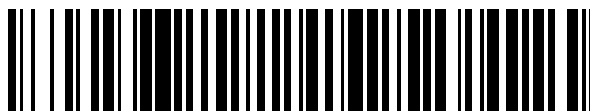


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 154**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2006 PCT/US2006/060602**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2007 WO07059390**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2006 E 06846243 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 1962798**

54 Título: **Formulación inyectable capaz de formar un dispositivo que libera fármacos**

30 Prioridad:

14.11.2005 US 273247

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

21.02.2019

73 Titular/es:

**MEDTRONIC XOMED, INC. (100.0%)
6743 Southpoint Drive
Jacksonville, FL 32216-0980, US**

72 Inventor/es:

**TIJSMA, EDZE J.;
HISSONG, JAMES B. y
GONZALEZ, MARIA N.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 701 154 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

Formulación inyectable capaz de formar un dispositivo que libera fármacos

Campo de la invención

5 La presente invención está en el campo de los dispositivos médicos y se refiere a dispositivos para la liberación de sustancias activas directamente en tejidos dañados en cavidades del cráneo de un vertebrado, tal como el seno paranasal de un paciente humano. La invención se refiere además a formulaciones y métodos para la preparación de estas formulaciones y dispositivos y a su uso como medicamentos en el tratamiento y prevención de enfermedades en dichas cavidades. Es un atributo de los medicamentos que se implementan fácilmente. La invención también se refiere a métodos para tratar enfermedades del seno, y especialmente sinusitis.

10 Antecedentes de la invención

La sinusitis, la inflamación de los tejidos mucosales en los senos paranasales, es una enfermedad común que afecta a los seres humanos a lo largo de sus vidas. Los síntomas de la sinusitis incluyen dolor de cabeza, drenaje nasal (rinorrea), sensibilidad de la mandíbula y/o dental, hinchazón alrededor de los ojos, congestión nasal y pérdida de olfato.

15 En muchos casos, la sinusitis está causada por una infección viral del sistema respiratorio superior, pero también puede ser el resultado de alergias, medicación o anomalías estructurales en las cavidades (para)nasales y pasajes nasales. La sinusitis existe en diferentes formas, clasificándose las formas crónicas como rinosinusitis crónica (CRS) y poliposis nasal (NP).

20 Los senos paranasales están presentes en cuatro pares izquierdos y derechos: los senos frontales posicionados sobre los ojos en el área de la ceja, los senos maxilares en el interior de cada hueso malar, los senos etmoides justo detrás del puente de la nariz y entre los ojos, y los senos esfenoides detrás de los etmoides en la región superior de la nariz y detrás de los ojos. Estos senos constituyen cavidades llenas de aire en los huesos del cráneo y están conectados con los pasajes nasales por aberturas pequeñas (ostia), que permiten el paso del aire a y desde el seno y el drenaje de mucosidad producida por el tejido mucosal que reviste las paredes del seno.

25 La inflamación de estos tejidos puede dar lugar al bloqueo de los pasajes y el estancamiento de mucosidad puede producir una infección bacteriana o incluso fúngica de las cavidades del seno. Cuando los síntomas de la sinusitis persisten y no responden a las medicaciones nasales, se sospecha una infección bacteriana y se prescribe la terapia con antibióticos. Cuando todos los tratamientos farmacéuticos de la sinusitis fracasan, la sinusitis aguda grave CRS y NP pueden requerir la cirugía del seno, que implica la apertura de los senos y la eliminación del tejido mucosal patológico.

30 Como una técnica endoscópica, la Cirugía Endoscópica Funcional de los Senos (FESS) es actualmente el procedimiento preferido para la cirugía de los senos y para la gestión médica de CRS y NP. Aunque los resultados funcionales de FESS son satisfactorios en la mayoría de los casos, la curación de las heridas de los tejidos mucosales después de FESS es baja en aproximadamente el 20% de los pacientes. Esta baja curación está asociada con una cicatrización anormal, superinfección, y formación de fibrosis, y estas complicaciones pueden dar lugar, a su vez, a la recurrencia de los síntomas y a la necesidad de cirugía de revisión.

35 Con respecto al tratamiento postoperatorio de las heridas, las técnicas quirúrgicas endoscópicas han hecho que el taponamiento nasal extenso convencional se haya quedado obsoleto. Actualmente, el taponamiento nasal postoperatorio no es tanto una medida hemostática, sino que se emplea como un espaciador para mantener abierta la cavidad (para)nasal. La modalidad o propósito terapéutico del espaciador o stent es proporcionar el drenaje postoperatorio del seno y prevenir el bloqueo postoperatorio del tracto de salida de flujo. El stent se conforma para ajustarse y ser retenido en una parte particular de la cavidad (para)nasal y para dejar espacio al flujo de aire. Este mínimo taponamiento puede consistir en un material de taponamiento biodegradable o absorbible. Si no es absorbible, el stent se retira comúnmente 1 a 4 días después de la operación. Dichos stents, sin embargo, no comprenden ninguna medicación específica para la curación de las heridas.

40 Los problemas que existen en el tratamiento de la mucosa dañada u otras enfermedades en las cavidades de los senos paranasales también existen para otras cavidades del cráneo de los vertebrados, tal como el oído interno.

