

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 679 673**

51 Int. Cl.:

A61N 1/30 (2006.01)

A61N 1/32 (2006.01)

A61N 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2009 PCT/US2009/069580**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2010 WO10078246**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2009 E 09837075 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 2370155**

54 Título: **Sistema para iontoforesis ocular con amortiguación**

30 Prioridad:

31.12.2008 US 141994 P

22.05.2009 US 180602 P

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

30.08.2018

73 Titular/es:

**EYEGATE PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
100 Beaver Street
Waltham, MA 02453, US**

72 Inventor/es:

**MOSLEMY, PEYMAN;
MANZO, MICHAEL;
SCHUBERT, WILLIAM;
ISOM, WILLIAM y
PIERRE, ROY**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 679 673 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

Sistema para iontoforesis ocular con amortiguación

5 Campo de la Invención

La tecnología descrita en la presente descripción se relaciona generalmente con un sistema y proceso para la transferencia oftálmica de una sustancia terapéutica a través de la superficie de un globo ocular por medio de la iontoforesis. En algunas modalidades, la tecnología se relaciona con sistemas y con métodos de amortiguación que regulan el pH de las sustancias terapéuticas durante la iontoforesis.

Antecedentes de la invención

La iontoforesis ocular es la aplicación de una fuente eléctrica para impulsar moléculas cargadas y/o activas desde un depósito hacia los tejidos intraoculares de un mamífero, incluyendo un ser humano o un animal. Los iones positivamente cargados pueden impulsarse hacia los tejidos oculares mediante electrorepulsión en el ánodo, mientras que los iones cargados negativamente son repelidos del cátodo. La simplicidad y seguridad de la aplicación iontoforética incluye una administración dirigida mejorada de los compuestos de interés, y la reducción de efectos secundarios adversos ha resultado en un uso extensivo de la iontoforesis en el laboratorio, la investigación clínica y el uso comercial. A diferencia de las inyecciones oculares (intravítrea, retrobulbar y peribulbar) y los implantes intraoculares, la iontoforesis es una técnica no invasiva usada para administrar compuestos de interés en los compartimientos anterior y/o posterior del ojo. La administración de iontoforesis puede usarse para obtener concentraciones intraoculares y tiempos de residencia que son iguales o mayores que los logrados mediante modalidades convencionales tales como gotas tópicas, ungüentos y geles.

La iontoforesis se ha usado ampliamente en aplicaciones dérmicas en las que los compuestos terapéuticos se transportan a través de la piel del paciente con el uso de corrientes eléctricas. Debido a la impedancia relativamente alta de la piel, generalmente las corrientes eléctricas son relativamente bajas. En consecuencia, los tiempos de dosificación tienden a ser relativamente largos, por ejemplo, duran más de una hora. En tales aplicaciones, la iontoforesis se puede aplicar a la piel del paciente con un parche adhesivo que contiene fármaco activo.

Los dispositivos de iontoforesis ocular están constituidos típicamente por una fuente de campo eléctrico de corriente continua (CC) acoplada a dos electrodos, denominados respectivamente electrodos "activos" y "pasivos". El electrodo activo proporciona una fuerza electromotriz, cuando se energiza, que actúa sobre un electrólito que contiene la o las composiciones terapéuticas para transferir una o más sustancias terapéuticas a través de la superficie del globo ocular, mientras que el electrodo pasivo sirve como un electrodo de retorno y permite que el circuito eléctrico se conecte a través del cuerpo del paciente. El compuesto de interés se transporta mediante el electrodo activo a través del tejido cuando se aplica una corriente a los electrodos a través del tejido. El transporte del compuesto puede ocurrir como resultado de un efecto directo del campo eléctrico (por ejemplo, electroforesis), un efecto indirecto del campo eléctrico originado a partir del flujo de volumen voluminoso de la solución del ánodo hacia el cátodo (por ejemplo, electroósmosis), poros eléctricamente inducidos o formación de vías de transporte (por ejemplo, electroporación), o una combinación de cualquiera de los anteriores. En las patentes de los Estados Unidos se pueden encontrar ejemplos de dispositivos y métodos iontoforéticos actualmente conocidos para la administración de fármacos oculares 7,164,943; 6,697,668; 6,319,240; 6,539,251; 6,579,276; 6,697,668, y Publicaciones PCT WO 03/030989 y WO 03/043689.

Sin embargo, la iontoforesis ocular presenta varios desafíos únicos. Por ejemplo, el aplicador debe ajustarse a la geometría esferoidal del globo ocular. Es decir, la porción del aplicador en contacto con la superficie del ojo debe formarse específicamente para reducir al mínimo la pérdida de la sustancia terapéutica y reducir la incomodidad. Además, dado que la impedancia eléctrica del ojo es relativamente más baja que la de la epidermis, se pueden conseguir corrientes más altas a densidades de corriente aun razonablemente bajas. En consecuencia, los tiempos de dosificación tienden a ser relativamente cortos, a menudo mucho menores a una hora.

US 2007/112295 A1 describe un dispositivo de iontoforesis ocular para suministrar medicamentos, el dispositivo comprende un depósito de medicamentos adecuado para colocar sobre el ojo, al menos un medicamento en solución en el depósito, un electrodo activo dispuesto en el depósito, y un electrodo pasivo, el dispositivo incluye al menos un medicamento disuelto en agua no salina, dicha solución tiene un pH en el intervalo de 6,5 a 8,5, el medicamento tiene una pKa en el intervalo de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 9,5 e incluye un principio activo que está asociado con un aditivo, tal como un dendrímero, un polímero, una nanopartícula, una microesfera, un liposoma o una emulsión, y tiene una forma de valencia iónica mayor o igual a 1.

WO 03/008036 A2 describe un dispositivo iontoforético ocular para suministrar una composición a un área afectada del ojo de un ser vivo que comprende un conjunto de electrodo activo asociado con una matriz, en donde la matriz incluye una composición capaz de tratar afecciones inflamatorias y/o de neovascularización.

US 2007/123814 A1 describe un dispositivo de iontoforesis ocular para suministrar sustancias activas, que comprende un depósito que tiene una pared exterior y un cuerpo hueco al menos parcialmente delimitado por la pared exterior, en donde

el cuerpo hueco es capaz de recibir un medio conductor eléctrico y sustancias activas contenidas en el medio y tiene una salida que define una superficie, denominada "superficie de aplicación", destinada a recibir una parte determinante de una superficie del globo ocular, la superficie de aplicación está al menos parcialmente limitada por una línea externa cóncava hacia el eje óptico del globo ocular, en donde la pared externa se extiende desde la línea externa con un global hacia afuera con respecto a dicho eje óptico.

EP 1 570 879 describe un gel amortiguador mejorado para electrodos de iontoforesis.

Resumen

La transferencia iontoforética de una sustancia terapéutica puede dar como resultado cambios de pH no deseados que provocan incomodidad para el paciente y, en algunos casos, daño tisular. Sigue existiendo la necesidad de regular el pH de una preparación terapéutica dentro del intervalo fisiológicamente aceptable durante la iontoforesis mientras se mantiene la sustancia terapéutica en el estado de ionización más alto para una administración óptima. Además, sigue existiendo la necesidad de mejorar la eficacia de suministro de una sustancia terapéutica mientras se reducen los riesgos de cualquier posible daño (por ejemplo, irritación o quemadura de los tejidos) que pudiera limitar el uso de la iontoforesis ocular. La presente tecnología se relaciona con los sistemas y métodos de amortiguación que regulan el pH de las sustancias terapéuticas durante la iontoforesis y mejoran la eficiencia y seguridad de la administración.

En una modalidad, un dispositivo de administración para transferir una sustancia terapéutica en y/o a través de una superficie de un globo ocular, que comprende: una cámara iontoforética configurada para almacenar la sustancia terapéutica; un electrodo dispuesto con relación a la al menos una cámara iontoforética, el electrodo está configurado para proporcionar una fuerza electromotriz, cuando se energiza, para transferir al menos una porción de la sustancia terapéutica almacenada dentro de la cámara iontoforética en y/o a través de la superficie del globo ocular; y un sistema amortiguador dispuesto al menos parcialmente dentro de al menos una cámara iontoforética, el sistema amortiguador está configurado para mantener un pH en la superficie del globo ocular dentro de un intervalo de aproximadamente 3 a 8 durante la transferencia iontoforética de la sustancia terapéutica, en donde el sistema amortiguador no contiene la sustancia terapéutica.

En una modalidad, el sistema de amortiguación puede ser un agente amortiguador que reduce el riesgo de daño en el tejido ocular. El agente amortiguador puede ser al menos uno de una resina de intercambio iónico, partículas poliméricas, partículas amortiguadoras insolubles, partículas catiónicas, partículas aniónicas y partículas zwitteriónicas. La resina de intercambio iónico puede ser al menos un material de intercambio iónico que tiene una naturaleza característica de al menos uno de un ácido fuerte, una base fuerte, un ácido débil y una base débil.

En una modalidad, el pH puede mantenerse a un nivel sustancialmente igual que el nivel más alto de ionización de la sustancia terapéutica para mejorar la eficiencia de transporte de la sustancia terapéutica. En otra modalidad, el sistema de amortiguación puede ser eléctricamente conductivo capaz de conducir un campo eléctrico suministrado del electrodo.

En una modalidad, el sistema de amortiguación puede ser al menos uno de un material poroso, una solución líquida, un gel, una resina de lecho empacado, una película de hidrogel y una membrana. El material poroso puede ser al menos uno de una espuma, un tejido, un material no tejido, y un material sinterizado. El gel puede ser al menos uno de una matriz de hidrogel y una matriz de aerogel. La membrana puede ser al menos una de una película monolaminar, una película de múltiples láminas, una membrana hidrofóbica (semipermeable), y una membrana no permeable/sólida.

En una modalidad, la cámara iontoforética puede incluir, además, al menos una primera capa y al menos una segunda capa, la primera capa a su vez incluye el sistema de amortiguación y la segunda capa incluye una sustancia terapéutica. La primera capa se puede disponer entre el electrodo y la segunda capa. En otra realización, la cámara iontoforética puede incluir también una membrana dispuesta entre la primera capa y la segunda capa. La membrana puede tener una baja permeabilidad al vapor de agua para mantener el contenido de agua en cada capa. Aún en otra modalidad, las capas pueden relacionarse concéntricamente una con relación a la otra. La membrana se puede disponer entre la primera capa y la segunda capa. En otra modalidad, la primera capa puede tener una capacidad de amortiguación más alta que la segunda capa.

