor de tensión. Puede ser difícil excitar muchos sistemas alimentados por batería piezoeléctrica en una configuración de un solo extremo, (es decir, configuraciones que tienen solo un electrodo excitado por una señal eléctrica, con el otro estando conectado a tierra).

La señalización diferencial aumenta la oscilación efectiva de tensión de una sola fuente y puede usarse para superar las limitaciones de la batería en el campo eléctrico que se puede aplicar al piezoeléctrico (es decir, se aplican señales eléctricas de igual amplitud y polaridad opuesta a cada electrodo del piezoeléctrico). Sin embargo, la señalización diferencial no es sin consecuencias en un dispositivo configurado para eyectar una corriente dirigida de gotas, en que el fluido en contacto directo con una superficie excitada de forma diferencial puede cargarse y descargarse con el tiempo. Por ejemplo, si el potencial de superficie oscila con el tiempo, el fluido se cargará y se descargará. Las fuerzas electromotrices también pueden arrastrar gotas generadas hacia la superficie de potencial alterno tras la eyección, reduciendo de este modo el rendimiento de eyección del sistema y dando como resultado el depósito de fluido sobre la superficie de eyección. La electrohumectación también puede producirse en fluidos electrolíticos, sacando fluido de los agujeros del eyector e inundando la superficie eyectora.

En ciertas realizaciones, el dispositivo eyector de gotas puede ser un dispositivo eyector de gotas accionado por piezoeléctrico que incluye una placa eyectora de gotas, en el que los potenciales procedentes de la excitación del piezoeléctrico están completamente aisladas de la placa eyectora de gotas. A este respecto, el mecanismo eyector puede ser un mecanismo eyector con aislamiento de carga que está configurado para seguir una señalización diferencial, por ejemplo, para dispositivos alimentados por batería portátiles, mientras mantiene una superficie eyectora conectada a tierra. En general, el elemento piezoeléctrico está unido en un lado por metalización y el otro lado por un anillo conductor. El anillo conductor está aislado eléctricamente de la placa eyectora conectada a tierra mediante una arandela dieléctrica fina. Este sistema proporciona dos terminales separados para excitar eléctricamente el elemento piezoeléctrico, mientras aún sigue conectado a tierra eléctricamente la placa eyectora. En ciertas realizaciones, la placa eyectora conectada a tierra puede comprender, a su vez, aberturas para generación de gotas de fluido, o puede estar acoplada a una placa generadora que comprende aberturas, etc.

Excepto como se describe de otra manera en el presente documento, configuraciones de dispositivo ejemplares pueden incluir mecanismos eyectores con aislamiento de carga. El aislamiento de carga, así como la prevención de la electrohumectación, pueden mantenerse con cualquier potencial estático la placa eyectora con aislamiento de carga. En ciertos aspectos, el potencial, ya sea a tierra, una tensión positiva, o tensión negativa, será preferentemente estático, es decir, no cambiará, durante la eyección. A este respecto, la placa eyectora puede ser aislador o conductor. Sin embargo, si la placa eyectora es un aislador, un electrodo debe estar en contacto con la placa en algún punto para proporcionar potencial estático.

En una realización, la superficie eyectora con aislamiento de carga que comprende una placa generadora puede tener una superficie proximal en contacto con un fluido, y la placa generadora puede tener una o más aberturas. En un aspecto, la superficie eyectora puede estar en contacto con una capa dieléctrica, que separa la superficie eyectora de una capa conductora. En un aspecto, la capa conductora puede separar la capa dieléctrica de un accionador piezoeléctrico que es accionable para oscilar tras la aplicación de una tensión.

En otros aspectos, se desvelan configuraciones de dispositivo eyector y mecanismos para aplicar un campo eléctrico controlable para eyectar gotas de fluido tras la administración. En estas configuraciones, el fluido no se carga ni se expone a un campo eléctrico antes de la administración. El fluido solo se carga durante la eyección, a una carga controlable y repetible, positiva o negativa, que es beneficiosa para el depósito, el transporte del fármaco y la biodisponibilidad en el sitio de administración diana. En ciertas realizaciones, dicha configuración de dispositivo eyector puede incluir un mecanismo eyector con aislamiento de carga, como se describe en el presente documento.

En ciertos aspectos, cuando una gota es expulsada de acuerdo con la divulgación, el campo eléctrico hace que cargas en el fluido se separen para alinearse con el campo. Dado que la superficie con potencial estático se mantiene a un potencial establecido a través de una fuente eléctrica o tierra, la carga en contacto con la placa eyectora es eliminada y drenada por el suministro/tierra a medida que la gota deja la placa eyectora. La gota retiene una carga eléctrica neta, que es positiva si la superficie eyectora está al potencial más alto y negativa si la superficie eyectora está a un potencial más bajo que el electrodo de referencia. Este proceso se muestra en las figuras 4A-4B, con potenciales ejemplares y un sistema de eyección basado en carga inductiva. En esta configuración, el fluido no se carga hasta el instante en que la gota sale de la placa eyectora. Al mover la superficie de referencia más cerca, puede aumentarse la intensidad de la carga. La diferencia de potenciales entre la referencia y la placa eyectora también se puede aumentar para aumentar el campo eléctrico. La carga depositada en cada gota es repetible y generalmente es lineal con el campo aplicado. Los potenciales estáticos se pueden aplicar todo el tiempo o solamente durante la eyección.

Más particularmente, en ciertas realizaciones, las figuras 4A y 4B ilustran la carga inductiva de una gota. La figura 4A muestra señales eléctricas ejemplares, que demuestran señales de excitación del piezoelectrico que alternan entre la tensión de salida máxima y la negativa de la tensión de salida máxima. La figura 4B muestra las líneas del campo E entre una placa eyectora y tierra. A medida que la gota sale de la placa eyectora cargada, la carga en el líquido se redistribuye en el campo y es eliminada por la superficie de potencial constante, dejando una gota cargada tras la eyección.

Otras realizaciones de la divulgación pueden impartir carga a través de carga triboeléctrica. La carga triboeléctrica es un fenómeno conocido en el que la carga se elimina de una superficie por fricción a medida que un material se frota contra ella a una velocidad determinada. Convencionalmente se piensa que la carga triboeléctrica es aleatoria, pero éste solo es el caso si el potencial de la superficie de eyección permanece flotante (sin potencial definido desde la fuente eléctrica o tierra). Esto se muestra en la figura 4C, donde una gota separa carga del material, pero no hay una fuente eléctrica o tierra para drenar el desequilibrio de carga. En esta configuración, las gotas se cargan aleatoriamente positiva o negativamente para equilibrar la carga en la superficie eyectora.

En contraste con esto, y de acuerdo con ciertos aspectos de la divulgación, controlando el potencial de la superficie eyectora e igualar la carga de la superficie eyectora entre cada eyección de gotas, la carga triboeléctrica puede hacerse siempre positiva o siempre negativa, con respecto al potencial del sistema. Además, controlando la velocidad de la eyección de gotas, la cantidad de carga impartida a cada gota puede estar controlada. Más particularmente, con referencia a la figura 4C-4D, se ilustran mecanismos eyectores en los que (C) la carga de la superficie eyectora es flotante, es decir has sin potencial definido, por lo tanto con cada eyección, la carga se elimina aleatoriamente de la gota o la superficie eyectora para igualar la carga en la superficie eyectora y, (D) la superficie eyectora está conectada a tierra para drenar la carga negativa, permitiendo de este modo eliminación de carga debida a fricción para mantener el mismo signo y la misma magnitud con cada eyección. Un mecanismo eyector con aislamiento de carga de la divulgación puede usarse para controlar la carga triboeléctrica de esta manera.

Un mecanismo eyector con aislamiento de carga ejemplar capaz de proporcionar una carga controlable se muestra en la figura 5. En la realización mostrada, una capa de tierra forma el potencial de referencia externo. El mecanismo eyector incluye electrodos aislados para las señales de excitación del piezoelectrico y un electrodo en contacto con la placa eyectora para control del potencial estático. Un potencial positivo en la placa eyectora dará como resultado una carga positiva en esta realización, mientras que un potencial negativo dará como resultado una carga negativa.

Como se ilustra, la placa eyectora puede aislarse de los potenciales de excitación por CA y se puede colocar un potencial estático en la placa eyectora. En ciertas realizaciones, un electrodo externo puede colocarse muy cerca de la placa eyectora con un potencial de referencia diferente, y se puede suministrar una tensión constante a la placa eyectora. Un campo eléctrico puede desarrollarse a continuación entre las dos superficies. La polaridad del campo está determinada por qué superficie tiene el mayor potencial. La magnitud del campo está determinada por la diferencia de tensiones entre las superficies y su separación en la relación $E = V/d$ para superficies paralelas. Como el fluido que a expulsar está solo en contacto con una superficie cargada y completamente contenido por los aisladores, el fluido no conducirá la corriente por sí mismo. Durante la eyección, el fármaco se acelera debido al movimiento mecánico y experimenta un campo eléctrico, $E = V/d$, en el instante en que pasa el plano de la placa de eyección. La carga se redistribuye para alinearse con el campo eléctrico y, debido a la velocidad de eyección, la carga de polaridad del electrodo electrostático 1 se elimina del fluido y se drena mediante el electrodo electrostático 2. El fluido es eyectado como gotas, reteniendo la carga deseada en tránsito.

En ciertas realizaciones, una capa de tierra de circuito flexible retenedor puede formar el potencial de referencia con la superficie de la placa eyectora. Se aplica una tensión estática a la placa eyectora, lo que da como resultado que se aplique una carga a las gotas a medida que son eyectadas, pero no mientras el fluido está en almacenamiento. La carga se puede variar linealmente al cambiar el potencial de superficie en esta configuración. Adicionalmente, se puede impartir carga nula al fluido durante la eyección manteniendo la superficie eyectora conectada a tierra. La superficie eyectora puede ser eléctricamente aislante o conductora. Las capas aislantes eléctricamente requieren

una conexión de electrodo y no pueden dejarse flotando (eléctricamente). Las piezas de plástico entre el flexible retenedor y la superficie eyectora no afectan significativamente a la carga.

Con referencia a la figura 6, un mecanismo eyector 1601 puede comprender un accionador piezoeléctrico distal 1604, separado de una placa eyectora proximal 1602 en primer lugar mediante una capa conductora 1660 y a continuación mediante una capa dieléctrica 1662. En un aspecto, el lado distal del accionador piezoeléctrico 1604 está unido en un lado por metalización y en el lado proximal mediante una capa conductora 1660. En un aspecto, el lado distal de la capa dieléctrica 1662 está ubicado proximal a la capa conductora 1660 y la capa dieléctrica 1662 tanto separa como carga la placa eyectora 1602. El lado proximal de la placa eyectora 1602 contacta con el fluido 1610 y está en comunicación fluida con el depósito 1620. El lado distal de placa eyectora 1602 está en contacto con el lado proximal de la capa dieléctrica 1662. En un aspecto, la placa eyectora 1602 puede estar conectada a tierra y aislada eléctricamente de la capa conductora 1660 mediante la capa dieléctrica 1662. En un aspecto, el mecanismo eyector 1601 proporciona dos terminales separados para excitar eléctricamente el piezoeléctrico, el electrodo 1606a en la superficie 1634 (*por ejemplo*, la superficie distal) y el electrodo 1606b en la superficie 1636 (*por ejemplo*, superficie proximal). En un aspecto, la capa dieléctrica 1662 que separa la capa conductora 1662 proporciona una placa eyectora con aislamiento de carga 1602. En un aspecto adicional, la placa eyectora con aislamiento de carga 1602 puede estar conectada a tierra.

En un aspecto de acuerdo con la presente divulgación, la capa dieléctrica 1662 puede comprender un plástico, vidrio, porcelana, etc. La capa dieléctrica puede ser de cualquier tamaño y forma adecuados para adaptarse al elemento piezoeléctrico y la superficie eyectora (las dimensiones ejemplares se muestran en la figura 8), pero la divulgación no está limitada de ese modo), pero no para impedir la generación y la eyección de gotas. En ciertos aspectos, la capa dieléctrica puede variar en grosor de 10 μm a 30 μm , 12 μm a 25 μm , 15 μm a 25 μm , etc. En configuraciones preferidas, la capa dieléctrica es de forma concéntrica con el elemento piezoeléctrico y/o la superficie eyectora, y su grosor se minimiza para reducir la rigidez del mecanismo eyector con aislamiento de carga.

En un aspecto, la capa dieléctrica puede ser un plástico seleccionado de poliestireno, cloruro de polivinilo o nylon. En un aspecto, la capa dieléctrica puede seleccionarse del grupo que consiste en poliéster (PES), tereftalato de polietileno (PET), polietileno (PE), polietileno de alta densidad (HDPE), cloruro de polivinilo (PVC), cloruro de polivinilideno (PVDC), polietileno de baja densidad (LDPE), polipropileno (PP), poliestireno (PS), poliestireno de alto impacto (HIPS), poliamidas (PA) (*por ejemplo*, nylon), acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), policarbonato (PC), policarbonato/acrilonitrilo butadieno estireno (PC/ABS), poliuretanos (PU), melamina formaldehído (MF), material Plastarch, compuestos fenólicos (PF), polieteretercetona (PEEK), polieterimida (PEI) (Ultem), ácido poliláctico (PLA), polimetilmetacrilato (PMMA), politetrafluoroetileno (PTFE) o urea-formaldehído (UF).

En un aspecto de acuerdo con la presente divulgación, la capa conductora 1660 puede comprender un metal, grafito, o un polímero. La capa conductora puede tener cualquier forma y tamaño adecuados para adaptarse al elemento piezoeléctrico y la superficie eyectora, pero la divulgación no está limitada de ese modo), pero no para impedir la generación y la eyección de gotas. En ciertos aspectos, la capa conductora puede variar en grosor de 10 μm a 30 μm , 12 μm a 25 μm , 15 μm a 25 μm , etc. En configuraciones preferidas, la capa conductora es de forma concéntrica con el elemento piezoeléctrico y/o la superficie eyectora, y su grosor se minimiza para reducir la rigidez del mecanismo eyector con aislamiento de carga.

En un aspecto, la capa conductora 1660 puede ser de cobre, aluminio, plata u oro. En un aspecto, el polímero puede ser una melanina. En otro aspecto, el polímero puede ser un poli(fluoreno), un polifenileno, un poliestireno, un poliazuleno, un polinaftaleno, un poli(pirrol) (PPY), un policarbazol, un polilindol, poliazepina, una polianilina (PANI), un poli(tiofeno) (PT), un poli(3,4-etilendioxitiofeno) (PEDOT), un poli(sulfuro de p-fenileno) (PPS), un poli(acetileno) (PAC), o un poli(p-fenileno vinileno) (PPV).

En aspectos de la divulgación, al menos una o más capas del mecanismo eyector con aislamiento de carga pueden estar configuradas como un circuito impreso flexible (FPC), *por ejemplo*, dos capas de señal y una capa de tierra. El funcionamiento del mecanismo de eyección puede resultar afectado, en general, por la rigidez de los materiales de construcción. La rigidez resulta afectada, en general, por el uso de adhesivos, su rigidez y su grosor. Por lo tanto, en ciertos aspectos, la construcción y la configuración del mecanismo eyector con aislamiento de carga optimizadas para mejorar el rendimiento a este respecto. En ciertas realizaciones, las capas de FPC pueden acoplarse a continuación a las capas restantes del mecanismo eyector con aislamiento de carga, *por ejemplo*, una superficie eyectora, elemento piezoeléctrico, etc.

Las capas del mecanismo eyector con aislamiento de carga configuradas como un FPC pueden diseñarse y fabricarse de cualquier manera adecuada. En ciertos aspectos, el FPC puede estar configurado para minimizar su grosor. A este respecto, puede preferirse la construcción sin adhesivos, pero la divulgación no está limitada de ese modo. En ciertas realizaciones, las capas de FPC pueden comprender la capa dieléctrica y la capa conductora del mecanismo eyector con aislamiento de carga, así como capas de unión (*por ejemplo*, capas de unión sin adhesivo), conexiones por cable flotante, etc., para ayudar en la fabricación y el montaje, como se explica con más detalle en el presente documento.

Con referencia a las figuras 7A-7B, se muestran diseños ejemplares de capa conductora/capa dieléctrica. Como se muestra en las figuras 7A-7B, el núcleo del circuito está construido a partir de laminado de poliimida revestido de cobre doble (sin adhesivo). La poliimida puede perforarse o taladrarse, junto con cualquier cobre debajo de ella. Se puede aplicar un revestimiento fotorresistente y obtener una imagen para permitir el modelado del cobre en ambos
5 lados. Finalmente, se puede aplicar una máscara de soldadura LPI (líquido fotosensible) o revestimiento de cubierta de poliimida para proporcionar protección eléctrica del cobre superior e inferior. En ciertas realizaciones, el LPI se puede seleccionar a partir de una fotorresistencia reticulada utilizada para proporcionar aislamiento eléctrico sin adhesivo en una capa muy delgada. La conexión eléctrica al piezoeléctrico puede garantizarse mezclando epoxi con
10 5 % de polvo de níquel para proporcionar una conducción anisotrópica entre el cobre y el piezoeléctrico (no conduce hacia los lados, solo hacia arriba y hacia abajo). La parte superior del piezoeléctrico se puede conectar al anillo de cobre superior exterior de cualquier manera adecuada, por ejemplo, estaño/soldadura que se desplaza hacia abajo (gota de soldadura grande que se enfría a medida que se desplaza hacia abajo del piezoeléctrico, conectando el electrodo en FPC y la parte superior del piezoeléctrico), mediante epoxi metalizada aplicada desde la parte superior del piezoeléctrico hacia abajo y sobre el electrodo FPC, etc.

Como se muestra, ciertas realizaciones retienen un sustrato de metal adicional (figura 7B), y ciertas realizaciones graban y retiran el sustrato de metal (figura 7A) que está flotando eléctricamente entre el dieléctrico y la superficie eyectora. Sin pretender estar limitados por la teoría, este sustrato de metal actúa para mantener el FPC plano, para
15 ayudar de este modo en la unión al piezoeléctrico, y para permitir la unión de metal a metal (en lugar de unión polímero a metal). Sin embargo, la adición de una capa de metal se añade a la rigidez del FPC. Por lo tanto, pueden seleccionarse parámetros de diseño dependiendo de uso final deseado del FPC y el mecanismo eyector con aislamiento de carga.

La figura 8 muestra una vista superior en despiece ordenado de la realización de la figura 5B, que ilustra configuraciones ejemplares de las capas, que pueden adaptarse a una forma de elemento piezoeléctrico/superficie eyectora ejemplar, y puede incluir cables flotantes para ayudar en la unión.

Con referencia a las figuras 9A-9B, un FPC puede fabricarse de manera similar con la misma configuración general, y unirse a acero inoxidable (por ejemplo, SS316L revestido de DLC (carbono similar al diamante)), oro u otra
25 superficie eyectora adecuada. Las curvas de rendimiento ejemplares de los dispositivos fabricados se muestran en la figura 10.

Una configuración de FPC alternativa que utiliza adhesivos se ilustra en las figuras 9A y 9B. Con referencia a las
30 figuras 11A y 11B, se muestra un FPC multicapa unido a una superficie eyectora de cobre/PEEK/cobre con y sin conexiones por cable flotante (es decir, cables de metal flotantes que conectan a la parte superior del piezoeléctrico). En realizaciones alternativas (no mostradas), este tipo de FPC también puede unirse a SS316L, en cuyo caso la capa de 2 cobres puede estar opcionalmente no incluida.

Puede usarse cualquier manera adecuada para la unión entre sí de un FPC y una superficie eyectora. En una
35 realización, la unión entre sí de un circuito impreso flexible con una superficie eyectora (por ejemplo, placa eyectora acoplada a una placa generadora)

puede conseguirse, por ejemplo, a través de tratamiento superficial (rugosidad a través de grabado con plasma, grabado húmedo, lijado mecánico, etc.) y prensado con calor más allá de la temperatura de transición vítrea plástica a una alta compresión (valores típicos de 750F/350psi de poliimida, 350F/350 psi PEEK, etc.), aplicando una fina
40 lámina de adhesivo que se cura bajo calor y presión específicos para el adhesivo u otra unión.

A modo de ejemplo, la figura 12 ilustra un proceso ejemplar para generar un mecanismo eyector con aislamiento de carga a partir de un FPC y una superficie eyectora de cobre/PEEK/cobre. Las aberturas de la placa generadora se pueden micro-mecanizar con láser desde la PEEK después de la fabricación del dispositivo (todas etapas de
45 fotolitografía y grabado). Del mismo modo, la figura 11 ilustra un proceso general de unión de una placa eyectora (lámina de acero inoxidable pasivado) a un FPC. La placa generadora (malla eyectora activa que contiene aberturas eyectoras) puede unirse posteriormente usando adhesivo médico flexible (se puede preferir la cola flexible para el área activa para permitir la modulación completa y una buena eyección). El FPC también se puede perforar y unir a una superficie eyectora (por ejemplo, anillos de acero inoxidable o anillos de PEEK) que están preperforados, electroerosión, grabados, maquinados con láser o fabricados de otro modo.

En una realización alternativa, cada una de las capas del FPC puede cortarse por separado, por ejemplo, usando
50 láser, electroerosión, grabados, punzonado u otra técnica adecuada, y luego cada una alinearse y unirse por separado junto con adhesivo.

La presente divulgación proporciona e incluye métodos para generar gotas de un fluido usando una superficie eyectora con aislamiento de carga. En algunas implementaciones, el método incluye aplicar una tensión a un
55 accionador piezoeléctrico accionable para hacer oscilar una superficie eyectora para generar gotas de un fluido. En

un aspecto, el área eyectora puede tener una superficie eyectora conectada a tierra, con aislamiento de carga que comprende una placa generadora. En ciertos aspectos, la superficie eyectora con aislamiento de carga puede incluir una placa eyectora acoplada a una placa generadora. En algunos aspectos adicionales, la superficie eyectora con aislamiento de carga puede estar conectada a tierra. En un aspecto, la superficie eyectora, por ejemplo, que comprende una placa eyectora y/o placa generadora puede estar revestida con un material inerte.

Se han desvelado muchas implementaciones de las invenciones. Esta divulgación contempla combinar cualquiera de las características de una implementación con las características de una o más de las otras implementaciones. Por ejemplo, cualquiera de los mecanismos eyectores o depósitos puede usarse en combinación con cualquiera de las características de carcasa descritas, *por ejemplo*, cubiertas, soportes, asientos, luces, sellos y juntas, mecanismos de llenado o mecanismos de alineamiento. Las variaciones adicionales en cualquiera de los elementos de las invenciones desveladas y dentro del alcance de los expertos en la materia se contemplan en esta divulgación. Dichas variaciones incluyen la selección de materiales, revestimientos o métodos de fabricación.

Cualquiera de la tecnología eléctrica y electrónica puede usarse con cualquiera de las implementaciones sin limitación. Además, cualquier red, acceso remoto, monitorización de sujetos, ciberseguridad, almacenamiento de datos, extracción de datos o funcionalidad de Internet es aplicable a todas y cada una de las implementaciones y se puede poner en práctica con ellas. Aún más, se pueden incorporar funciones de diagnóstico adicionales, tales como la realización de ensayos o mediciones de parámetros fisiológicos en la funcionalidad de cualquiera de las implementaciones. La ejecución de ensayos para glaucoma u otros ensayos oculares pueden ser realizados por los dispositivos como parte de su funcionalidad de diagnóstico. Se pueden usar otros métodos de fabricación conocidos en la técnica y no enumerados explícitamente en este documento para fabricar, probar, reparar o mantener el dispositivo. Además, el dispositivo puede incluir mecanismos de imagenología o de alineamiento más sofisticados. Por ejemplo, el dispositivo o base puede estar equipado con o acoplarse a un escáner de iris o retina para crear una identificación única para hacer coincidir un dispositivo con el usuario, y para delinear entre los ojos. Como alternativa, el dispositivo o base puede acoplarse a o incluir dispositivos de formación de imágenes sofisticados para cualquier tipo adecuado de fotografía o radiología.

Para ayudar a comprender las presentes invenciones, se incluyen los siguientes ejemplos. Por supuesto, los experimentos descritos en el presente documento no deben interpretarse como que limitan específicamente la invención y dichas variaciones de la invención, ahora conocidas o desarrolladas posteriormente, que estarían dentro del alcance de un experto en la materia se consideran dentro del alcance de la invención como se describe en el presente documento y se reivindica en lo sucesivo.

Ejemplos

Ejemplo 1

Este ejemplo se refiere a un estudio clínico de dilatación usando un dispositivo eyector de la divulgación en sujetos humanos. Este ejemplo demuestra que la administración de una composición de medicamento de bajo volumen de dosificación como una corriente dirigida de gotas mediante un dispositivo eyector de la divulgación proporciona una dilatación equivalente a la de un cuentagotas estándar usando solamente 1/4 del volumen de dosificación del cuentagotas.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el primer grupo del estudio, a treinta y cinco sujetos se les administran 2 dosis de 3 µl de fenilefrina al 2,5 % y 2 dosis de 3 µl de tropicamida al 1 % a partir de un dispositivo eyector en un ojo (espaciadas 3 minutos), y 1 gota (~26 µl) de fenilefrina al 2,5 % y 1 gota (~26 µl) de tropicamida al 1 % a partir de un cuentagotas estándar en el ojo contralateral. En el segundo grupo del estudio, a treinta y tres sujetos se les administra 1 dosis de 6 µl de fenilefrina al 2,5 % y 1 dosis de 6 µl de tropicamida al 1 % a partir de un dispositivo eyector en un ojo, y 1 gota de fenilefrina al 2,5 % y 1 gota de tropicamida al 1 % a partir de un cuentagotas en el ojo contralateral. En el tercer grupo del estudio, a treinta y cuatro sujetos se les administra 1 dosis de 1,5 µl de fenilefrina al 2,5 % y 1 dosis de 1,5 µl de tropicamida al 1 % a partir de un dispositivo eyector en un ojo, y 1 gota de fenilefrina al 2,5 % y 1 gota de tropicamida al 1 % a partir de un cuentagotas en el ojo contralateral.

La eficacia de las tres dosificaciones diferentes de 1 x 1,5 µl, o 1 x 6 µl, o 2 x 3 µl de fenilefrina al 2,5 % administradas mediante el dispositivo eyector frente a una gota de fenilefrina al 2,5 % a partir del cuentagotas, junto con 1 x 1,5 µl, o 1 x 6 µl, o 2 x 3 µl de tropicamida al 1 % administradas por el dispositivo eyector frente a una gota de tropicamida al 1 % a partir del cuentagotas, se evalúan midiendo el porcentaje de aumento de dilatación de las pupilas del paciente a 10 minutos, 20 minutos y 60 minutos después de administrar la o las dosificaciones con respecto al valor inicial pretratamiento.

RESULTADOS

La figura 15A ilustra el cambio porcentual medio en la dilatación medido a partir del valor inicial pretratamiento para administración mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación, en comparación con la administración con cuentagotas tradicional. La figura 15B ilustra la diferencia porcentual media en la dilatación con respecto al valor inicial de dilatación pre-dosificación para el dispositivo eyector de pulverización en comparación con el cuentagotas. Las diferencias se calculan basándose en sujetos específicos y a continuación se promedian.

DISCUSIÓN

La figura 15A indica que los fármacos dilatadores administrados tanto por el dispositivo eyector (*por ejemplo*, una corriente directa de gotas de una composición de medicamento de bajo volumen de dosificación) y el cuentagotas estándar dilataron materialmente los ojos del sujeto, y que el grado promedio de dilatación aumenta monótonamente a medida que transcurre más tiempo después de la administración de la dosificación, hasta el punto máximo de medición posterior a la dosificación de 60 minutos.

La figura 15B indica que mientras que la dosificación de 1 x 1,5 µl a partir del dispositivo eyector no conseguía un grado de dilatación estadísticamente equivalente al igual que la 1 gota a partir del cuentagotas (valores p de 2 colas en equivalencia < 0,001), todas las dosificaciones de 1 x 6 µl y dos de las tres dosificaciones de 2 x 3 µl a partir del dispositivo eyector consiguieron un grado de dilatación estadísticamente equivalente como el cuentagotas (los valores p de 2 colas para 1 x 6 µl son todos > 0,20; valores p de 2 colas para 2 x 3 µl a 10 minutos y 60 minutos son 0,17 y 0,10, Respectivamente). Asimismo, para la dosificación de 2 x 3 µl, se dio el caso de que 20 minutos después de la dosificación, el dispositivo eyector consiguió una dilatación media mayor estadísticamente significativa que el cuentagotas (valor p de 2 colas = 0,05).

Ejemplo 2

Este ejemplo se refiere a un estudio clínico que usa perros Beagle glaucomatosos para evaluar los efectos de latanoprost sobre la presión intraocular (PIO). Más particularmente, este estudio evalúa la reducción en la PIO y el diámetro de la pupila (DP) después de instilación una vez al día de 1,5 µl de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación, en comparación con un ojo no tratado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Un perro Beagle glaucomatoso (hembra, 3 años de edad) de la colonia MacKay de perros Beagle glaucomatosos de la Universidad de Florida se seleccionó para este estudio. El animal descansó al menos una semana antes de comenzar el estudio. Antes del comienzo del estudio, al animal se le asignó un ojo para recibir 1,5 µl de latanoprost al 0,005 % y el ojo contralateral para permanecer sin tratar como control. El protocolo de medición básico fue seguido en todo momento y realizado por el mismo operador. El DP se midió mediante un calibre Jameson (mm horizontalmente). La PIO se midió usando un instrumento TonoVet con sonda limpia (iCare). PIO y DP se midieron a tiempo 0, 1, 2, 4, 7 y 18 horas diariamente durante dos días. Inmediatamente después de la medición del tiempo 0, el animal recibió 1,5 µl de latanoprost al 0,005 % en su ojo asignado con un dispositivo de pulverización. El ojo contralateral se dejó sin tratar. Se verificó la precisión del dispositivo de pulverización antes y después de cada uso, y se requirió una precisión de dosis administrada del 10 % en el pretratamiento. Las mediciones estándar continuaron durante todo el día a tiempo 1, 2, 4, 7 y 18 horas. Los posibles criterios de valoración incluyeron, aunque sin limitarse a, irritación ocular excesiva, daño ocular y otras dolencias o lesiones. No se utilizó el cruce estadístico para este estudio.

RESULTADOS

La PIO en el ojo tratado se redujo a 11 mmHg, una disminución máxima de 16 mmHg desde el valor inicial, a la hora 2 (figura 16A). El DP se redujo a puntiforme (0) a la hora 1 y permaneció en ese estado hasta la hora 7 (figura 16B).

DISCUSIÓN

Se demostró que la dosis de 1,5 µl latanoprost al 0,005 % administrada mediante el dispositivo Whisper™ MDD era tan eficaz para rebajar la PIO y constreñir la pupila como la terapia tradicional. Este estudio confirma que el dispositivo eyector de pulverización es capaz de administrar una dosis de 1,5 µl de latanoprost de forma consistente.

Ejemplo 3

Este ejemplo se refiere a un estudio clínico que usa perros Beagle glaucomatosos para evaluar los efectos de latanoprost sobre la presión intraocular (PIO). Más particularmente, este estudio evalúa la reducción en la PIO y el diámetro de la pupila (DP) después de instilación una vez al día de 3,0 µl de latanoprost al 0,005 % usando un

dispositivo eyector de pulverización de la divulgación, en comparación con un ojo no tratado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Un perro Beagle glaucomatoso (hembra, 3 años de edad) de la colonia MacKay de perros Beagle glaucomatosos de la Universidad de Florida se seleccionó para este estudio. Antes del comienzo del estudio, al animal se le asignó un ojo para recibir 3,0 µl de latanoprost al 0,005 % y el ojo contralateral para permanecer sin tratar como control. El protocolo de medición básico fue seguido en todo momento y realizado por el mismo operador. El DP se midió mediante un calibre Jameson (mm horizontalmente). La PIO se midió usando un instrumento TonoVet con sonda limpia (iCare). PIO y DP se midieron a tiempo 0, 1, 2, 4, 7 y 18 horas diariamente durante dos días. Inmediatamente después de las mediciones a tiempo 0, al animal se le administraron 3,0 µl de latanoprost al 0,005 % en su ojo asignado usando un dispositivo eyector de pulverización. El ojo contralateral se dejó sin tratar. Se verificó la precisión del dispositivo eyector de pulverización antes y después de cada uso, y se requirió una precisión de dosis administrada del 10 % en el pretratamiento. Las mediciones estándar continuaron durante todo el día a tiempo 1, 2, 4, 7 y 18 horas. Los posibles criterios de valoración incluyeron, aunque sin limitarse a, irritación ocular excesiva, daño ocular y otras dolencias o lesiones. No se utilizó el cruce estadístico para este estudio.

RESULTADOS

La PIO en el ojo tratado se redujo a 19 mmHg, una disminución de 12 mmHg desde el valor inicial, a la hora 2 (figura 17A). La disminución máxima se observó a la hora 7 el día 2. El DP se redujo a puntiforme (0) a la hora 1 y permaneció en ese estado hasta la hora 7 (figura 17B).