45 Por lo tanto, actualmente todavía existe una necesidad de un dispositivo que esté adaptado para una utilización más fácil en cavidades revestidas por mucosa con acceso difícil del cráneo de un individuo vertebrado, tal como las cavidades (para)nasales de un paciente humano, y que dicho dispositivo esté adaptado para la liberación controlada de sustancias activas que puedan asistir en el tratamiento, y/o mejorar el proceso de curación, en particular la curación de heridas después de la cirugía de senos. Actualmente, existe todavía una necesidad de dispositivos mejorados tales como stents adecuados para el uso en un entorno quirúrgico incluyendo FESS, especialmente en procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos.

WO 2005/089670 describe composiciones farmacéuticas que son líquidas durante la administración y que forman un gel o bolo semisólido de un polímero hidrofóbico in situ en el seno.

WO 94/05330 describe un producto farmacéutico nasal en forma pulverizable que contiene un polímero que contiene carboxilo y un agente de entrecruzamiento. Con el contacto con los revestimientos mucosos de la cavidad nasal su viscosidad se incrementa hasta formar un gel.

Resumen de la invención

Los presentes inventores han descubierto una formulación inyectable y endurecible que después del endurecimiento es capaz de liberar una sustancia activa.

Un aspecto de la presente invención proporciona una formulación inyectable para uso en el tratamiento de una enfermedad en una cavidad (para)nasal en el cráneo de un individuo, comprendiendo la formulación una sustancia activa y un material maleable diseñado para adaptarse y amoldarse a la forma de al menos una parte de dicha cavidad cuando se engrana con ella, en el que dicho material tiene una forma maleable o una baja viscosidad y después del engranaje con al menos una parte de dicha cavidad puede endurecerse para proporcionar un dispositivo con una forma permanente o una mayor viscosidad, en el que dicho dispositivo cuando se endurece proporciona la liberación controlada durante un periodo de tiempo predeterminado desde 1 día a 12 meses de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha sustancia activa, y dicho material maleable:

a) es un sistema de gel que se autoforma reactivo inyectable, endurecible por fotopolimerización o reacción electrofílica-nucleofílica, o un sistema de gel que se forma in situ endurecible por enfriamiento o formación de estereocomplejos, o

b) está en la forma de microesferas de polímero dispersadas en un gel, o

c) comprende un polímero soluble en agua que cuando se engrana con al menos una parte de dicha cavidad forma un hidrogel generado por el entrecruzamiento del polímero soluble en agua.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una formulación inyectable que comprende una sustancia activa y un material maleable diseñado para adaptarse y amoldarse a la forma de al menos una parte de una cavidad del cráneo de un individuo cuando se engrana con ella, en el que dicha sustancia activa se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz, inhibidores de COX-2, inhibidores de ACE y ARB, inhibidores de quimasa, polímeros terapéuticos y combinaciones de estos, en el que dicho material tiene una forma maleable o una baja viscosidad y después del engranaje con al menos una parte de dicha cavidad puede endurecerse para proporcionar un dispositivo con una forma permanente o una mayor viscosidad, en el que dicho dispositivo cuando se endurece proporciona la liberación controlada durante un periodo de tiempo predeterminado desde 1 día a 12 meses de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha sustancia activa y dicho material maleable:

a) es un sistema de gel que se autoforma reactivo inyectable, endurecible por fotopolimerización o reacción electrofílica-nucleofílica, o un sistema de gel que se forma in situ endurecible por enfriamiento o formación de estereocomplejos, o

b) está en la forma de microesferas de polímero dispersadas en un gel, o

c) comprende un polímero soluble en agua que cuando se engrana con al menos una parte de dicha cavidad forma un hidrogel generado por el entrecruzamiento del polímero soluble en agua.

Determinadas realizaciones de la presente invención están indicadas para el uso en cualquier cavidad del cráneo de vertebrados que está revestida con mucosa, en particular, dichas cavidades que están llenas de aire, preferiblemente, los senos paranasales (frontal, maxilar, etmoide y/o esenoide) y/o pasaje nasal.

En otra realización de las formulaciones anteriores, el material maleable y endurecible es un material biodegradable.

Cualquier sustancia puede usarse como sustancia activa en un dispositivo de determinadas realizaciones de la invención. En otra realización de la invención, la sustancia activa se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de MMP, inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y bloqueantes del receptor de angiotensina (ARB), inhibidores de quimasa, polímeros terapéuticos y combinaciones de estos.

Según una realización de la invención, puede usarse una o más de las clases principales de compuestos inhibidores de MMP, en particular, uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en ácidos hidroxámicos, ácidos carboxílicos, tioles, ácidos fosfínicos, y tetraciclinas. En una realización más, los inhibidores preferidos de MMP incluyen inhibidores seleccionados del grupo que consiste en ácido *N*-bifenil sulfonil-fenilalanina hidroxámico; aminas, derivados de aminoácidos y péptidos de bajo peso molecular que contienen un resto de ácido hidroxámico unido por amida; benzodiazepina; compuestos basados en ácido succínico acíclicos; ácido oleico; extracto de

semilla de uva (GSE); cerivastatina; compuesto tiol MAG-283; derivados de la tetraciclina, tales como tetraciclina, doxiciclina y minociclina. En una realización más, los inhibidores de MMP son doxiciclina y dexametasona.

En una realización más, dicha formulación comprende además al menos un agente farmacéutico implicado en procesos de remodelado.

- 5 En otro aspecto, en la presente memoria se describe un dispositivo que libera una sustancia activa que se puede obtener por el endurecimiento de la formulación de la presente invención.