En una modalidad, la cámara iontoforética puede incluir también una primera capa, una segunda capa y una tercera capa, la primera capa y la segunda capas incluyen el sistema de amortiguación y la tercera capa incluye una sustancia terapéutica. La primera capa puede disponerse más cerca del electrodo y la segunda capa se dispone entre la primera capa y la tercera capa. En otra modalidad, la cámara iontoforética puede incluir, además, una membrana dispuesta entre la primera capa y la segunda capa o la segunda capa y la tercera capa. La membrana tiene baja permeabilidad al vapor de agua para mantener el contenido de agua en cada capa. Aún en otra modalidad, las capas pueden disponerse concéntricamente una con relación a la otra. La membrana puede estar entre la primera capa y la segunda capa o la segunda capa y la tercera capa. En otra modalidad, la tercera capa puede incluir la sustancia terapéutica que es acoplada en forma removible con la cámara iontoforética, la primera capa puede tener una capacidad más alta de amortiguación que la segunda capa, y/o la segunda capa puede incluir una composición iónica que optimiza el electro-transporte de la sustancia terapéutica en la tercera capa.

En otra modalidad, el sistema de amortiguación puede ser colocado como un revestimiento superficial amortiguado. El sistema de amortiguación además puede incluir un agente de rehidratación. El sistema de amortiguación puede disponerse adyacente al electrodo.

5 Breve descripción de las figuras

Los anteriores y otros objetivos, características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción más particular de las modalidades preferidas de la invención, como se ilustra en las figuras adjuntas

- 10 La Figura 1A muestra una sección transversal longitudinal de un dispositivo de iontoforesis ocular de depósito amortiguado de capa única;
 La Figura 1B muestra una vista del extremo distal del dispositivo de iontoforesis ocular mostrado en la Figura 1A;
 La Figura 2A muestra una sección transversal longitudinal de un dispositivo de iontoforesis ocular de depósito amortiguado de dos capas;
- 15 La Figura 2B muestra una vista del extremo distal del dispositivo de iontoforesis ocular mostrado en la Figura 2A;
 La Figura 3A muestra una sección transversal longitudinal de un dispositivo de iontoforesis ocular de depósito amortiguado de tres capas;
 La Figura 3B muestra una vista del extremo distal del dispositivo de iontoforesis ocular mostrado en la Figura 3A;
 La Figura 4A muestra una sección transversal longitudinal de un depósito amortiguado de dos capas con dispositivo de iontoforesis ocular de membrana;
- 20 La Figura 4B muestra una vista de extremo distante del dispositivo de iontoforesis ocular mostrado en la Figura 4A;
 La Figura 5A muestra una sección transversal longitudinal de un depósito amortiguado de tres capas con dispositivo de iontoforesis ocular de membrana;
 La Figura 5B muestra una vista de extremo distante del dispositivo de iontoforesis ocular mostrado en la Figura 5A;
- 25 La Figura 6A muestra una sección transversal longitudinal de un dispositivo de iontoforesis ocular de depósito amortiguado de dos capas concéntricas;
 La Figura 6B muestra una vista de extremo distante del dispositivo de iontoforesis ocular mostrado en la Figura 6A;
 La Figura 7 muestra una sección transversal longitudinal de un depósito amortiguado de dos capas concéntricas con dispositivo de iontoforesis ocular de membrana; y
- 30 La Figura 8 muestra una sección transversal longitudinal de un depósito amortiguado de tres capas con dispositivo de iontoforesis ocular de anillo cargado de fármaco.

En las figuras, los números idénticos de referencia pueden identificar elementos o etapas similares. Las formas, tamaños y posiciones relativas de los elementos del dispositivo en las figuras no son necesariamente precisos ni están dibujados a escala. Por ejemplo, las formas y tamaños de los elementos pueden no estar dibujados a escala y/o uno o más de los elementos pueden ampliarse o posicionarse arbitrariamente para mejorar la legibilidad de la figura. Además, las formas particulares de los elementos como se dibujan no están destinadas a transmitir ninguna información con respecto a la forma real de los elementos particulares, y se han seleccionado únicamente para facilitar el reconocimiento en las figuras.

40 Definiciones

Los términos 'sustancia terapéutica' e 'ingrediente farmacéutico activo (API)' se usan indistintamente en toda la descripción, y por definición se refieren a una sustancia destinada a usar en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad del ojo. Dicha sustancia está destinada a su uso como un componente de un medicamento, y en algunas modalidades un componente, parte o accesorio de un dispositivo de iontoforesis.

Los términos 'preparación terapéutica', 'composición terapéutica' y 'preparación de fármaco' se usan indistintamente en toda la descripción, y por definición se refieren a un producto para mezclar o combinar varios elementos o ingredientes activos e inactivos farmacéuticamente aceptables.

50 Descripción detallada de la invención

Como se describe en la presente descripción, varias modalidades de composiciones, dispositivos, métodos de uso y métodos de fabricación para la transferencia oftálmica de una sustancia terapéutica a través de una superficie de un globo ocular por medio de la iontoforesis se dirigen para lograr al menos un objetivo (por ejemplo, principal) de amortiguación de la sustancia terapéutica en un intervalo de pH biológicamente aceptable durante el tratamiento iontoforético. Un objetivo adicional al menos de algunas de las varias modalidades es maximizar la administración o suministro de transporte eléctrico de la sustancia terapéutica manteniendo el pH para lograr el nivel más alto de ionización de la sustancia terapéutica. Otro beneficio de mantener el pH de la sustancia terapéutica es una administración de dosis consistente/predecible. Aún otro objetivo al menos de algunas de las varias modalidades es aumentar el suministro de la o las sustancias terapéuticas al ojo reduciendo la cantidad de iones de competencia y manteniendo la estabilidad de las sustancias terapéuticas durante el tratamiento iontoforético y el almacenamiento.

65 Las Figuras 1A-1B muestran un dispositivo de iontoforesis ocular de depósito amortiguado de capa única ilustrativo 100 para la amortiguación de una sustancia terapéutica en un intervalo de pH biológicamente aceptable en la superficie de un globo ocular que está siendo tratado durante el tratamiento iontoforético. El dispositivo de iontoforesis ocular 100 incluye

un extremo distal 110 y un extremo proximal 120. El extremo distal 110 define una cavidad 112 para recibir la sustancia terapéutica. El extremo proximal 120 define un depósito anular 122 (cámara iontoforética) para el suministro de la sustancia terapéutica al área ocular de la superficie de globo ocular. El área ocular es típicamente una parte de la esclerótica del globo ocular. Un electrodo activo 130 está dispuesto entre el extremo distal 110 y el extremo proximal 120; y típicamente está dispuesto al comienzo del depósito anular 122. En una modalidad, un sistema de amortiguación 160 que contiene un agente amortiguador y/o la sustancia terapéutica puede disponerse en el depósito anular 122. En un ejemplo ilustrativo, la sustancia terapéutica puede ser un ingrediente farmacéutico activo (API).

La adición del sistema de amortiguación 160 a la cámara iontoforética 122 permite que el dispositivo de iontoforesis se auto amortigüe. Un dispositivo de iontoforesis auto amortiguado reduce el riesgo de daño al tejido ocular como resultado de los cambios dramáticos de pH que pueden ocurrir en un sistema no amortiguado.

El sistema de amortiguación 160 se configura para proporcionar una acción amortiguadora que mantiene el pH dentro de la proximidad de una superficie de tratamiento 170, dentro de un intervalo biocompatible, durante la duración del suministro de una dosis. La superficie de tratamiento 170 es el área del depósito anular que contacta o está en estrecho contacto con la superficie del globo ocular. El intervalo de pH biocompatible para el suministro ocular puede depender del individuo, pero generalmente está dentro del intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En una modalidad preferida, el intervalo de pH biocompatible se mantiene dentro de un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 durante todo el tiempo de administración. Incluso más preferentemente, el pH se mantiene a un nivel igual al nivel de ionización más alto de la sustancia terapéutica para mejorar la eficacia de transporte de la sustancia terapéutica.

En algunas modalidades, el sistema de amortiguación 160 puede ser un medio eléctricamente conductor capaz de conducir un campo eléctrico suministrado por el electrodo activo 130 para suministrar la sustancia terapéutica. En otras modalidades, el sistema de amortiguación 160 puede disponerse en un medio conductor eléctrico. Las modalidades adicionales ilustrativas del sistema de amortiguación 160 se describen además más abajo e incluyen un material poroso, un gel amortiguado (líquido o sólido), una resina de lecho empacado (resina de intercambio iónico), una película o membrana de hidrogel, y combinaciones de cualquiera de estos componentes.

Como se describió anteriormente, en una modalidad, el depósito anular o la cámara iontoforética 122 incluye un sistema de amortiguación 160. El sistema de amortiguación 160 incluye un medio amortiguador que tiene al menos un agente amortiguador (composición) y una sustancia terapéutica, tal como un ingrediente farmacéutico activo (API). En algunas modalidades, el medio amortiguador incluye uno o más materiales porosos que contienen una preparación (por ejemplo, API, ingredientes inactivos, amortiguador, etc.). La preparación de API puede ser una preparación de solución líquida. La preparación de la solución líquida puede incluir una o más sustancias terapéuticas junto con una composición amortiguadora. Al menos una de las sustancias terapéuticas puede disolverse en una preparación de solución líquida. Asimismo, la composición amortiguadora también puede incluir una composición amortiguadora soluble. El material poroso puede saturarse con la preparación de solución líquida. En estas modalidades, la cámara iontoforética 122 puede contener un medio amortiguador y un API, cada uno dentro del mismo material poroso, tal como, por ejemplo, espuma, que contiene una preparación en solución de una o más de las sustancias terapéuticas y de amortiguación.

En algunas modalidades, el medio API proporciona por sí mismo una acción amortiguadora suficiente para mantener el pH en el punto de contacto entre el dispositivo 100 y el ojo dentro de un intervalo preferido, que incluye cualquiera de los intervalos de pH descritos en la presente descripción. La capacidad de un API para actuar como un agente amortiguador surge de sus constantes de disociación ácido-base (pK_{a1} , pK_{a2} , etc.). Las distribuciones pK_a de fármacos son influenciadas por la naturaleza y frecuencia de ocurrencia de los grupos funcionales que se observan comúnmente en productos farmacéuticos y en el intervalo típico de valores pK_a que abarcan. Por ejemplo, el fosfato de dexametasona en su forma de ácido triprótico muestra dos valores pK_a de 1,9 y 6,4. Como resultado, una solución acuosa de este compuesto en una concentración de dosificación de 40 mg/mL (pH 5,7) es capaz de resistir a las variaciones de pH resultantes de la iontoforesis catódica.