DISCUSIÓN

Los resultados indican que, como con la dosis de 1,5 µl, la dosis de 3,0 µl de latanoprost al 0,005 % es tan eficaz en rebajar la PIO y constreñir la pupila como la terapia con cuentagotas tradicional. Este estudio confirma que el dispositivo eyector de pulverización es capaz de administrar una dosis de 3,0 µl de latanoprost de forma consistente.

Ejemplo 4

Este ejemplo se refiere a un estudio clínico que usa perros Beagle glaucomatosos para evaluar los efectos de latanoprost sobre la presión intraocular (PIO). Más particularmente, este estudio evalúa los efectos sobre la presión intraocular (PIO) de la instilación una vez al día de 9 µl de latanoprost mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación, en comparación con un promedio de 26 µl de latanoprost administrado una vez al día mediante cuentagotas tradicional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Seis perros Beagle glaucomatosos (4 machos y 2 hembras, 3-8 años de edad) de la colonia MacKay de perros Beagle glaucomatosos de la Universidad de Florida se seleccionaron para este estudio. Las condiciones para la inclusión incluyeron una PIO elevada y una patología glaucomatosa documentado según lo determinó el examen oftalmológico macroscópico por un oftalmólogo veterinario certificado.

Todos los animales descansaron durante un mínimo de una semana antes de comenzar los ensayos. La PIO y el diámetro de la pupila (DP) se midieron 5 veces (a 0, 1, 2, 4 y 7 horas) a diario durante cuatro días (días de estudio 1-4) para establecer los niveles basales iniciales. El protocolo de medición básico fue seguido en todo momento y realizado por el mismo operador. El DP se midió mediante un calibre Jameson (mm horizontalmente). La PIO se midió con un instrumento TonoVet con sonda limpia (iCare). Después de tres días de descanso, se asignó aleatoriamente un ojo para recibir 9 µl de latanoprost al 0,005 % administrado mediante un dispositivo eyector de pulverización, y al ojo contralateral se le administró latanoprost tradicional desde un recipiente cuentagotas tradicional (26-30 µl).

Los días de estudio 5-9, se tomaron mediciones de PIO y DP a aproximadamente 0900h (tiempo 0). Inmediatamente después de las mediciones a tiempo 0, cada animal recibió una dosis diaria de 9 µl de latanoprost genérico al 0,005 % en su ojo asignado mediante el dispositivo eyector de pulverización. El ojo contralateral recibió una dosis clínica (una gota) del mismo fármaco tópico disponible en el mercado a partir de un cuentagotas tradicional (control positivo). Se verificó la precisión del dispositivo eyector de pulverización antes y después de cada uso y se requirió una precisión de dosis administrada del 10 % en el pretratamiento. Las mediciones estándar continuaron durante todo el día a 0, 1, 2, 4 y 7 horas. Los posibles criterios de valoración incluyeron, aunque sin limitarse a, irritación ocular excesiva, daño ocular y otras dolencias o lesiones. No se utilizó el cruce estadístico para este estudio.

RESULTADOS

- Los resultados para los tratamientos con el dispositivo eyector de pulverización y cuentagotas genérico fueron similares. La dosis de 9 µl fue tan eficaz para rebajar la PIO y constreñir la pupila como la terapia tradicional. La duración de acción de la dosis con cuentagotas fue mayor, pero la terapia con el dispositivo eyector de pulverización mantenía valores significativamente más bajos que el valor inicial para PIO (figuras 18A y 18B). La irritación en ojos tratados usando el dispositivo eyector de pulverización fue menor que la observada en los ojos tratados con cuentagotas.

DISCUSIÓN

- La administración de 9 µl de latanoprost al 0,005 % en una sola dosis matutina diaria por medio de un dispositivo eyector de pulverización fue tan eficaz para controlar la PIO como la terapia con cuentagotas tradicional, a aproximadamente un tercio de la dosis típica de cuentagotas durante un período de estudio de siete horas durante cinco días. Este estudio farmacodinámico (PD) es el estudio complementario del estudio farmacocinético (PK) del ejemplo 12, que compara la biodisponibilidad del ácido de latanoprost en el humor acuoso después de la administración de 9 µl de latanoprost mediante un dispositivo eyector de pulverización, en comparación con 26 µl de latanoprost administrados mediante cuentagotas.

Ejemplo 5

- Este ejemplo se refiere a un estudio clínico que usa perros Beagle glaucomatosos para evaluar los efectos de latanoprost sobre la presión intraocular (PIO). Más particularmente, el estudio evalúa la eficacia de dosis más bajas de latanoprost administrado mediante un dispositivo eyector de pulverización para rebajar la PIO en un estudio de cruce, aleatorizado, en paralelo en seis perros Beagle glaucomatosos. Durante el estudio, la PIO de perros Beagle glaucomatosos se mide cuando se administra latanoprost en dos dosis de 6 µl usando un dispositivo eyector de la divulgación (por ejemplo, como una corriente dirigida de gotas de bajo volumen de dosificación) frente a cuando se administra como una sola gota (~24 µl) a partir de un cuentagotas estándar.

MATERIALES Y MÉTODOS

- Seis animales glaucomatosos (4 machos y 2 hembras, 3-8 años de edad) de la colonia MacKay de perros Beagle glaucomatosos de la Universidad de Florida (UF) se seleccionan para este estudio. Las condiciones para la inclusión incluyen presión intraocular elevada (PIO) y patología glaucomatosa documentada según lo determinado por un examen oftalmológico macroscópico por un oftalmólogo veterinario certificado.

- Todos los animales descansan por lo menos una semana antes de comenzar los ensayos. La presión intraocular (PIO), el diámetro de la pupila (DP) y la frecuencia cardíaca (FC) se miden 6 veces (a 0, 0:30, 0:45, 1, 2, 7 h) a diario durante cinco días, para los niveles basales iniciales (días de estudio 1-5). El protocolo de medición básico es seguido y realizado por el operador. El DP se mide con un calibre Jameson (mm horizontalmente). La PIO se mide con un instrumento TonoVet con sonda limpia (iCare). La FC se monitoriza mediante la palpación de los vasos femorales. Después de dos días de descanso, se asigna aleatoriamente un ojo para recibir el medicamento administrado a través del dispositivo eyector y al ojo contralateral se le administra latanoprost tradicional desde un recipiente cuentagotas.

- La administración activa de fármaco comienza el día ocho del estudio. Durante cinco días, las mediciones de PIO y DP se toman a las 0900. Inmediatamente después de las mediciones a las 0900 (tiempo 0), cada animal recibe 6 µl de latanoprost genérico en su ojo asignado con el dispositivo eyector, seguido de una segunda dosificación 3 minutos más tarde de 6 µl adicionales (para evitar sobrecargar el saco conjuntival). El ojo contralateral recibe una dosis clínica (una gota) del mismo fármaco tópico disponible comercialmente del recipiente aprobado por la FDA (control positivo). Se verifica la precisión del dispositivo eyector antes y después de cada uso (tabla 1). Las mediciones estándar continúan durante todo el día (a las 0:30, 0:45, 1, 2, 7 h). Posibles criterios de valoración incluyen, aunque no se limitan a, irritación ocular excesiva, daño ocular u otras dolencias y lesiones.

45

Tabla 1: Mediciones de calibración para una muestra ejemplar

Pre-pulverización #1	Post-pulverización #1	Pre-pulverización #2	Post-pulverización #2	Promedio	Desviación estándar	Porcentaje de varianza
6,8	6	5,9	6	6,175	0,419	6,79 %
6,6	5,5	6,9	6	6,25	0,624	9,99 %
6,8	6,4	6,7	6,5	6,6	0,182	2,77 %
6,7	6,5	6	6,1	6,325	0,330	5,22 %
7,2	6	6,4	6,6	6,55	0,500	7,63 %
6,9	6	6,1	6,1	6,275	0,419	6,68 %

* Unidades en µl

- Después de 7 días de descanso, comenzando el día de estudio 22, los tratamientos se repiten siendo el único cambio el uso de ojos opuestos para el control estadístico. Todos los ojos asignados inicialmente a fármaco se usan ahora como controles positivos y reciben una dosis clínica (una gota) del mismo fármaco tópico disponible en el mercado desde un recipiente cuentagotas aprobado por la FDA. Los ojos contralaterales reciben ahora 6 µl de latanoprost genérico en su ojo asignado, seguidos por una segunda dosificación 3 minutos después de 6 µl adicionales, para un total de 12 µl de latanoprost.

RESULTADOS

- Las figuras 19A-19C ilustran que los resultados del dispositivo eyector generalmente se alinean con los obtenidos usando un cuentagotas convencional. La presión PIO a lo largo del estudio se muestra en la figura 19A, el cambio en la PIO a lo largo del estudio se muestra en la figura 19B, y el diámetro de la pupila a lo largo del estudio se muestra en la figura 19C.

- Tanto el dispositivo eyector (*por ejemplo*, una corriente directa de gotas de una a composición de medicamento de bajo volumen de dosificación) como los tratamientos con cuentagotas tradicionales de latanoprost redujeron la PIO y causaron miosis irídica. Los cambios en la PIO con el dispositivo eyector se volvieron significativamente diferentes del valor inicial en el punto temporal 0:45 en el primer día. El cambio máximo en la PIO durante las primeras 7 horas fue de -34,8 mmHg (69 %). El tratamiento tradicional también mostró significación en la PIO a tiempo 0:45. El cambio máximo en la PIO durante las primeras 7 horas para el tratamiento tradicional fue de -38,0 mmHg (72 %). No hubo diferencias significativas entre los tratamientos con el dispositivo eyector y los tratamientos tradicionales para la PIO.

- Se observaron cambios significativos en el diámetro de la pupila con el dispositivo eyector en el punto temporal 0:30 el primer día. El iris alcanzó el estado puntiforme (miosis máxima) en 1 hora y permaneció en ese estado durante el resto de las siete horas de monitorización. Se observaron cambios significativos en el diámetro de la pupila con el tratamiento tradicional con latanoprost en el punto temporal 0:30. El iris alcanzó el estado puntiforme en el punto temporal de 1 hora, y permaneció en ese estado durante el resto de las siete horas de monitorización.

- No hubo cambios en la frecuencia cardíaca a lo largo del estudio con valores promedio de alrededor de 25 latidos/15 segundos (100 latidos por minuto). No hubo informes de irritación ocular excesiva u otros problemas oculares. Se observó cierta irritación conjuntival en los ojos de tratamiento tradicional, relacionados con el uso de prostaglandina.

DISCUSIÓN

- En resumen, el latanoprost al 0,005 % a dosis bajas reduce significativamente la PIO en el perro Beagle glaucomatoso cuando se instila una vez al día, en proporción con el cuentagotas estándar. La reducción en la PIO varió de aproximadamente 20 mm Hg (45 %) a 27 mm Hg (60 %). Los resultados muestran que la reducción en la PIO canina conseguida mediante un dispositivo eyector de la divulgación (*por ejemplo*, como una corriente dirigida de gotas de bajo volumen de dosificación) es estadísticamente indistinguible de la del volumen de dosificación de un cuentagotas estándar, incluso aunque las dos dosis de 6 µl administradas mediante el dispositivo eyector de la divulgación es aproximadamente 1/2 del volumen administrado mediante el cuentagotas estándar.

Ejemplo 6

- Este ejemplo se refiere a un estudio clínico que usa perros Beagle glaucomatosos para evaluar los efectos de latanoprost sobre la presión intraocular (PIO). Más particularmente, el estudio evalúa los efectos sobre la presión intraocular (PIO) de instilación una vez al día de 30 µl de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación, en comparación con instilación una vez al día de aproximadamente 26-30 µl

mediante cuentagotas tradicional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Dos perros Beagle glaucomatosos (2 hembras, 3-8 años de edad) de la colonia MacKay de perros Beagle glaucomatosos de la Universidad de Florida se seleccionaron para este estudio. Ambos animales descansaron al menos una semana antes de comenzar los ensayos. Antes del comienzo del estudio, a cada animal se le asignó un ojo para recibir 30 µl de latanoprost al 0,005 % administrado mediante un dispositivo eyector de pulverización o un colirio de latanoprost al 0,005 %. El protocolo de medición básico fue seguido en todo momento y realizado por el mismo operador. La PIO se midió a los 0, 1, 2, 4 y 7 horas diarias durante dos días con un instrumento TonoVet con sonda limpia (iCare). Inmediatamente después de las mediciones a tiempo 0, a cada animal se le administraron 30 µl de latanoprost al 0,005 % en el ojo asignado utilizando el dispositivo eyector de pulverización. El ojo contralateral recibió una dosis clínica (una gota) del mismo fármaco tópico disponible en el mercado a partir de un cuentagotas tradicional (control positivo). Se verificó la precisión del dispositivo eyector de pulverización antes y después de cada uso, y se requirió una precisión de dosis administrada del 10 % en el pretratamiento. Las mediciones estándar continuaron durante todo el día a tiempo 1, 2, 4 y 7 horas. Los posibles criterios de valoración incluyeron, aunque sin limitarse a, irritación ocular excesiva, daño ocular y otras dolencias o lesiones. No se utilizó el cruce estadístico para este estudio.

RESULTADOS

La reducción en la PIO para animales tratados con el dispositivo eyector de pulverización y con el cuentagotas fue similar (figura 20). La dosis de 30 µl administrada mediante el dispositivo eyector de pulverización fue tan eficaz para reducir la PIO y constreñir la pupila como la terapia con cuentagotas tradicional.

DISCUSIÓN

Los resultados confirman que el dispositivo eyector de pulverización es capaz de administrar una dosis de 30 µl de latanoprost al 0,005 %. En este estudio piloto, se demostró que la administración de fármaco mediante el dispositivo eyector de pulverización era tan eficaz para controlar la PIO como la terapia con cuentagotas tradicional, con una tendencia hacia una mayor duración de la acción. Este estudio completa el espectro del intervalo de dosificación eficaz para la administración de profármacos de prostaglandina, que es de 1,5 µl a 30 µl en esta serie de estudios.

Ejemplo 7

Este ejemplo se refiere a un estudio clínico de cruce aleatorizado que usa perros Beagle glaucomatosos para evaluar los efectos de travoprost sobre la presión intraocular (PIO). Más particularmente, el estudio compara la eficacia de una dosis de 9 µl de travoprost al 0,004 % (Travatan Z®, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX EU. UU.) administrada mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación, en comparación con la administración mediante micropipeta en suprimir y aplanar la curva de dosis/respuesta de presión intraocular (PIO) a las 24 horas y controlar los picos de presión intraocular matutina (PIO). Este estudio también compara la eficacia de administración del dispositivo eyector de pulverización, en comparación con una micropipeta estándar monitorizando PIO e irritación ocular.

Antes del desarrollo de los dispositivos eyectores de pulverización y los métodos de la divulgación, los agonistas de prostaglandina en investigación y disponibles en el mercado han sido administrados por cuentagotas en volúmenes de aproximadamente 26 µl. Los pacientes que son intolerantes a los conservantes o que tienen enfermedades concomitantes de la superficie ocular (OSD) han sido tratados con pipetas de dosis única con dosis equivalentes a cuentagotas de fármacos sin conservantes preparados en farmacia. Este método está plagado de problemas de seguridad y facilidad de uso. Recientemente, se ha comercializado la administración de dosis única de dosis equivalentes a cuentagotas de fármacos que reducen la PIO sin conservantes en pipetas estériles de soplado y llenado. Sin embargo, las lesiones oculares y los problemas de usabilidad permanecen.

Para los fármacos administrados en dosis de bajo volumen por un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación, la exposición a los conservantes por dosis puede reducirse, y la irritación ocular inducida por conservantes se reduce aún más mediante la dosificación una vez al día.

MATERIALES Y MÉTODOS

Seis perros Beagle glaucomatosos (3 machos y 3 hembras, 3-8 años de edad) de la colonia MacKay de perros Beagle glaucomatosos de la Universidad de Florida se seleccionaron para este estudio. Las condiciones para la inclusión incluyeron una PIO elevada y una patología glaucomatosa documentado según lo determinó el examen oftalmológico macroscópico por un oftalmólogo veterinario certificado.

Todos los animales descansaron al menos una semana antes de comenzar los ensayos. La presión intraocular (PIO), el diámetro de la pupila (DP) y la frecuencia cardíaca (FC) se midieron diariamente a tiempo 0, 12, 13, 14, 16 y 19 durante cinco días, comenzando aproximadamente a las 2100h para establecer los niveles basales iniciales (días de estudio 1-5). El protocolo de medición básico fue seguido en todo momento y realizado por el mismo operador capacitado. El DP se midió mediante un calibre Jameson (mm horizontalmente). La PIO se midió usando un instrumento TonoVet con sonda limpia (iCare). La FC se controló mediante la palpación de los vasos femorales. Después de dos días de descanso, se asignó aleatoriamente un ojo de cada animal para recibir 9 µl de travoprost al 0,004 % administrado mediante un dispositivo eyector de pulverización, y se asignó tratamiento al ojo contralateral con una dosis idéntica administrada por micropipeta.

- 5
- 10 La administración activa de fármaco comenzó el día 8. Durante cinco días, se tomaron mediciones de PIO y DP a aproximadamente 2100h. Inmediatamente después de estas mediciones (tiempo 0), cada animal recibió 9,0 ± 0,9 µl de travoprost al 0,004 % (Travatan Z®, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX EU. UU.) en su ojo asignado mediante el dispositivo eyector de pulverización. El ojo contralateral recibió una dosis idéntica (9,0 µl) del mismo fármaco (control positivo) administrado por micropipeta. Se verificó la precisión del dispositivo eyector de pulverización y la micropipeta antes y después de cada uso. Las mediciones estándar continuaron durante todo el día a 12, 13, 14, 16, 19 horas. Los posibles criterios de valoración incluyeron, aunque sin limitarse a, irritación ocular excesiva, daño ocular y otras dolencias o lesiones.

- 20 Después de 7 días de descanso, comenzando el día de estudio 22, los tratamientos se repitieron como se indicó anteriormente excepto que se usaron ojos opuestos para el control estadístico. Todos los ojos asignados inicialmente a fármaco se usaron ahora como controles positivos y recibieron 9 µl de travoprost al 0,004 % por micropipeta. Los ojos contralaterales recibieron 9 µl de travoprost al 0,004 % mediante el dispositivo eyector de pulverización.

RESULTADOS

- 25 El dispositivo eyector de pulverización causó cambios significativos en la PIO desde el valor inicial en el momento 12 horas el día 1 del estudio. El cambio máximo en la PIO durante las primeras 24 horas fue de -20,0 mmHg (59 %). El nivel promedio inicial de PIO en el día 1 fue de 33,75 mmHg; después de 5 días de tratamiento, el pico diario promedio más alto observado fue de 18,83 mmHg, muy por debajo de niveles basales similares de 30,83 mmHg (figura 21A). Se observaron cambios significativos de DP con el dispositivo eyector de pulverización a las 12 horas del día 1 del estudio. El iris alcanzó una miosis máxima (1,17 mm) a las 12 horas y comenzó a elevarse a niveles iniciales durante las horas restantes de monitorización (figura 21B). No hubo cambios en la FC a lo largo del estudio, con valores promedio de 25 latidos/15 segundos (100 latidos por minuto). No hubo informes de irritación ocular excesiva u otros problemas oculares.

- 35 Tanto el dispositivo eyector de pulverización como la micropipeta funcionaron bien. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos a lo largo del estudio ($p = 0,7546$). Esto demuestra la eficacia de travoprost a dosis de bajo volumen, independientemente del método de administración. Sin embargo, se deben tener en cuenta las cuestiones relacionadas con los métodos de administración. Ambos métodos de tratamiento mostraron niveles similares de irritación general.

DISCUSIÓN

- 40 El travoprost es el más eficaz de los agonistas de prostaglandinas estudiados para la disminución de la PIO durante un período de 24 horas, día tras día, incluido un excelente control del pico de la PIO por la mañana, que a menudo se observa con el tratamiento con profármacos de prostaglandina.

Ejemplo 8

- 45 Este ejemplo se refiere a un estudio clínico de cruce aleatorizado que usa perros Beagle glaucomatosos para evaluar los efectos de travoprost sobre la presión intraocular (PIO). Más particularmente, el estudio evalúa los efectos sobre la presión intraocular (PIO) después de instilaciones una vez al día, por la mañana o por la tarde, de 18 µl de travoprost al 0,004 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación, en comparación con un promedio de 26 µl administrados una vez al día mediante cuentagotas tradicional.

MATERIALES Y MÉTODOS

- 50 Seis perros Beagle glaucomatosos (4 machos y 2 hembras, 3-8 años de edad) de la colonia MacKay de perros Beagle glaucomatosos de la Universidad de Florida se seleccionaron para este estudio. Las condiciones para la inclusión incluyeron presión intraocular elevada (PIO) y patología glaucomatosa documentada según lo determinó el examen oftalmológico macroscópico por un oftalmólogo veterinario certificado.

Todos los animales descansaron al menos una semana antes de comenzar los ensayos. La PIO y el diámetro de la pupila (DP) se midieron a tiempo 0, 1, 2, 4, 7 y 12 horas a diario durante cuatro días (días de estudio 1-4) para establecer los niveles basales iniciales. El protocolo de medición básico fue seguido en todo momento y realizado por el mismo operador. El DP se midió mediante un calibre Jameson (mm horizontalmente). La PIO se midió usando un instrumento TonoVet con sonda limpia (iCare). Después de tres días de descanso, se asignó aleatoriamente un ojo para recibir 18 µl de travoprost administrado mediante un dispositivo eyector de pulverización en dos dosis de 9 µl, y se administró una dosis de travoprost al ojo contralateral (26 µl de promedio) a partir de un recipiente cuentagotas tradicional.

Los días de estudio 5 y 6, se tomaron mediciones de PIO y DP a aproximadamente 0900h. Inmediatamente después de estas mediciones (tiempo 0), a cada animal se le administraron 18 µl de travoprost en su ojo asignado mediante el dispositivo eyector de pulverización. El ojo contralateral recibió una dosis clínica (una gota) del mismo fármaco tópico disponible en el mercado a partir de un cuentagotas tradicional (control positivo). Se verificó la precisión del dispositivo eyector de pulverización antes y después de cada uso y se requirió una precisión de dosis administrada del 10 % en el pretratamiento. Las mediciones estándar continuaron durante todo el día a tiempo 0, 1, 2, 4, 7 y 12 horas.

Los días de estudio 7-9, inmediatamente después de la medición a tiempo 12 horas (aproximadamente 2100h), a cada animal se le administraron 18 µl de travoprost en su ojo asignado mediante el dispositivo eyector de pulverización. El ojo contralateral recibió una dosis clínica (una gota) del mismo fármaco tópico disponible en el mercado a partir de un cuentagotas tradicional (control positivo). Se verificó la precisión del dispositivo eyector de pulverización antes y después de cada uso y se requirió una precisión de dosis administrada del 10 % en el pretratamiento. Las mediciones estándar continuaron durante todo el día a tiempo 0, 1, 2, 4, 7 y 12 horas. Los posibles criterios de valoración incluyeron, aunque sin limitarse a, irritación ocular excesiva, daño ocular y otras dolencias o lesiones. No se utilizó el cruce estadístico para este estudio.

RESULTADOS

Los resultados para el dispositivo eyector de pulverización y el cuentagotas tradicional fueron similares. La dosis de 18 µl administrada por el dispositivo eyector de pulverización fue tan eficaz para reducir la PIO y constreñir la pupila como la terapia tradicional. La diferencia en la duración de la disminución de la PIO después de la administración del medicamento con el dispositivo eyector de pulverización, en comparación con el cuentagotas, no fue significativa. Ambos tratamientos mantuvieron valores de PIO mucho más bajos que el valor inicial durante 24 horas completas a lo largo de la duración del estudio (figuras 22A-22D). La irritación en ojos tratados usando el dispositivo eyector de pulverización fue menor que la observada en los ojos tratados con cuentagotas.

DISCUSIÓN

La administración de una dosis matutina o vespertina de 18 µl de travoprost mediante un dispositivo eyector de pulverización es tan eficaz para controlar la PIO como la terapia tradicional, incluso a aproximadamente dos tercios de la dosis promedio administrada por cuentagotas (26 µl). La PIO posterior al tratamiento permaneció de forma consistente por debajo de 20 mmHg. Basándose en los modelos matemáticos, incluido el efecto de la variación diurna en la PIO y los estudios previos en esta serie, una dosificación vespertina de travoprost una vez al día debería proporcionar la mejor reducción de la PIO en 24 horas. La notable falta de irritación ocular con el dispositivo eyector de pulverización indica su uso en pacientes sensibles a profármacos de prostaglandina, pacientes con enfermedad ocular concomitante y pacientes con glaucoma grave que requieren un control óptimo.

Ejemplo 9

Este ejemplo se refiere a un estudio clínico que usa perros Beagle glaucomatosos para evaluar los efectos de bimatoprost sobre la presión intraocular (PIO). Más particularmente, el estudio evalúa los efectos sobre la presión intraocular (PIO) y el diámetro de la pupila (DP) de instilaciones matutinas una vez al día de 6 µl de bimatoprost al 0,03 % (Lumigan®; Allergan, Irvine, CA EU. UU.) mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación, en comparación con la administración una vez al día de un promedio de 26 µl mediante cuentagotas tradicional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Seis perros Beagle glaucomatosos (4 machos y 2 hembras, 3-8 años de edad) de la colonia MacKay de perros Beagle glaucomatosos de la Universidad de Florida se seleccionaron para este estudio. Las condiciones para la inclusión incluyeron una PIO elevada y una patología glaucomatosa documentado según lo determinó el examen oftalmológico macroscópico por un oftalmólogo veterinario certificado.

Todos los animales descansaron al menos una semana antes de comenzar los ensayos. PIO y DP se midieron a tiempo 0, 1, 2, 4 y 7 horas a diario durante cuatro días (días de estudio 1-4) para establecer los niveles basales

iniciales. El protocolo de medición básico fue seguido en todo momento y realizado por el mismo operador. El DP se midió mediante un calibre Jameson (mm horizontalmente). La PIO se midió usando un instrumento TonoVet con sonda limpia (iCare). Después de tres días de descanso, se asignó aleatoriamente un ojo para recibir 6 µl de bimatoprost al 0,03 % administrado mediante un dispositivo eyector de pulverización, y se asignó el ojo contralateral para recibir bimatoprost tradicional (a partir de un recipiente tradicional) (26-30 µl).

Los días de estudio 5-9, se tomaron mediciones de PIO y DP a aproximadamente 0900h (tiempo 0). Inmediatamente después de estas mediciones, cada animal recibió 6 µl de bimatoprost al 0,03 % en su ojo asignado mediante el dispositivo eyector de pulverización. El ojo contralateral recibió una dosis clínica (una gota) del mismo fármaco tópico disponible en el mercado a partir de un cuentagotas tradicional (control positivo). Se verificó la precisión del dispositivo eyector de pulverización antes y después de cada uso y se requirió una precisión de dosis administrada del 10 % en el pretratamiento. Las mediciones estándar continuaron durante todo el día a 0, 1, 2, 4 y 7 horas. Los posibles criterios de valoración incluyeron, aunque sin limitarse a, irritación ocular excesiva, daño ocular y otras dolencias o lesiones. No se utilizó el cruce estadístico para este estudio.

RESULTADOS

Los resultados para el dispositivo eyector de pulverización y el cuentagotas tradicional fueron similares. La dosis de 6 µl fue tan eficaz para rebajar la PIO y constreñir la pupila como la terapia tradicional. La duración de la dosis administrada por el cuentagotas fue mayor, pero la terapia con el dispositivo eyector de pulverización mantuvo valores de PIO que fueron más bajos que el valor inicial (figuras 23A-23B). Se observó una marcada menor irritación en los ojos tratados con el dispositivo eyector de pulverización, en comparación con los ojos que recibieron el tratamiento con colirio tradicional.

DISCUSIÓN

La administración matutina una vez al día de 6 µl de bimatoprost al 0,3 % mediante un dispositivo eyector de pulverización es tan eficaz para controlar la PIO como la terapia tradicional, incluso a menos de un cuarto de la dosis promedio de cuentagotas de 26 µl. La falta de irritación ocular se observó durante el estudio.

Ejemplo 10

Este ejemplo se refiere a un estudio clínico que usa perros Beagle glaucomatosos para evaluar la reducción en PIO conseguida mediante composiciones de medicamento de bajo volumen de dosificación que comprenden concentraciones de agente activo modificadas, en comparación con cuentagotas estándar. Más particularmente, este estudio evalúa la eficacia de latanoprost a mayor concentración y menor volumen administrado mediante un dispositivo eyector de pulverización en la disminución de la PIO en un estudio de cruce aleatorizado, en paralelo en seis perros Beagle glaucomatosos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se usaron seis perros Beagle con diferentes niveles de glaucoma hereditario. Todos los animales eran de una colonia de perros Beagle glaucomatosos alojada en la Universidad de Florida. 4 machos y 2 hembras de entre tres y nueve años se seleccionaron para este estudio. Todos los perros pesaron al menos 5 kg. No fue necesaria aclimatación ni cuarentena. Los animales fueron identificados por tatuaje, microchip y marcas.

Los perros fueron examinados para garantizar que estuvieran sanos antes de la colocación en el estudio. Los perros fueron alojados en pistas interiores lo suficientemente grandes como para eximirlos de los requisitos de ejercicio. Los animales fueron expuestos a elementos ambientales naturales, como la temperatura y la humedad. El alojamiento y el saneamiento se realizaron de acuerdo con los protocolos de los Servicios de Cuidado de Animales de la Universidad de Florida (UF ACS).

A los perros se les proporcionó una dieta canina de laboratorio (Dieta Canina proteica Teklad Global al 21%). La certificación y el análisis de la dieta fueron proporcionados por el proveedor, Harlan Teklad. A los perros se les proporcionó agua corriente ad libitum. No se sabía que existieran contaminantes en el agua y no se realizó ningún análisis fuera del proporcionado por el distrito local de agua y como se especifica en los protocolos del UF ACS. Los parámetros ambientales (temperatura y humedad) se midieron diariamente.

Se realizaron exámenes oftalmológicos (lámpara de hendidura con fluoresceína y oftalmoscopia indirecta) en los ojos de cada animal antes del día 1 del estudio. Los descubrimientos oculares se puntuaron de acuerdo con el sistema de puntuación de McDonald-Shadduck. Los descubrimientos oculares se registraron utilizando una hoja de recopilación de datos estandarizada. Las observaciones macroscópicas se registraron de acuerdo con la Escala Draize para la puntuación de lesiones oculares. A los animales se les asignaron tratamientos basados en aleatorización básica antes del primer día del estudio.

Se instiló una concentración de $6,0 \pm 0,6 \mu\text{l}$ 5X (0,025 %) de latanoprost, formulada por Westlab Pharmacy, en un ojo aleatorizado de cada animal usando un dispositivo eyector de pulverización. Cada dosis de $6 \mu\text{l}$ proveniente del dispositivo eyector incluía 5 veces la concentración de agente activo del cuentagotas estándar latanoprost. El objetivo del latanoprost reformulado era contener la misma cantidad de agente activo que la de una gota estándar a partir de un cuentagotas, pero tener solo aproximadamente 1/4 del volumen de líquido. El ojo contralateral recibió una gota de latanoprost genérico disponible en el mercado con cuentagotas suministrado. Se verificó la precisión de la administración de todos los tratamientos con dispositivo eyector de pulverización usando medidas de calibración de pretratamiento y postratamiento. Se esperaba que todos los pretratamientos estuvieran dentro del 10 % (0,6) de los $6,0 \mu\text{l}$ diana antes del uso.

- 10 Después de un período de descanso de 7 días, la elección del ojo se revirtió. Las mediciones de la PIO, la frecuencia cardíaca y el diámetro de la pupila (DP) se realizaron a las 0:15, 0:30, 0:45, 1, 2, 4, 7 y 18 horas en el estudio primario y de cruce. Un oftalmólogo veterinario evaluó cada sujeto de ensayo antes y después del estudio para detectar indicios de efectos secundarios oculares.

RESULTADOS

- 15 Tanto el dispositivo eyector de pulverización ($6,0 \mu\text{l}$ al 0,025 %) como el cuentagotas de latanoprost genérico (0,005 %) tuvieron resultados similares. No hubo diferencias significativas entre la presión intraocular (PIO) ($p=0,823$) ni el diámetro de la pupila (DP) ($p=0,943$) en ningún punto de este estudio. La PIO disminuyó aproximadamente 45,4 mmHg el primer día del estudio y 24,7 mmHg en días posteriores. El DP disminuyó según lo predicho a tamaño puntiforme (0 mm) a tiempo 1 hora cada día (figuras 24A y 24B). No hubo resultados anormales o inesperados. La irritación normal causada por los análogos de prostaglandinas estaba presente.