10 En la presente memoria también se describe un método para el tratamiento de un tejido mucosal enfermo o dañado en una cavidad del cráneo de un individuo, comprendiendo dicho método: a) introducir en la cavidad del cráneo de un individuo una formulación inyectable como se describe en la presente memoria que comprende una sustancia activa y un material maleable diseñado para adaptarse y amoldarse a la forma de al menos una parte de dicha cavidad cuando se engrana con ella, en el que dicho material se puede endurecer después del engranaje con al menos una parte de dicha cavidad para proporcionar un dispositivo con una forma permanente, y en el que dicho dispositivo es capaz de liberar una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha sustancia activa cuando se endurece, y b) endurecer dicha formulación.

- 15 En una realización de dicho método, dicha cavidad del cráneo de un individuo es un seno paranasal, el pasaje nasal y/o la cavidad del oído medio, preferiblemente, un seno paranasal de un ser humano.

En otra realización de dicho método, dicho tejido mucosal se selecciona del grupo que consiste en tejido mucosal del seno etmoide, tejido mucosal del seno maxilar, tejido mucosal del seno esfenoides, tejido mucosal del seno frontal y su ostia y combinaciones de estos.

- 20 El método de tratamiento en una realización de la presente descripción se refiere a la aplicación de las formulaciones y dispositivos como se ha descrito anteriormente, y la formulación puede usarse en dicho método en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente.

Descripción detallada de la invención

A. Definiciones

- 25 El término "cavidad del cráneo de un individuo" se refiere a las cavidades llenas de aire revestidas con mucosa localizadas en los huesos craneofaciales densos que rodean la nariz, así como a las cavidades llenas de aire en el hueso petro temporal de un vertebrado, e incluye los senos paranasales, así como otras cavidades del cráneo con acceso difícil tales como el oído medio y el tubo faringotimpánico y las celdas de aire del proceso mastoideo.

30 Los términos "seno paranasal", "seno nasal" y "seno" se usan indistintamente en la presente memoria e indican una cavidad llena de aire en los huesos del cráneo conectadas con los pasajes nasales por pequeñas aberturas (ostia), que permiten el paso del aire a y desde el seno y el drenaje de mucosidad producida por el tejido mucosal que reviste las paredes del seno. Los senos están presentes en cuatro pares izquierdos y derechos: los senos frontales posicionados sobre los ojos en el área de la ceja, los senos maxilares en el interior de cada hueso malar, los senos etmoides justo detrás del puente de la nariz y entre los ojos, y los senos esfenoides detrás de los etmoides en la región superior de la nariz y detrás de los ojos. En relación con la sinusitis aguda, CRS y NP, la hendidura etmoidal y el seno frontal están indicados, en particular, para tratamiento.

El término "pasaje nasal" se refiere al pasaje que se extiende desde las aberturas nasales a las coanas, las aberturas en la región del techo o paladar blando de la boca que conecta la cavidad nasal con la faringe.

El término "cavidad (para)nasal" incluye tanto los senos paranasales como los pasajes nasales.

- 40 El término "tejido mucosal" incluye tejido productor de mucosidad tanto de las cavidades de los senos paranasales, pasajes nasales y cavidades del oído medio, incluyendo el tubo faringotimpánico.

45 El término "formulación inyectable" se refiere a una composición inyectable, tal como en la forma de un polvo o, más preferiblemente, en la forma de un fluido, sustancia semisólida o semejante a gel. El término "inyectable" significa que la formulación puede engranarse y/o insertarse en o sobre una localización deseada del cuerpo de un individuo o paciente, p. ej., en una cavidad del cráneo de un individuo, preferiblemente siendo capaz de fluir bajo la aplicación de una presión suficiente, en particular, a través de una aguja o catéter u otro aplicador adecuado para la aplicación de polvos o, más preferiblemente, fluidos, sustancias semisólidas o semejantes a gel.

50 El término "formulación" significa, en su sentido más amplio, una mezcla de materiales o composición en la que la sustancia activa se formula, mezcla, añade, disuelve, suspende, solubiliza, y formula en un material vehicular maleable y endurecible, en una forma física-química aceptable para la administración por inyección en una cavidad del cráneo llena de aire como se indica en la presente memoria.