Las Figuras 2A-2B muestran un dispositivo de iontoforesis ocular amortiguado de dos capas 200 para la amortiguación de una sustancia terapéutica en un intervalo de pH biológicamente aceptable en la superficie de un globo ocular que está siendo tratado durante el tratamiento iontoforético. En una modalidad, al menos las dos capas 210, 220 son situadas en el depósito anular o la cámara iontoforética 222, con al menos una de las dos capas que incluye un sistema de amortiguación 160. El sistema de amortiguación 160 incluye un medio amortiguador, que puede ser un primer material poroso de la primera capa 210. La segunda capa 220 puede incluir un medio API, que puede ser un segundo material poroso para contener una sustancia terapéutica. En algunas modalidades, el medio amortiguador puede disponerse en la segunda capa 220 y el medio API puede ser situado en la primera capa 210.

En algunas modalidades, el primer material poroso de la primera capa 210 puede ser situado entre el segundo material poroso de la segunda capa 220 y el electrodo activo 130. Como se describió anteriormente, el primer material poroso de la primera capa 210 puede saturarse con una preparación (tal como una preparación de solución líquida y/o una preparación coloidal líquida) que contiene una composición amortiguadora o una composición amortiguadora y al menos una sustancia terapéutica. El segundo material poroso de la segunda capa 210 puede saturarse con una preparación (tal como una preparación de solución líquida y/o una preparación coloidal líquida) que contiene al menos una sustancia terapéutica. En algunas modalidades, la cámara iontoforética 222 contiene (i) un medio amortiguador elaborado de un

primer material poroso (por ejemplo, una espuma de celda abierta) que contiene al menos un elemento de amortiguación (y puede incluir o no una sustancia terapéutica) e (ii) un medio API elaborado de un segundo material poroso, tal como, por ejemplo, una espuma de celda abierta, que contiene una preparación de solución de una o más sustancias terapéuticas.

5

En algunas modalidades, la preparación puede incluir ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables para el suministro oftálmico. En algunas modalidades, uno o ambos del primer material poroso y el segundo material poroso incluyen una composición amortiguadora soluble. En otras modalidades, el primer material poroso y el segundo material poroso son elaborados de composiciones similares o diferentes. Por ejemplo, el primer material poroso y el segundo material poroso se fabrican de diferentes materiales porosos y/o son saturados con diferentes preparaciones (en composición y/o concentración). Las diferentes preparaciones pueden incluir diferentes elementos, o los mismos elementos en diferentes concentraciones.

10

Las Figuras 3A-3B muestran un dispositivo de iontoforesis ocular amortiguado de tres capas 300 para la amortiguación de una sustancia terapéutica en un intervalo de pH biológicamente aceptable en la superficie de un globo ocular que está siendo tratado durante el tratamiento iontoforético. En una modalidad, al menos tres capas 310, 320, 330 se disponen en el depósito anular o la cámara iontoforética 322, con al menos una de las tres capas que incluye un primer sistema de amortiguación 160 y otra de las tres capas que incluye un segundo sistema de amortiguación 160'. El primer sistema amortiguador temporal 160 incluye un medio de almacenamiento intermedio, que puede ser un primer material poroso de la primera capa 310. El segundo sistema de amortiguación 160' incluye un medio amortiguador, que puede incluir un segundo material poroso de la segunda capa 320. La tercera capa 320 puede incluir un medio API, que puede ser un tercer material poroso para contener de una sustancia terapéutica. En algunas modalidades, los medios amortiguadores y el medio API pueden disponerse en cualquier configuración.

15

20

25

En una modalidad, como se muestra en las Figuras 3A-3B, el primer material poroso de la primera capa 310 puede colocarse lo más cerca posible del electrodo activo 130, el tercer material poroso de la tercera capa 330 puede colocarse lo más cerca posible de la superficie de un globo ocular (no mostrado) durante el uso del dispositivo 300, y el segundo material poroso de la segunda capa 320 puede colocarse entre el primer material poroso y el tercer material poroso.

30

En algunas modalidades, el primer material poroso y el segundo material poroso, pueden incluir cada uno una composición amortiguadora respectiva que a su vez incluye al menos un elemento amortiguador respectivo. Por ejemplo, como se discutió anteriormente, el primer material poroso (es decir, el material poroso más cercano al electrodo activo 130) y el segundo material poroso pueden cargarse con composiciones amortiguadoras respectivas como se describió anteriormente con respecto a las Figs. 1A-2B. En algunas modalidades, el sistema de amortiguación 160, 160' contiene (i) un medio amortiguador que incluye un primer material poroso (por ejemplo, espuma) y un segundo material poroso, cada uno contiene al menos un elemento amortiguador respectivo, y opcionalmente contiene al menos una sustancia terapéutica, y (ii) un medio de depósito que incluye un tercer material poroso, tal como, por ejemplo, espuma, que contiene una preparación de solución de una o más de las sustancias terapéuticas.

35

40

En algunas modalidades, el primer material poroso y el segundo material poroso pueden diferir en la composición amortiguadora y/o la concentración del mismo amortiguador. El primer material poroso y el segundo material poroso pueden fabricarse de diferentes materiales porosos. En modalidades adicionales, el tercer material poroso también puede incluir una composición amortiguadora que es más débil, por ejemplo, que la del primer material poroso y el segundo material poroso. En algunas modalidades, el primer material poroso, el segundo material poroso, y el tercer material poroso pueden fabricarse de composiciones similares o diferentes. Debe observarse que puede incluirse cualquier cantidad de materiales porosos dentro del sistema amortiguador.

45

En algunas modalidades, el primer material poroso puede contener una composición amortiguadora y el segundo material poroso puede contener una composición iónica que optimiza el transporte eléctrico de la sustancia terapéutica en el tercer material poroso.

50

Las Figuras 4A-4B muestran un dispositivo de iontoforesis ocular amortiguado de dos capas 400 con una membrana para la amortiguación de una sustancia terapéutica en un intervalo de pH biológicamente aceptable en la superficie de un globo ocular que está siendo tratado durante el tratamiento iontoforético. La membrana también puede presentar una baja permeabilidad al vapor de agua para mantener el contenido de agua en cada capa. En una modalidad, al menos las dos capas 410, 420 están dispuestas en el depósito anular o la cámara iontoforética 422, con al menos una de las dos capas que incluye un sistema de amortiguación 160. El sistema de amortiguación 160 incluye un medio amortiguador, que puede ser un primer material poroso de la primera capa 410. La segunda capa 420 puede incluir un medio API, que puede ser un segundo material poroso para contener una sustancia terapéutica. Una membrana de amortiguación (por ejemplo, una membrana de intercambio iónico) 430 puede disponerse entre la primera capa 410 y la segunda capa 420 para proporcionar un sistema más estable. En algunas modalidades, el medio amortiguador puede disponerse en la segunda capa 420 y el medio API puede disponerse en la primera capa 410, mientras que la membrana de amortiguación 430 puede disponerse antes o después de cualquiera de las capas.

55

60

65

Al menos uno del primer material poroso y el segundo material poroso puede saturarse con una preparación que contiene la sustancia terapéutica que descrita en la presente descripción. Por ejemplo, la preparación puede ser una preparación

líquida. La preparación líquida puede incluir una o más sustancias terapéuticas. Al menos una de las sustancias terapéuticas puede disolverse en la preparación líquida. Al menos uno del primer material poroso y el segundo material poroso puede saturarse con la preparación líquida. En algunas modalidades, la preparación líquida puede incluir ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables para el suministro oftálmico. El primer material poroso y/o el segundo material pueden estar amortiguados como se discute en la presente descripción. En otras modalidades, el primer material poroso y/o el segundo material pueden no estar amortiguados. En algunas modalidades, la preparación líquida puede contener una cantidad significativa de agua. En este caso, la membrana amortiguadora 430 puede ser una película monolaminar, una película de múltiples láminas, o una membrana hidrofóbica (semipermeable) por naturaleza para retener el contenido de agua de la primera capa 410 para su estabilidad.

En algunas modalidades, una película o membrana de intercambio iónico monolaminar o de múltiples láminas puede colocarse en la cámara iontoforética 422 en contacto o aproximadamente cerca del electrodo activo 130. En modalidades adicionales, la membrana puede ser enrollada o situada de otro modo en un espacio anular de la cámara iontoforética 422 en una pieza o en múltiples piezas. En algunas modalidades, la cámara iontoforética 422 puede llenarse con múltiples piezas pequeñas de membrana. En modalidades adicionales, la membrana puede laminarse junto con la matriz de material poroso.

Las Figuras 5A-5B muestran un dispositivo de iontoforesis ocular amortiguado de tres capas 500 con la membrana para la amortiguación de una sustancia terapéutica en un intervalo de pH biológicamente aceptable en la superficie de un globo ocular que está siendo tratado durante el tratamiento iontoforético. En una modalidad, al menos tres capas 510, 520, 530 están dispuestas en el depósito anular o en la cámara iontoforética 522, donde al menos una de las tres capas incluye un primer sistema de amortiguación 160 y otra de las tres capas incluye un segundo sistema de amortiguación 160'. El primer sistema de amortiguación 160 incluye un medio amortiguador, que puede ser un primer material poroso de la primera capa 510. El segundo sistema de amortiguación 160' incluye un medio amortiguador, que puede incluir un segundo material poroso de la segunda capa 520. La tercera capa 530 puede incluir un medio API, que puede ser un tercer material poroso para contener una sustancia terapéutica. En algunas modalidades, los medios amortiguadores y el medio API pueden situarse en cualquier configuración. Una membrana amortiguadora (por ejemplo, una membrana de intercambio iónico) 540 puede disponerse entre la segunda capa 510 y la tercera capa 530 para proporcionar un sistema más estable. Otra membrana amortiguadora (no se muestra) puede disponerse entre la primera capa 510 y la segunda capa 520. En algunas modalidades, el medio amortiguador puede disponerse en la segunda capa 520 y el medio API puede disponerse en la segunda capa 520, mientras que la membrana amortiguadora 540 puede disponerse antes o después de cualquiera de las capas. En algunas modalidades, la primera capa 510 puede contener una composición amortiguadora y la segunda capa 520 puede contener una composición iónica que optimiza el transporte eléctrico de la sustancia terapéutica en el tercer material poroso.