DISCUSIÓN

- 25 En resumen, En resumen, los resultados de PIO y DP para la administración de latanoprost al 0,025 % mediante un dispositivo eyector de pulverización a $6,0 \pm 0,6 \mu\text{l}$ son estadísticamente equivalentes a la administración tradicional de 1 gota (aproximadamente $26,0 \pm 10,0 \mu\text{l}$) de latanoprost una vez al día. Ambos tratamientos reducen significativamente la PIO en el perro Beagle glaucomatoso cuando se instilan a diario. Latanoprost administrado mediante el dispositivo eyector de pulverización en cinco veces (5X) la concentración de la administrada por el cuentagotas no ocasionó más irritación que la que se produce después de la administración con el cuentagotas. El uso de dosis equivalentes en formulaciones de menor volumen y mayor concentración administradas mediante un dispositivo eyector de pulverización puede mejorar los resultados terapéuticos al permitir menores cantidades de conservantes por dosis y reducir la toxicidad sistémica debido a un menor escape hacia la faringe.

Ejemplo 11

- 35 Este ejemplo se refiere a un estudio clínico que usa perros Beagle glaucomatosos que evalúa los efectos sobre la presión intraocular (PIO) de instilaciones cada 12 h (dos veces al día) de $12 \mu\text{l}$ de latanoprost mediante un dispositivo eyector de pulverización, en comparación con instilación una vez al día de un promedio de $26 \mu\text{l}$ mediante cuentagotas tradicional.

- 40 El presente estudio infunde una dosis eficaz conocida de dos dosis de $6 \mu\text{l}$ de latanoprost al 0,005 %, que es inferior al 50 % del volumen de dosis administrado mediante cuentagotas tradicional. Las dosis de $6 \mu\text{l}$ se administraron cada 12 horas mediante un dispositivo de pulverización en una comparación cruzada aleatorizada en paralelo con latanoprost al 0,005 % instilado por cuentagotas una vez al día, en un intento de disminuir las fluctuaciones de 24 horas en la PIO.

MATERIALES Y MÉTODOS

- 45 Se usaron cuatro perros Beagle con diferentes niveles de glaucoma hereditario. Todos los animales eran de una colonia de perros Beagle glaucomatosos alojada en la Universidad de Florida. Dos machos y dos hembras de entre 3 y 9 años se seleccionaron para este estudio. Todos los perros pesaron al menos 5 kg. No fue necesaria aclimatación ni cuarentena. Los animales fueron identificados por tatuaje, microchip y marcas.

- 50 Se realizaron exámenes oftalmológicos (lámpara de hendidura con fluoresceína y oftalmoscopia indirecta) en los ojos de cada animal antes del día 1 del estudio. Los descubrimientos oculares se puntuaron de acuerdo con el sistema de puntuación de McDonald-Shadduck y las observaciones macroscópicas se registraron de acuerdo con la escala de Draize para la puntuación lesiones oculares. Los descubrimientos oculares se registraron utilizando una hoja de recopilación de datos estandarizada.

El estudio uso latanoprost disponible en el mercado (0,005 %) instilado por un dispositivo eyector de pulverización y mediante cuentagotas tradicional. El ojo del estudio fue aleatorizado. Los animales de estudio recibieron una dosis

mediante el dispositivo eyector de pulverización en el ojo del estudio y una gota mediante el cuentagotas tradicional en el ojo contralateral. Comenzando el día 1 del estudio, los datos iniciales se recopilaron a tiempo 0, 1, 2, 4, 7 y 12 horas durante 5 días. El día 7 del estudio, la primera dosificación se administró a aproximadamente 0900h (hora de estudio 0). Se usó un dispositivo eyector de pulverización para administrar 6 µl en un ojo de estudio asignado aleatoriamente de cada perro. Después de 5 segundos, se administró una segunda dosis de 6 µl al mismo ojo. El ojo contralateral (control positivo) recibió una gota de latanoprost genérico al 0,005 % mediante cuentagotas tradicional. Comenzando en la hora de estudio 0 el día 7 del estudio, el diámetro de la pupila (DP), la presión intraocular (PIO) y la frecuencia cardíaca (FC) se monitorizaron diariamente a las horas 0, 1, 2, 4, 7 y 12. La dosificación se realizó después las mediciones en las horas 0 y 12 cada día. Este procedimiento se repitió durante 5 días. El estudio finalizó después de la medición de 24 horas del estudio.

RESULTADOS

La PIO inicial, medida durante 5 días, presentó un promedio diario de $48,4 \pm 1,16$ mmHg. El DP inicial fue de $6,4 \pm 0,15$ mm de promedio. No hubo diferencias significativas entre las lecturas matutinas y vespertinas. Algunas tendencias en PIO indicaron un ligero efecto diurno, con presiones menores medidas por la tarde. El día 7 del estudio, las mediciones a tiempo 0 reflejaron los datos iniciales.

En los ojos tratados con un dispositivo eyector de pulverización, la PIO disminuyó rápidamente el día 7 del estudio, el primer día de instilación, con una disminución máxima de 28 mmHg hasta un nivel de $15,5 \pm 2,2$ mmHg en la hora 7. El día 8, la PIO máxima fue $17,2 \pm 3,0$ mmHg, y la mínima fue $13,6 \pm 1,2$ mmHg en la hora 7. El día 9, la PIO máxima fue $26,2 \pm 6,3$ mmHg, y la mínima $16,2 \pm 1,5$ mmHg en la hora 4. El día 10, la PIO máxima fue $27,5 \pm 3,5$ mmHg, y la mínima fue $14,0 \pm 1,3$ a la hora 4. El día 11 fue similar, con una PIO máxima de $26,5 \pm 2,8$ mmHg y una mínima ese día de $14,7 \pm 0,9$ mmHg en la hora 7 (figura 25A).

Los ojos tratados con el cuentagotas también mostraron una disminución en la PIO. Estos cambios rastrearon los resultados publicados, con una disminución máxima de 27,5 mmHg durante los 5 días del estudio. Los valores máximos diarios generalmente fueron más altos que en los ojos tratados con el dispositivo eyector de pulverización. El cambio diario promedio para los ojos tratados con cuentagotas (máximo menos mínimo) fue de 14,6 mmHg; para los ojos tratados con un dispositivo eyector de pulverización, el cambio diario promedio fue de 7,6 mmHg.

Los cambios de DP fueron similares para ambos tratamientos: el DP alcanzó un diámetro mínimo (puntiforme) a tiempo de 1 hora en la mayoría de los días. Los ojos tratados con cuentagotas regresaron al DP normal en 24 horas; en los ojos tratados con un dispositivo eyector de pulverización, el DP permaneció constreñido mucho más tiempo (figura 25B). No se notificaron cambios en la frecuencia cardíaca. No hubo informes significativos de irritación ocular, lesión o molestias con ninguno de los tratamientos.

DISCUSIÓN

En resumen, la administración de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización redujo significativamente la PIO en perros Beagle glaucomatosos cuando se instiló dos veces al día. La instilación dos veces al día de latanoprost dio como resultado menos fluctuaciones diarias de la PIO, mientras que se usó menos del 50 % de las dosis estándar. La dosificación con un dispositivo eyector de pulverización impidió de forma consistente el pico de PIO matutino previsto en comparación con administración con cuentagotas.

La dosificación más baja se asoció con una menor irritación ocular, a menudo observada con el uso intensivo de análogos de prostaglandina. La fluctuación promedio en la PIO fue de 7,6 mmHg (30 %), lo que representa una reducción sustancial con respecto a la dosis una vez al día. El DP permaneció bajo durante más tiempo después de la administración con dispositivo eyector de pulverización, en comparación con el que siguió a la administración de latanoprost con cuentagotas.

Una tendencia distinta se muestra en esta serie de estudios (ejemplos 1-11), que ilustra que los fármacos administrados mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación son eficaces en dosis totales más bajas, menores volúmenes de dosificación total y mayores concentraciones de dosificación, con menos irritación ocular.

Ejemplo 12

Este ejemplo se refiere a un estudio clínico farmacocinético que usa perros Beagle glaucomatosos para comparar los niveles de ácido de latanoprost en el humor acuoso (HA) después de la administración de 9 µl de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación, en comparación con la administración de un promedio de 26 µl de latanoprost al 0,005 % mediante cuentagotas tradicional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ocho perros Beagle de laboratorio normales se seleccionaron para este estudio. Las condiciones para la inclusión incluyeron el estado de salud general normal y el estado oftálmico normal según lo determinado por el examen oftalmológico macroscópico por un oftalmólogo veterinario certificado. Las calibraciones de depósito masivo antes y después de la dosificación del dispositivo de pulverización estuvieron de forma consistente dentro del 10 % de la dosis prevista de 9 µl. Se instiló por vía tópica una dosis de 9,0 µl de un profármaco de prostaglandina disponible en el mercado, latanoprost, en los dos ojos de cada uno de los ocho perros Beagle normotensos usando el dispositivo eyector de pulverización. Los niveles del ácido de latanoprost se midieron en el humor acuoso (HA) obtenido por acuocentesis durante un período de 7 horas cada día durante 5 días. Este protocolo se repitió para latanoprost al 0,005 % administrado por cuentagotas (dosis promedio 26 µl).

Parte 1

Todos los perros recibieron un período de reposo farmacológico y aclimatación de dos semanas. En la semana 1, todos los animales fueron asignados a un grupo, con dos animales cada uno en los grupos 1, 2, 4 y 7. El día 1 del estudio, en la hora 0 (± 15 minutos) cada animal recibió 9 µl de latanoprost al 0,005 % en cada ojo mediante el dispositivo eyector de pulverización. En la hora 1, se sedaron dos perros del grupo 1 (Torbugesic®, de 0,1 a 1 mg/kg) y se les administró anestesia ocular tópica (solución oftálmica de clorhidrato de proparacaína USP, 0,5 %). La PIO y el DP se midieron mientras que el anestésico tópico tuvo efecto. El protocolo de sedación se modificó usando dexmedetomidina 1 mcg/kg con excelentes resultados cuando se observó ansiedad y movimiento, lo que impedía a los investigadores obtener cuatro alícuotas de HA para la prueba. Cada ojo se limpió suavemente con una solución de betadine al 0,1%. En cada ojo, se usó una aguja de 27 g o 30 g para recoger cuidadosamente un mínimo de 50-75 µl de HA de la cámara anterior. Cada muestra se colocó en un tubo Eppendorf estéril de 1,5 ml, se etiquetó y se almacenó primero en hielo seco y más tarde en un ultracongelador a -80 °C. La punción con aguja se realizó con presión directa de un hisopo estéril. Los antibióticos tópicos se aplicaron al ojo como precaución final cada día. Esto se repitió para cada par de perros agrupados en las horas 2, 4 y 7 (16 muestras por día durante 5 días). Se recogieron un total de 76 muestras de HA durante un período de 5 días. La semana 2 se usó como una semana de reposo farmacológico y curación para los animales.

Parte 2

La semana 3 siguió el protocolo de la semana 1, con la sustitución del latanoprost al 0,005 % administrado por cuentagotas a una dosis promedio de 26 µl a tiempo 0. Un total de 74 muestras de HA se recogieron en 80 intentos de acuocentesis durante un período de 5 días. Todas las muestras de HA se congelaron a -80 °C, se almacenaron durante una noche en hielo seco, y luego se analizaron para determinar el ácido de latanoprost usando una metodología de HPLC específica de latanoprost. En la conclusión del estudio, los animales fueron examinados físicamente y preparados para adopción u otros usos según se considerara apropiado.

RESULTADOS

Parte 1

Después de la dosificación de 9 µl de latanoprost al 0,005 % administrado por el dispositivo eyector de pulverización, se descubrió que las muestras de HA tomadas a 1, 2, 4 y 7 horas tenían niveles de ácido de latanoprost de $0,43 \pm 0,11$ µg/ml, $0,54 \pm 0,10$ µg/ml, $0,28 \pm 0,08$ µg/ml y $0,30 \pm 0,06$ µg/ml, respectivamente (tabla 2).

Tabla 2: Niveles promedio de ácido de latanoprost en el HA después de la instilación de 9 µl de latanoprost al 0,005 % mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación

Hora	Nivel promedio (µg/ml)	Desviación estándar
1	0,4329529	0,1064908
2	0,5371379	0,1026815
4	0,2790276	0,0811741
7	0,3043631	0,0645884

Parte 2

Después de la administración de una dosificación promedio de 26 µl de latanoprost al 0,005 % administrado por cuentagotas, se descubrió que las muestras de AH tomadas a 1, 2, 4 y 7 horas tenían niveles de ácido latanoprost de $0,50 \pm 0,14$ µg/ml, $0,15 \pm 0,03$ µg/ml, $0,28 \pm 0,09$ µg/ml, y $0,27 \pm 0,04$ µg/ml, respectivamente (tabla 3).

Tabla 3: Niveles promedio de ácido de latanoprost en el HA después de la instilación de un promedio de 26 µl de latanoprost al 0,005 % mediante cuentagotas tradicional.

Hora	Nivel promedio (µg/ml)	Desviación estándar
1	0,4974834	0,1433618
2	0,1543346	0,0270988
4	0,2811312	0,0912668
7	0,2654899	0,0402795

Los niveles promedio semanales y diarios de ácido de latanoprost para las partes 1 y 2 del estudio se muestran en las figuras 26A y 26B. Un análisis matemático de la figura 26A (tabla 4) destaca la mayor concentración máxima (C_{MAX}) y el área bajo la curva (AUC) para los niveles de ácido de latanoprost farmacológicamente activo después de la dosificación mediante el dispositivo eyector de pulverización.

Tabla 4: Análisis matemático de la figura 26A

<i>Whisper™</i> MDD	Tmax:	2 horas	Área total bajo la curva (horas* µg/ml)	2,392773
	Cmax	0,5371379 µg/ml		
Frasco cuentagotas	Tmax	1 hora	Área total bajo la curva (horas* µg/ml)	1,830043
	Cmax	0,4974834 µg/ml		
			Diferencia de áreas:	0,56273

DISCUSIÓN

Después de 1 hora, el nivel de ácido de latanoprost en HA es mayor después de la administración de 26 µl de latanoprost mediante cuentagotas que después de la administración de 9 µl de latanoprost mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación. A la hora 2, el nivel de ácido de latanoprost en los ojos que recibieron latanoprost administrado por el dispositivo eyector de pulverización aumentó en más del 25 %, mientras que el nivel en los ojos tratados con cuentagotas disminuyó en más del 80 %. En las horas 4 y 7, la cantidad de ácido de latanoprost administrada por el dispositivo eyector de pulverización se estabilizó al 50 % de su nivel inicial, y el latanoprost administrado por el cuentagotas en su forma ácida se estabilizó a aproximadamente 40 %. La reducción de la PIO y la disminución del DP fueron comparables para ambos métodos de administración (9 µl administrados por el dispositivo eyector de pulverización y 26 µl administrados por cuentagotas) durante el período de estudio de 7 horas en el estudio complementario del ejemplo 4.

Los resultados de este estudio sugieren que la difusión pasiva, la ósmosis y el transporte activo están ocurriendo con ambos sistemas de administración, y que el profármaco de prostaglandina administrado por el dispositivo eyector de pulverización se absorbe a una velocidad mayor (tres veces) y tiene una mayor duración que el fármaco administrado por cuentagotas en dosis más altas. El tamaño de la gota, el impulso de la gota, el volumen de la dosis y otros factores parecen influir en la farmacocinética y los efectos de disminución de PIO y DP del profármaco de prostaglandina pulverizado, latanoprost.

Ejemplo 13

Este ejemplo evalúa la carga de una superficie eyectora y una carga de fluido de un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación con aislamiento de carga.

Con referencia a las figuras 14A-14C, las señales del sistema eyector sobre cada superficie conductora para 14A: una excitación de un solo extremo aplicada solo al terminal superior de un piezoeléctrico con la superficie eyectora conectada a tierra, 14B: un sistema eyector excitado de forma diferencial donde tanto el piezoeléctrico como la superficie eyectora son excitados de forma alterna por una tensión mientras que el otro electrodo está conectado a tierra, y 14C: donde se añaden un tercer conductor y dieléctrico para excitar el piezoeléctrico de forma diferencial mientras se conecta a tierra la superficie eyectora.

Una topología de eyector piezoeléctrico estándar se muestra en las figuras 14A-14B, donde un piezoeléctrico está unido a una placa eyectora que puede ser un eyector híbrido o una sola membrana con boquillas eyectoras. En el dispositivo en la figura 14A: se muestra una topología de eyector piezoeléctrico estándar donde la superficie eyectora permanece conectada a tierra. El otro electrodo del piezoeléctrico es excitado por una señal eléctrica de un

solo extremo, es decir, oscila con una polaridad igual y opuesta respecto del electrodo de tierra. Debido al potencial constante de la superficie eyectora, que está conectada a tierra, no se aplica tensión al fluido y el campo eléctrico en el fluido es nulo o casi nulo.

La figura 27A muestra formas de onda de excitación de un solo extremo medidas en el laboratorio para el sistema eyector de la figura 14A. Una tensión periódica pequeña se desarrolla en el fluido debido al flujo de corriente a través de la placa eyectora. La tensión desarrollada en el fluido (agua destilada) es menor que la tensión inducida en un dipolo infinitamente pequeño por el campo eléctrico localmente alrededor del depósito de fluido (directamente en la parte superior) y órdenes de magnitud más pequeños que la señal aplicada al piezoeléctrico. La figura 27B muestra que mientras la placa eyectora está conectada a tierra, aún se desarrolla una tensión finita en la placa eyectora debido a pérdidas resistivas cuando la corriente fluye a través de la placa a tierra. Por lo tanto, el fluido experimenta una pequeña fluctuación de tensión más baja que la tensión inducida en un dipolo infinitamente pequeño por el campo eléctrico local alrededor del depósito de fluido y aproximadamente dos órdenes de magnitud por debajo de la señal de excitación del piezoeléctrico.

En el dispositivo en la figura 14B, se muestra una topología de eyector piezoeléctrico estándar donde la superficie eyectora y el electrodo piezoeléctrico son excitados de forma diferencial, es decir con señales iguales compensadas por medio período. Mientras un electrodo está excitado, el otro electrodo tiene una polaridad igual o inversa. Ninguna parte del sistema eyector está directamente conectada a tierra en este sistema. Las tensiones en cada electrodo se refieren a la tierra de la fuente de alimentación y los campos se forman entre los potenciales variables de los dos electrodos, que excitan al piezoeléctrico. Debido al potencial variable de la superficie eyectora, que no está conectada a tierra, periódicamente se aplica una tensión al fluido correspondiente al electrodo eyector y existe un campo eléctrico de polaridad alterna en el fluido que es una amplitud extremadamente grande con respecto a la señal de excitación. Una medición de laboratorio real de esta configuración con agua destilada muestra que bajo una excitación diferencial, el fluido actúa como un condensador que almacena energía y la devuelve a la superficie eyectora. Esto induce el flujo de corriente en el fluido que es extremadamente dañino para fluidos con propiedades electrolíticas, ya que el flujo de corriente aumenta para estos fluidos.

La figura 27B muestra una forma de onda de excitación diferencial medida en el laboratorio para el sistema eyector de la figura 14B. Una tensión periódica grande se desarrolla en el fluido debido al contacto directo con el potencial alterno de la placa eyectora. El fluido se carga y descarga periódicamente de forma similar a un condensador siguiendo el potencial de la superficie eyectora. Los fluidos electrolíticos son más similares a las resistencias y seguirán la forma de onda directamente.

Contrariamente a esto, de acuerdo con la presente divulgación, en el dispositivo de la figura 14C, se muestra una topología de eyector aislado de carga donde la superficie eyectora permanece conectada a tierra mientras que el elemento piezoeléctrico es excitado de forma diferencial. El campo eléctrico está en gran parte confinado entre los electrodos excitados de forma diferencial en el caso de polaridad opuesta, señales de amplitud iguales en cada electrodo. La superficie eyectora permanece conectada a tierra. En el caso de alternar señales de la misma polaridad, como se muestra en la figura 14C el campo eléctrico en la superficie eyectora es nulo cuando el electrodo piezoeléctrico es excitado y una cuarta parte del caso de un solo extremo de la figura 14A (media tensión de excitación de un solo extremo en ese electrodo y campo dividido por $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{2}$ va al electrodo piezoeléctrico y otro $\frac{1}{2}$ va a la superficie del eyector). El resultado de esta configuración es la selección de campo casi perfecto con respecto al fluido cuando ambos electrodos son excitados con señales de polaridad igual y opuesta. Cuando ambos electrodos son excitados con desplazamiento temporal con señales de tierra alterna y polaridad positiva, como se muestra en la figura 14C, las mediciones de laboratorio, mostradas en la figura 27C, demuestran que menos de la mitad de la tensión vista en el caso de final único de la figura 27B y más de dos órdenes de magnitud menos que la señal piezoeléctrica. Para una verdadera excitación diferencial, la tensión impartida en el fluido se reduciría aún más en un orden de magnitud o más.

La figura 27C muestra las formas de onda de eyector con aislamiento de carga medidas en el laboratorio para el sistema eyector de la figura 14C de acuerdo con una realización de la presente divulgación. Una tensión periódica pequeña se desarrolla en el fluido debido al flujo de corriente a través de la placa eyectora que es la mitad o menos del nivel del sistema estándar de la figura 14A. La tensión desarrollada en el aire muestra qué lo bien que el sistema selecciona el campo eléctrico producido por sistemas estándar cerca del depósito de fluido.

El fluido en contacto con el eyector se carga y descarga de forma alterna mientras está en su depósito de contención. Esta carga y descarga puede catalizar reacciones corrosivas en superficies conductoras despasivadas. Tras la oscilación en un agujero de eyección, la carga del eyector puede invertir la polaridad con respecto al fluido, provocando campos eléctricos desde la gota hasta la superficie eyectora que dan como resultado una fuerza electromotriz que arrastra el fluido hacia la superficie eyectora (electrohumectación). Después de que la electrohumectación ha formado un cordón de fluido sobre la superficie del eyector, el proceso puede continuar bombeando fluido no expulsado hacia la superficie que interfiere con las gotas eyectadas posteriores. La vibración de la malla en un modo de pulverización solo mejora este problema. La figura 28 demuestra el proceso de electrohumectación.

Cuando se aplica una tensión (V) entre el sustrato y el fluido, el ángulo de contacto θ disminuye (a cierto valor crítico o "saturado") de acuerdo con la siguiente relación.

$$\cos\theta(V) = \cos\theta(0) + \frac{\epsilon_0 \epsilon V^2}{2\gamma}$$

En la ecuación anterior ϵ , ϵ_0 , son la permitividad de la película aislante en la interfaz entre el fluido y el sustrato conductor y la permitividad del espacio libre, respectivamente. El grosor de la película aislante está representado por t , el término γ es la tensión superficial del fluido. Al cortar las líneas del campo eléctrico hacia el borde de la gota, el fluido se acerca más a la superficie (el ángulo de contacto θ disminuye en función de la tensión aplicada) lo que aumenta el área de la gota en contacto con el sustrato. Este fenómeno se llama electrohumectación. Cuando un fármaco se electrohumecta la superficie de la malla, se deja una película después de que la mayor parte del fármaco filtrado se haya evaporado, lo que degrada y/o impide la eyección del fluido.

Ejemplo 14

Este ejemplo evalúa el depósito de masa conseguido por un mecanismo eyector con aislamiento de carga de la divulgación. Para medir el depósito de masa de un dispositivo eyector, un dispositivo eyector se sujeta en un aparato de ensayo, un cable a tierra y un cable positivo del dispositivo se conectan a un amplificador operacional y una sonda de corriente y sonda de tensión se conectan a un osciloscopio. La frecuencia y la tensión se ajustan, por ejemplo, a una onda senoidal de 90 V pico a pico (90 Vpp) a una frecuencia de 50 kilohertzios (kHz) y la pulverización proveniente del dispositivo eyector se mide 5 veces en un cubreobjetos de vidrio de 24 mm x 60 mm No. 1 usando una balanza con una sensibilidad de 1 miligramo (mg) y calibrada con un peso de 1 mg clase 1 con certificado rastreable. Para cada medición, el cubreobjetos se coloca en la balanza y la balanza se pone a cero. El portaobjetos se coloca en la trayectoria de pulverización del dispositivo eyector y la tensión se aplica durante un tiempo predeterminado. El portaobjetos se devuelve a la balanza y la masa se determina y registra. El cubreobjetos se limpia, y la balanza se vuelve a poner a cero antes de cada medición. Se registran un total de 5 mediciones para cada frecuencia. El proceso se repite con la frecuencia cambiada de forma incremental basándose en un tamaño de etapa predeterminado (normalmente 1 kHz).

Se determinó el perfil de depósito de masa de un dispositivo eyector con aislamiento de carga. Los resultados se presentan en la figura 29 que muestra un excelente rendimiento. Con un mecanismo eyector con aislamiento de carga configurado como se ilustra en la figura 14C, la superficie eyectora está siempre conectada a tierra, previniendo los efectos de carga y el depósito sin oscilación inducido por electrohumectación, al mismo tiempo que permite los beneficios eléctricos de la señalización diferencial.

Ejemplo 15

Este ejemplo evalúa la electrohumectación y la corrosión de la superficie de un mecanismo eyector con aislamiento de carga de la divulgación. Para examinar la electrohumectación de un mecanismo eyector con aislamiento de carga mediante un campo eléctrico oscilante, se instala un dispositivo eyector de acuerdo con la figura 14C con la placa eyectora o el accionador piezoeléctrico conectado a tierra. En los experimentos, el fluido es agua destilada (no conductora) o agua con sal añadida para que sea conductora. Para desacoplar los efectos debidos a la electrohumectación por la formación de gotas inducida por la inyección, el dispositivo eyector es excitado a una frecuencia de 1 kHz que es una frecuencia no de eyección.

En un primer experimento, una superficie eyectora está conectada a tierra y el accionador piezoeléctrico es excitado por una forma de onda cuadrada de 0 a 70 V. No se observa ningún cambio ni con agua destilada ni con agua salada porque el fluido no experimenta ningún campo eléctrico porque la superficie de la placa eyectora se mantiene a un potencial constante de cero (tierra).

En un segundo experimento, un accionador piezoeléctrico está conectado a tierra y la superficie eyectora es excitada por una forma de onda cuadrada de 0 a 70 V. La superficie eyectora es excitada con una forma de onda cuadrada de 0 a 70 V con el accionador piezoeléctrico conectado a tierra para asegurar que el fluido detrás de la superficie eyectora vea un campo eléctrico similar al aplicado en las condiciones operativas reales. Cuando el fluido es agua destilada, no se observan cambios, ya que el agua destilada no es conductora.

En un tercer experimento, un accionador piezoeléctrico está conectado a tierra y la placa eyectora 1602 es excitada por una onda cuadrada de 0 a 70 V como en el experimento dos anterior, pero el agua destilada se intercambia con agua salada. Como se muestra en las figuras 30A-30C, los cambios se observan casi inmediatamente (comparar la imagen inicial de la figura 30A con la imagen intermedia de la figura 30B) donde comienza a formarse una gota de líquido. A medida que el experimento continúa, se hace evidente una reacción química como se ve en la figura 30C.

Para evaluar los posibles efectos electro-humectantes y corrosivos de soluciones farmacéuticas sobre un mecanismo eyector con aislamiento de carga, los experimentos se repiten usando soluciones farmacéuticas ejemplares en lugar de agua/agua salada. Las soluciones farmacéuticas incluyen diversas sales, y pueden ser parcialmente ácidas, lo que les hace similares al agua salada.

- 5 En un experimento, el fluido comprende el producto farmacéutico, Latanoprost. La superficie eyectora es excitada por una forma de onda cuadrada de 0 a 70 V y el accionador piezoeléctrico está conectado a tierra como se ha descrito anteriormente. Después de 2 minutos, el fluido que contiene latanoprost se puede observar en la superficie de la placa eyectora como se muestra en la figura 31.

- 10 En otro experimento, el fluido comprende el agente activo farmacéutico, tropicamida. La superficie eyectora es excitada por una forma de onda cuadrada de 0 a 70 V y el accionador piezoeléctrico está conectado a tierra como se ha descrito anteriormente. Después de 2 minutos, se puede observar el fluido que contiene tropicamida en la superficie de la placa eyectora y el fármaco reacciona químicamente con la superficie de la placa eyectora como se muestra en la figura 32.

Ejemplo 16

- 15 Este ejemplo evalúa la carga de gotas eyectadas mediante un mecanismo eyector de pulverización.

MATERIALES Y MÉTODOS

- 20 Todas las mediciones se realizaron usando una copa de Faraday alojada en una jaula de Faraday conectada a un electrómetro con dispositivos que eyectan solución salina u otro fluido de ensayo. Todas las superficies de eyección se establecieron 1-2 cm por encima de la copa de Faraday. Las mediciones de carga se normalizaron a la masa de eyección para tener en cuenta las diferencias de masa en los métodos de eyección. Cuando fue necesario, las superficies de tierra se dispusieron encima y debajo del mecanismo eyector.

- 25 La salida de la copa de Faraday está conectada a la entrada del electrómetro mientras que la tierra del electrómetro está referenciada a un carril de tierra común. La jaula de Faraday también está referenciada a una tierra común durante todo el experimento. Un tubo conductor se coloca encima de la jaula de Faraday para aumentar la relación señal/ruido al limitar la interferencia eléctrica que se recibe dentro de la jaula de Faraday. Los lados duales de la fuente de alimentación de CC están conectados en serie para facilitar tensiones de hasta 125 V de CC. Se coloca una resistencia en la salida de la fuente de alimentación como medida de seguridad. La base de laboratorio está dispuesta para sostener el pulverizador mecánico a una altura establecida de 11 mm por encima de la jaula de Faraday. La placa eyectora del mecanismo eyector sirve como un electrodo para cargar de forma inductiva el depósito. El electrodo está conectado a la polaridad de la fuente de alimentación mientras que la polaridad opuesta está conectada a tierra común. Esto permite la formación de un campo eléctrico en el espacio entre el electrodo y la jaula de Faraday.

- 35 El electrómetro se calienta y se pone a cero, mientras tanto, el eyector seleccionado se monta en el pulverizador mecánico y el depósito se llena con solución salina (u otro fluido de ensayo). La masa promedio por gota del eyector se mide y se registra. Se toma un valor inicial del depósito flotante, y a continuación un depósito conectado a tierra con el electrómetro puesto a cero después de cada medición. Para el análisis de carga inductiva, una vez que se ha tomado el valor inicial, el electrodo se conecta a la fuente de alimentación y se toman mediciones de 25 V a 125 V en etapas de 25 V de cada polaridad. El procedimiento se repite para cada conjunto eyector. Para suprimir los efectos de la carga triboeléctrica, la velocidad se redujo a casi cero al forzar el fluido a través de agujeros de malla usando una jeringa. La velocidad de la gota fue lo más cercana a cero posible.

Para el análisis de carga triboeléctrica, la copa de Faraday está ligada al mismo potencial que la superficie eyectora. La superficie eyectora es barrido en potencial de -125 V a + 125 V para determinar los efectos de la carga triboeléctrica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- 45 Como se muestra, de acuerdo con aspectos de la divulgación, la carga inductiva de gotas es controlable y repetible, con polaridad de carga y amplitud siendo controlables. Se evaluaron varias configuraciones de mecanismos eyectores de la divulgación a este respecto.

- 50 Por ejemplo, ciertas configuraciones comprenden un mecanismo eyector híbrido con una placa generadora montada en la parte superior de la placa eyectora de acero inoxidable. En ciertas realizaciones, la placa eyectora de acero inoxidable es pasivada con un revestimiento similar al diamante (DLC) en el lado que está en contacto con el fluido. En ciertas realizaciones, la placa generadora está montada en el lado pasivado de la placa eyectora, que para este caso sería el fluido. En otras configuraciones, la placa generadora está montada opuesta al lado del DLC/fluido.

Ciertas realiza incluye placas generadoras de PEEK, mientras que otras incluyen placas generadoras de NiCo chapadas pasivadas. Las configuraciones pueden incluir diversas combinaciones de placas eyectoras de acero inoxidable no pasivadas o DLC, placa generadora de NiCo pasivada con PEEK u oro, y montaje lateral con fluido o no fluido de la placa generadora, etc. Otras realizaciones incluyen un mecanismo eyector no híbrido que comprende una placa generadora que incluye perforaciones en PEEK monolítico o "PIMP". Las configuraciones de PIMP se pueden configurar como una pieza completa de PEEK montada en 4 columnas, ya sea "virgen" o con rellena de talco con un patrón de agujeros eyectores perforados en el centro.

En ciertas configuraciones, el mecanismo eyector puede estar "blindado", ya que la placa eyectora de acero inoxidable se mantiene a nivel del suelo (0). En configuraciones no híbridas, se monta un anillo de acero inoxidable en la parte superior del eyector PIMP y se mantiene en el potencial de tierra (0). En esta configuración, se usa el anillo de acero inoxidable porque PEEK es un material aislante, y el drenaje de carga desde el mismo sería difícil. Las configuraciones blindadas fueron útiles para probar los efectos carga triboeléctrica de la placa generadora sola.