- El término "dispositivo" se refiere a la formulación, como se ha definido anteriormente, después de que se haya inyectado y se haya endurecido. Los ejemplos típicos de dichos "dispositivos" son stents, taponamientos, etc. Un dispositivo de la presente invención es típicamente no metálico. El término "dispositivo" se usa en la presente memoria en su significado reconocido en la técnica y se refiere a un espaciador o dispositivo de espaciamiento
- 5 diseñado para ajustarse, preferiblemente de una manera de auto-retención, en un seno de un paciente. El término "dispositivo" tal y como se usa en la presente memoria incluye la referencia a un instrumento, herramienta, aparato., implante, reactivo in vitro, u otro artículo similar o relacionado, incluyendo cualquier componente, parte, o accesorio, que se pretende para uso en el diagnóstico de una enfermedad u otras afecciones, o en la cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, en una cavidad del cráneo.
- 10 Los términos "endurecible", "endurecimiento" y "endurecido" se refieren respectivamente, a la capacidad, el proceso, y el resultado de asentar, curar o en general la transición de fase de un material o sustancia de una formulación (sin forma) inyectable que tiene una forma maleable o baja viscosidad, a un dispositivo que tiene una forma permanente o mayor viscosidad. Por ejemplo, un gel de baja viscosidad se puede endurecer o enrigir en una estructura de gel más viscosa después de la inserción y contacto con los tejidos nasales/de los senos.
- 15 El término "permanente" se usa para describir el estado de la formulación una vez se ha endurecido del estado de gel. En principio, la forma "permanente" se alcanza después de que la formulación se pone en contacto con los tejidos de la cavidad en la que se inyecta la formulación. Típicamente, la forma "permanente" es duradera cuando se usa un material bioestable para la formulación, mientras la forma "permanente" es temporal cuando se usa un material biodegradable.
- 20 Los términos "individuo" y "paciente" para los propósitos de la presente invención se refieren a vertebrados, incluyendo mamíferos, pájaros u otros animales, particularmente seres humanos. Así, los métodos son aplicables tanto a la terapia humana como a aplicaciones veterinarias. En realizaciones preferidas, el individuo o paciente es un mamífero, preferiblemente un primate, y en las realizaciones más preferidas, el individuo o paciente es un ser humano.
- 25 Los términos "ingrediente activo", "sustancia activa" o "fármaco", tal y como se usan indistintamente en la presente memoria, significan cualquier compuesto, sustancia o producto farmacéuticamente activo, que comprende tanto entidades químicas como productos biotecnológicos/biológicos, e incluyen, pero no están limitados a, entidades y productos tales como sustancias para la curación de heridas, inhibidores de MMP, inhibidores de COX-2 inhibidores de ACE y ARB, inhibidores de quimasa, polímeros terapéuticos, antibióticos, sustancias antivirales, péptidos,
- 30 proteínas, factores de crecimiento y vacunas. Los ingredientes activos preferidos usados en aspectos de la presente invención son aquellos compuestos farmacéuticamente activos que tienen un efecto directo (inhibidores de MMP) o indirecto (inhibidores de COX-2, ACE, ARB etc) en la inhibición o reducción de la actividad de MMP.
- En principio, el ingrediente activo puede ponerse en contacto con la formulación, o con cualquier mezcla de materiales ingredientes usada para preparar la formulación, en la forma de un líquido tal como una disolución, una
- 35 suspensión, o una dispersión. El ingrediente activo líquido puede estar en una forma oleosa o acuosa o en la forma de una emulsión tal como una crema o pasta; un ingrediente activo también puede ser un sólido, tal como un coloide o polvo; o un semisólido, tal como un gel.
- Las sustancias activas para la curación de heridas preferidas son sustancias que inhiben MMP.
- 40 El término "medicamento" significa, en su sentido más amplio, una sustancia, formulación o dispositivo que trata o previene o alivia los síntomas de una enfermedad o afección en un paciente al que se administra el medicamento. Un medicamento puede ser una preparación farmacéutica con prescripción o sin prescripción
- El término "cantidad terapéuticamente efectiva" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a una cantidad o dosis de una sustancia terapéutica, concretamente, una sustancia inhibidora de MMP, que ejerce un efecto terapéutico detectable, concretamente, que mejora la curación de las heridas de la mucosa del seno nasal, en
- 45 particular, después de cirugía de senos, tal como puede realizarse, por ejemplo, por FESS. en relación con las complicaciones de la sinusitis aguda, CRS y/o NP. El término "mejora la curación de heridas" debe entenderse como una mejoría en el tiempo o cualidad de la curación de la herida incluyendo la prevención y/o reducción de la aparición de cicatrización anormal, superinfección, y formación de fibrosis de dichas heridas, así como curar enfermedades y curar el daño en tejidos mucosales de seno afectados. El efecto terapéutico puede detectarse, por
- 50 ejemplo, por la observación de imágenes o directa de los revestimientos mucosales de los senos tratados por un método como se describe en la presente memoria, o en contacto con un dispositivo como se describe en la presente memoria, por ejemplo, por técnicas de imagenología endoscópica o por cualquier otro método adecuado para evaluar el progreso o gravedad de la sinusitis y heridas en el tejido mucosal del seno. La cantidad efectiva precisa para cualquier paciente dependerá de la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta del paciente, tiempo de
- 55 administración, interacción entre fármacos, la naturaleza y grado de la afección, y los agentes terapéuticos o combinación de agentes terapéuticos seleccionados para la administración. Así, no es útil especificar una cantidad efectiva exacta con anterioridad. Sin embargo, la cantidad efectiva para una situación dada puede determinarse por experimentación rutinaria y está dentro del criterio del médico o experimentador. Los métodos que permiten al

médico establecer las dosificaciones iniciales son conocidos en la técnica. Las dosificaciones determinadas para la administración deben ser seguras y eficaces. La dosis exacta dependerá del propósito del tratamiento, y será verificable por un experto en la técnica usando técnicas conocidas.

B. La formulación

- 5 La formulación de la presente invención es inyectable. La ventaja de esta propiedad es que puede introducirse fácilmente en la localización deseada en una cavidad del cráneo de un vertebrado, tal como el seno paranasal o pasaje nasal.

Además, una formulación de una realización de la presente invención comprende un material maleable diseñado para adaptarse y amoldarse a la forma de al menos una parte de una cavidad del cráneo de un individuo, preferiblemente de un seno paranasal y/o pasaje nasal de un paciente cuando la formulación se engrana con ella. La forma de la formulación después de la inyección se adapta a la anatomía de la cavidad específica y adquiere y mantiene un contacto íntimo con las paredes de la cavidad donde se implementa. Como resultado, la formulación, o dispositivo, endurecida, tiene una gran área efectiva sobre la que es capaz de liberar directamente el ingrediente activo en el tejido que reviste estas paredes. El dispositivo que se produce como consecuencia del endurecimiento de la formulación no se pretende para un seno particular de un individuo particular, sino que se ajustará en principio a todos los senos de todos los individuos.