Las Figuras 6A-6B muestran el dispositivo de iontoforesis ocular amortiguado de dos capas concéntricas 600 para la amortiguación de una sustancia terapéutica en un intervalo de pH biológicamente aceptable en la superficie de un globo ocular que está siendo tratado durante el tratamiento iontoforético. En una modalidad, al menos las dos capas 610, 620 están dispuestas en el depósito anular o la cámara iontoforética 622 como anillos concéntricos, donde al menos una de las dos capas incluye un sistema de amortiguación 160. El sistema de amortiguación 160 incluye un medio amortiguador, que puede ser un primer material poroso de la primera capa 610. La segunda capa 620 puede incluir un medio API, que puede ser un segundo material poroso para contener una sustancia terapéutica. En algunas modalidades, el medio amortiguador puede disponerse en la segunda capa 620 y el medio API puede ser situado en la primera capa 610. En algunas modalidades, pueden disponerse múltiples capas de anillos concéntricos en el depósito anular o la cámara iontoforética 622 con cualquier configuración de los medios (por ejemplo, amortiguador y/o API).

En algunas modalidades, el primer material poroso puede saturarse con una preparación (tal como una preparación de solución líquida y/o una preparación coloidal líquida) que contiene una composición amortiguadora y una sustancia terapéutica. En algunas modalidades, el sistema de amortiguación 160 contiene (i) un medio amortiguador fabricado de un primer material poroso (por ejemplo, espuma) que contiene al menos un elemento amortiguador, y (ii) un medio de depósito terapéutico fabricado de un segundo material poroso, tal como, por ejemplo, espuma, que contiene una solución o una preparación coloidal de una o más sustancias terapéuticas, donde el medio amortiguador se dispone concéntricamente dentro del medio API.

En algunas modalidades, una o más de las preparaciones terapéuticas y de amortiguación pueden incluir ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables para el suministro oftálmico. En algunas modalidades, uno o ambos del primer material poroso y el segundo material poroso pueden incluir una composición amortiguadora soluble. En varias modalidades, el primer material poroso y el segundo material poroso pueden fabricarse de composiciones similares o diferentes. En modalidades adicionales, el segundo material poroso puede incluir una composición amortiguadora que es más débil, por ejemplo, que la del primer material poroso.

En varias otras modalidades, las capas 610, 620 que contienen el medio amortiguador y el medio API (que incluye varios materiales porosos de cada uno) pueden colocarse, formarse o configurarse de otro modo en cualquier disposición adecuada, tal como, pero no limitada a, un medio API semicircular que complementa un medio amortiguador semicircular, y capas alternas de medios API y medios de amortiguación.

La Figura 7 muestra el dispositivo de iontoforesis ocular amortiguado de dos capas concéntricas 700 para la amortiguación de una sustancia terapéutica en un intervalo de pH biológicamente aceptable en la superficie de un globo ocular que está siendo tratado durante el tratamiento iontoforético. En una modalidad, al menos las dos capas 710, 720 están dispuestas en el depósito anular o la cámara iontoforética 722 como anillos concéntricos, con al menos una de las dos capas que incluye un sistema de amortiguación 160. El sistema de amortiguación 160 incluye un medio amortiguador, que puede ser un primer material poroso de la primera capa 710. La segunda capa 720 puede incluir un medio API, que puede ser un segundo material poroso para contener una sustancia terapéutica. Se puede disponer una membrana 730 entre la primera capa 710 y la segunda capa 720 para proporcionar un sistema más estable. En algunas modalidades la membrana 730 es una membrana amortiguadora (por ejemplo, una membrana de intercambio iónico). En otras modalidades la membrana 730 puede ser una partición sólida. En algunas modalidades, el medio amortiguador puede disponerse en la segunda capa 720 y el medio API puede disponerse en la primera capa 710, mientras que la membrana amortiguadora 730 puede disponerse antes o después de cualquiera de las capas. En algunas modalidades, pueden disponerse múltiples capas de anillos concéntricos en el depósito anular o la cámara iontoforética 622 con cualquier configuración de los medios (por ejemplo, amortiguador y/o API) o membranas de amortiguación.

La Figura 8 muestra un dispositivo de iontoforesis ocular amortiguado de tres capas 800 para la amortiguación de una sustancia terapéutica en un intervalo de pH biológicamente aceptable en la superficie de un globo ocular que está siendo tratado durante el tratamiento iontoforético. En una modalidad, al menos tres capas 810, 820, 830 son situadas en el depósito anular o la cámara iontoforética 822, con al menos una de las tres capas que incluyen un primer sistema de amortiguación 160 y de manera opcional, otra capa que incluye un segundo sistema de amortiguación 160'. El primer sistema de amortiguación 160 incluye un medio amortiguador, que puede ser un primer material poroso de la primera capa 810. El segundo sistema de amortiguación 160' incluye un medio amortiguador, que puede incluir un segundo material poroso de la segunda capa 820. La tercera capa 830 puede incluir un medio API, que puede ser un tercer material poroso para contener una sustancia terapéutica.

En algunas modalidades, la tercera capa 830 que contiene el medio API se suministra separada del dispositivo de iontoforesis 800. En estos casos, el usuario final combina la tercera capa 830 con el dispositivo de iontoforesis 800 justo antes de su uso.

En algunas modalidades, las cámaras iontoforéticas 122-822 pueden incluir un agente de rehidratación que puede añadirse al menos a uno del medio amortiguador y/o medio API para facilitar la hidratación homogénea dentro de la película/membrana.

Debe entenderse que los medios amortiguadores, solos o en combinación, descritos en cualquiera de las modalidades anteriores (Figuras 1A-8) pueden ser un material poroso (con o sin una solución o dispersión coloidal), un gel (por ejemplo, gel líquido, gel sólido), y/o una resina amortiguadora (por ejemplo, una resina base empaquetada).

El gel puede incluir uno o más elementos amortiguadores. En algunas modalidades, el medio amortiguador también incluye al menos una sustancia terapéutica junto con una composición amortiguadora. Al menos una de las sustancias terapéuticas puede disolverse dentro del gel. En algunas modalidades, el sistema de amortiguación incluye un medio de depósito terapéutico elaborado de un gel que contiene una o más sustancias terapéuticas y un amortiguador. En algunas modalidades, el gel puede incluir ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables para el suministro oftálmico.

En algunas modalidades, el sistema de amortiguación puede incluir, además, un medio amortiguador que tiene un gel que incluye una composición amortiguadora soluble. En otras modalidades, tal como en un caso en donde la sustancia terapéutica es un fármaco que tiene capacidades de "auto amortiguación", el gel puede no requerir una composición amortiguadora separada.

En otras modalidades, al menos una de las sustancias terapéuticas puede ser insoluble en el gel. Por consiguiente, las sustancias terapéuticas pueden existir en forma de partículas de tamaño nanométrico, por ejemplo. Aún en otras modalidades, al menos una de las sustancias terapéuticas puede encapsularse, por ejemplo, en materias particuladas de tamaño nanométrico.

En algunas modalidades, la composición amortiguadora puede incluir partículas de resina de intercambio iónico que pueden incluir resinas de intercambio catiónico y/o aniónico. En algunas modalidades, la composición amortiguadora incluye partículas poliméricas que pueden incluir partículas catiónicas y/o aniónicas. En algunas modalidades, la composición amortiguadora incluye partículas de sustancia amortiguadora insoluble de naturaleza polimérica o no polimérica. Las partículas pueden tener formas regulares (por ejemplo, redonda, esférica, cubo, cilindro, fibra, cono, aguja y similares), formas irregulares, o una combinación de formas regulares e irregulares.

En algunas modalidades, la composición terapéutica puede ser una preparación coloidal líquida. La preparación coloidal líquida puede incluir una o más sustancias terapéuticas. En algunas modalidades, la preparación coloidal líquida puede incluir ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables para el suministro oftálmico. Al menos una de las sustancias terapéuticas puede ser insoluble en la preparación coloidal líquida. En consecuencia, las sustancias terapéuticas pueden existir, por ejemplo, como materias particuladas de tamaño nanométrico. Incluso en otras modalidades, al menos una de

las sustancias terapéuticas puede ser encapsulada, por ejemplo, en materias particuladas de tamaño nanométrico. En otras modalidades, el medio puede ser un gel, que contiene la sustancia terapéutica.

5 En algunas modalidades, la preparación terapéutica amortiguada puede ser una preparación coloidal líquida. La preparación coloidal líquida puede incluir una o más sustancias terapéuticas y una composición amortiguadora. En algunas modalidades, la preparación coloidal líquida puede incluir ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables para el suministro oftálmico. Al menos una de las sustancias terapéuticas puede ser insoluble en la preparación coloidal líquida. En consecuencia, las sustancias terapéuticas podrían existir, por ejemplo, como materias particuladas de tamaño nanométrico. Todavía en otras modalidades, al menos una de las sustancias terapéuticas puede ser encapsulada, por ejemplo, en materias particuladas de tamaño nanométrico. En otras modalidades, el medio API puede ser un gel para contener la sustancia terapéutica.

15 En diversas modalidades, la sustancia terapéutica puede estar en forma de un fármaco libre (es decir, no encapsulado o no disuelto). En otras modalidades, la sustancia terapéutica puede estar en forma de nanopartículas o puede estar nanoencapsulada.

En varias modalidades, la sustancia terapéutica puede estar presente en la cámara iontoforética en una solución acuosa, o dispersada o disuelta en un gel líquido o sólido.

20 En varias modalidades, las nanopartículas de fármacos encapsuladas pueden incluir al menos una de nanoesferas, nanocápsulas, nanoesferas recubiertas y nanocápsulas revestidas. Como se usan en la presente descripción, los términos partículas de tamaño de nanómetro, nano-partículas, nanocápsulas, nanoesferas y similares se refieren a estructuras que tienen dimensiones de submicras. Por ejemplo, las estructuras de tamaño nanométrico podrían ser dimensionadas no más grandes de 100 nm, o decenas de nanómetros, o incluso más pequeñas.

25 Los materiales porosos proporcionados en varias modalidades, tales como cualquiera de los descritos con anterioridad, pueden incluir un material poroso de celda abierta. Este material poroso de celda abierta puede incluir, aunque no se limita a, espuma, tejido, material no tejido y/o material sinterizado que contiene un amortiguador al menos en uno de sus componentes. En otras modalidades, el material poroso se fabrica, aunque no se limita a, de polietileno, poliuretano, polipropileno, PTFE, PVDF, EVA, nylon, cerámica, y similares.