En cierta configuración, la colocación de los electrodos de carga también es variada. En una configuración, el anillo (placa eyectora) se mantiene a un potencial alto/caliente o positivo y el circuito flexible unido a la placa retenedora (flexible retenedor) se mantiene conectado a tierra ("AHFG"). Otras configuraciones son al revés de AHFG, en que el anillo (placa eyectora) se mantiene conectado a tierra y el flexible retenedor se mantiene en un potencial caliente ("AGFH").

Las figuras 33A-33C muestran la carga impartida en pico-culombios por gramo frente a la tensión aplicada a la superficie eyectora. Para cada mecanismo eyector ensayado (descripciones anteriormente), se muestra una relación lineal entre el potencial aplicado y la carga medida en las gotas. En particular, cuando la superficie eyectora se mantiene con el mismo potencial que el electrodo exterior, no hay campo eléctrico presente y no se imparte carga medible a las gotas.

La figura 33D ilustra la carga impartida a través de la carga triboeléctrica con una eyección de velocidad casi nula para diversas configuraciones de mecanismos eyectores (descritas anteriormente). Como se muestra, la carga triboeléctrica impartida es al menos 3 órdenes de magnitud menor que la carga inductiva.

Las figuras 33E-33G ilustran la carga de solución salina y un medicamento ocular representativo, latanoprost, estableciendo que la carga inductiva controlable de gotas se puede conseguir para una variedad de fluidos representativos.

Para comparación, las figuras 33H-33I ilustran los datos de carga promedio para gotas administradas con pipeta, que muestran un mecanismo alternativo para controlar la carga en las gotas.

Ejemplo 17

El propósito de este estudio es analizar la interacción superficial de gotas eyectadas mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación con un portaobjetos de vidrio cargado positivamente. El estudio pretende emular la diferencia de carga entre las superficies del ojo y el dispositivo eyector de pulverización.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para este experimento, se usa un portaobjetos de vidrio para simular la superficie del ojo. Se induce una carga positiva en el portaobjetos de vidrio. La carga en el dispositivo eyector de pulverización se induce a través de una carga de compensación de CC. La carga en la pulverización se mide a través de una jaula de Faraday.

RESULTADOS

Con una pulverización de carga positiva, las gotas tienden a formar perlas en la superficie del portaobjetos de vidrio. Con una pulverización con carga negativa, las gotas tienden a humedecer la superficie del portaobjetos de vidrio.

DISCUSIÓN

Hay una diferencia notable en el comportamiento en la interacción de la superficie que depende de la diferencia de carga entre las gotas y la superficie del portaobjetos de vidrio. A este respecto, la superficie de los ojos tienen una carga negativa neta y, por lo tanto, una pulverización de carga positiva puede promover la distribución del líquido y la adherencia a la superficie ocular. Del mismo modo, la carga negativa puede promover una disminución de la salida de la superficie ocular debido a las polaridades de carga equivalentes.

Ejemplo 18

Este ejemplo se refiere a estudios clínicos que usan perros Beagle glaucomatosos para evaluar el efecto de la cara de las gotas sobre el tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

- 5 Los estudios farmacodinámicos (PD) in vivo en perros Beagle glaucomatosos y estudios farmacocinéticos (PK) en perros Beagle normales han demostrado efectos de disminución de la presión intraocular (PIO) superior y una biodisponibilidad significativamente aumentada de los agonistas de prostaglandina comercializados en la córnea con un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación (véase los ejemplos 2-15). Se descubrió que los dispositivos usados para esos estudios tenían una carga triboeléctrica y carga positiva inducida.
- 10 Los estudios de este ejemplo investigan adicionalmente el efecto de la carga de gotas en el tratamiento. La selección de animales y la administración de fármacos se pueden realizar como se ha descrito anteriormente en los ejemplos 2-15. En estos estudios, se administró travoprost al 0,002 %, 0,004 % o 0,0005 %. (Travatan Z®, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX EU. UU.) a animales mediante un dispositivo eyector de pulverización de la invención con carga de gotas controlable.

15 RESULTADOS

- La carga de gotas controlable mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación mejora los efectos de disminución de la PIO, prolonga la duración del efecto y aumenta la biodisponibilidad de los profármacos agonistas de prostaglandina PF_{2a} sin la necesidad de reformulación de fármacos.
- 20 Más particularmente, como se muestra en las figuras 34A-34H, las dosis más bajas de travoprost (3 microlitros, 0,002 % y 0,0005 %) producen una mayor disminución de la PIO cuando se administran mediante un dispositivo eyector de pulverización de la divulgación con carga de gotas controlable. La administración por pulverización con carga de gotas controlable consigue una eficacia reductora 3 veces mayor de PIO, con la correspondiente reducción de 3 veces mayor en conservantes, y una biodisponibilidad 4 veces mayor de la misma clase de fármacos agonistas de prostaglandina PF_{2a}, en comparación con la administración tradicional con cuentagotas o pipeta.
- 25 La administración por pulverización con carga de gotas controlable proporciona efectos prolongados de disminución de la PIO de travoprost (con dosificación de 1 vez al día a hora/tiempo), proporcionando una reducción total de la PIO durante 24 horas y reduce las curvas de PIO de diente de sierra observadas con la administración tradicional. Los datos también sugieren un aumento de la polarización del receptor de ligando y una posible biotransformación mejorada para la forma farmacológicamente activa de travoprost con la administración con carga de gotas controlada.
- 30

Las figuras 34A-34D muestran una menor disminución del diámetro pupilar y una mayor disminución de la PIO (en comparación con gotas sin carga) con muy baja dosis (0,0005 %, 0,002 %), de travoprost cargado positivamente (3 mcl), lo que sugiere una posible polarización del ligando del receptor GPCR. Figuras 34C y 34D

- Las figuras 34E y 34F muestran el efecto paradójico sobre la PIO/diámetro de la pupila de la administración por pulverización con carga de gotas controlable positiva y negativa de travoprost, lo que sugiere la unión de múltiples receptores (receptores agonistas de prostaglandinas PF_{2a}, receptores catiónicos y aniónicos), señalización intracelular (fármaco) de ligando polarizado y biotransformación acelerada. Las figuras 34F y 34G muestran una mayor disminución de la PIO (en comparación con gotas no cargadas) con travoprost al 0,004 % cargado positiva y negativamente, lo que sugiere además que la adherencia de carga opuesta a la córnea no es el único mecanismo de efecto potenciado del fármaco
- 40

- Aunque esta invención se ha descrito con referencia a realizaciones ejemplares, los expertos en la materia entenderán que pueden realizarse diversos cambios y equivalentes pueden sustituir a elementos de las mismas, sin alejarse del alcance de la invención. Además, se pueden hacer modificaciones para adaptar las enseñanzas de la invención a situaciones y materiales particulares, sin alejarse del alcance esencial de las mismas. De este modo, la invención no se limita a los ejemplos particulares que se describen en el presente documento, sino que abarca todas las realizaciones que están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.
- 45

REIVINDICACIONES

1. Un mecanismo eyector con aislamiento de carga para generar gotas de un fluido que comprende:

una placa generadora (1632) que tiene una pluralidad de aberturas (1626) formadas a través de su grosor;

una primera capa conductora; y

5 una segunda capa conductora;

caracterizado por un accionador piezoeléctrico (1604) accionable para hacer oscilar directa o indirectamente la placa generadora (1632) tras la aplicación de una tensión; y

una capa dieléctrica (1662);

10 en el que la primera capa conductora separa el accionador piezoeléctrico (1604) de la capa dieléctrica (1662), la capa dieléctrica (1662) separa la primera capa conductora de la segunda capa conductora, y la segunda capa conductora separa la dieléctrica (1662) de la placa generadora (1632), aislando de este modo la carga de y conectado a tierra la placa generadora (1632).

15 2. El mecanismo eyector de la reivindicación 1, en el que dicho mecanismo eyector comprende además una placa eyectora (1602) acoplada a la placa generadora (1632); siendo el accionador piezoeléctrico (1604) accionable para hacer oscilar la placa eyectora (1602), y de este modo la placa generadora (1632), y la capa dieléctrica (1662) que separa la placa eyectora (1602) de la capa conductora.

3. El mecanismo eyector de la reivindicación 2, en el que la placa eyectora (1602) tiene una región abierta central alineada con la placa generadora (1632), y el accionador piezoeléctrico (1604) está acoplado a una región periférica de la placa eyectora (1602) para no obstruir la pluralidad de aberturas de la placa generadora (1632).

20 4. El mecanismo eyector de la reivindicación 3, en el que la pluralidad de aberturas de la placa generadora están dispuestas en una región central de la placa generadora (1632) que no está cubierta por el accionador piezoeléctrico (1604) y está alineada con la región abierta central de la placa eyectora (1602).

25 5. El mecanismo eyector de la reivindicación 3, en el que la placa generadora (1632) tiene un tamaño reducido con respecto a la placa eyectora (1602), y el tamaño de la placa generadora (1632) está determinado, al menos en parte, por el área ocupada por la región central y la disposición de la pluralidad de aberturas (1626).

6. El mecanismo eyector de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capa dieléctrica (1662) y las capas conductoras están configuradas como una construcción de circuito impreso flexible.

7. El mecanismo eyector de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una o más capas adhesivas.

30 8. El mecanismo eyector de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además al menos una capa metalizada adicional.

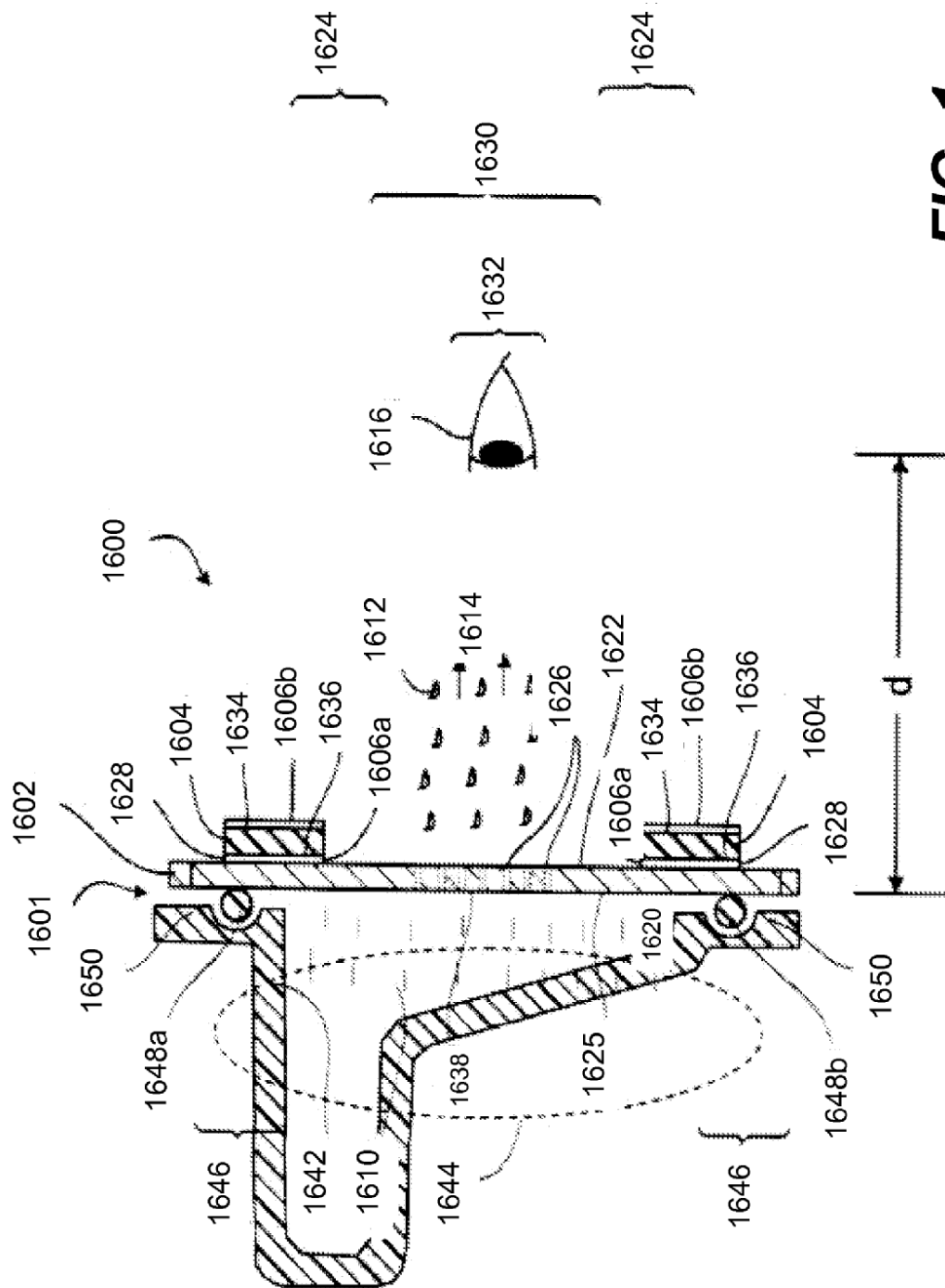
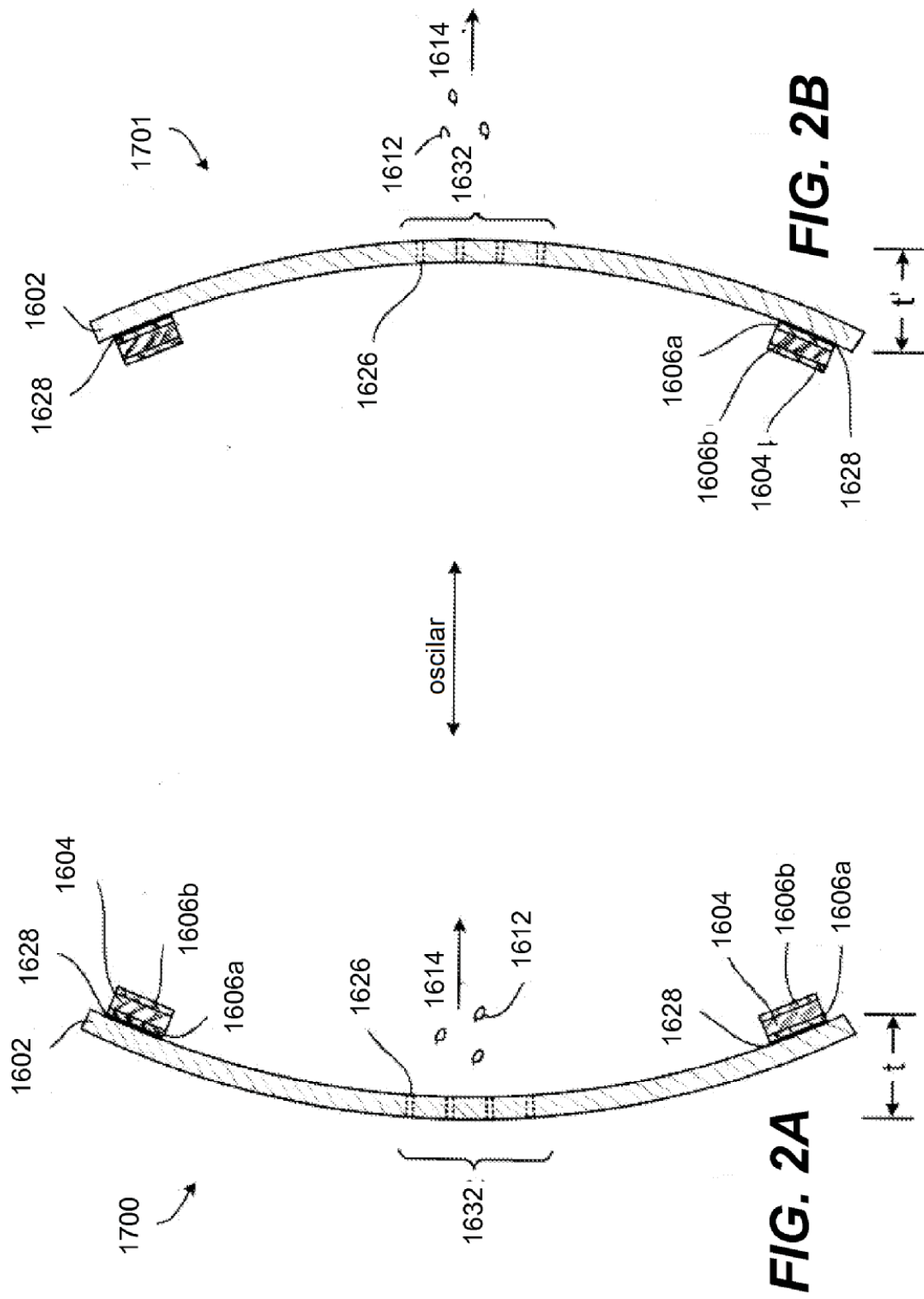