Una formulación de una realización de la presente invención se puede endurecer después de engranar con al menos una parte de una cavidad del cráneo de un individuo, preferiblemente con al menos una parte de un seno paranasal y/o pasaje nasal de un individuo, en particular, las paredes interiores de la cavidad, para proporcionar dicha formulación con una forma permanente, formando de esta manera un dispositivo como se describe en la presente memoria. Una vez en su lugar, la formulación se adapta a la forma del seno o pasaje y se endurece en esa forma y posición. Después del endurecimiento de la formulación, el dispositivo resultante se autosostiene a través de la forma específica (anatómica) adquirida. En una realización, la forma del dispositivo endurecido, tal como un stent o taponamiento, es tal que se ajusta y se retiene debido a su forma en una parte particular de la cavidad, tal como el seno etmoide y/o seno frontal, y deja espacio para el flujo de aire y también para el drenaje de mucosidad y/o fluido de la herida.

La formulación de la presente invención se puede endurecer debido a la presencia en ella de un material maleable y endurecible como se describe en la presente memoria. Este material sirve como un material estructural principal para el dispositivo descrito en la presente memoria y también como una matriz o material vehicular para la sustancia activa. La capacidad de endurecimiento del material se debe a su estructura química específica. El material puede endurecerse por cualquier método disponible, tal como por entrecruzamiento molecular.

En esta realización, una vez endurecida, la formulación produce el dispositivo. El dispositivo endurecido puede ser sólido poroso y puede, en principio, tomar una cualquiera de varias formas diferentes tal como en la forma de un stent, un bloque, una espuma, una esponja, una lámina, una cubierta, un tubo, gránulos o partículas coaguladas, un recubrimiento o un pavimento. En una realización, el dispositivo endurecido tiene la forma de un gel o sólido blando. Debe indicarse que un dispositivo endurecido en la forma de un gel o sólido blando tendrá generalmente una mayor viscosidad que la formulación correspondiente de la que se originó.

La formulación puede, por ejemplo, consistir en o comprender materiales orgánicos/inorgánicos combinados y puede ser varios orígenes, natural, biológico o sintético. Como materiales maleables adecuados, pueden usarse tanto materiales orgánicos como inorgánicos, así como combinaciones de estos. Los materiales orgánicos pueden ser de naturaleza no polimérica o polimérica. Los materiales no poliméricos incluyen materiales no solubles en agua tales como acetato isobutirato de sacarosa. Los polímeros proporcionan materiales de dispositivo muy adecuados. Los polímeros usados en esta realización de la invención pueden tener estructuras lineales, ramificadas y dendríticas, o pueden ser redes interpenetrantes. Estos polímeros incluyen la capacidad de personalizar las propiedades mecánicas y cinética de degradación para ajustarse a varias aplicaciones. Los polímeros también pueden fabricarse en varias formas. Pueden usarse numerosos polímeros sintéticos y naturales o naturales modificados para preparar formulaciones útiles en realizaciones de la invención.

Los polímeros sintéticos representativos pueden incluir alquil celulosa, ésteres de celulosa, éteres de celulosa, hidroxialquil celulosas, nitrocelulosas, polialquilen glicoles, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, polialquilenos, poliamidas, polianhídridos, policarbonatos, poliésteres, poliglicólicos, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, poliácridamidas, polioctoésteres, polifosfazenos, polisiloxanos, poliuretanos, polivinil alcoholes, polivinil ésteres, polivinil éteres, polivinil haluros, polivinilpirrolidona, poli(éter éter cetona)s, polímeros basados en silicona y mezclas y copolímeros de los anteriores. La formulación puede comprender tanto oligómeros como polímeros de los anteriores.

Los ejemplos específicos de estas clases amplias de polímeros incluyen poli(metil metacrilato), poli(etil metacrilato), poli(butil metacrilato), poli(isobutil metacrilato), poli(hexil metacrilato), poli(isodecil metacrilato), poli(lauril metacrilato), poli(fenil metacrilato), poli(metil acrilato), poli(isopropil acrilato), poli(isobutil acrilato), poli(octadecil acrilato), polietileno, polipropileno, poli(etilen glicol), poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), poli(tereftalato de etileno),

poli(vinil alcoholes), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), poliestireno, poliuretano, poli(ácido láctico), poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poli[láctida-co-glicólida], poli(ácido fumárico), poli(ácido maleico), copolímeros de poli(caprolactona) o poli(ácido láctico) con polietilen glicol, así como copolímeros y mezclas de estos.

- 5 Los polímeros usados en los dispositivos pueden no ser biodegradables. La consecuencia de esto es que, después de algún tiempo, el dispositivo debe retirarse. Los ejemplos de polímeros no biodegradables incluyen poli(etilen vinil acetato)s, ácidos poli(met)acrílicos, poliamidas, polímeros basados en silicona y copolímeros y mezclas de estos. Otra realización, el material del dispositivo maleable y endurecible es un sistema de gel inyectable con el fármaco atrapado o unido covalentemente o físicamente. El sistema de gel puede ser un gel que se autoforma reactivo, endurecible por fotopolimerización o polimerización electrofílica-neutrofílica, o un gel que se forma in situ como se describe en la presente memoria.