30 Los geles proporcionados en varias modalidades, tales como cualquiera de los descritos anteriormente, pueden incluir cualquier tipo de gel, que incluye geles sólidos o líquidos que contienen un amortiguador como uno de sus componentes. El gel puede fabricarse, pero no se limita a, homopolímeros de carbómero (Tipo A, B, y C), glicoles de polietileno, alcohol de polivinilo (PVA), metilcelulosa, celulosa de carboximetilo (CMC), celulosa de hidroxipropilo (HPC), celulosa de hidroxipropilmetilo (HPMC), celulosa de hidroxietilo (HEC), alginato, goma gelana, goma xantana, agarosa, y similares.

35 En algunas modalidades, la resina, tal como la resina de lecho empacado, por ejemplo, es cualquier tipo de resina de intercambio iónico empacada como una capa en la cámara iontoforética. Las resinas de intercambio iónico pueden tener capacidades de amortiguación y pueden localizarse como una capa contenida, por ejemplo, en el material poroso. La resina puede ser elaborada, aunque no se limita a, resinas de intercambio aniónico y resinas de intercambio catiónico, cualquiera de las cuales puede caracterizarse por tener un ácido fuerte, una base fuerte, un ácido débil y una base débil.

40 En algunas modalidades, la composición amortiguadora incluye partículas de resina de intercambio iónico que podrían incluir resinas de intercambio catiónico y/o aniónico. En algunas modalidades, la composición amortiguadora puede incluir partículas poliméricas que a su vez podrían incluir partículas catiónicas y/o aniónicas. En algunas modalidades, la composición amortiguadora puede ser una pluralidad de partículas de sustancia de amortiguación insoluble de naturaleza polimérica o no polimérica. Las partículas podrían tener formas regulares (por ejemplo, redonda, esférica, cubo, cilindro, fibra, cono, aguja y similares), formas irregulares, o combinaciones de formas regulares e irregulares.

45 En algunas modalidades, la membrana se elabora de cualquier material que tenga capacidades de amortiguación. La membrana puede fabricarse, aunque no se limita a, por ejemplo, de copolímero de metacrilato amino, copolímeros de ácido metacrílico (Tipo A y B), HPMCAS (acetato succinato de metilcelulosa de hidroxipropilo), CAP (ftalato acetato de celulosa) y similares. La membrana puede fabricarse, aunque no se limita a, resina de intercambio aniónico y resina de intercambio catiónico, cualquiera de las cuales puede caracterizarse por tener un ácido fuerte, una base fuerte, un ácido débil y una base débil. En algunas modalidades, la membrana puede ser semipermeable para permitir el paso de sustancias terapéuticas selectivas, aunque no otros ingredientes inactivos como se describe en la presente.

50 En algunas modalidades, la composición amortiguadora de la membrana incluye partículas de resina de intercambio iónico que puede incluir resinas de intercambio catiónico y/o aniónico. En algunas modalidades, la composición amortiguadora de la membrana puede incluir partículas poliméricas que a su vez podrían incluir partículas catiónicas y/o aniónicas. En algunas modalidades, la composición amortiguadora de la membrana puede ser una pluralidad de partículas de sustancia amortiguadora insoluble de naturaleza polimérica o no polimérica. Las partículas pueden tener formas regulares (por ejemplo, redonda, esférica, cubo, cilindro, fibra, cono, aguja y similares), formas irregulares o una combinación de formas regulares e irregulares.

- 5 En algunas modalidades, el medio amortiguador puede incluir un elemento o agente amortiguador (o una composición que tiene un agente amortiguador), tal como, pero no se limita a un agente amortiguador polimérico. El agente amortiguador polimérico puede ser adecuado para la regulación del pH de una preparación que contiene la sustancia terapéutica (es decir, la preparación de fármaco) dentro de un intervalo dado de pH durante la iontoforesis. El agente amortiguador polimérico puede ser cualquier polímero que se ioniza a un pH dado consumiendo iones de hidrógeno o iones de hidroxilo y mantiene el pH de la preparación en la cámara iontoforética dentro de un intervalo deseado.
- 10 En algunas modalidades, el agente amortiguador puede ser un amortiguador polimérico que no pueda pasar a través del medio amortiguador del dispositivo hacia el medio terapéutico que contiene la sustancia terapéutica en la cámara iontoforética. Debido al gran tamaño molecular del amortiguador polimérico, un agente amortiguador polimérico ionizado tiene una baja movilidad iónica y no compite, de manera significativa, con la preparación que contiene la sustancia terapéutica o los iones de fluido para llevar la carga eléctrica. Por lo tanto, el agente amortiguador polimérico no disminuye la eficiencia de suministro del compuesto.
- 15 En algunas modalidades, el agente amortiguador polimérico puede tener un peso molecular suficientemente alto para evitar el paso del agente amortiguador polimérico hacia la superficie de globo ocular. El agente amortiguador polimérico puede ser soluble en agua o insoluble en agua. Por ejemplo, en una modalidad, el agente amortiguador polimérico puede ser un amortiguador polimérico insoluble en agua en forma de partículas finas para maximizar su área superficial. Además, el medio amortiguador puede incluir partículas pequeñas del agente amortiguador polimérico suspendidas en una membrana de hidrogel. En otras modalidades, el agente amortiguador polimérico insoluble en agua puede formarse en una membrana porosa de polímero que puede cubrir el electrodo activo y/o la pared interna de la cámara iontoforética y/o el material poroso. La membrana porosa de polímero puede usarse como una membrana semipermeable.
- 20 En algunas modalidades, el agente amortiguador polimérico puede ser una resina de intercambio iónico que puede ser seleccionada de, aunque no se limita al siguiente grupo: copolímeros de ácido metacrílico/divinilbenceno y copolímeros de estireno/divinilbenceno, y similares. Los polímeros de ácido metacrílico/divinilbenceno tienen una funcionalidad de ácido débil (grupo carboxilo) y se encuentran disponibles en forma de hidrógeno o potasio. Los polímeros de estireno/divinilbenceno tienen una funcionalidad de ácido fuerte (grupo sulfonato) o base fuerte (grupo terciario amino). Las resinas anteriores pueden estar disponibles en forma de hidrógeno, sodio o calcio y las últimas resinas pueden estar disponibles en una forma de cloruro. Las resinas de intercambio iónico están comercialmente disponibles en forma de polvo, granular o fibra, o como una membrana, o similares.
- 25 En algunas modalidades, el agente amortiguador polimérico puede ser una resina de intercambio iónico que puede ser seleccionada de, aunque no se limita al siguiente grupo: copolímeros de ácido metacrílico/divinilbenceno y copolímeros de estireno/divinilbenceno, y similares. Los polímeros de ácido metacrílico/divinilbenceno tienen una funcionalidad de ácido débil (grupo carboxilo) y se encuentran disponibles en forma de hidrógeno o potasio. Los polímeros de estireno/divinilbenceno tienen una funcionalidad de ácido fuerte (grupo sulfonato) o base fuerte (grupo terciario amino). Las resinas anteriores pueden estar disponibles en forma de hidrógeno, sodio o calcio y las últimas resinas pueden estar disponibles en una forma de cloruro. Las resinas de intercambio iónico están comercialmente disponibles en forma de polvo, granular o fibra, o como una membrana, o similares.
- 30 En algunas modalidades, la composición amortiguadora puede incluir un amortiguador de aminoácido o una combinación de aminoácidos con un comportamiento catiónico. Los aminoácidos con comportamiento catiónico son positivamente cargados y pueden usarse para la iontoforesis catódica. En estas modalidades, el transporte eléctrico de los cationes amortiguadores a través del ojo puede ser reducido o eliminado. Un amortiguador pobremente transportado puede ayudar a evitar el agotamiento de la composición amortiguadora de la cámara iontoforética así como también cualquier irritación asociada con los cationes amortiguadores que están siendo transportados hacia los tejidos oculares. En otras modalidades, la iontoforesis catódica puede ser amortiguada usando un amortiguador de ácido aniónico o negativamente cargado. En modalidades adicionales, pueden usarse mezclas de un amortiguador de un aminoácido catiónico y un amortiguador de ácido aniónico.
- 35 La concentración de la composición amortiguadora requerida en el depósito catódico puede estar en función, por ejemplo, de las propiedades del amortiguador específico seleccionado. Los aminoácidos catiónicos pueden ser seleccionados de (aunque no se limitan a) el siguiente grupo: arginina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, histidina, lisina y tirosina. Los ácidos aniónicos pueden ser seleccionados de (aunque no se limitan a) el siguiente grupo: ácido acético, ácido adípico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etilendiamino tetracético, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido fosfórico y ácido succínico.
- 40 En algunas modalidades, la composición amortiguadora puede incluir un amortiguador de aminoácido o una combinación de aminoácidos con comportamiento aniónico. Los aminoácidos con comportamiento aniónico están negativamente cargados y pueden usarse para la iontoforesis anódica. En algunas modalidades, los amortiguadores pueden incluir zwitteriones. En algunas modalidades, la iontoforesis anódica puede ser amortiguada con el uso de un ácido aniónico. En estas modalidades, la competencia entre el amortiguador anódico y la sustancia terapéutica (es decir, la formulación del fármaco) para la administración en el globo ocular puede ser reducida o eliminada. En otras modalidades, la iontoforesis anódica puede ser amortiguada mediante el uso de un amortiguador catiónico o un amortiguador de base positivamente cargado, o un aminoácido que presente comportamiento catiónico al pH del depósito. En modalidades adicionales, pueden usarse, además, mezclas de un amortiguador de ácido aniónico y un amortiguador de base catiónica o aminoácido.
- 45 La concentración de la composición amortiguadora requerida en el depósito anódico está en función de las propiedades del amortiguador específico seleccionado. Los aminoácidos aniónicos pueden ser seleccionados de (aunque no se limitan a) el siguiente grupo: cisteína, histidina y tirosina. Zwitterions se pueden seleccionar de (pero no se limitan a) el siguiente grupo: ácido N-2(2-acetamido)-2-aminoetano sulfónico [ACES], ácido N-2-acetamidoimino diacético [ADA], ácido N,N-bis(2-hidroxiethyl)-2-aminoetano sulfónico [BES], 2-[Bis-(2-hidroxiethyl)-amino]-2-hidroxiethyl-propano-1,3-diol [Bis- Tris], ácido 3-ciclohexilamino-1-propano sulfónico [CAPS], ácido 2-ciclohexilamino-1-etano sulfónico [CHES], ácido N,N-bis(2-hidroxiethyl)-3-amino-2-hidroxi-propano sulfónico [DIPSO], ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazina propano sulfónico [EPPS],
- 50 En algunas modalidades, la composición amortiguadora puede incluir un amortiguador de aminoácido o una combinación de aminoácidos con comportamiento aniónico. Los aminoácidos con comportamiento aniónico están negativamente cargados y pueden usarse para la iontoforesis anódica. En algunas modalidades, los amortiguadores pueden incluir zwitteriones. En algunas modalidades, la iontoforesis anódica puede ser amortiguada con el uso de un ácido aniónico. En estas modalidades, la competencia entre el amortiguador anódico y la sustancia terapéutica (es decir, la formulación del fármaco) para la administración en el globo ocular puede ser reducida o eliminada. En otras modalidades, la iontoforesis anódica puede ser amortiguada mediante el uso de un amortiguador catiónico o un amortiguador de base positivamente cargado, o un aminoácido que presente comportamiento catiónico al pH del depósito. En modalidades adicionales, pueden usarse, además, mezclas de un amortiguador de ácido aniónico y un amortiguador de base catiónica o aminoácido.
- 55 La concentración de la composición amortiguadora requerida en el depósito anódico está en función de las propiedades del amortiguador específico seleccionado. Los aminoácidos aniónicos pueden ser seleccionados de (aunque no se limitan a) el siguiente grupo: cisteína, histidina y tirosina. Zwitterions se pueden seleccionar de (pero no se limitan a) el siguiente grupo: ácido N-2(2-acetamido)-2-aminoetano sulfónico [ACES], ácido N-2-acetamidoimino diacético [ADA], ácido N,N-bis(2-hidroxiethyl)-2-aminoetano sulfónico [BES], 2-[Bis-(2-hidroxiethyl)-amino]-2-hidroxiethyl-propano-1,3-diol [Bis- Tris], ácido 3-ciclohexilamino-1-propano sulfónico [CAPS], ácido 2-ciclohexilamino-1-etano sulfónico [CHES], ácido N,N-bis(2-hidroxiethyl)-3-amino-2-hidroxi-propano sulfónico [DIPSO], ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazina propano sulfónico [EPPS],
- 60 La concentración de la composición amortiguadora requerida en el depósito anódico está en función de las propiedades del amortiguador específico seleccionado. Los aminoácidos aniónicos pueden ser seleccionados de (aunque no se limitan a) el siguiente grupo: cisteína, histidina y tirosina. Zwitterions se pueden seleccionar de (pero no se limitan a) el siguiente grupo: ácido N-2(2-acetamido)-2-aminoetano sulfónico [ACES], ácido N-2-acetamidoimino diacético [ADA], ácido N,N-bis(2-hidroxiethyl)-2-aminoetano sulfónico [BES], 2-[Bis-(2-hidroxiethyl)-amino]-2-hidroxiethyl-propano-1,3-diol [Bis- Tris], ácido 3-ciclohexilamino-1-propano sulfónico [CAPS], ácido 2-ciclohexilamino-1-etano sulfónico [CHES], ácido N,N-bis(2-hidroxiethyl)-3-amino-2-hidroxi-propano sulfónico [DIPSO], ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazina propano sulfónico [EPPS],
- 65 La concentración de la composición amortiguadora requerida en el depósito anódico está en función de las propiedades del amortiguador específico seleccionado. Los aminoácidos aniónicos pueden ser seleccionados de (aunque no se limitan a) el siguiente grupo: cisteína, histidina y tirosina. Zwitterions se pueden seleccionar de (pero no se limitan a) el siguiente grupo: ácido N-2(2-acetamido)-2-aminoetano sulfónico [ACES], ácido N-2-acetamidoimino diacético [ADA], ácido N,N-bis(2-hidroxiethyl)-2-aminoetano sulfónico [BES], 2-[Bis-(2-hidroxiethyl)-amino]-2-hidroxiethyl-propano-1,3-diol [Bis- Tris], ácido 3-ciclohexilamino-1-propano sulfónico [CAPS], ácido 2-ciclohexilamino-1-etano sulfónico [CHES], ácido N,N-bis(2-hidroxiethyl)-3-amino-2-hidroxi-propano sulfónico [DIPSO], ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazina propano sulfónico [EPPS],