FIG. 1



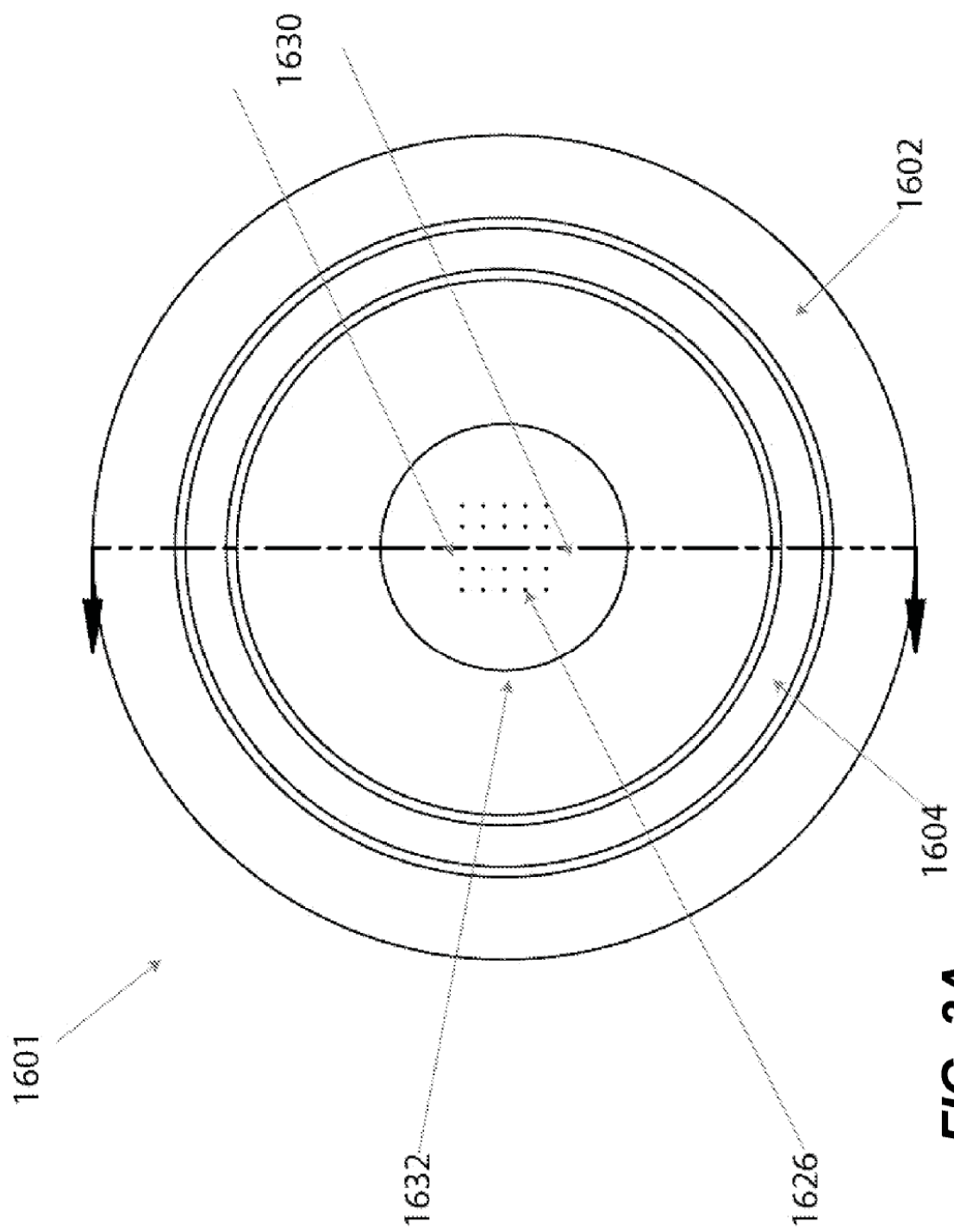


FIG. 3A

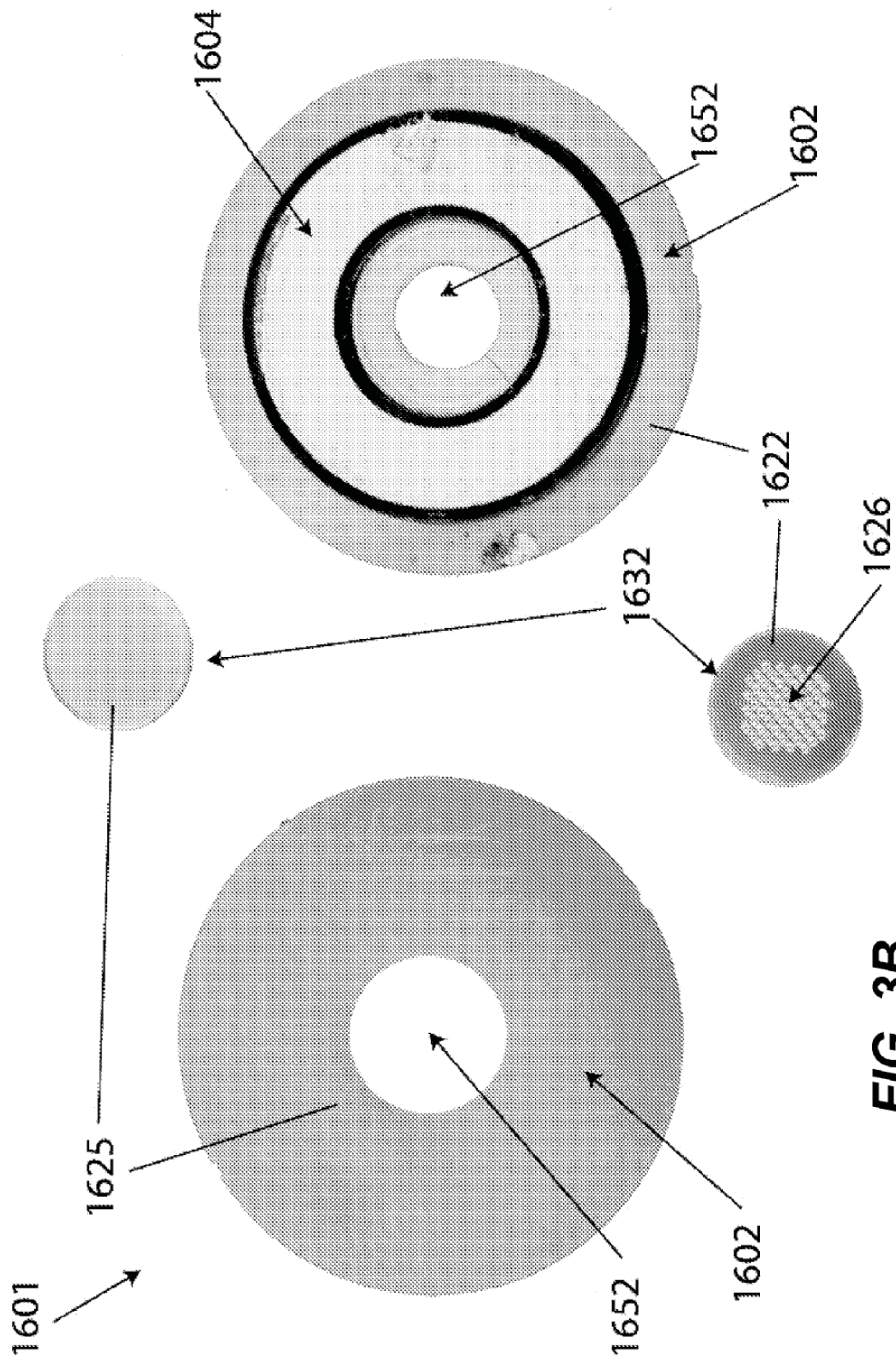


FIG. 3B

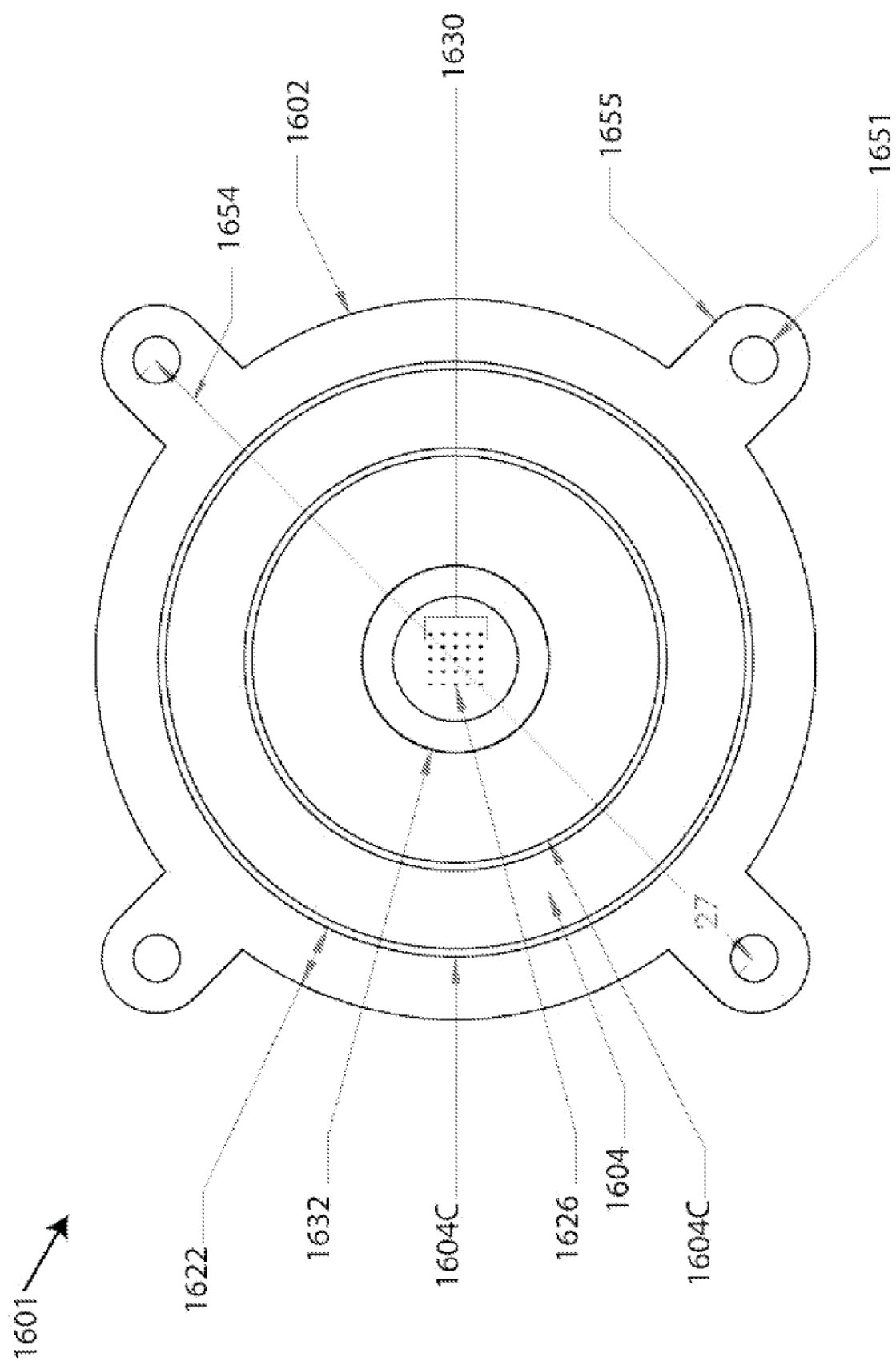


FIG. 3C

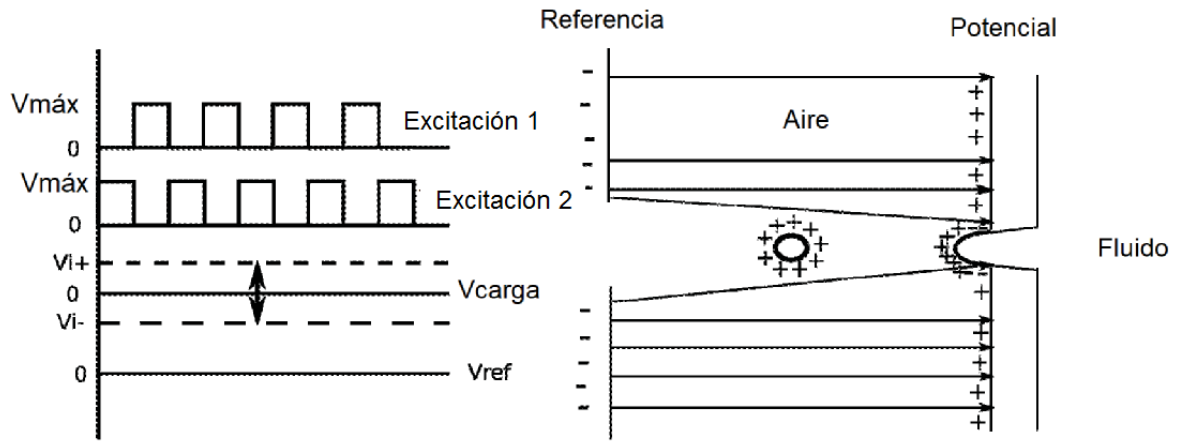


FIG. 4A

FIG. 4B

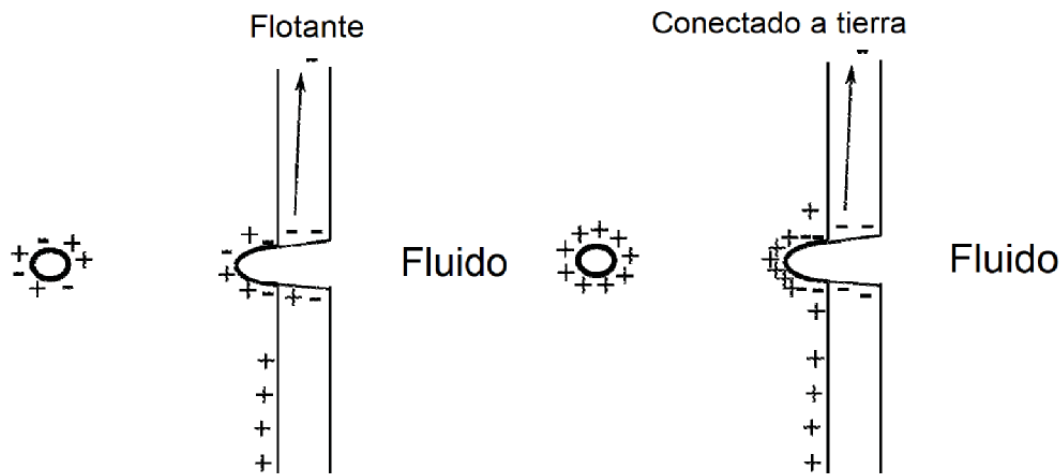


FIG. 4C

FIG. 4D

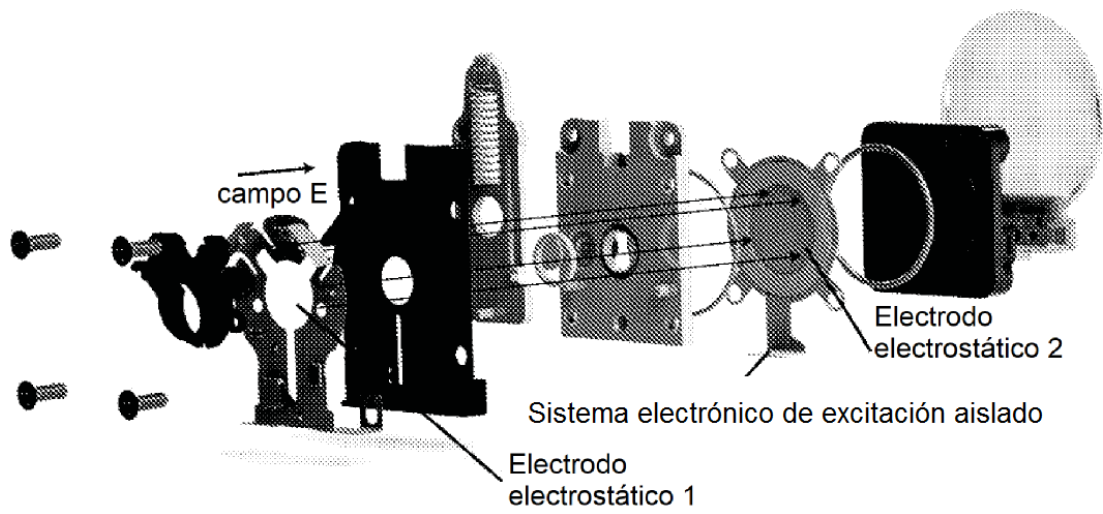


FIG. 5

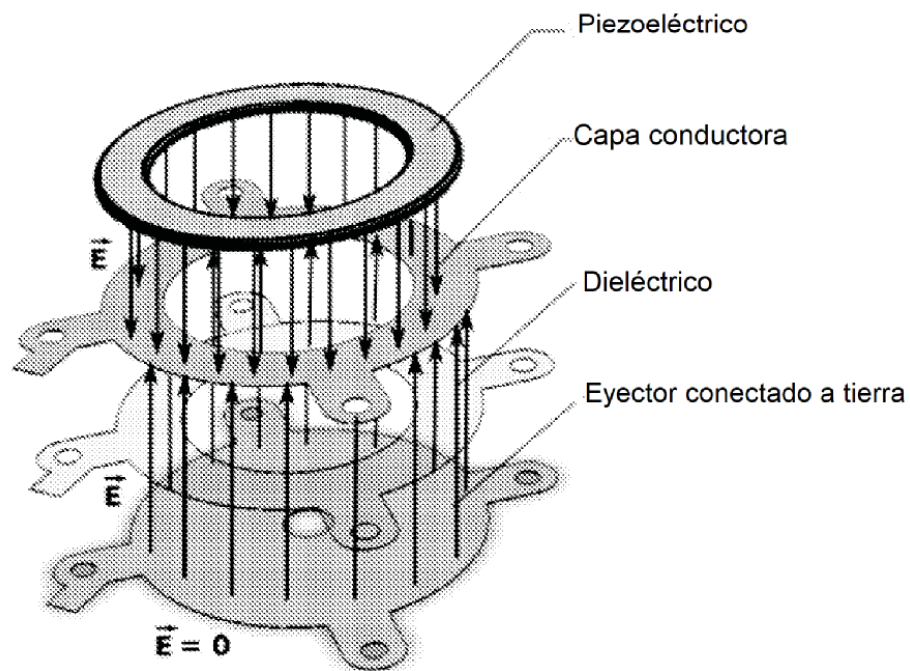


FIG. 6

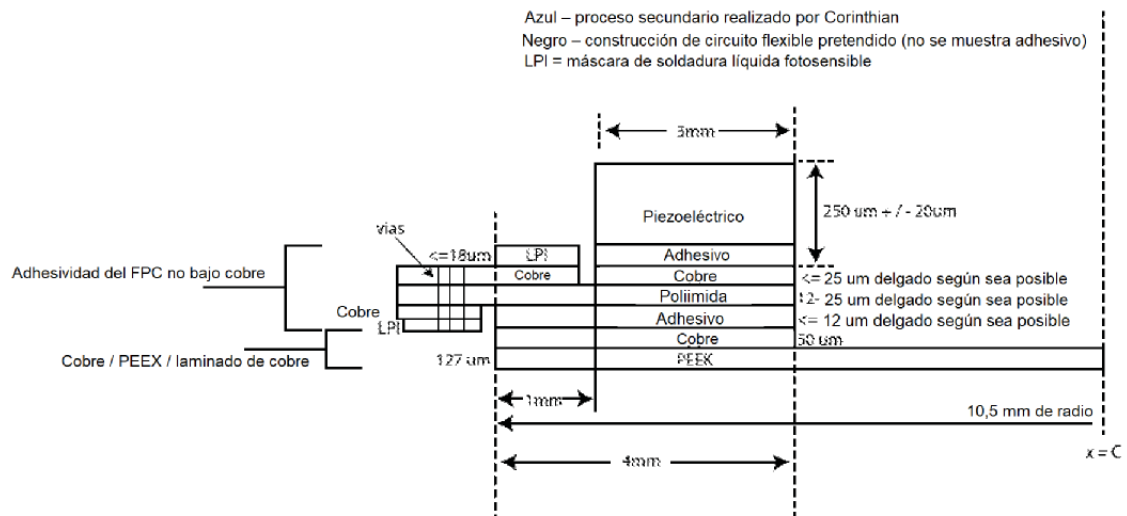


FIG. 7A

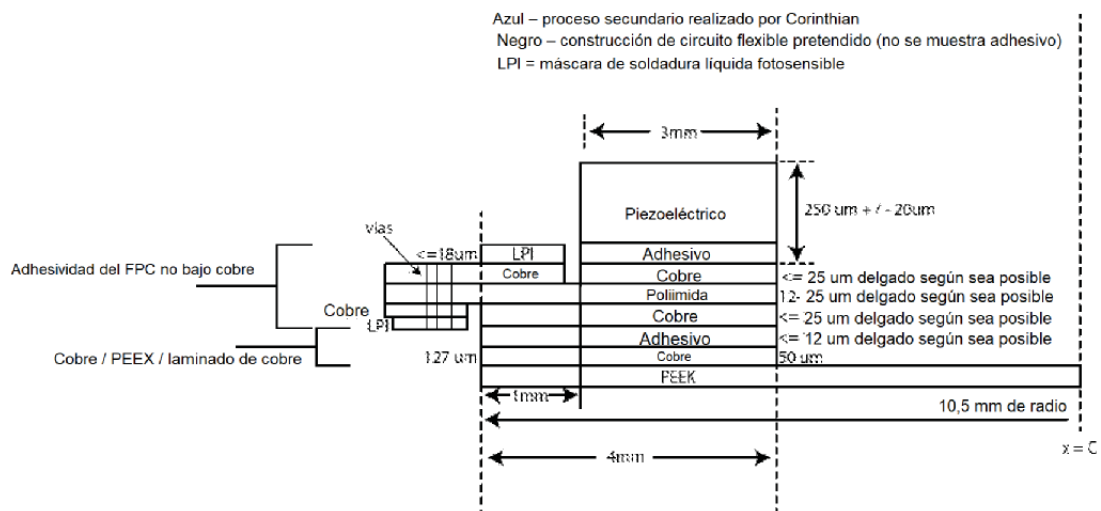


FIG. 7B

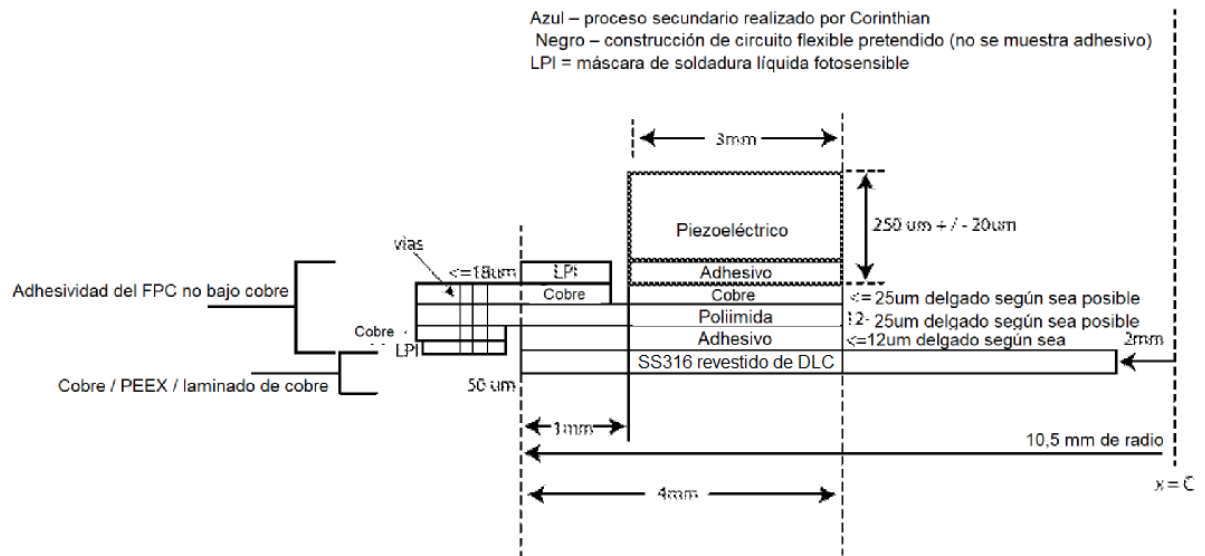


FIG. 9A

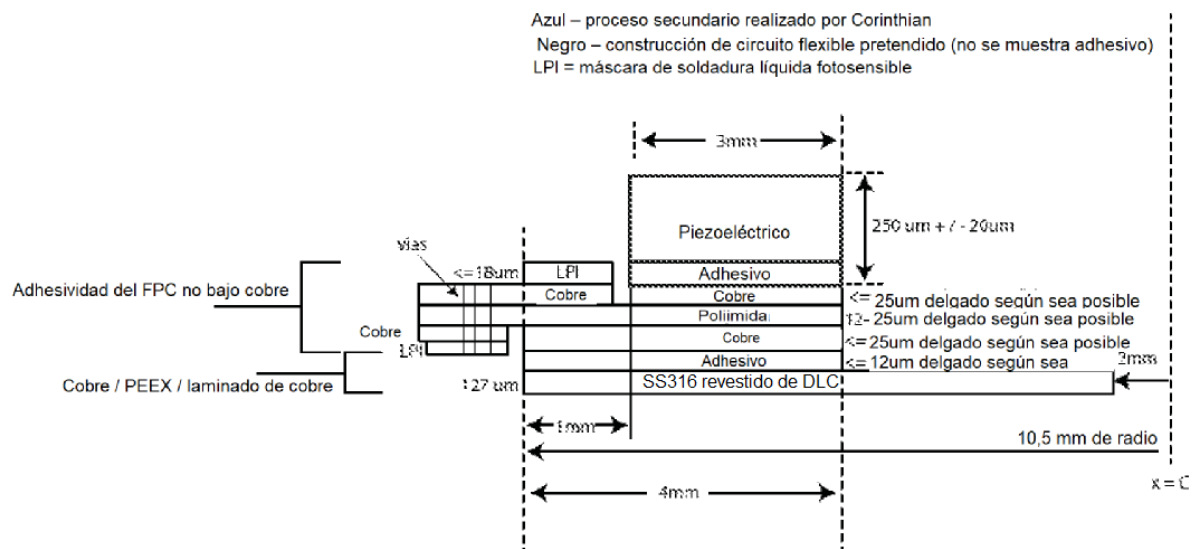


FIG. 9B

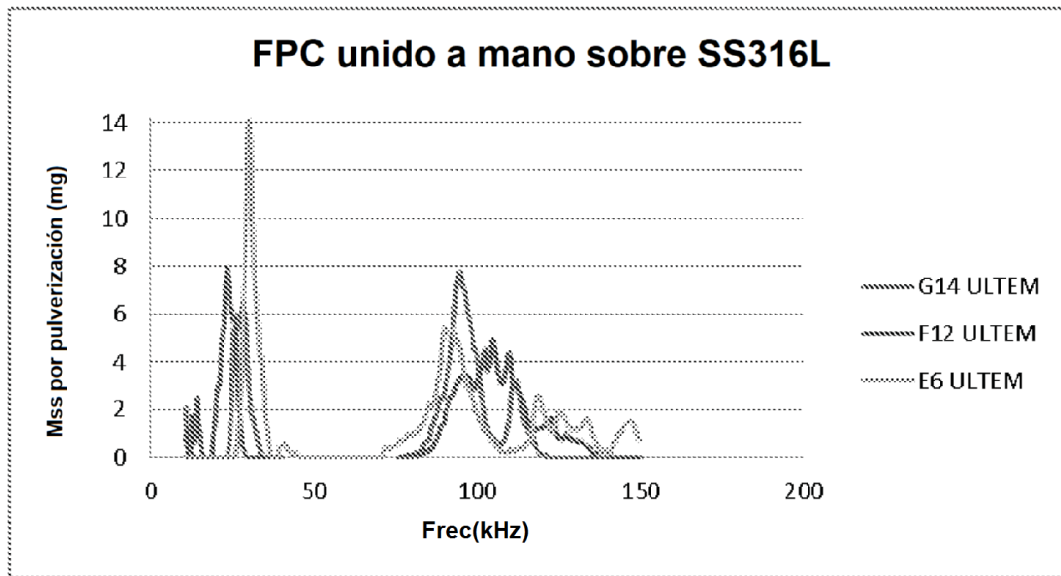


FIG. 10

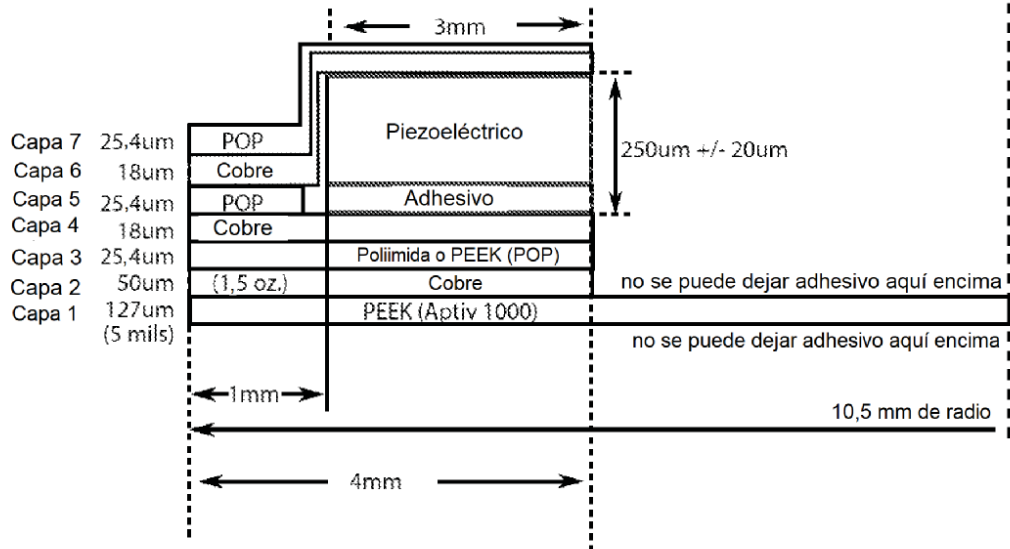


FIG. 11A

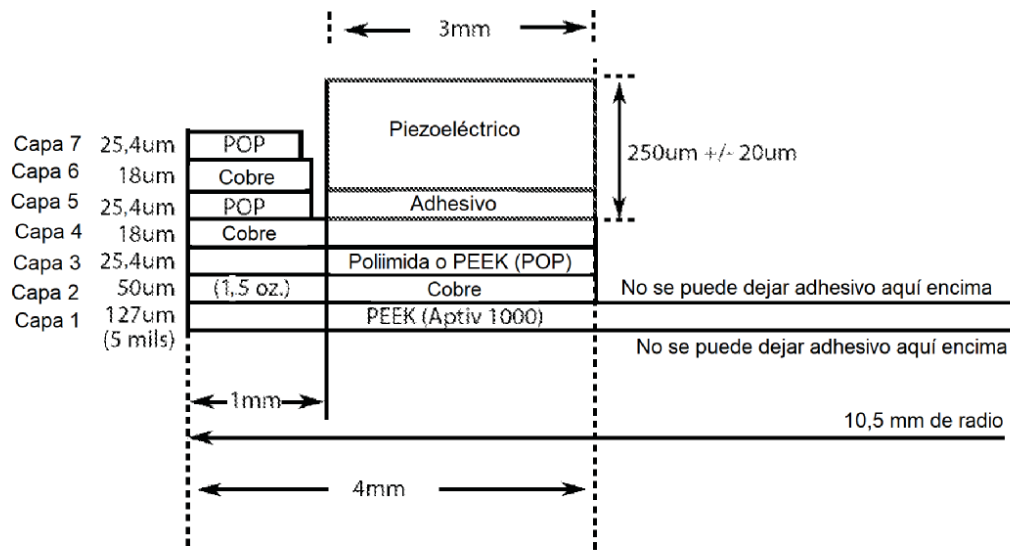


FIG. 11B

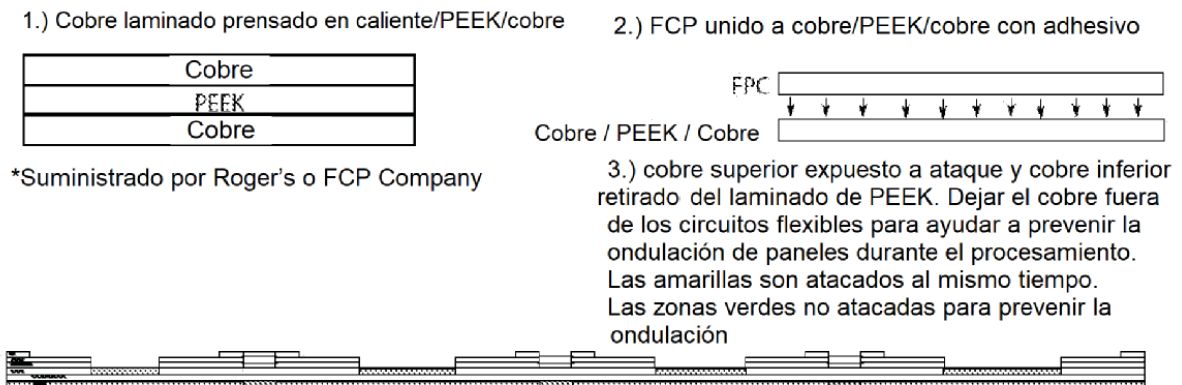


FIG. 12



FIG. 13

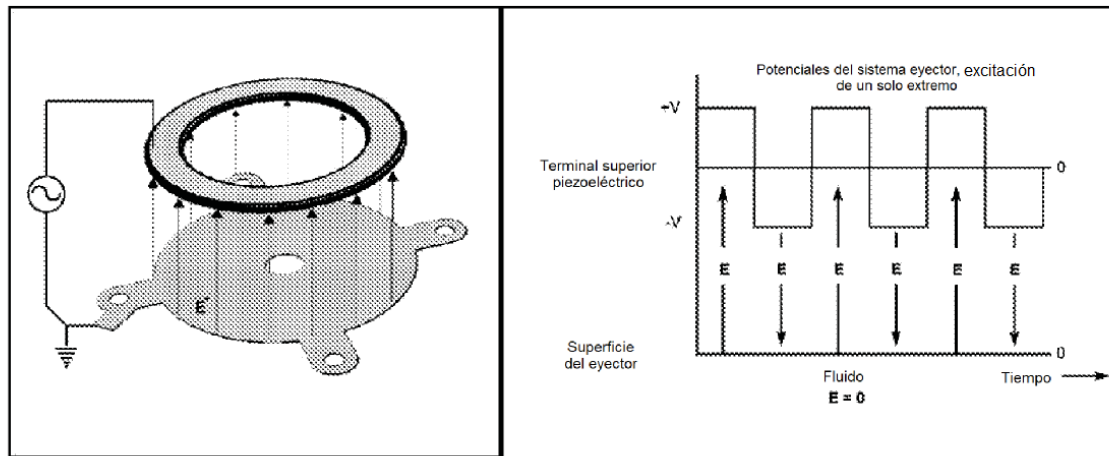


FIG. 14A

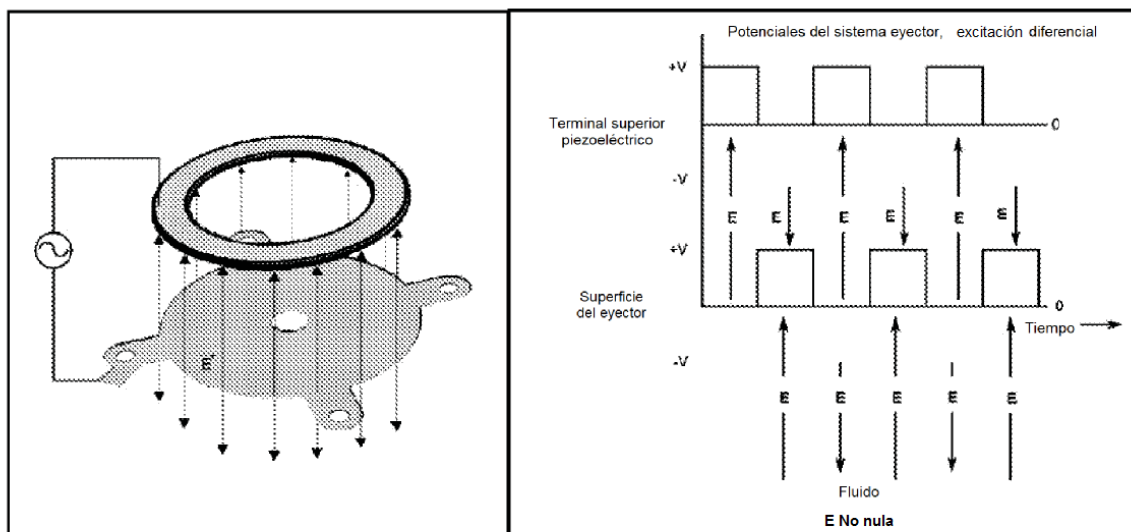


FIG. 14B

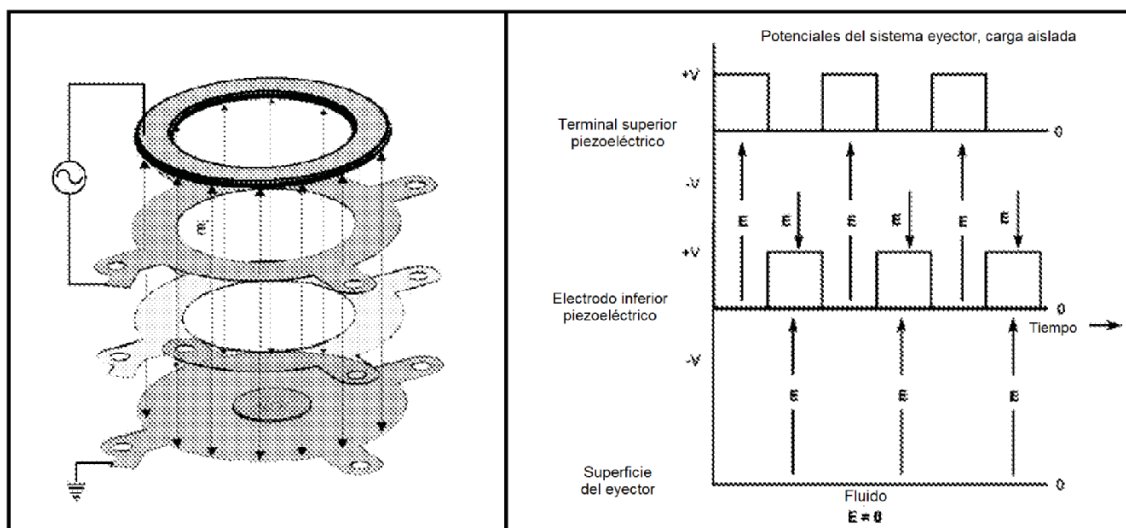


FIG. 14C

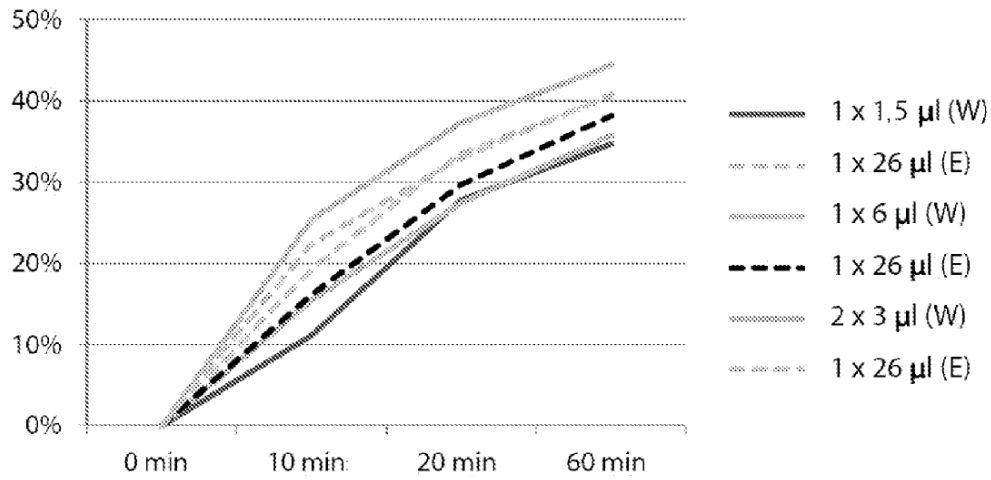
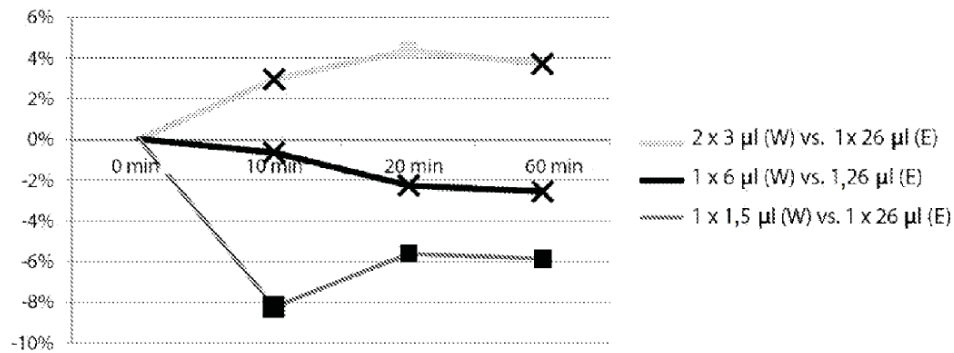


FIG. 15A



CLAVE

- ✕ = % de dilatación medio para el dispositivo eyector no es estadísticamente diferente del cuentagotas
- ▨ = % de dilatación medio para el dispositivo eyector es significativamente mejor que el del cuentagotas
- = % de dilatación medio para el dispositivo eyector es significativamente peor que el del cuentagotas

FIG. 15B

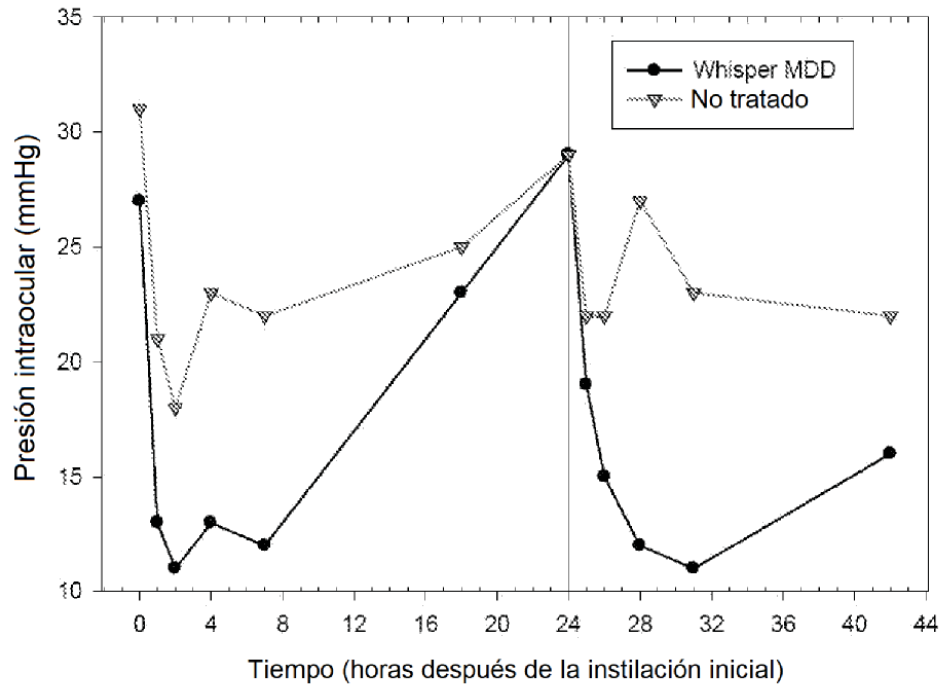


FIG. 16A

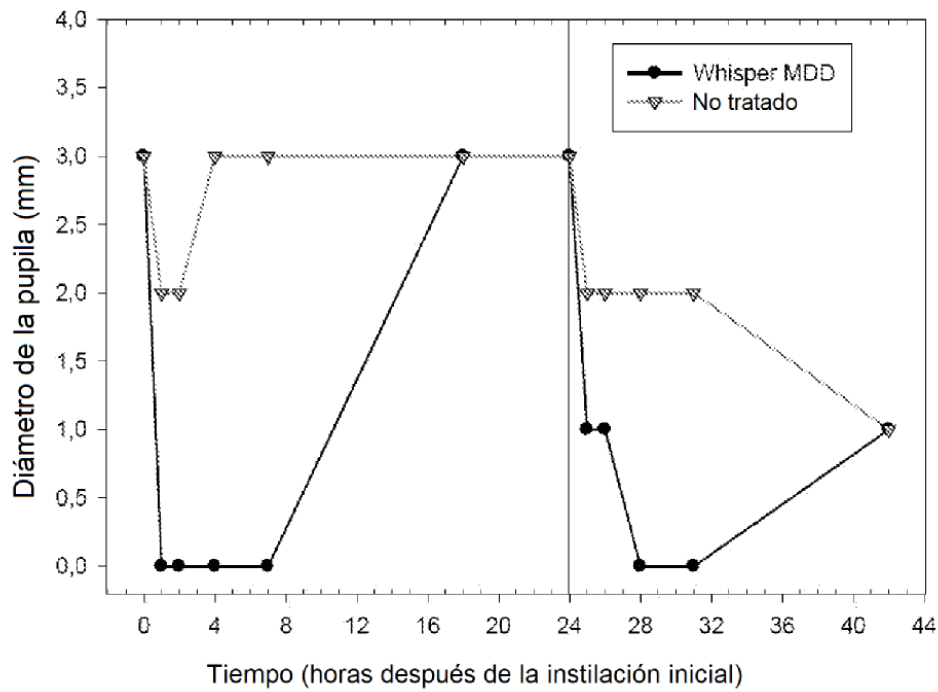


FIG. 16B

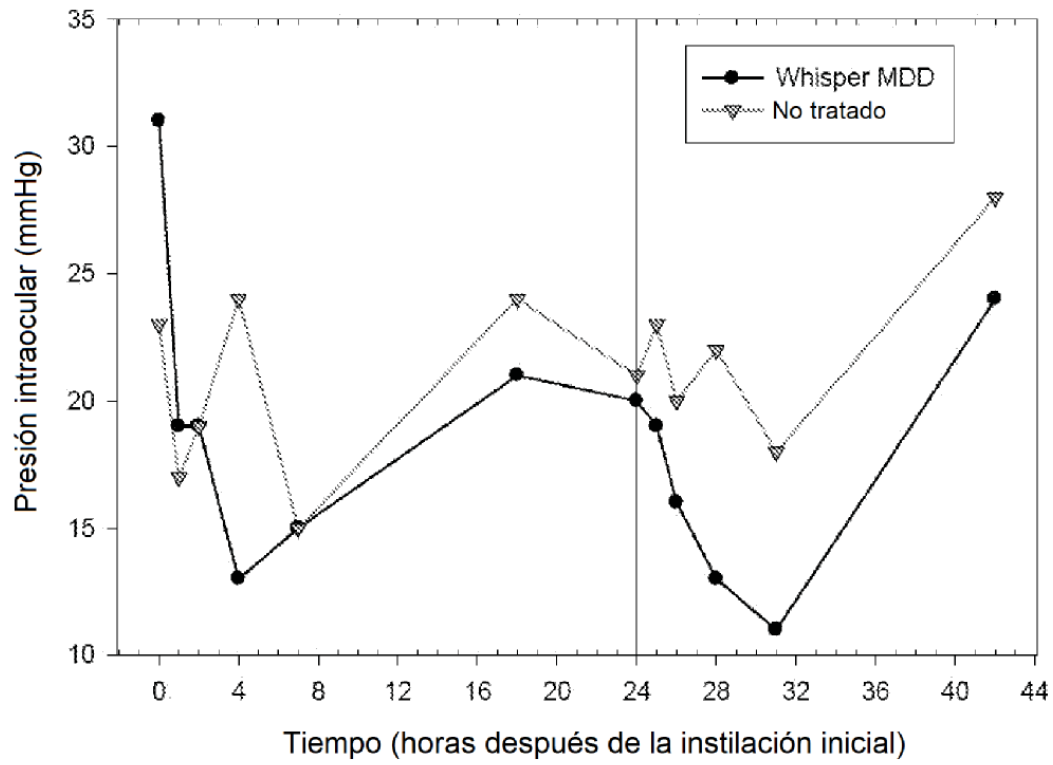


FIG. 17A

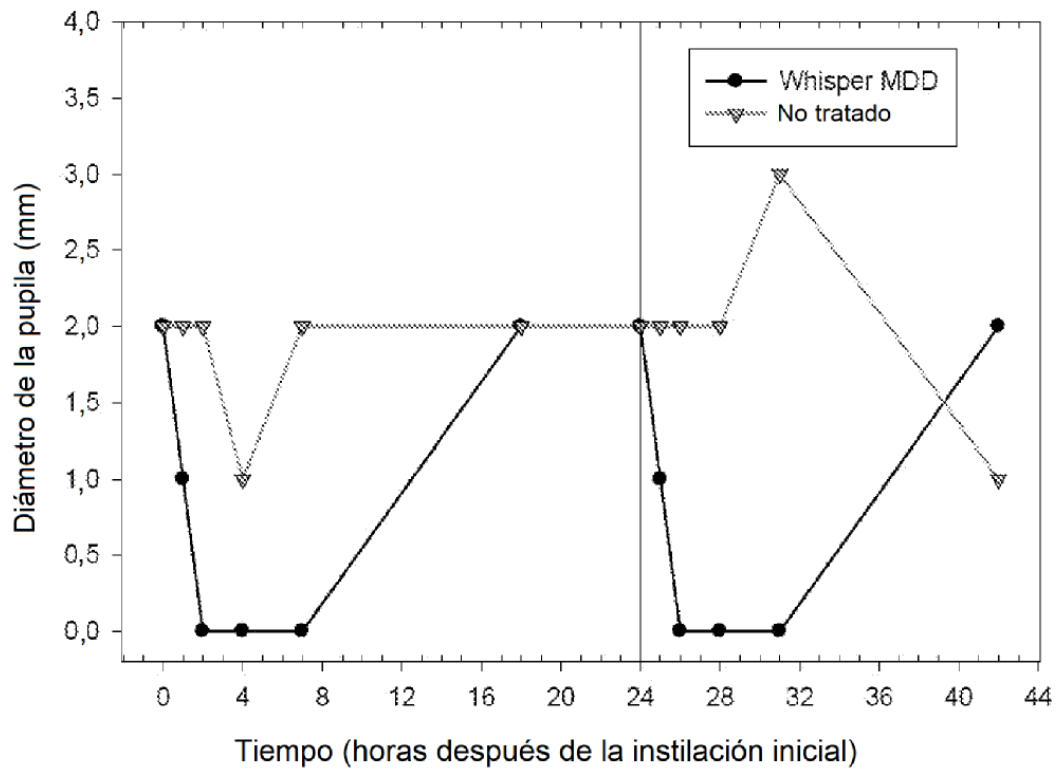


FIG. 17B

PIO en 6 animales tratados con el Whisper MMD 9 μ l
cada 24 horas durante cinco días