- 15 Las formulaciones inyectables adecuadas de una realización de la invención se preparan, por ejemplo, a partir de hidrogeles. Un hidrogel es una red de polímeros hidrofílicos que puede hincharse en agua y mantener una gran cantidad de agua mientras mantienen la estructura. Una red tridimensional se forma por el entrecruzamiento de las cadenas del polímero. El entrecruzamiento puede proporcionarse por enlaces covalentes, enlace de hidrógeno, interacciones de van der Waals y iónicas, o uniones físicas. Los hidrogeles pueden proteger al fármaco de entornos hostiles, p. ej., la presencia de enzimas, los hidrogeles también pueden controlar la liberación del fármaco cambiando la estructura del gel en respuesta a estímulos ambientales. Los hidrogeles se denominan geles 'permanentes' (o 'químicos') cuando estos son redes entrecruzadas covalentemente y estas se generan por el entrecruzamiento de los polímeros solubles en agua. Los geles pueden comprender materiales hidrofóbicos, tales como p. ej., polímeros insolubles en agua o acetato isobutirato de sacarosa, o copolímeros con bloques de construcción hidrofóbicos. En particular, la introducción de hidrofobicidad es importante cuando se requiere que el material resida durante más de un par de semanas y no tiene propiedades de liberación del fármaco rápida.

- 25 La fotopolimerización puede utilizarse para una realización de la presente invención ya que es capaz de transformar un macrómero líquido en un gel muy rápidamente, en cuestión de segundos en la mayor parte de los casos. En la fotopolimerización, un iniciador se disuelve en un precursor polimerizable o su disolución y se expone a una fuente de luz de una longitud de onda apropiada. Esto convierte el líquido en un estado de gel. Dichas fotopolimerizaciones ofrecen un alcance inmenso en el desarrollo de biomateriales porque ofrecen una técnica de procesamiento rápida in situ para convertir líquidos viscosos en sólidos. Como un ejemplo, pueden usarse los precursores solubles en agua basados en copolímeros en bloque de poli(etilen glicol) (PEG) y poli(ácido láctico) o poli(ácido glicólico) con grupos acrilato terminales, y estos precursores pueden gelificarse in vivo por la exposición a luz ultravioleta de longitud de onda larga. El precursor puede fotopolimerizarse de disolución salina tamponada mientras está en contacto con un tejido que se va a tratar.

- 35 Otros polímeros entrecruzados pueden formarse usando una reacción electrofílica-nucleofílica de polímeros equipados con grupos funcionales bien electrofílicos o nucleofílicos. Por ejemplo, un poliisocianato o diisocianato de bajo peso molecular puede usarse como el polímero o entrecruzador electrofílico, y un PEG con grupos amina puede usarse como el precursor nucleofílico. Alternativamente, un precursor tiene grupos funcionales nucleofílicos tales como aminas, mientras el otro precursor tiene grupos funcionales electrofílicos tales como N-hidroxisuccinimidas. Así, pueden usarse los polímeros funcionales tales como proteínas, poli(alil amina), o PEG terminados en amina di o multifuncionales. Si se desea que el polímero biocompatible entrecruzado sea biodegradable o absorbible, pueden usarse uno o más precursores que tienen uniones biodegradables presentes entre los grupos funcionales. En una realización, el agente o agentes activos están presentes en uno de los precursores que se hacen reaccionar para producir una red de polímero entrecruzado o gel.

- 45 Los ejemplos de sistemas de administración de fármacos biodegradables que se forman in situ para la administración local de fármacos son sistemas que se forman in situ después de la exposición a una condición fisiológica in vivo, tal como, p. ej., temperatura. Dichas matrices biocompatibles son muy conocidas en la técnica e incluyen, p. ej., pastas termoplásticas (es decir, matrices que se forman después de enfriamiento), y materiales formadores de estereocomplejos.

- 50 Las pastas termoplásticas incluyen materiales que tienen una temperatura de fusión por encima de la temperatura corporal, preferiblemente entre 25 y 65 °C, tal como los polímeros o copolímeros de bajo peso molecular preparados a partir de monómeros tales como D,L-láctida, glicólida, ε-caprolactona, carbonato trimetileno, dioxanona, orto ésteres y poli(etilen glicol) y modificaciones de estos monómeros, y mezclas de estos (co)polímeros. La formación de estereocomplejos se produce, p. ej., por la interacción física entre estereoisómeros como L-lactato y D-lactato.

- 55 En otra realización, el material del dispositivo maleable y endurecible está en la forma de microesferas de polímero dispersadas en un gel endurecible. El gel puede inyectarse en el área diana (superficie mucosal). Las microesferas biodegradables pueden prepararse usando cualquiera de los métodos desarrollados para preparar microesferas para la administración de fármacos como se describe en la bibliografía, tal como evaporación de disolvente, encapsulación por fusión en caliente, eliminación de disolvente, y secado por pulverización. La selección del método depende de la selección, el tamaño, morfología externa y cristalinidad del polímero que se desean.

En la evaporación de disolvente, el polímero se disuelve en un disolvente orgánico volátil. El fármaco, bien en forma soluble o dispersado como partículas finas, se añade a la disolución de polímero, y la mezcla se suspende en una fase acuosa que contiene un agente tensioactivo tal como poli(vinil alcohol). La emulsión resultante se agita hasta que la mayor parte del disolvente orgánico se evapora, dejando microesferas sólidas y las microesferas resultantes se lavarán con agua y se secarán toda la noche en un liofilizador. Mediante este método pueden obtenerse microesferas de diferentes tamaños (1-1.000 micrómetros) y morfologías.

En la encapsulación por fusión en caliente, el polímero se funde en primer lugar y después se mezcla con las partículas sólidas de fármaco. La mezcla se suspende en un disolvente no miscible tal como aceite de silicona y, con agitación continua, se calienta hasta 5 °C por encima del punto de fusión del polímero. Una vez se ha estabilizado la emulsión, se enfría hasta que las partículas del polímero solidifican. Las microesferas resultantes se lavan por decantación con éter de petróleo para proporcionar un polvo de flujo libre. Mediante este método pueden obtenerse microesferas con diámetros entre 1 y 1.000 micrómetros. La superficie externa de las esferas preparadas con esta técnica es habitualmente lisa y densa.