ácido N-2-hidroxiethylpiperazina-N'-2-etano sulfónico [HEPES], ácido 2-(N-morfolino)-etano sulfónico [MES], ácido 4-(N-morfolino)-butano sulfónico [MOBS], ácido 2-(N-morfolino)-propano sulfónico [MOPS], ácido 3-morfolino-2-hidroxiopropanosulfónico [MOPSO], 1,4-piperazina-bis-(ácido etano sulfónico) [PIPES], piperazina-N,N'-bis(ácido 2-hidroxiopropano sulfónico) [POPSO], ácido N-tris(hidroxiometil)metil-2-aminoopropano sulfónico [TAPS], ácido N-[tris(hidroxiometil)metil]-3-amino-2-hidroxiopropano sulfónico [TAPSO], ácido N-tris(hidroxiometil) metil-2- aminoetano sulfónico [TES], y 2-amino-2-hidroxiometil-propano-1,3-diol [Tris]. Los amortiguadores de ácido aniónico pueden ser seleccionados de (aunque no se limitan a) el siguiente grupo: ácido acético, ácido adípico, ácido benzoico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido etilendiamino tetracético, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido fosfórico, ácido tartárico y ácido succínico. Las bases catiónicas y aminoácidos pueden ser seleccionados de (aunque no se limitan a) el siguiente grupo: arginina, histidina, imidazol, lisina, trietanolamina y trometamina.

En algunas modalidades, la composición amortiguadora puede ser un polímero de reticulado o una combinación de polímeros con comportamiento aniónico o catiónico. Aunque no necesariamente limitados de este modo, los amortiguadores poliméricos usados en la iontoforesis catódica pueden ser aquellos que muestran un comportamiento aniónico, mientras que los amortiguadores poliméricos usados en la iontoforesis anódica pueden ser aquellos que muestran un comportamiento catiónico. El uso de amortiguadores poliméricos elimina o minimiza la competencia de los iones amortiguadores y/o contraiones, por ejemplo, con la sustancia terapéutica para el suministro al globo ocular.

En algunas modalidades, la composición amortiguadora puede ser un polímero o una combinación de polímeros con comportamiento aniónico o catiónico. Aunque no se limitan necesariamente de este modo, los amortiguadores poliméricos usados en la iontoforesis catódica pueden ser aquellos que presentan un comportamiento aniónico mientras que los amortiguadores poliméricos usados en la iontoforesis anódica pueden ser aquellos que presentan un comportamiento catiónico. El uso de amortiguadores poliméricos elimina o minimiza la competencia de los iones amortiguadores y/o contraiones, por ejemplo, con la sustancia terapéutica para el suministro al globo ocular.

El polímero aniónico puede ser seleccionado de (aunque no se limita a) el siguiente grupo: poli(ácido acrílico), poli(ácido acrílico) reticulado con éteres de polialquenoilo o divinil glicol, poli(ácido metacrílico), copolímeros de estireno/anhídrido maleico, copolímeros de metil vinil éter/anhídrido maléico, poli(vinil acetato ftalato), ftalato acetato de celulosa, trimetilato acetato de celulosa, succinato acetato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de acrilato de etilo/ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo/ácido metacrílico y ácido alginico, y similares. El polímero catiónico puede ser seleccionado de (aunque no se limita a) el siguiente grupo: polivinilpiridina, terpolímeros de metil metacrilato/butil metacrilato/dimetilaminoetil metacrilato, copolímeros de vinilpirrolidona/dimetil amino etil metacrilato cuaternarizado, terpolímeros de vinilcaprolactama/vinilpirrolidona/dimetil aminoetil metacrilato y quitosana, y similares.

En algunas modalidades, la composición amortiguadora puede ser un compuesto de bajo peso molecular con comportamiento aniónico o catiónico. Aunque no se limitan necesariamente de este modo, los amortiguadores usados en la iontoforesis catódica pueden ser aquellos que presentan un comportamiento aniónico mientras que los amortiguadores usados en la iontoforesis anódica pueden ser aquellos que presentan un comportamiento catiónico. Los ejemplos de este tipo de amortiguador pueden incluir, aunque no se limitan a, acetato de sodio/potasio, citrato de sodio/potasio, y/o todos los "amortiguadores de Good" que incluyen MES, ADA, PIPES, ACES, BES, TES, HEPES, cloruro de colamina, acetomidoglicina, tricina, glicinamida y bicina.

En varias modalidades, al menos un elemento o agente amortiguador puede ser incorporado en el medio amortiguador a través de (i) unión química (por ejemplo, el agente amortiguador puede unirse covalentemente con el medio amortiguador); (ii) unión física (por ejemplo, una carga electrostática del amortiguador se une al medio amortiguador); (iii) unión mecánica (por ejemplo, el tamaño del material amortiguador puede ser más grande que el tamaño de poro del medio amortiguador, atrapando así el material amortiguador en el depósito); (iv) revestimiento (por ejemplo, el medio amortiguador puede revestirse con el material amortiguado); (v) emulsión (por ejemplo, un amortiguador líquido puede suspenderse en un depósito líquido); y (vi) suspensión sólida (por ejemplo, un amortiguador se suspende en un depósito sólido).

En varias modalidades, la adición de muchos de los medios amortiguadores y/o composiciones amortiguadoras descritos anteriormente puede reducir el espacio disponible de un medio de depósito terapéutico usado para alojar la sustancia terapéutica (o ingrediente farmacéutico activo (API)) que contiene la preparación. Como resultado, el volumen total necesario para llenar el medio API puede ser reducido. Por ejemplo, un sistema de amortiguación de gel/membrana con un espesor aproximadamente de 3-mm puede resultar en la reducción total del API necesario que contiene la solución en al menos la mitad. Cada 1 mm de material poroso reemplazado por un sistema de amortiguación de gel/membrana de la cámara iontoforética puede resultar en una reducción de 16% en la solución que contiene API necesaria para llenar el medio API. Como otro ejemplo, una cámara iontoforética que tiene un inserto de espuma (medio AP) aproximadamente de 1-2 mm sólo requiere de 100-300 [mu]L de API que contiene la solución. Un resultado secundario de los medios amortiguadores adicionales es que la distancia del electrodo activo se extiende de la superficie ocular creando y agregando un beneficio de seguridad.