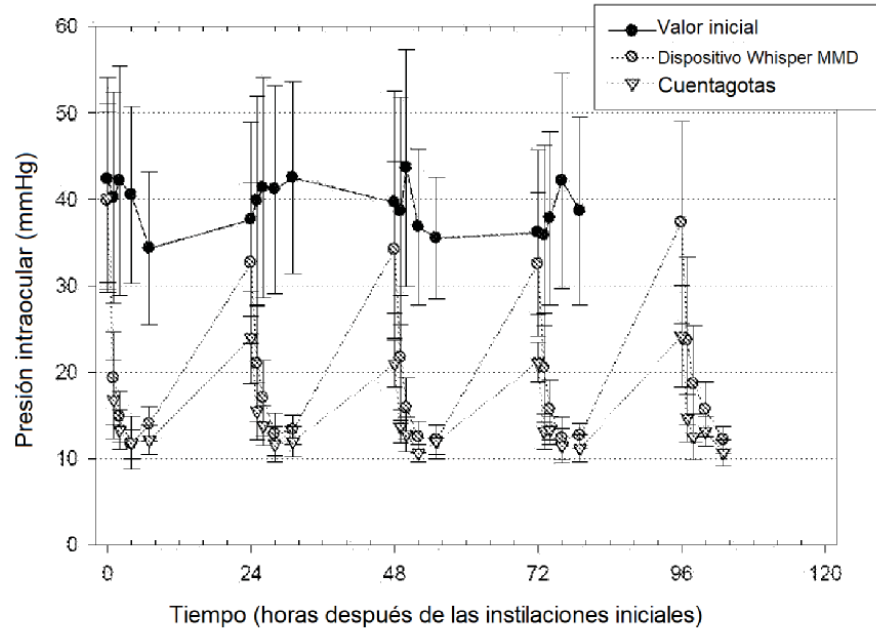


FIG. 18A

PIO en 6 animales tratados con el Whisper MMD 9 μ l
cada 24 horas durante cinco días

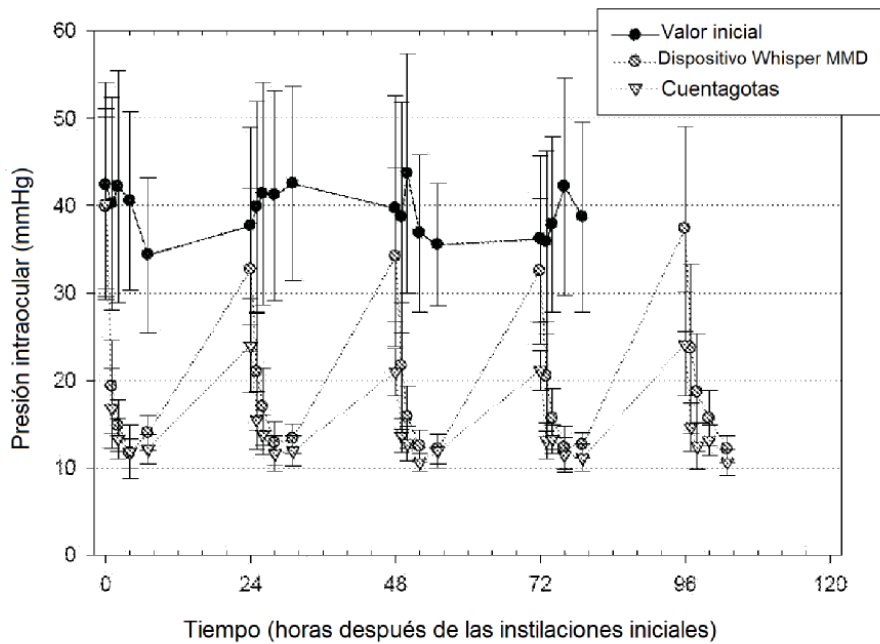
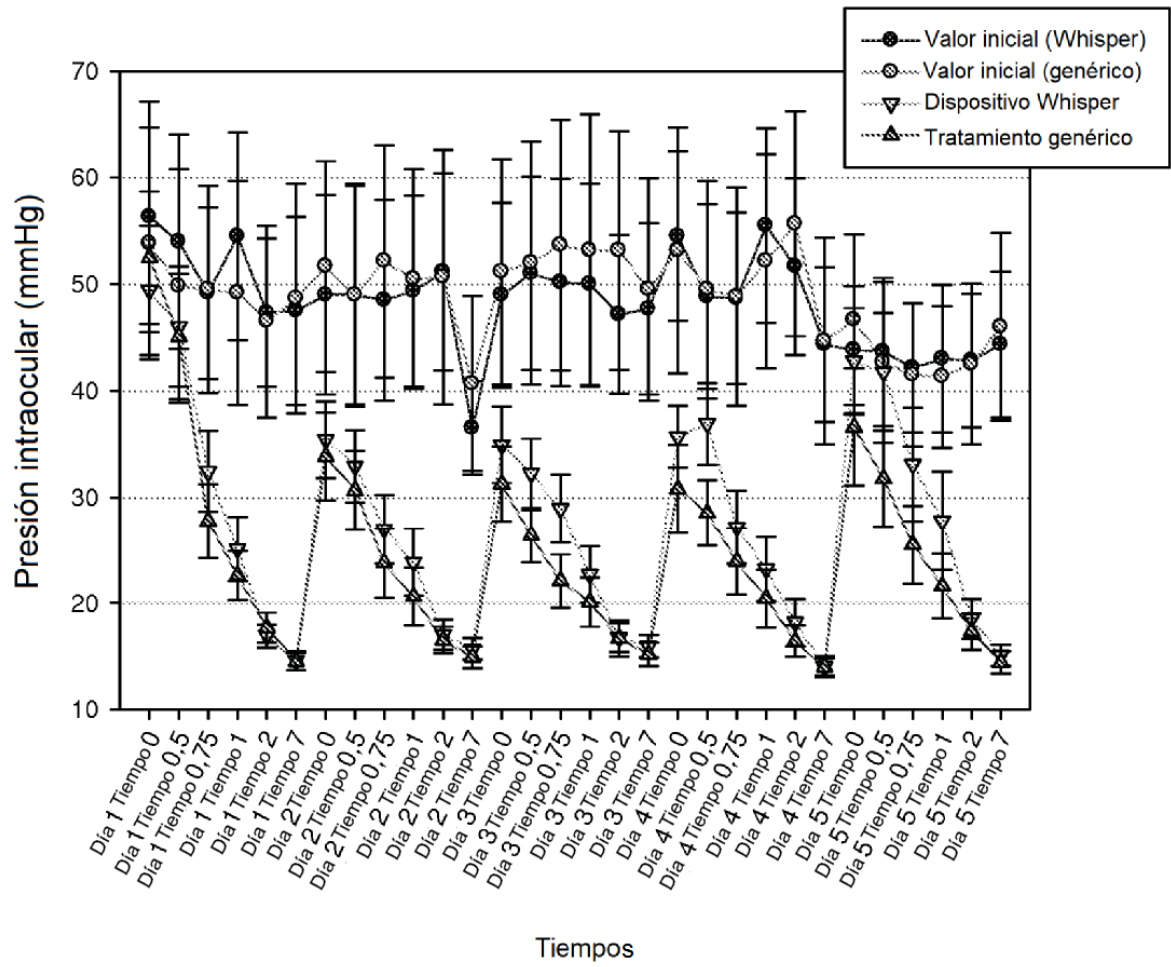
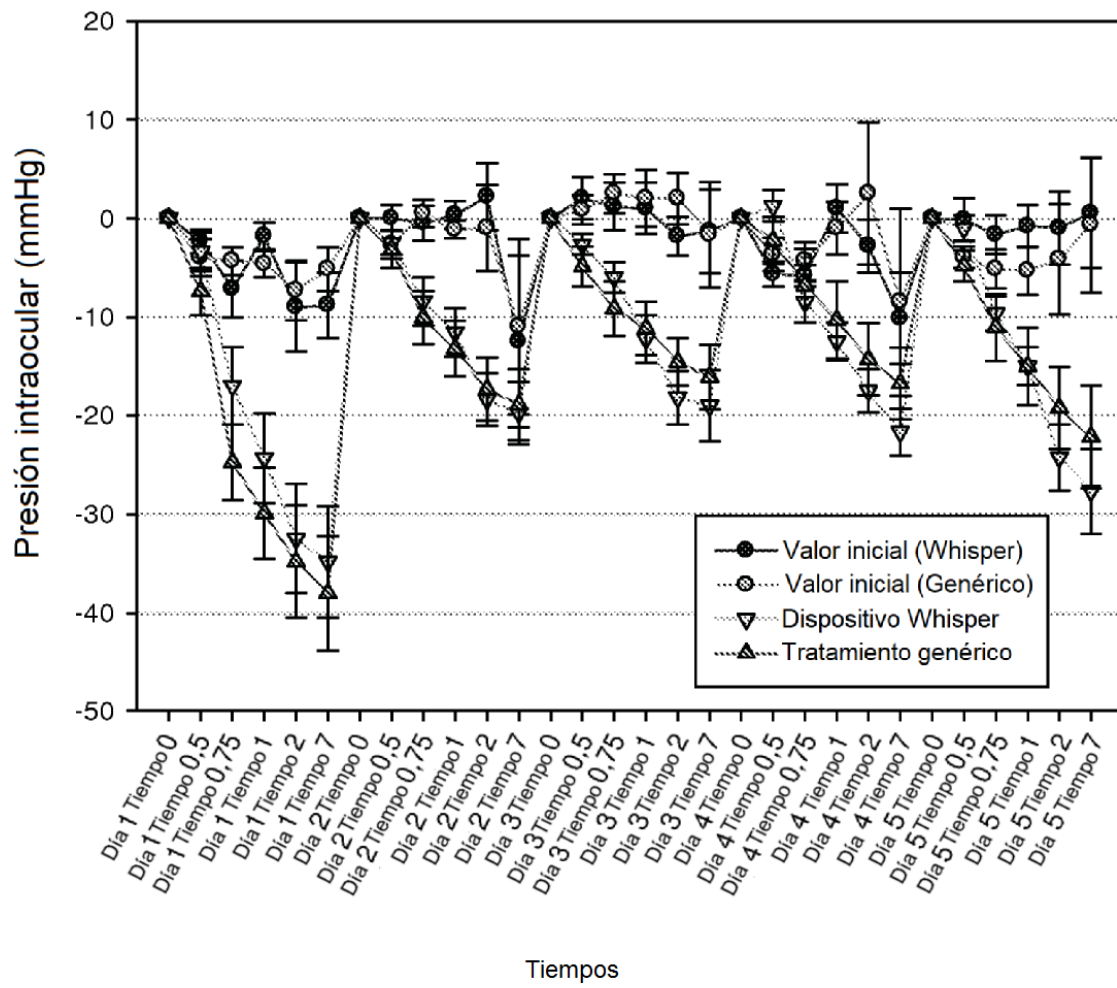


FIG. 18B

**FIG. 19A**

**FIG. 19B**

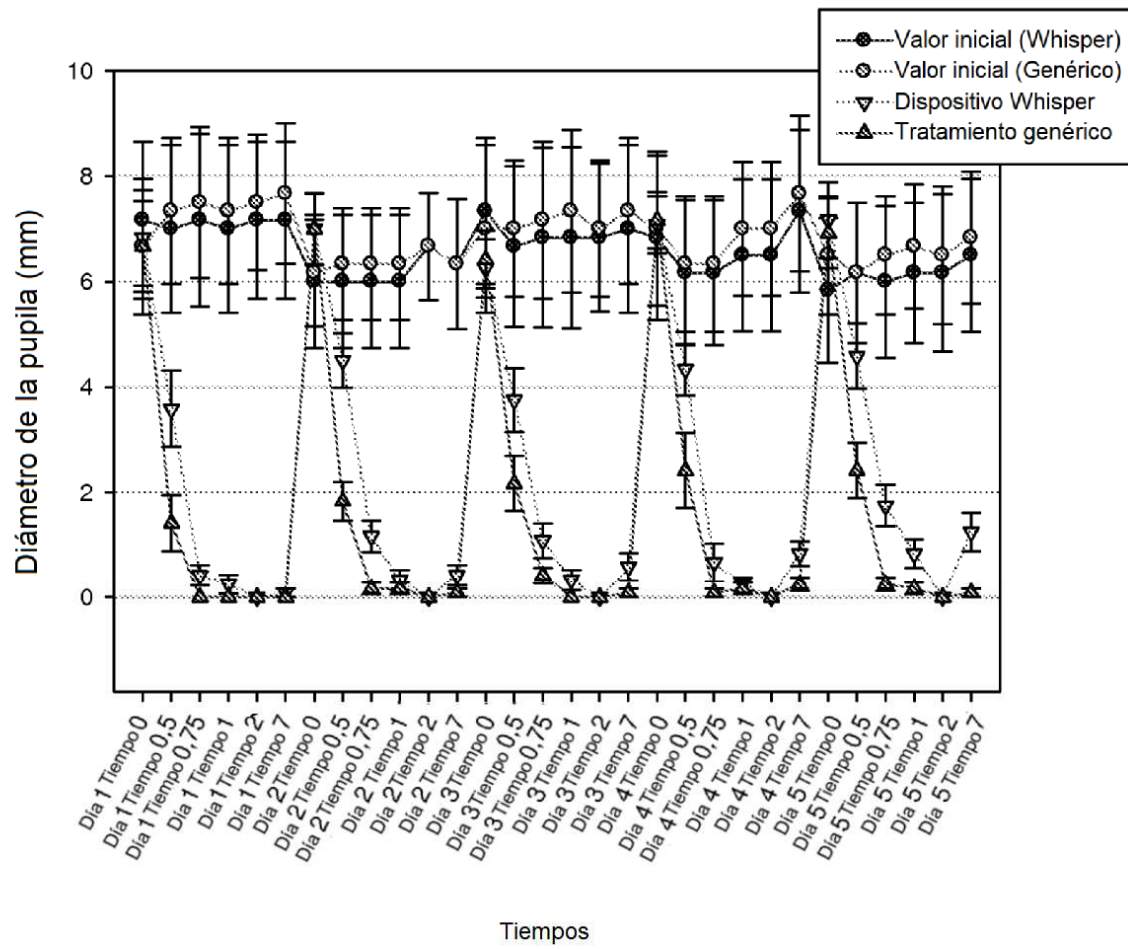
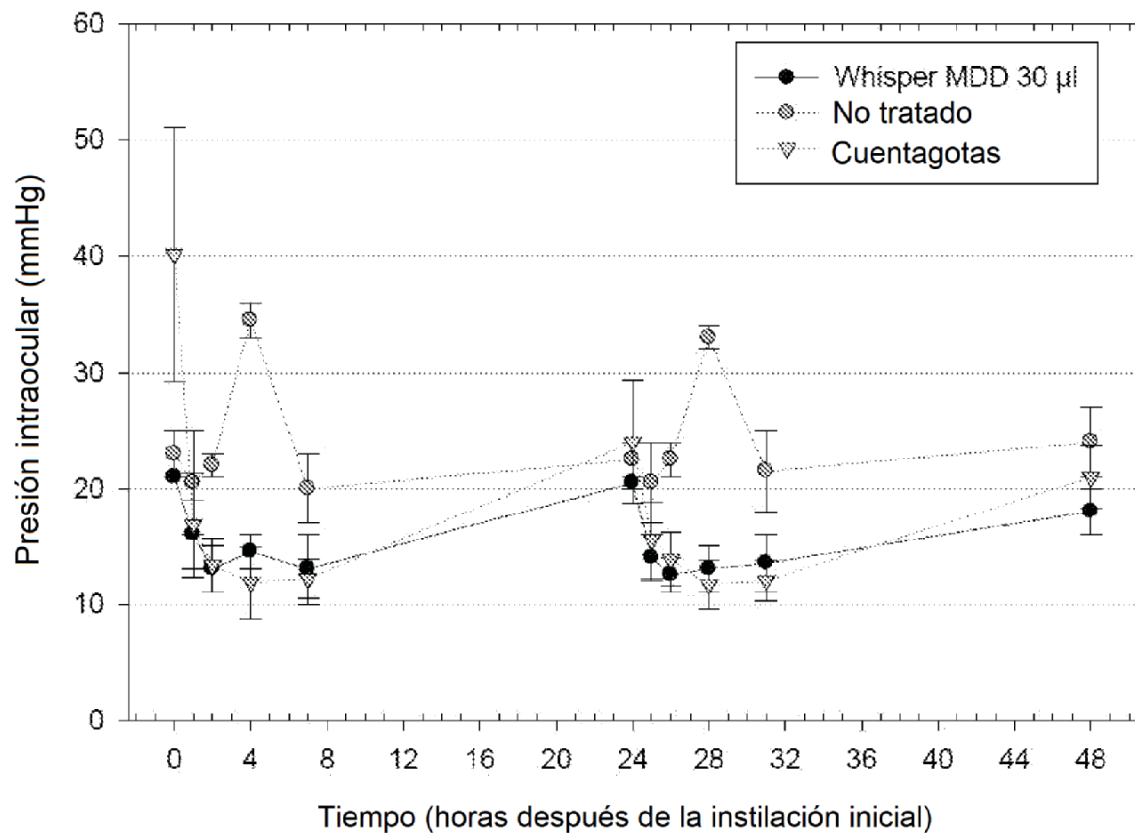