En el método de eliminación del disolvente, el fármaco se dispersa o disuelve en una disolución de un polímero en un disolvente orgánico volátil como cloruro de metileno. La mezcla se suspende entonces en aceite, tal como aceite de silicona, mediante agitación, para formar una emulsión. A continuación, el disolvente difunde en la fase de aceite y las gotitas de la emulsión se endurecen en microesferas de polímero sólidas. A diferencia de la evaporación del disolvente, este método puede usarse para preparar microesferas a partir de polímeros con altos puntos de fusión y un rango amplio de pesos moleculares. Mediante este procedimiento pueden obtenerse microesferas que tienen un diámetro entre 1 y 300 micrómetros. La morfología externa de las esferas depende en gran medida del tipo de polímero usado.

En el secado por pulverización, el polímero se disuelve en un disolvente como cloruro de metileno. Se suspende una cantidad conocida del fármaco activo (si es insoluble) o se codisuelve (si es soluble) en la disolución del polímero. La disolución o la dispersión se seca por pulverización. Pueden obtenerse microesferas con un diámetro que varía entre 1 y 10 micrómetros con una morfología que depende de la selección del polímero.

Es una realización de la presente invención el uso de materiales para la fabricación de la formulación del dispositivo, que son biodegradables después del endurecimiento, en cuyo caso el dispositivo de liberación del fármaco descrito en la presente memoria comprende una matriz que comprende el fármaco biodegradable. Los materiales biodegradables se seleccionan adecuadamente de un rango amplio de polímeros biodegradables. La velocidad de degradación del dispositivo biodegradable formado a partir de la formulación está determinada por factores tales como la estructura configuracional, proporción de copolímero, cristalinidad, peso molecular, morfología, estreses, cantidad de monómero residual, porosidad y sitio del implante. El experto en la técnica será capaz de elegir la combinación de factores y características de manera que la velocidad de la degradación se optimice.

Los ejemplos de polímeros biodegradables incluyen polímeros sintéticos tales como poliésteres, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poliuretanos, poliuretanos basados en siloxano, poli(ácido butírico), policarbonatos basados en tirosina, y polímeros naturales y polímeros derivados de estos tales como albúmina, alginato, caseína, quitina, quitosán, colágeno, dextrano, elastina, proteoglicanos, gelatina y otras proteínas hidrofílicas, glutina, zeína y otras prolaminas y proteínas hidrofóbicas, almidón y otros polisacáridos incluyendo celulosa y derivados de esta (p. ej., metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxibutil metil celulosa, carboximetil celulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, succinato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, triacetato de celulosa, sulfato de celulosa), polipéptidos tales como poli-L-isina y polímeros híbridos (sintéticos/peptídicos), polietilenimina, poli(alil amina), poliglicosaminoglicanos como ácidos polihialurónicos, y combinaciones, copolímeros, mezclas y derivados químicos de estos (sustituciones, adiciones de grupos químicos, por ejemplo, alquilo, alquileo, hidroxilaciones, oxidaciones, y otras modificaciones hechas rutinariamente por los expertos en la técnica). En general, estos materiales se degradan bien por hidrólisis enzimática o exposición a agua *in vivo*, por erosión de superficie o total. Los materiales anteriores pueden usarse solos, como mezclas físicas (combinaciones) o como un copolímero.

Otros polímeros útiles son poliésteres, polianhídridos, poli(orto)ésteres, y mezclas de estos. Estos polímeros son ventajosos debido a su facilidad de degradación por hidrólisis de la unión éster, siendo reabsorbidos los productos de degradación a través de las rutas metabólicas del cuerpo en algunos casos y debido a su potencial de personalizar la estructura para alterar las velocidades de degradación. Las propiedades mecánicas del material biodegradable pueden seleccionarse de manera que se prevenga la degradación temprana y la pérdida concomitante de la resistencia mecánica requerida para su funcionamiento como un dispositivo.

Los poliésteres biodegradables son, por ejemplo, poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), poli(dioxanona), poli(ϵ -caprolactona) (PCL), poli(3-hidroxibutirato) (PHB), poli (3-hidroxivalerato) (PHV), poli(láctida-co-caprolactona) (PLCL), poli(valerolactona) (PVL), poli(ácido tartrónico), poli(ácido β -malónico), poli(fumarato de propileno) (PPF), copolímero en bloque de poli(etilen glicol)/poli(ácido láctico) (PELA), copolímero poli(L-ácido láctico- ϵ -caprolactona), y copolímeros poli(láctida)-poli(etilen glicol).

Los polianhídridos biodegradables son, por ejemplo, poli[1,6-bis(carboxifenoxi)hexano], poliácido(fumárico-co-sebácico) o P(FA:SA), poli(ácido sebácico-co-ácido rinoleico) y dichos polianhídridos pueden usarse en la forma de copolímeros con poliimidas o poli(anhídridos-co-imidas) tales como poli-[trimelitilimidoglicina-co-bis(carboxifenoxi)hexano], poli[piromelitimidoalialanina-co-1,6-bis(carboxifenoxi)hexano], poli[ácido sebácico-co-1,6-bis(*p*-carboxifenoxi)hexano] o P(SA:CPH) y poli[ácido sebácico-co-1,3-bis(*p*-carboxifenoxi)propano] o P(SA:CPP).