La presente invención se expone en las reivindicaciones adjuntas. Las modalidades, aspectos o ejemplos de acuerdo con la presente descripción que no caen dentro del alcance de dichas reivindicaciones se proporcionan solo con fines ilustrativos y no forman parte de la presente invención.

Reivindicaciones

1. Un dispositivo de suministro (200) para transferir una sustancia terapéutica en y/o a través de una superficie de un globo ocular que comprende:
 5 una cámara iontoforética (222) configurada para almacenar la sustancia terapéutica;
 un electrodo dispuesto con relación a al menos una cámara iontoforética, el electrodo está configurado para proporcionar una fuerza electromotriz, cuando se energiza, para transferir al menos una porción de la sustancia terapéutica almacenada dentro de la cámara iontoforética en y/o a través de la superficie del globo ocular;
 10 un sistema de amortiguación (160) dispuesto al menos parcialmente dentro al menos de una cámara iontoforética, el sistema de amortiguación está configurado para mantener un pH en la superficie del globo ocular dentro de un intervalo de aproximadamente 3 a 8 durante la transferencia iontoforética de la sustancia terapéutica, en donde el sistema de amortiguación no contiene la sustancia terapéutica; y
 la cámara iontoforética comprende además una primera capa y una segunda capa, la primera capa incluye el sistema de amortiguación y la segunda capa incluye una sustancia terapéutica, en donde la primera capa se dispone más cerca del electrodo y tiene una mayor capacidad de amortiguación que la segunda capa.
2. El dispositivo de suministro de la reivindicación 1, en donde el sistema de amortiguación incluye un agente amortiguador para reducir el riesgo de daño al tejido ocular.
- 20 3. El dispositivo de suministro de la reivindicación 2, en donde el agente amortiguador comprende al menos uno de una resina de intercambio iónico, partículas poliméricas, partículas amortiguadoras insolubles, partículas catiónicas, partículas aniónicas y partículas zwitteriónicas.
4. El dispositivo de suministro de la reivindicación 3, en donde la resina de intercambio iónico comprende al menos un material de intercambio iónico que tiene una naturaleza característica de al menos uno de un ácido fuerte, una base fuerte, un ácido débil y una base débil.
- 25 5. El dispositivo de suministro de la reivindicación 1, en donde el pH se mantiene a un nivel sustancialmente igual al nivel más alto de ionización de la sustancia terapéutica para mejorar la eficiencia de transporte de la sustancia terapéutica.
- 30 6. El dispositivo de suministro de la reivindicación 1, en donde el sistema de amortiguación (160) es eléctricamente conductor capaz de conducir un campo eléctrico proporcionado a partir del electrodo.
- 35 7. El dispositivo de suministro de la reivindicación 1, en donde el sistema de amortiguación incluye al menos uno de:
 (i) un material poroso, opcionalmente en donde el material poroso comprende al menos uno de una espuma, un tejido, un material no tejido, y un material sinterizado;
 (ii) una solución líquida;
 (iii) un gel en donde el gel comprende al menos una de una matriz de hidrogel y una matriz de aerogel;
 40 (iv) una resina de lecho empacado;
 (v) una película de hidrogel; y
 (vi) una membrana, en donde opcionalmente la membrana comprende al menos una de una película monolaminar, una película de múltiples láminas, una membrana hidrofóbica (semipermeable), y una membrana no permeable/sólida.
- 45 8. El dispositivo de suministro de la reivindicación 1, en donde la primera capa se dispone entre el electrodo y la segunda capa.
9. El dispositivo de suministro de la reivindicación 1, que comprende además una membrana (430) dispuesta entre la primera capa (410) y la segunda capa (420), opcionalmente en donde la membrana tiene baja permeabilidad al vapor de agua para mantener el contenido de agua en cada capa.
- 50 10. El dispositivo de suministro de la reivindicación 1, en donde las capas (610, 620) están dispuestas concéntricamente una con relación a la otra, y opcionalmente comprende, además, una membrana (730) dispuesta entre la primera capa (710) y la segunda capa (720).
- 55 11. El dispositivo de suministro de la reivindicación 1, en donde una tercera capa está dispuesta entre la primera capa y la segunda capa, la tercera capa incluye además el sistema de amortiguación.
- 60 12. El dispositivo de suministro de la reivindicación 11, en donde la primera capa está dispuesta más cerca del electrodo y la segunda capa está dispuesta entre la primera capa y la tercera capa.
- 65 13. El dispositivo de suministro de la reivindicación 12, que comprende además una membrana (540) dispuesta entre la primera capa (510) y la segunda capa (520) o la segunda capa y la tercera capa (530), opcionalmente en donde la membrana tiene baja permeabilidad al vapor de agua para mantener el contenido de agua en cada capa.

14. El dispositivo de suministro de la reivindicación 11, en donde las capas están dispuestas concéntricamente una con respecto a la otra, que comprende opcionalmente además una membrana dispuesta entre la primera capa y la segunda capa o la segunda capa y la tercera capa.
- 5 15. El dispositivo de suministro de la reivindicación 11, en donde la tercera capa que incluye la sustancia terapéutica está acoplada de manera desmontable a la cámara iontoforética.
- 10 16. El dispositivo de suministro de la reivindicación 11, en donde la primera capa tiene una capacidad de amortiguación más alta que la segunda capa, o en donde la segunda capa comprende una composición iónica que optimiza el transporte eléctrico de la sustancia terapéutica en la tercera capa.
- 15 17. El dispositivo de suministro de la reivindicación 1, en donde el sistema de amortiguación:
(i) se dispone como un recubrimiento superficial tamponado; y/o
(ii) comprende además un agente rehidratante; y/o
(iii) se dispone adyacente al electrodo.