FIG. 19C

**FIG. 20**

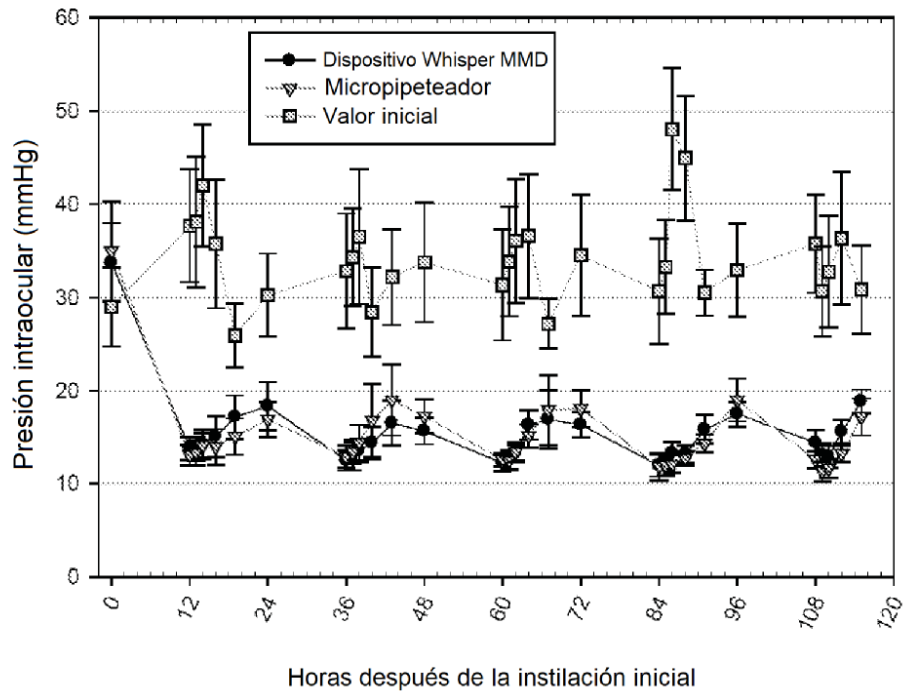


FIG. 21A

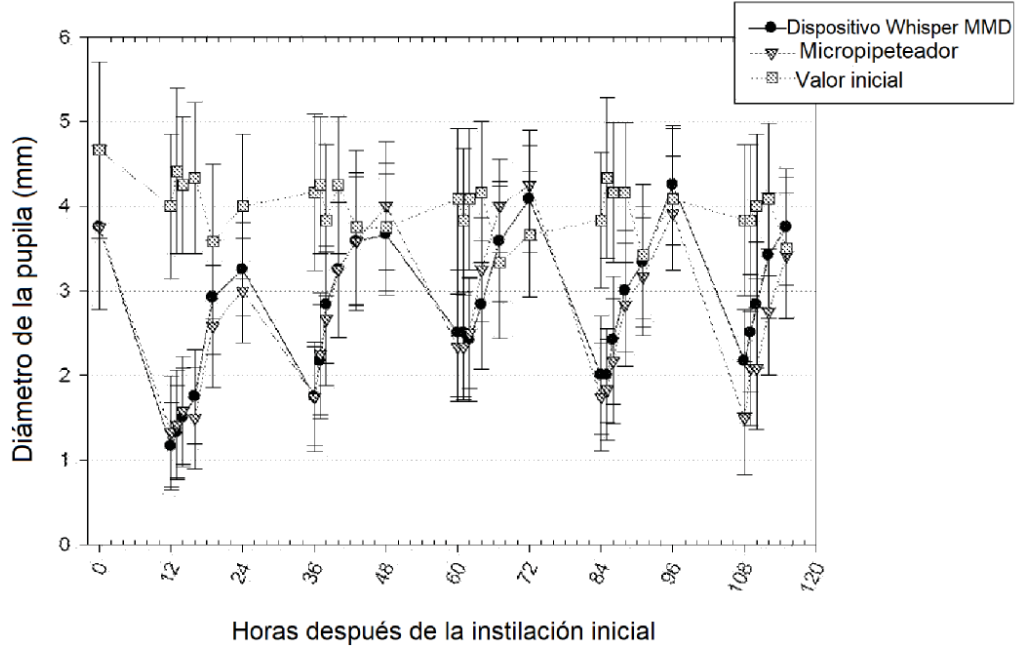


FIG. 21B

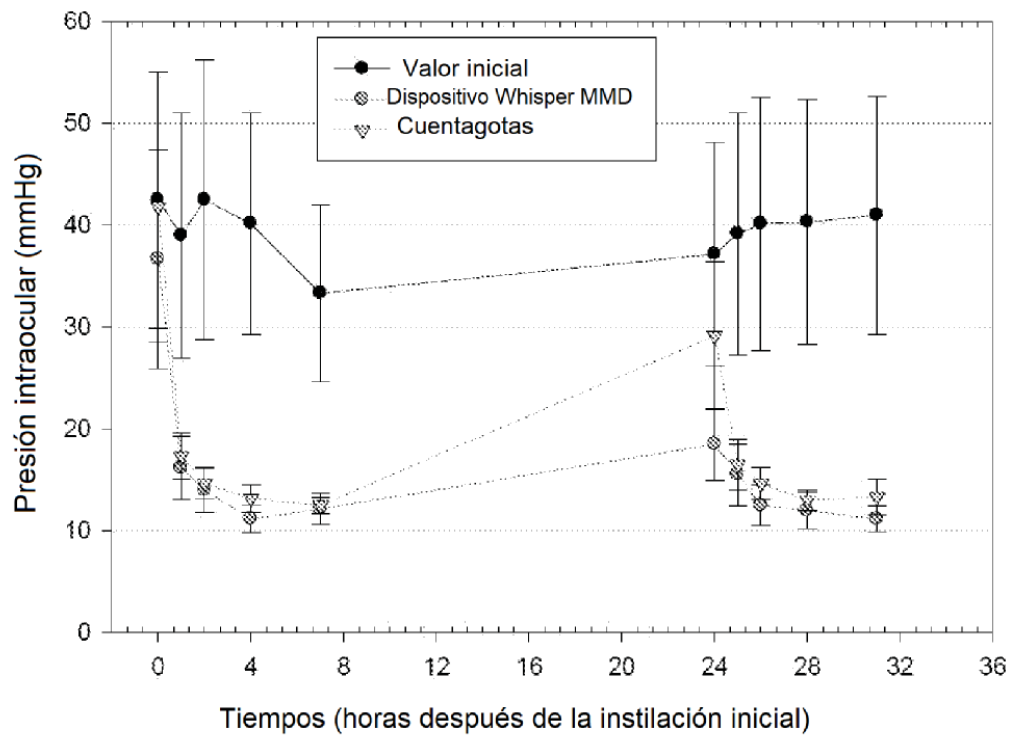


FIG. 22A

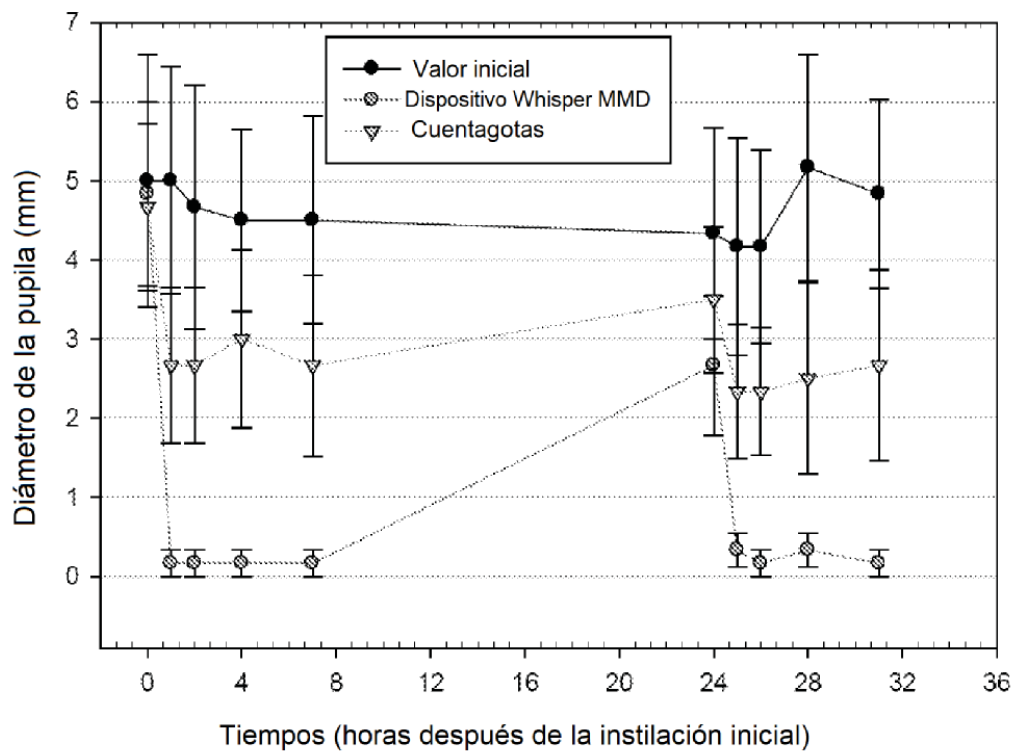


FIG. 22B

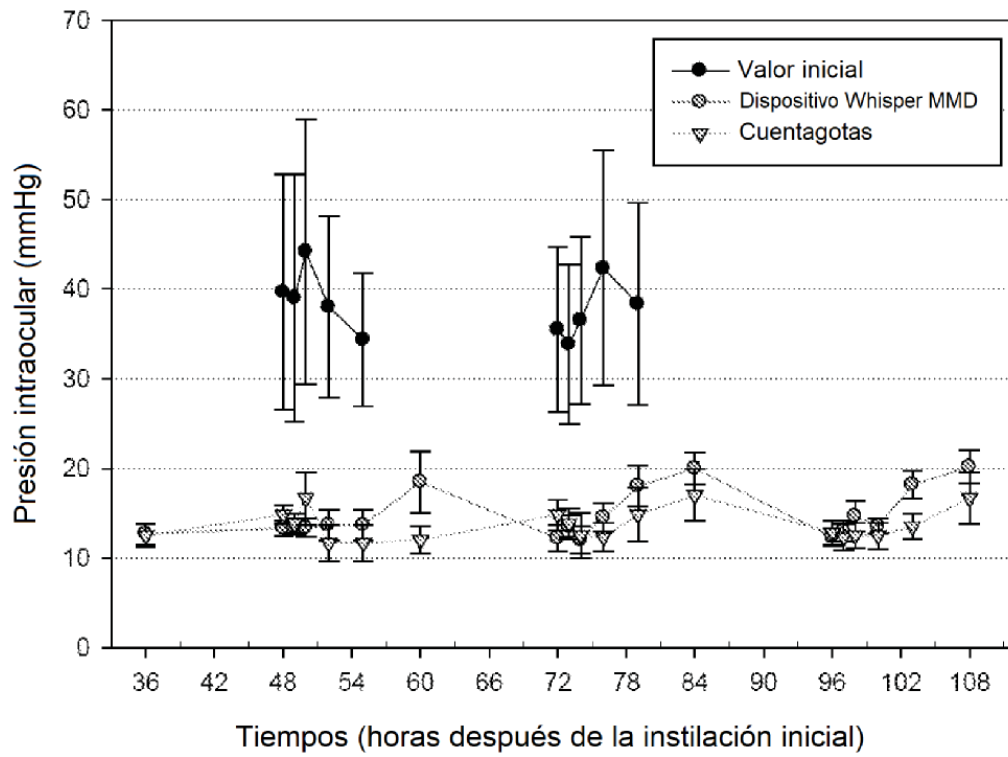


FIG. 22C

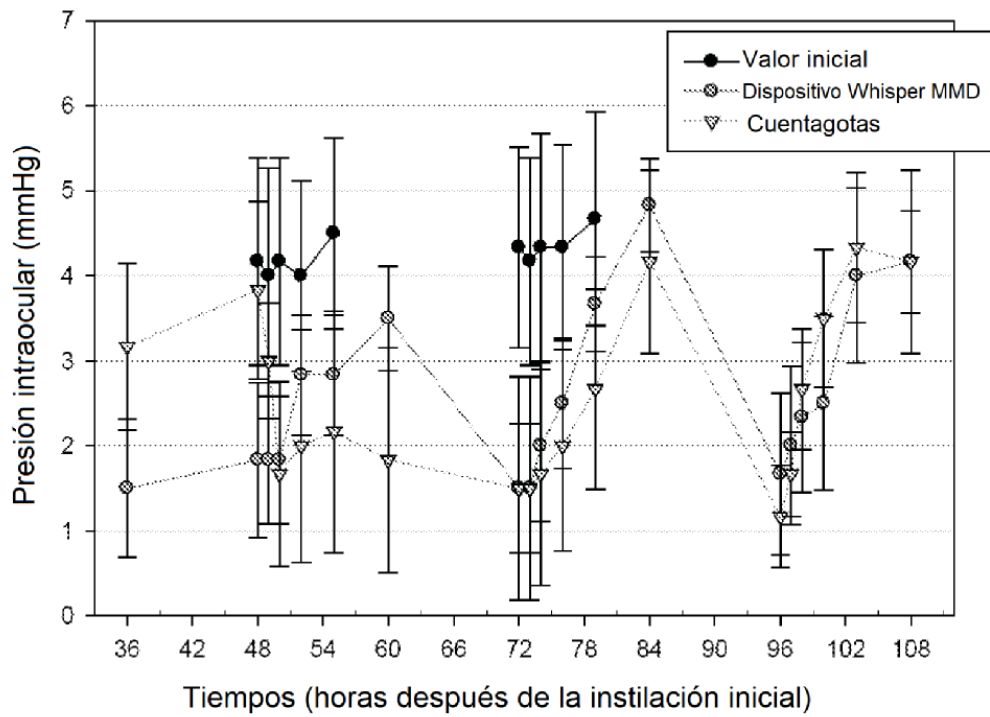


FIG. 22D

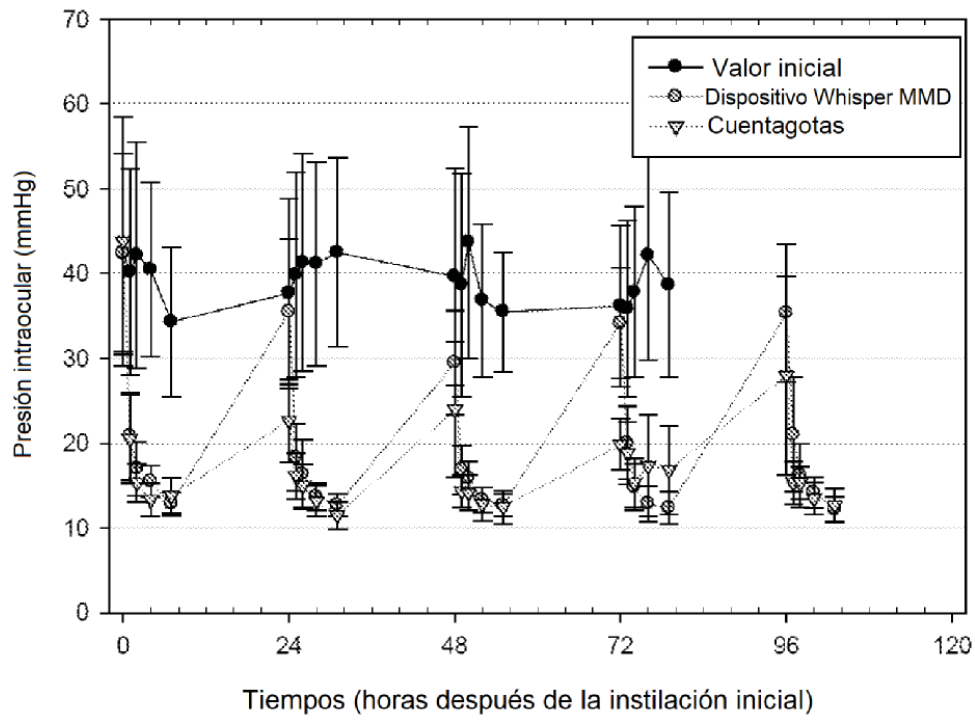


FIG. 23A

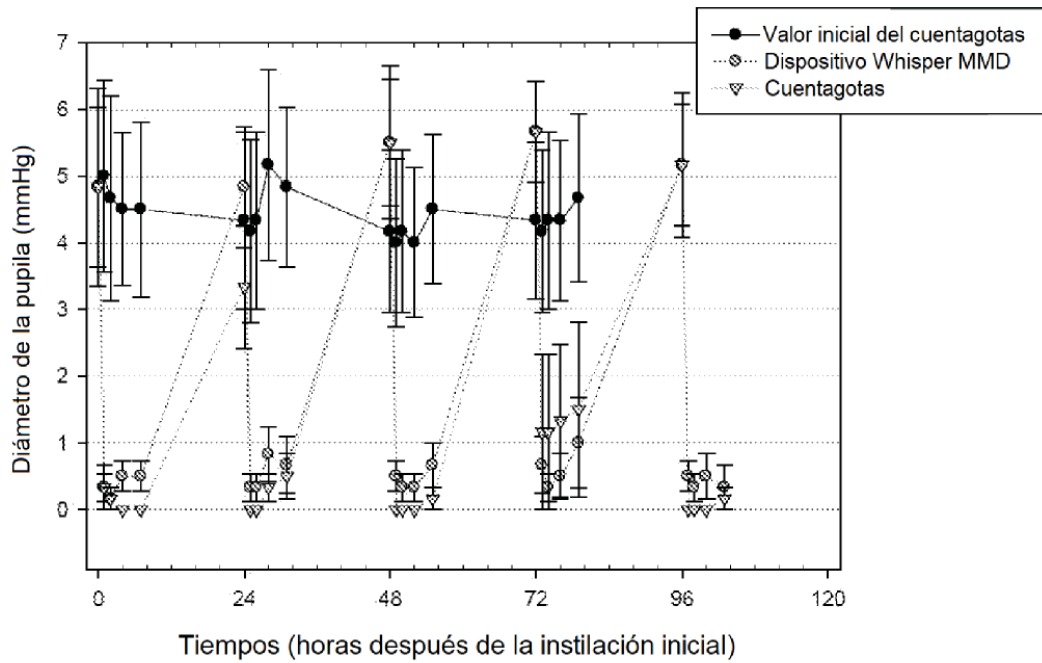


FIG. 23B

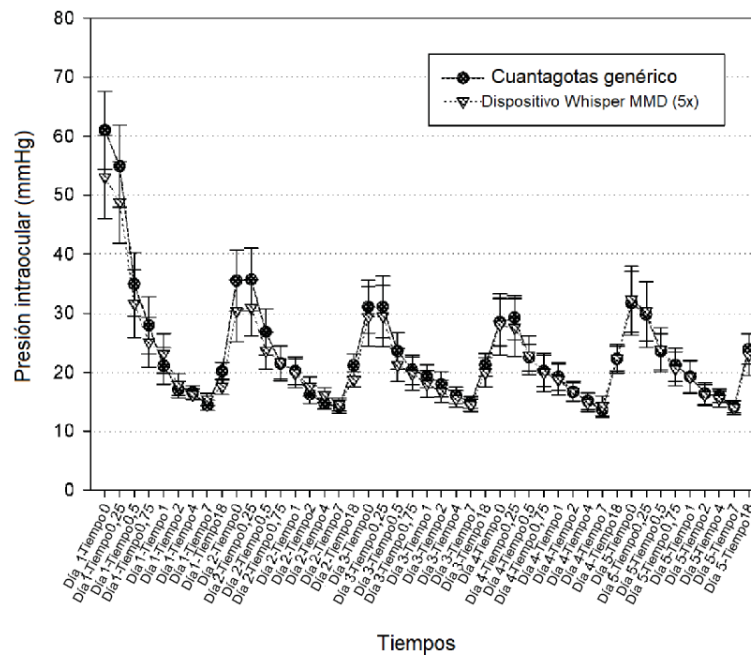


FIG. 24A

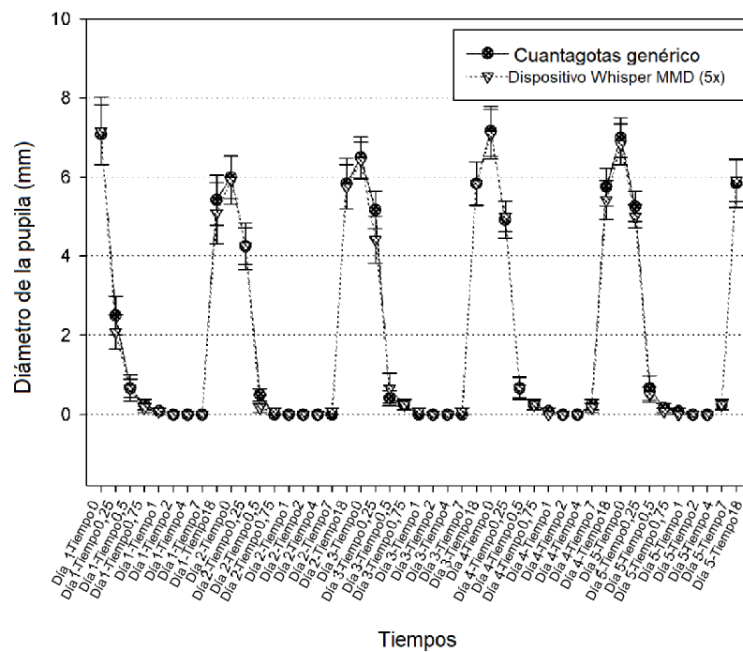


FIG. 24B

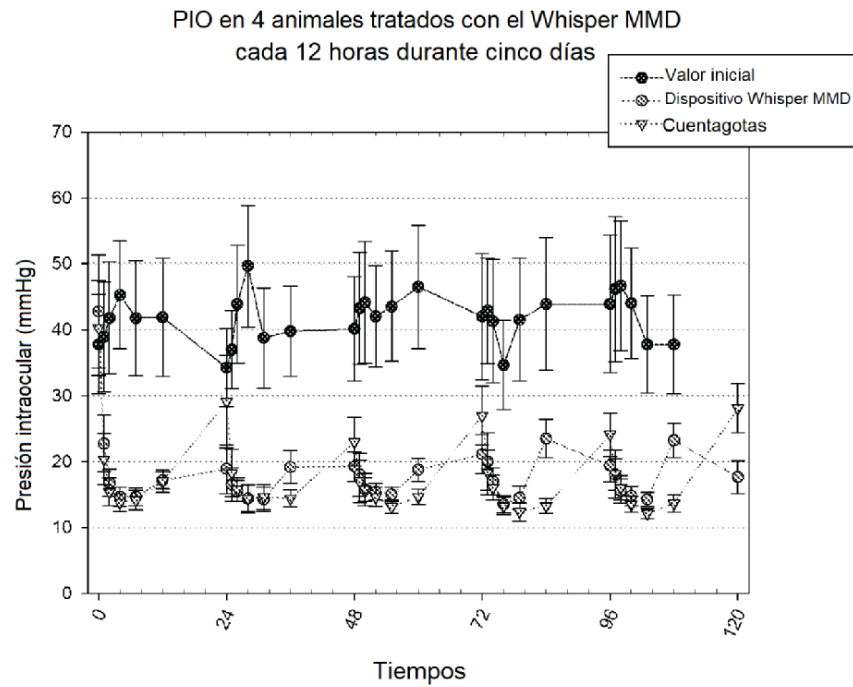


FIG. 25A

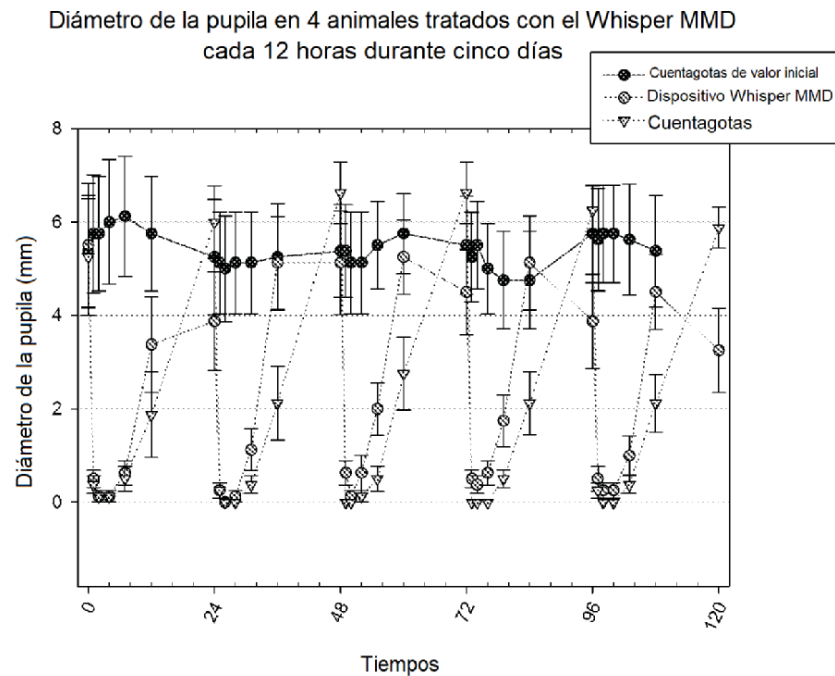


FIG. 25B

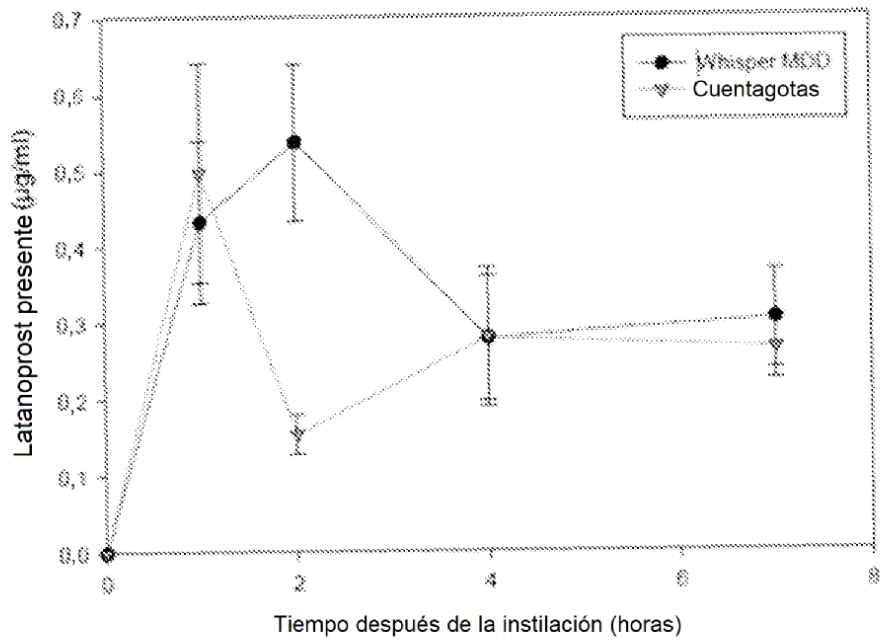


FIG. 26A

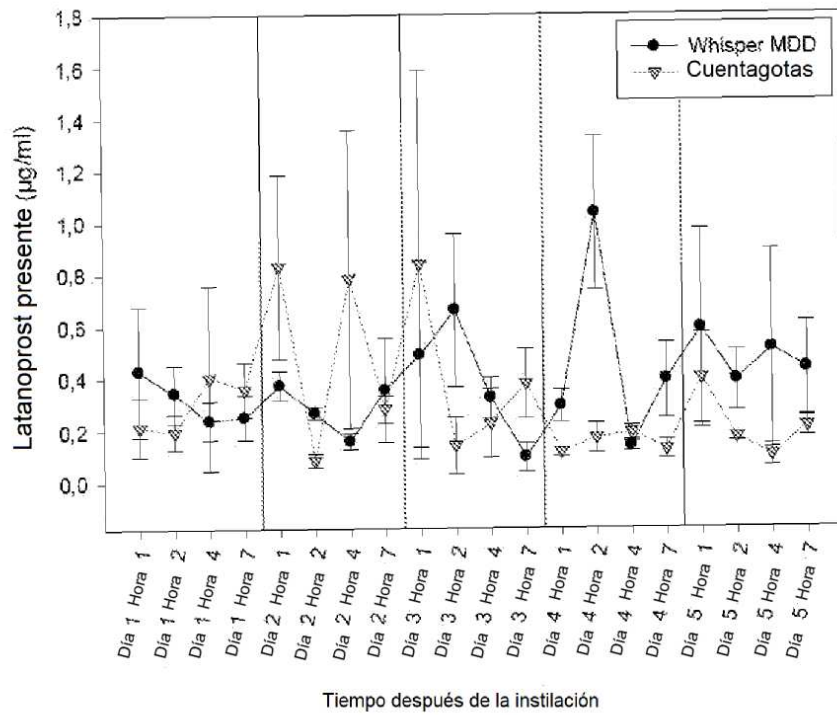


FIG. 26B

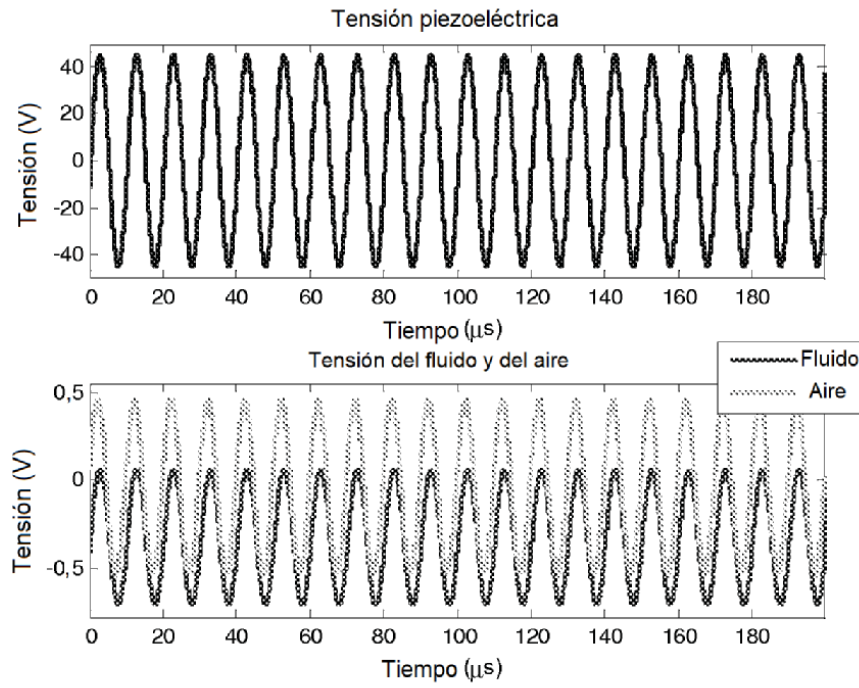


FIG. 27A

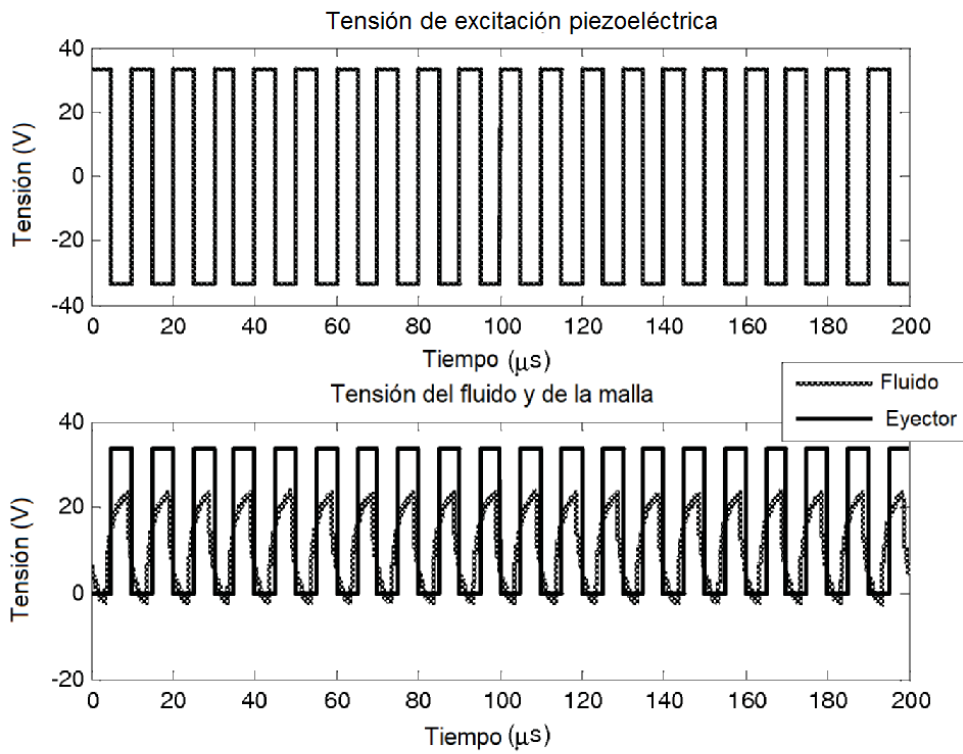


FIG. 27B

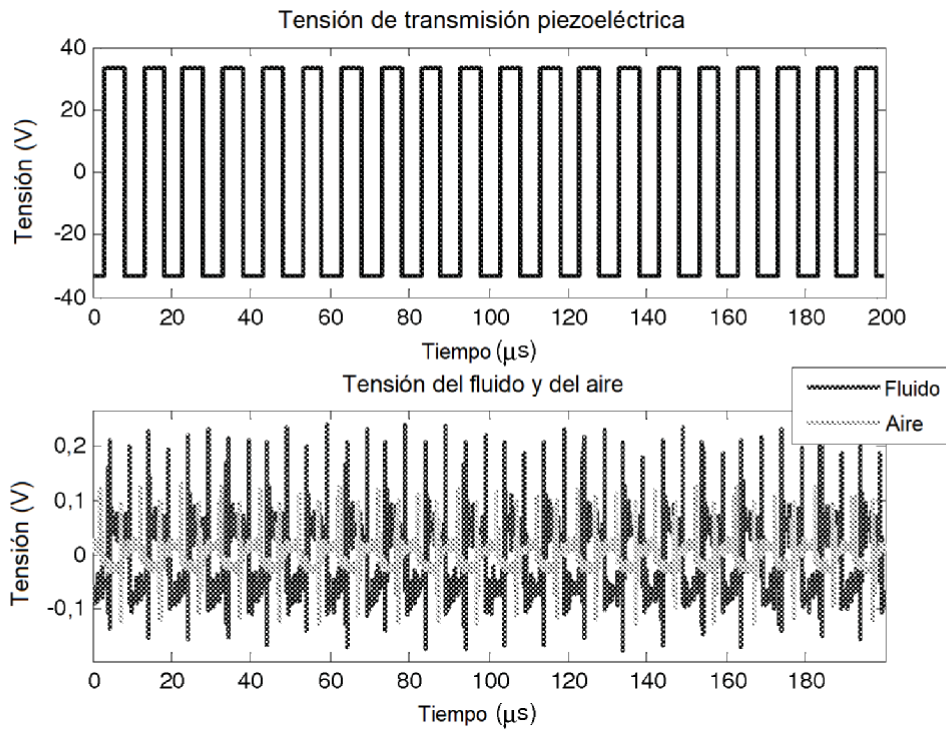


FIG. 27C

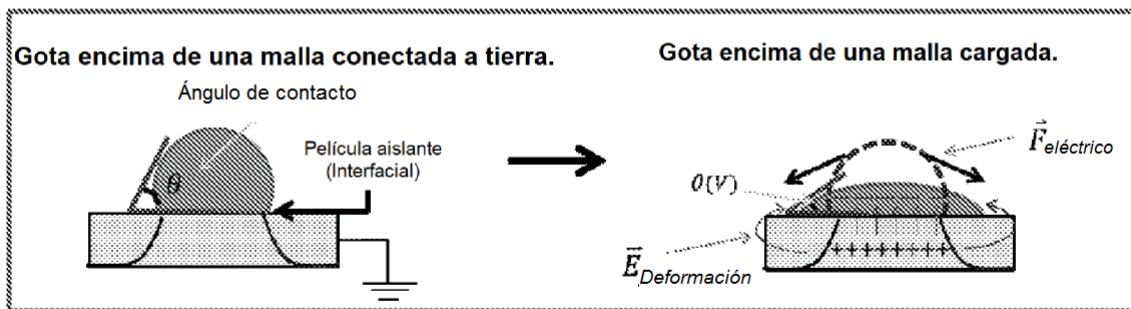


FIG. 28

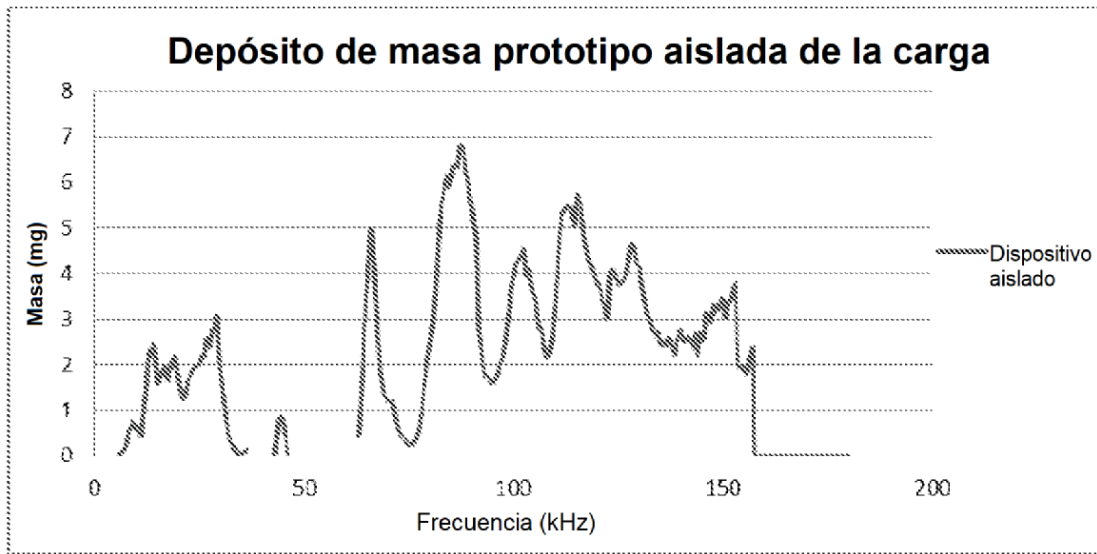


FIG. 29

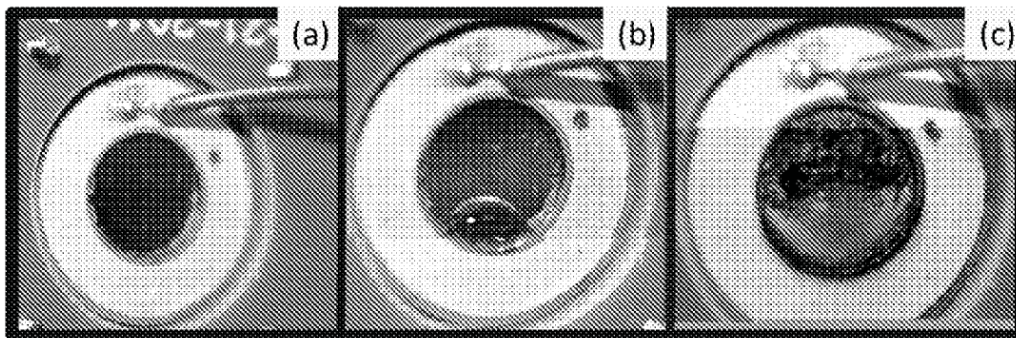


FIG. 30A-C



FIG. 31



FIG. 32

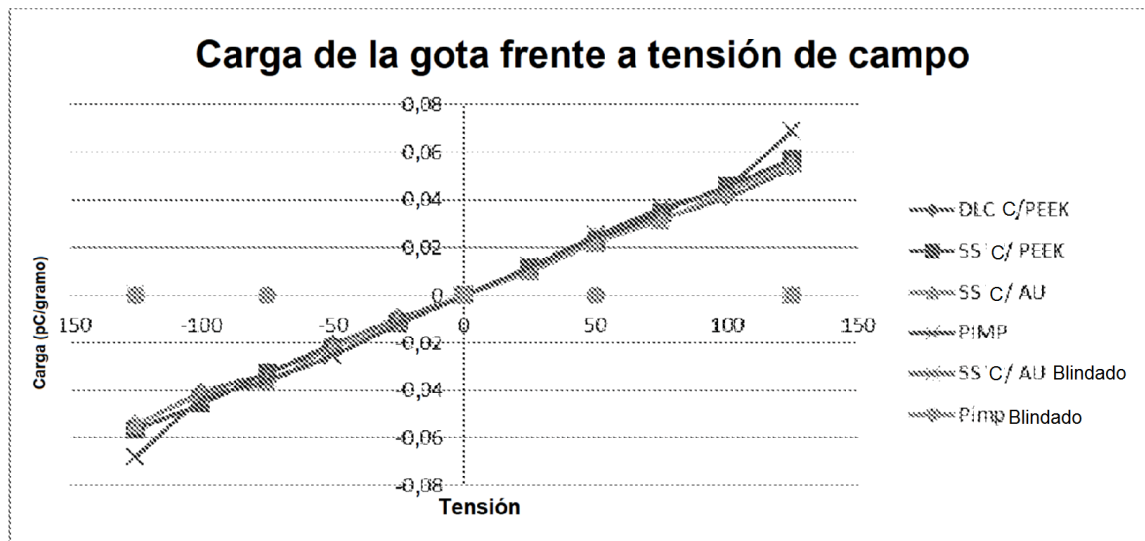
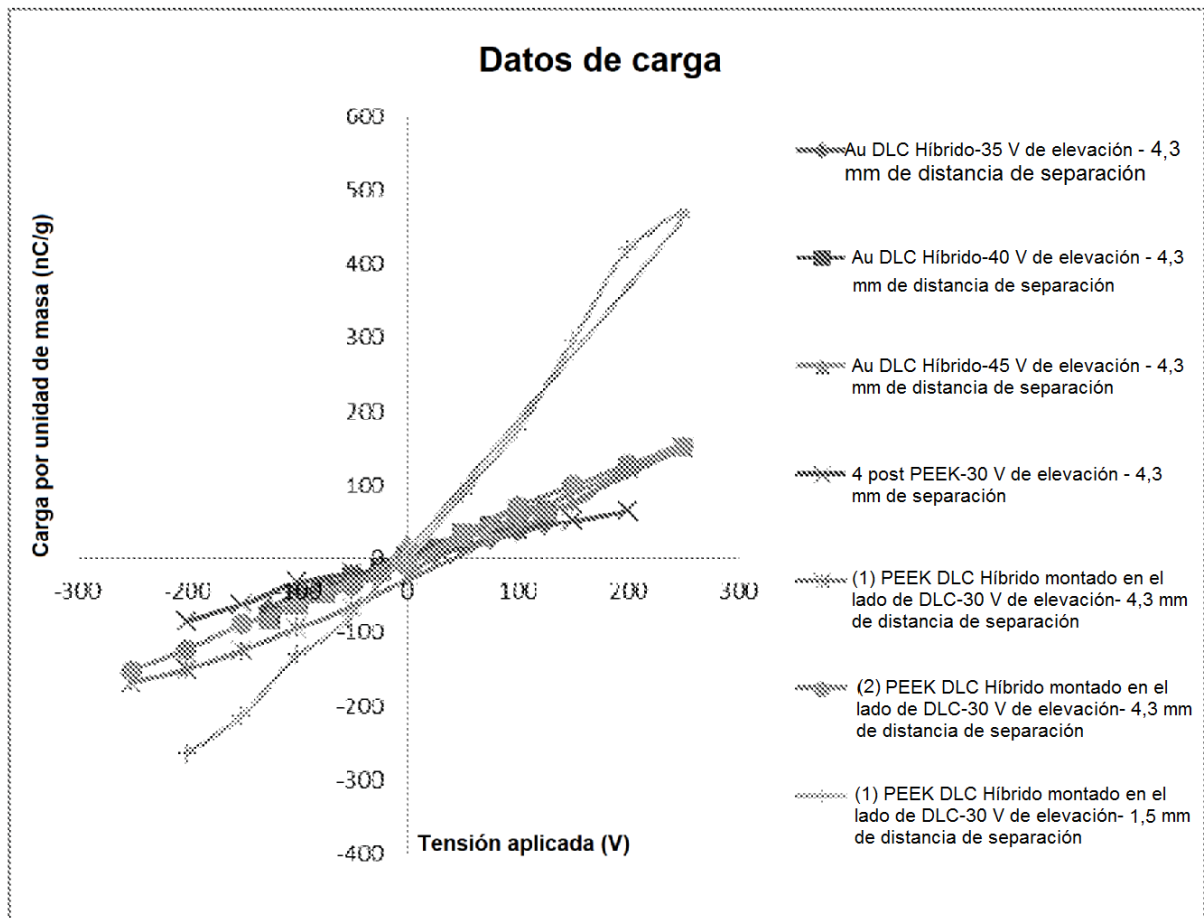


FIG. 33A



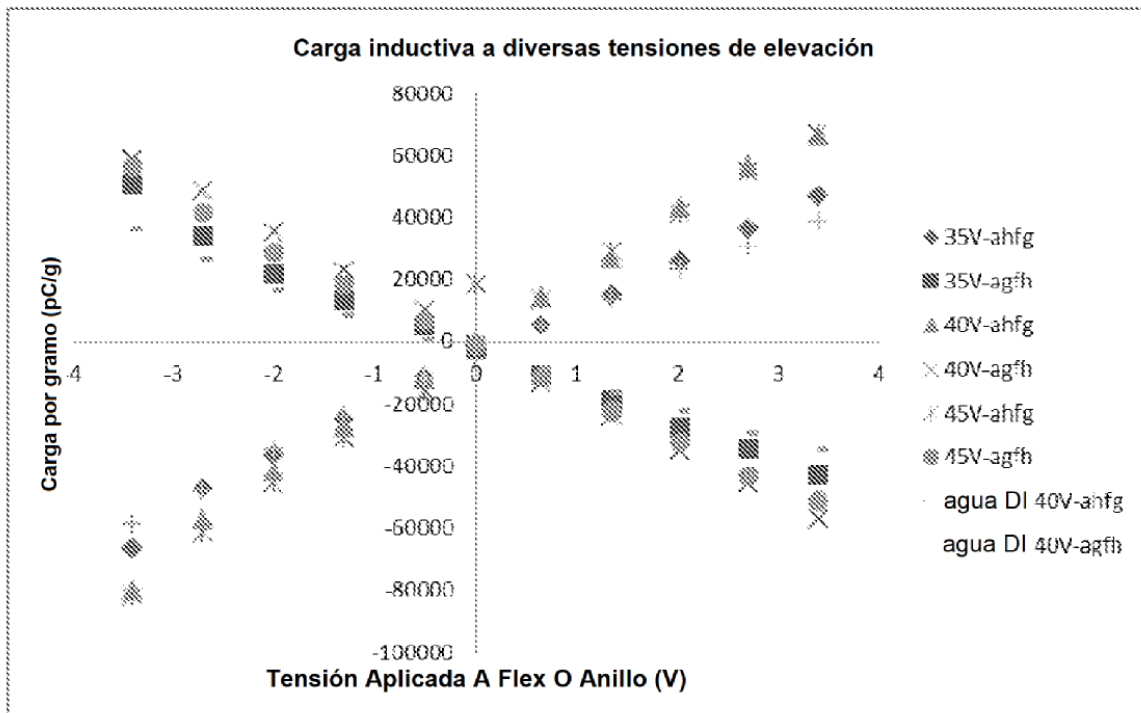


FIG. 33C

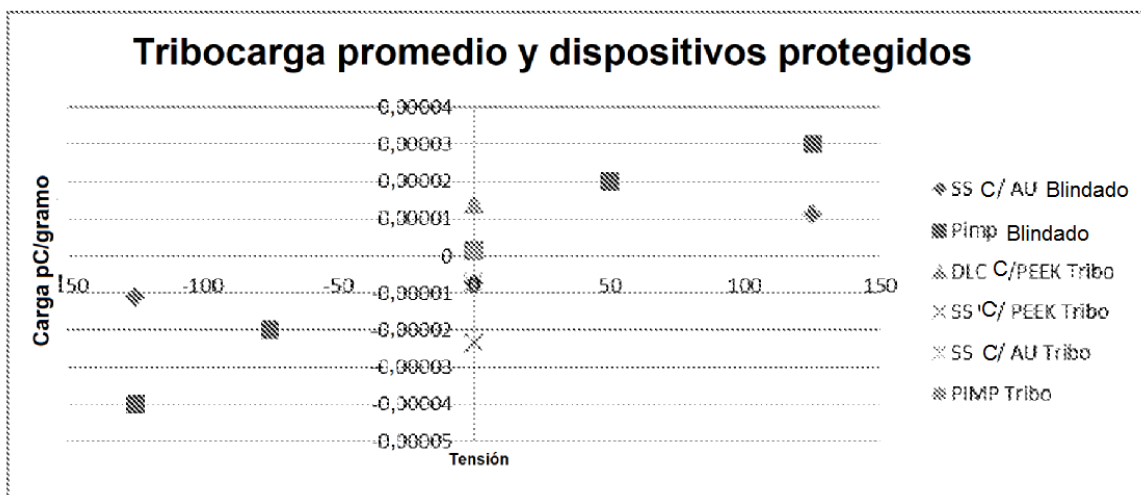


FIG. 33D

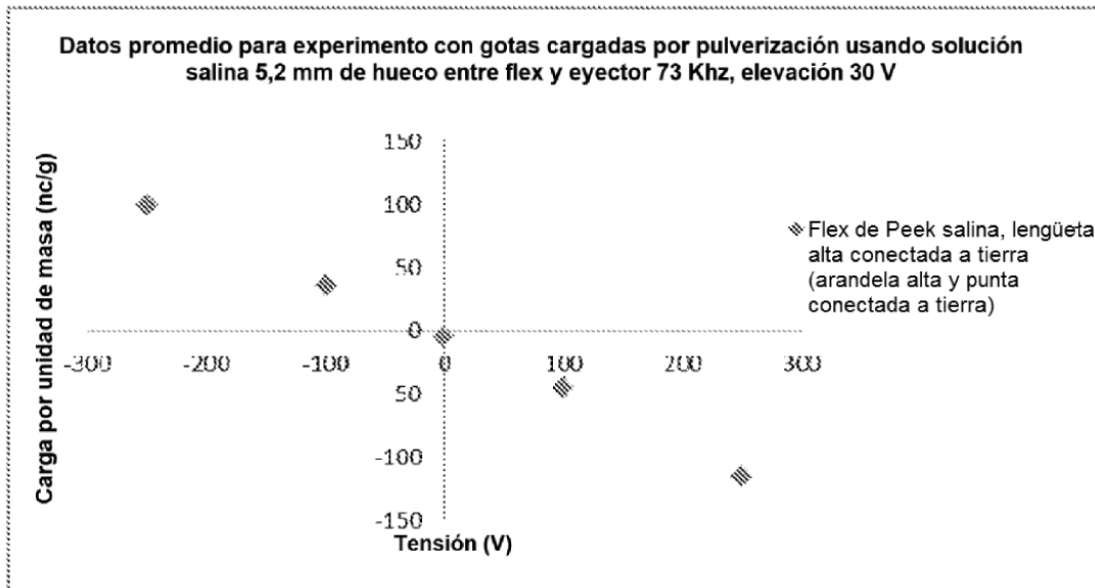


FIG. 33E

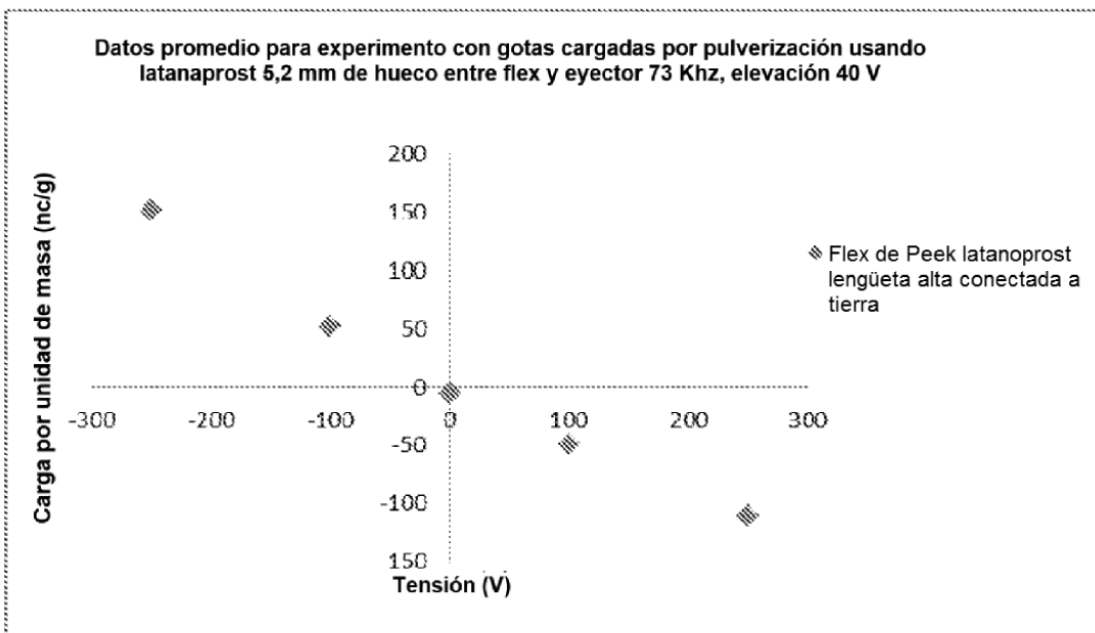


FIG. 33F

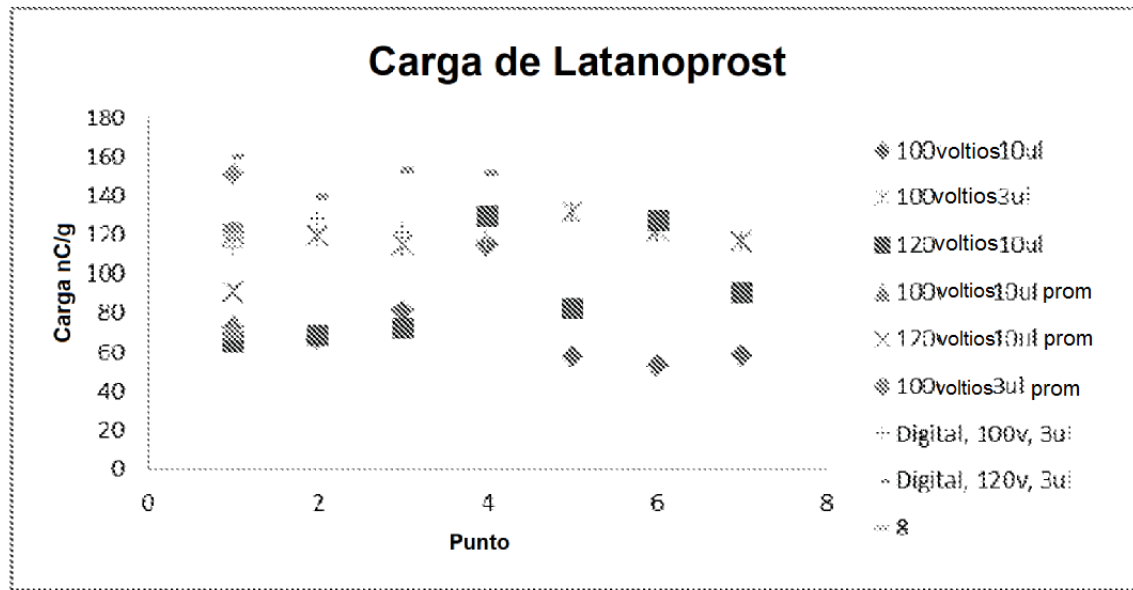


FIG. 33G

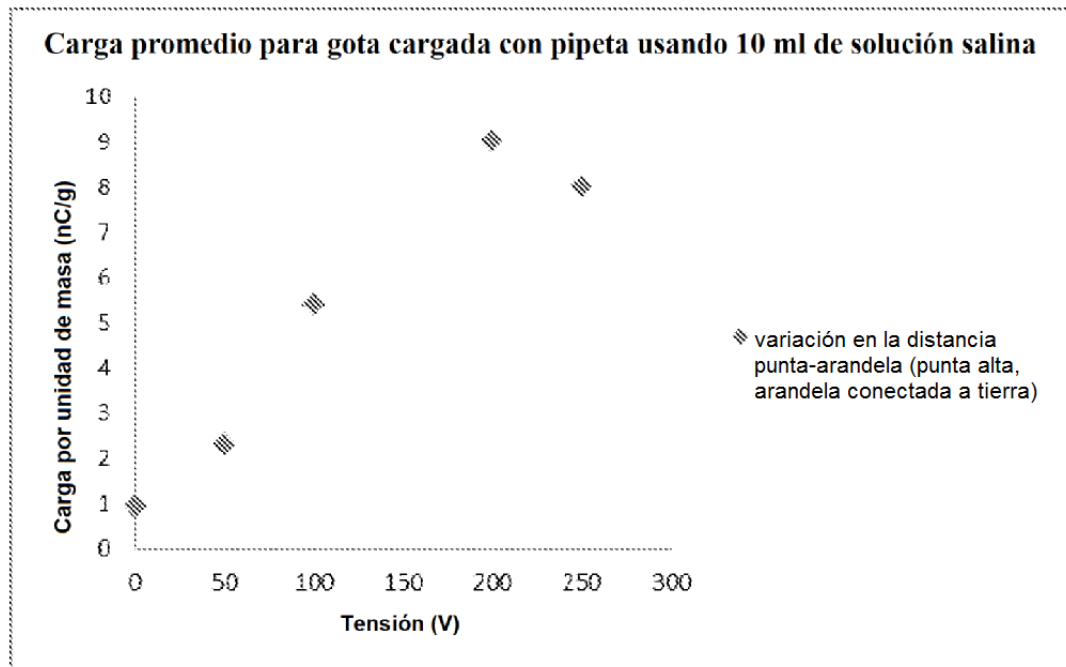


FIG. 33H

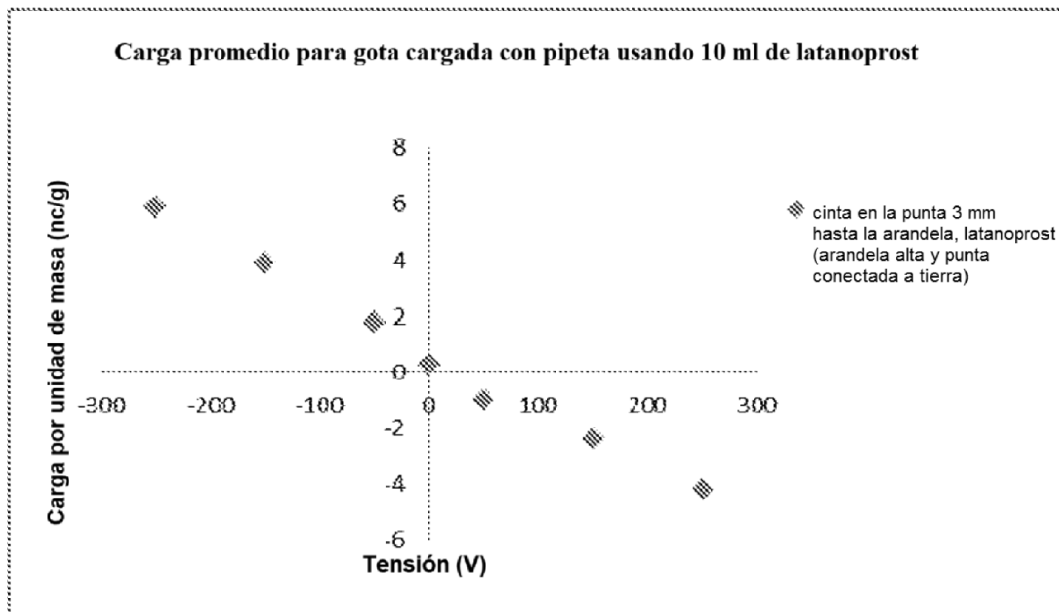


FIG. 33I

Diámetro de la pupila con
travatan al 0,0005 %
todas las cargas

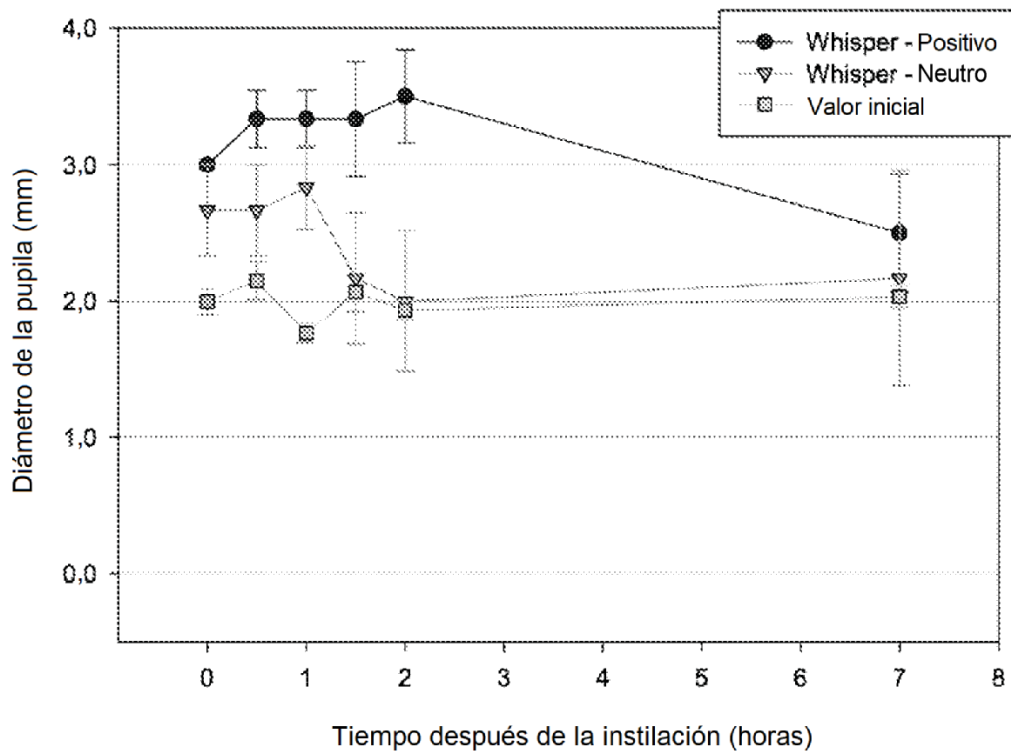


FIG. 34A

Presión intraocular con
travatan al 0,0005 %
Todas las cargas

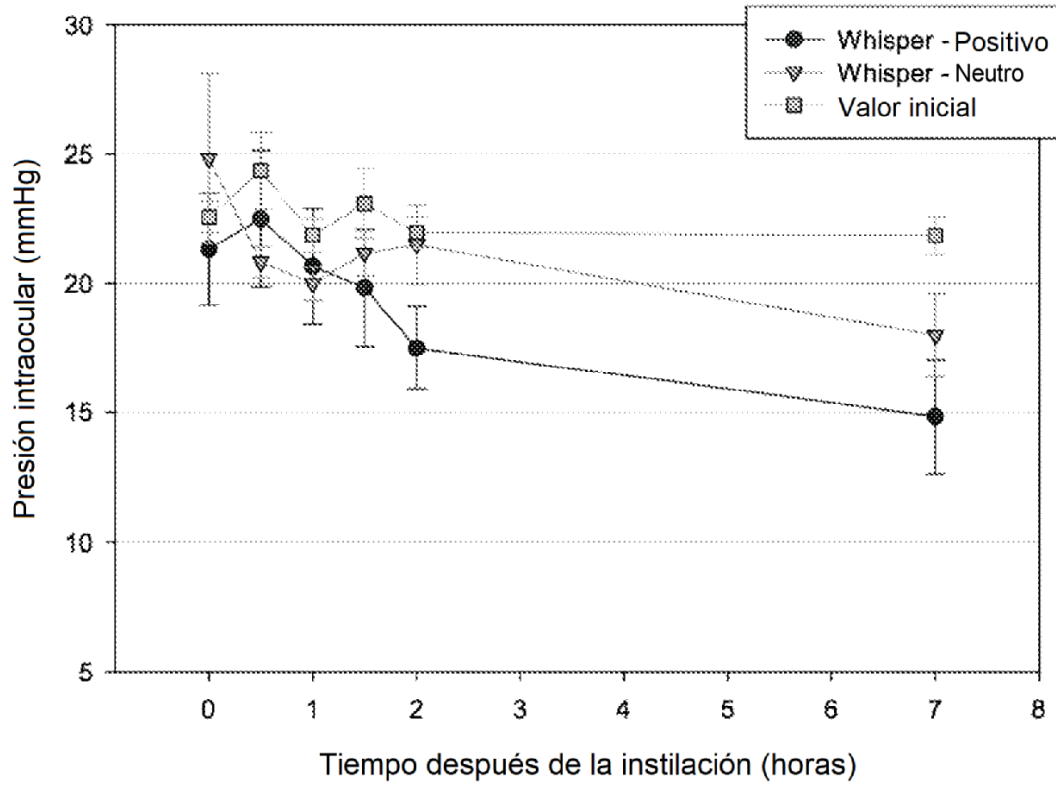


FIG. 34B

Diámetro de la pupila
con travatan al 0,002 %
Todas las cargas

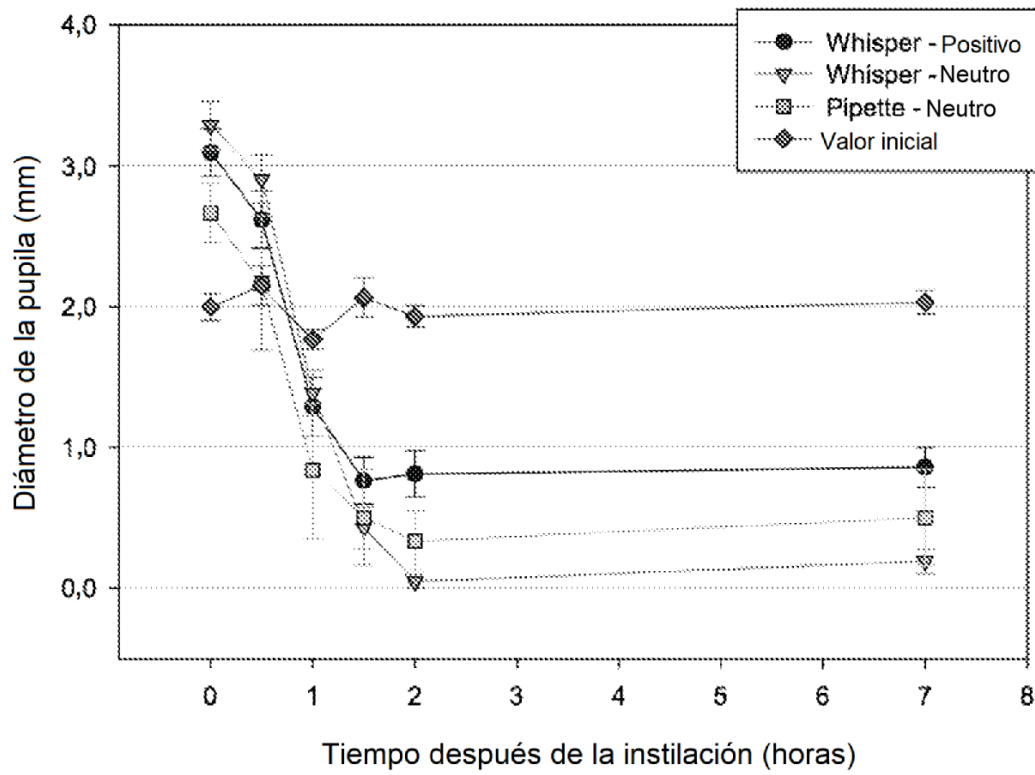


FIG. 34C

Presión intraocular
con travatan al 0,002 %
Todas las cargas

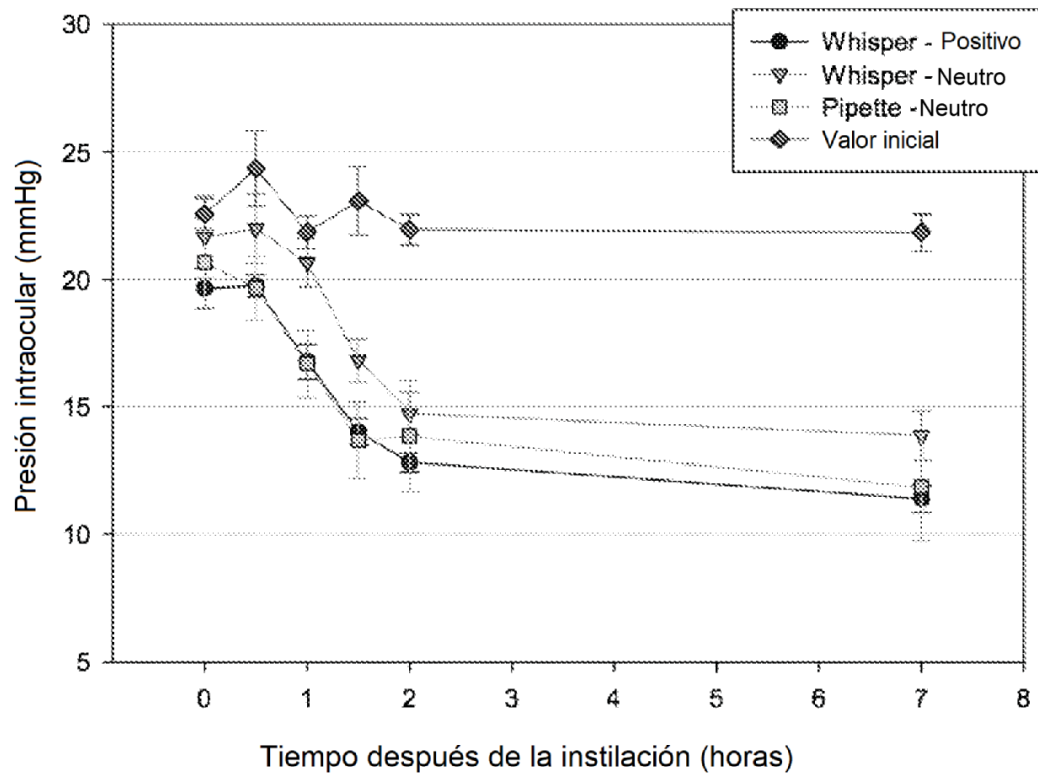


FIG. 34D

Diámetro de la pupila
con travatan al 0,004 %
todas las cargas

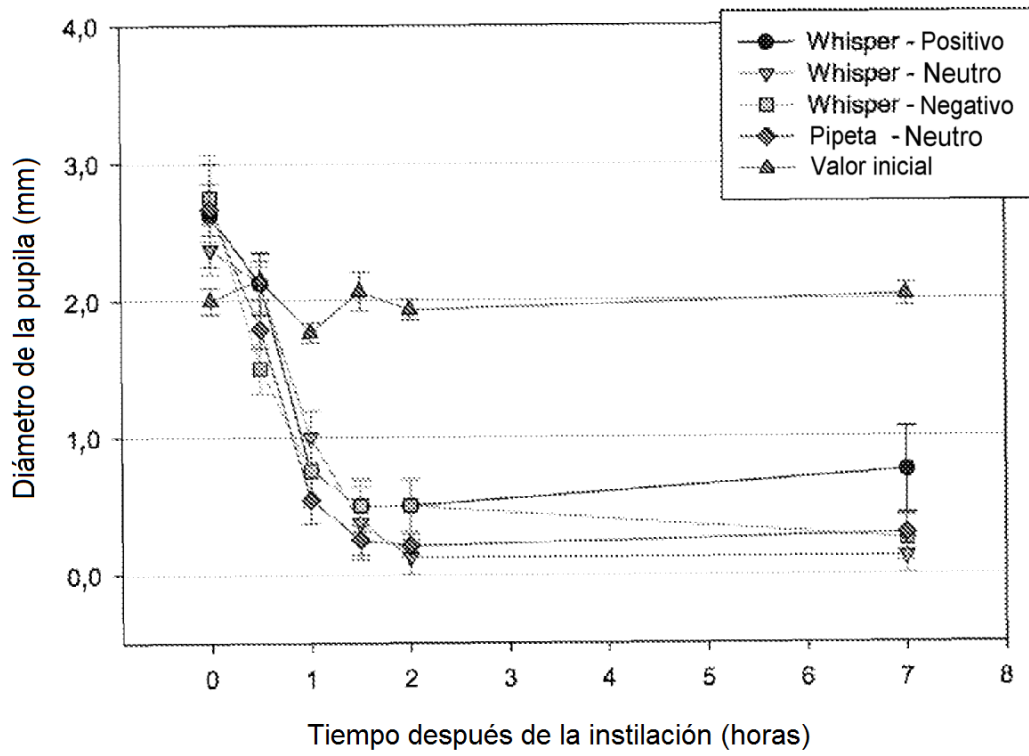


FIG. 34E

Presión intraocular
con travatan al 0,004 %
todas las cargas

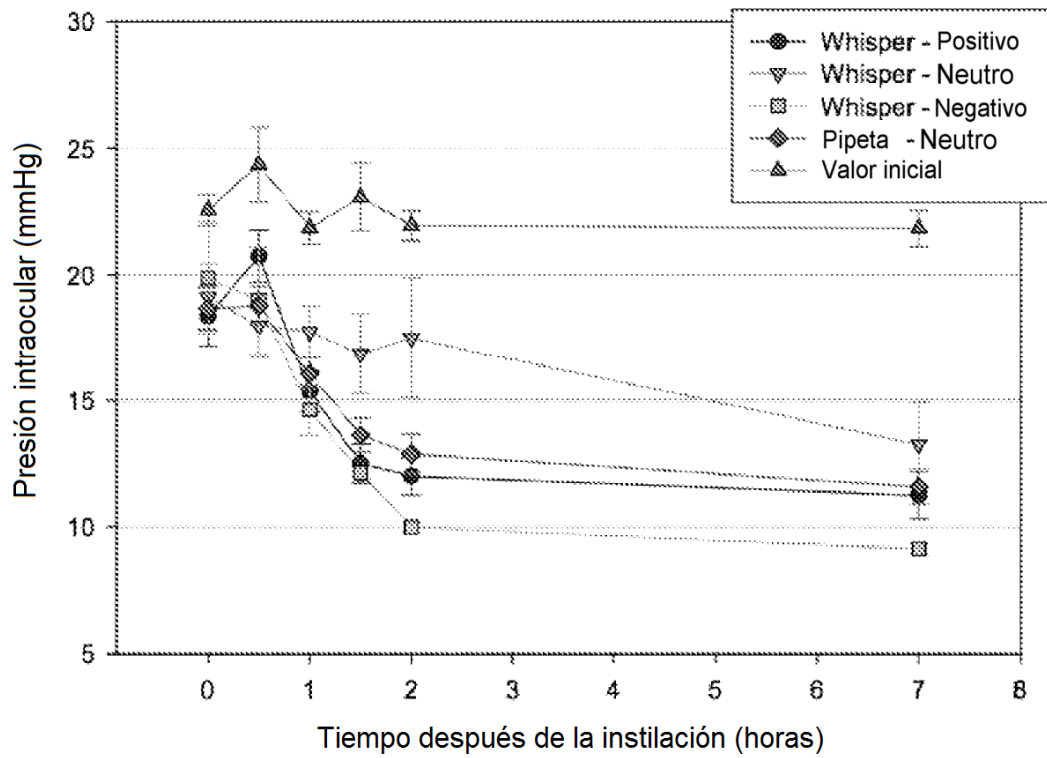


FIG. 34F

Cambio diario en la presión intraocular
con travatan al 0,004 %
todas las cargas

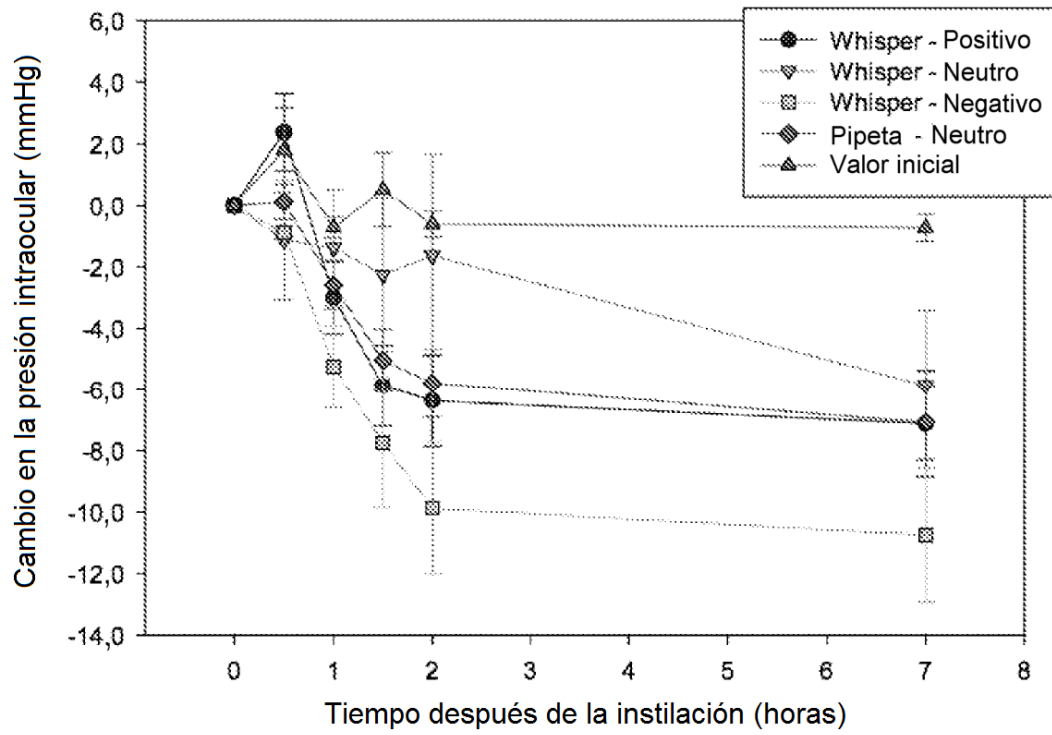


FIG. 34G