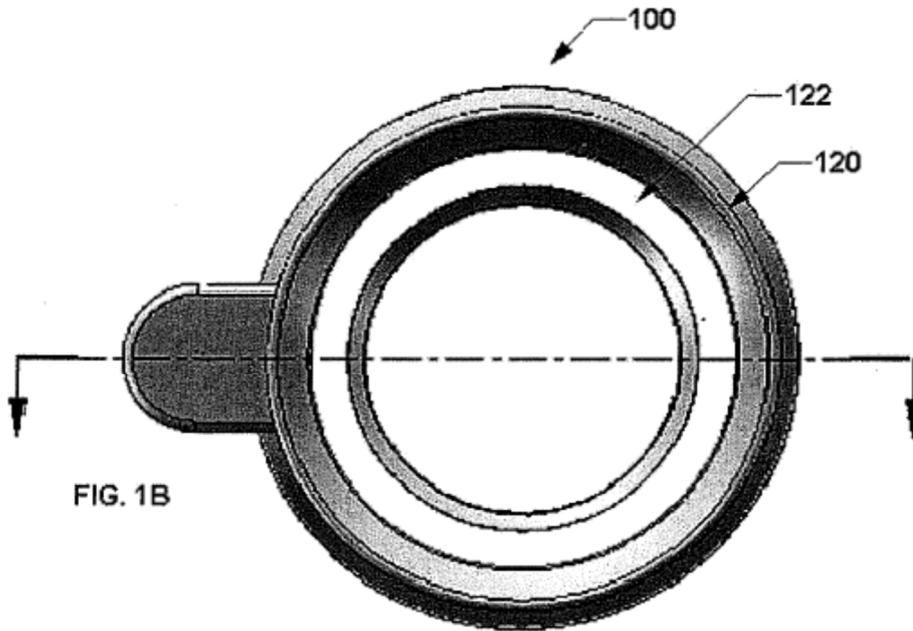


FIG. 1B

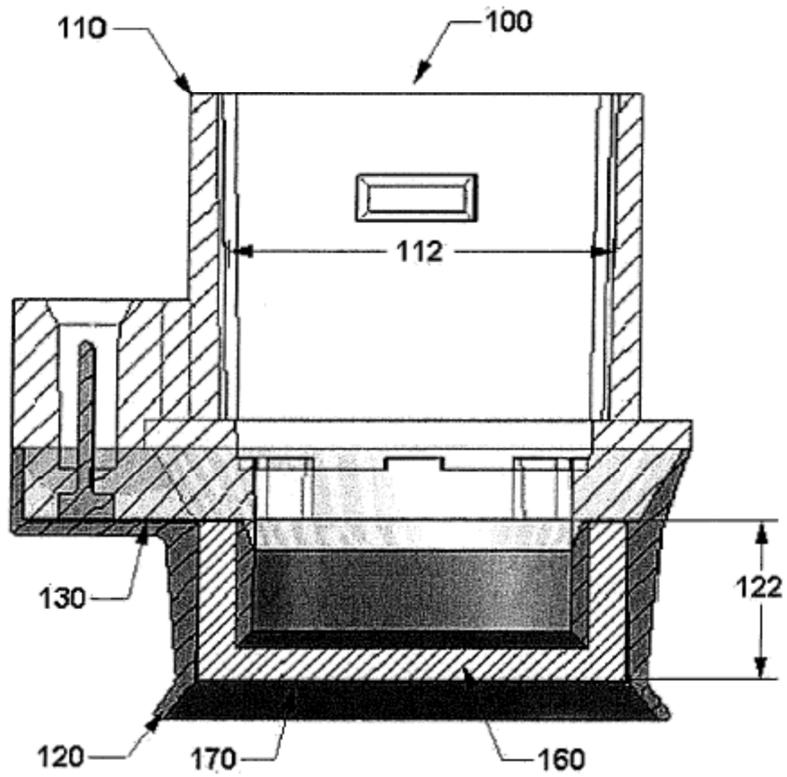
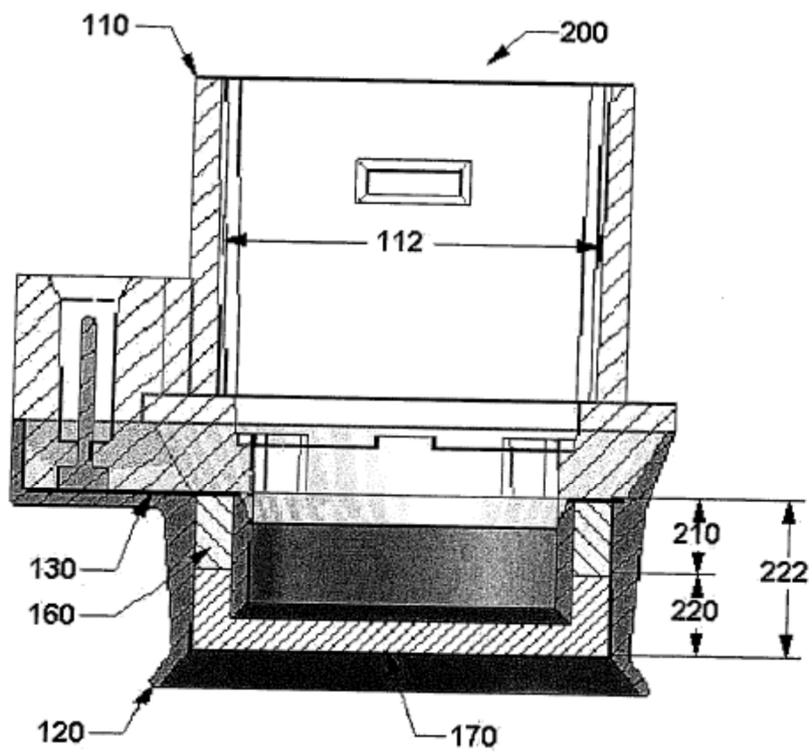
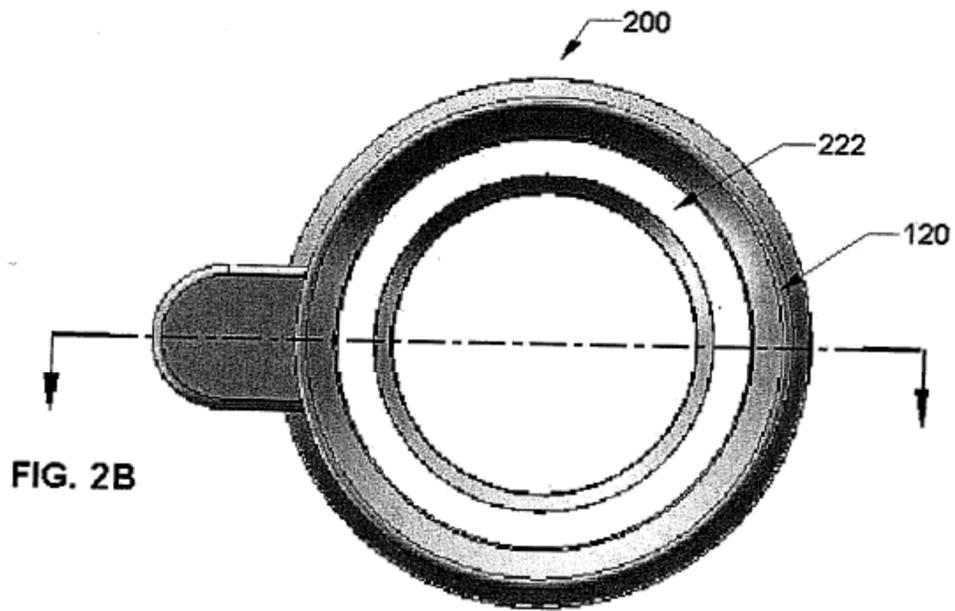
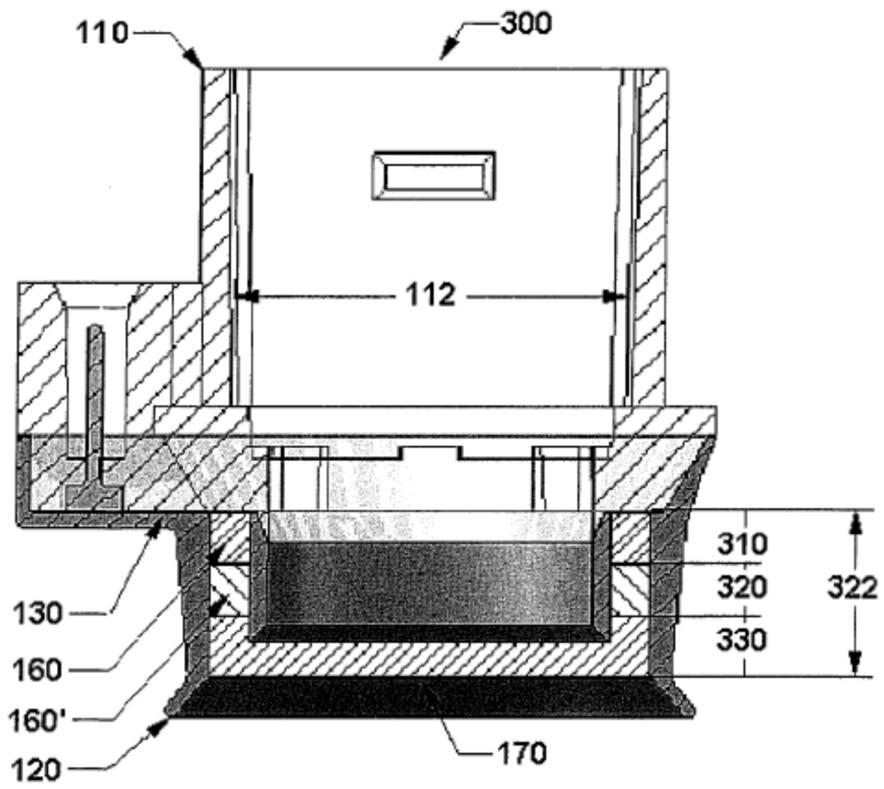
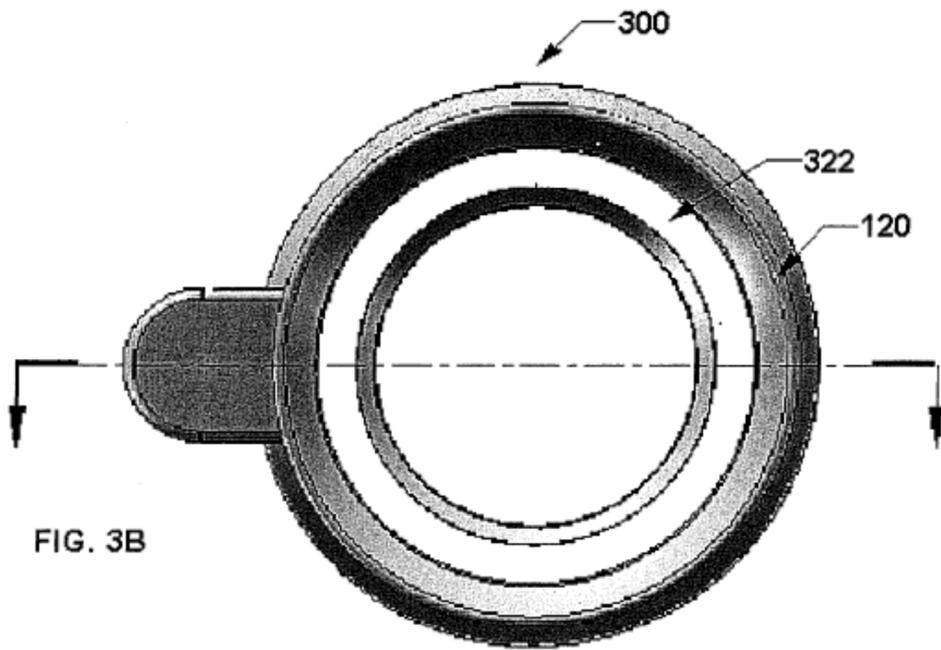


FIG. 1A





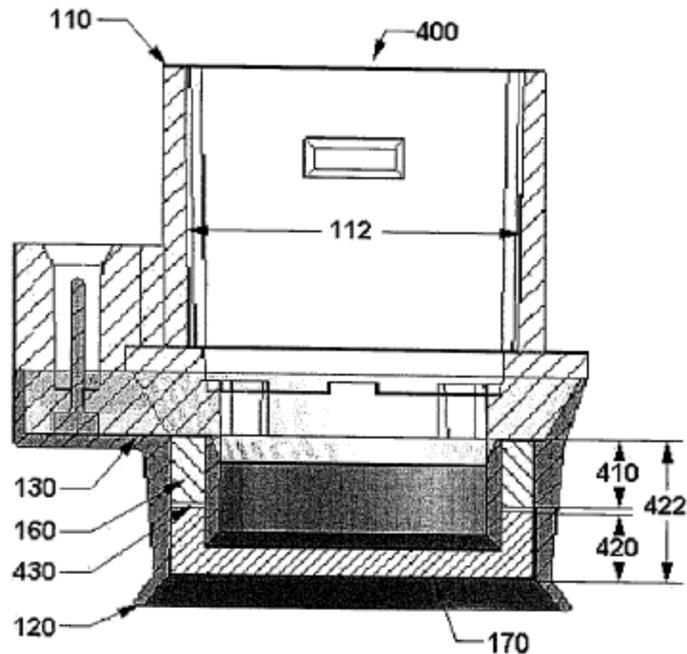
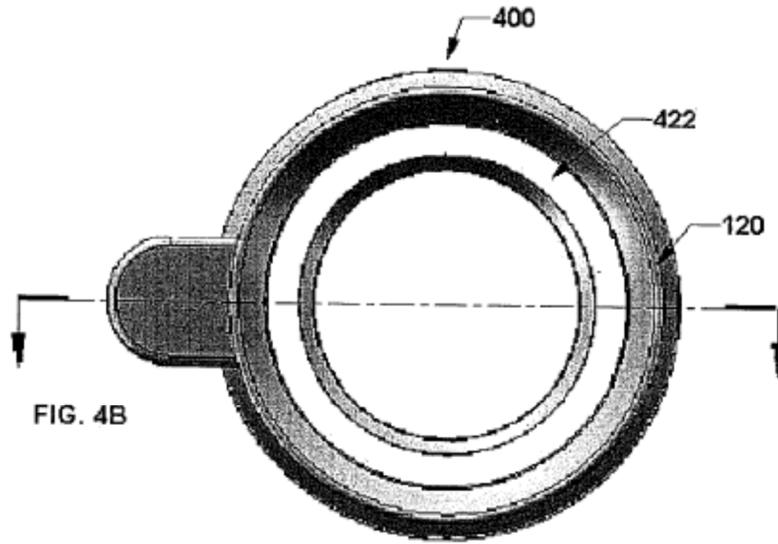


FIG. 4A