C El ingrediente activo

La formulación de una realización de la presente invención comprende además un ingrediente activo y es capaz de y está adaptada para liberar localmente, de una manera controlada durante un periodo de tiempo predeterminado de 1 día a 12 meses, una cantidad terapéuticamente efectiva de una sustancia inhibidora de MMP. Mediante esto se quiere decir que el dispositivo formado a partir de la formulación libera localmente medicación en un patrón de concentración apropiado durante el tiempo.

Los sistemas de liberación controlada emplean típicamente biomateriales poliméricos en los que la sustancia inhibidora está atrapada y se libera en el entorno, produciéndose la liberación típicamente a través de una combinación de desorción superficial, difusión y degradación del polímero.

La liberación controlada se refiere a una liberación del ingrediente activo durante un periodo predeterminado de tiempo de 1 día a 12 meses. La administración de la medicación es preferiblemente sustancialmente continua, lo que significa que la administración del fármaco se produce de una manera que es sustancialmente ininterrumpida durante un periodo preseleccionado de administración del fármaco y/o que la administración del fármaco durante ese periodo se produce a una velocidad preseleccionada sustancialmente constante (p. ej., cantidad de fármaco por unidad de tiempo).

El perfil de liberación para el ingrediente activo puede comprender tanto liberación inmediata como liberación retardada o sostenida, las últimas dos también se denominan "liberación de una manera controlada" en la presente memoria.

La liberación retardada puede conseguirse concordando el polímero usado con el fármaco administrado o proporcionando una capa superior de un polímero que cubre la capa o cuerpo que contiene el ingrediente activo, capa superior que debe degradarse antes de la liberación del ingrediente activo. El material puede ser el mismo que el polímero que es el producto base o un polímero biodegradable separado.

El fármaco/compuesto activo puede incorporarse en microesferas, micelas o complejos de fármaco/polímero con el objetivo de retardar o dirigir la liberación. Estas microesferas/micelas pueden entrecruzarse formando una red en sí mismas o estar dispersadas en un gel como un sistema compuesto.

Como se ha afirmado, la liberación del ingrediente activo de los dispositivos descritos en la presente memoria puede producirse a través de la difusión del fármaco, y/o degradación del polímero, o una combinación de estas. Para este propósito, la formulación puede producirse a partir de una variedad de materiales naturales y sintéticos adecuados para la liberación de fármacos, que pueden clasificarse bien como polímeros hidrofóbicos [p. ej., poli(láctida-co-glicólida) (PLGA), polianhídridos] o hidrofílicos [p. ej., ácido hialurónico (HA), colágeno, poli(etilen glicol) (PEG)]. Los polímeros sintéticos tales como PLGA y polianhídridos son muy adecuados para uso en las aplicaciones de administración de fármacos de la presente invención, ya que son biocompatibles y están disponibles en un rango de proporciones de copolímero para controlar su degradación. La liberación de fármacos de estos polímeros se produce típicamente a través de una combinación de desorción superficial, difusión del fármaco y degradación del polímero.

La formulación puede prepararse a partir de un material que comprende un ingrediente activo de manera que el ingrediente activo está atrapado en los dispositivos y se libera de ellos.

El tipo de sustancia activa que se va a administrar por el dispositivo formado a partir de la formulación puede comprender inhibidores de MMP, p. ej., doxiciclina, TIMP-1, dexametasona; inhibidores de COX-2; inhibidores de ACE y ARB; inhibidores de quimasa; polímeros terapéuticos, o una combinación de estos.

Las sustancias activas usadas en las realizaciones son aquellas que se sabe que inhiben o bloquean la producción de proteínas y enzimas que se sabe que se encuentran en los tejidos nasales enfermos, pero que no se encuentran, o se encuentran a concentraciones mucho menores, en los tejidos nasales sanos. Dichas proteínas y enzimas son, al menos en parte, responsables de, o son iniciadores o catalizadores de, compuestos bioquímicos responsables del remodelado extenso que da como resultado el bloqueo en los senos paranasales y/o pasajes nasales. Las sustancias activas, cuando se localizan en la localización deseada, funcionan a través de varios mecanismos; por ejemplo, algunas funcionan alterando las rutas bioquímicas que producen compuestos que causan el remodelado, otras funcionan reduciendo directamente la producción de y/o aparición de MMP.

La presencia de una infección bacteriana y/o fúngica en el tejido del huésped iniciará una respuesta inmune en el huésped en la que MMP jugarán un papel importante. Sin embargo, las cantidades o actividad en exceso de estos MMP pueden causar un daño tisular grave y favorecer la diseminación y persistencia de estos organismos. Además,

las enzimas proteolíticas bacterianas pueden activar precursores de MMP inactivos, o proMMP, en sus formas activas, lo que puede aumentar adicionalmente la destrucción tisular. Algunas de las bacterias capaces de secretar dichas enzimas proteolíticas se han encontrado en pacientes con CRS. Por lo tanto, la reducción de la actividad en exceso de MMP puede no solo mejorar la curación sino también ayudar a evitar la recurrencia de la infección y eventualmente prevenir la formación de una biopelícula o reducir sus efectos perjudiciales. En la presente memoria, las biopelículas se definen ampliamente como microorganismos adherentes en una matriz de polisacárido (denominada glicocalix) y la infección por biopelículas es la responsable tanto de las infecciones relacionadas con el dispositivo como las crónicas. Sin pretender la vinculación a ninguna teoría, se cree que MMP son un resultado aguas abajo de la respuesta del cuerpo a una biopelícula o que estos microorganismos inducen la activación de MMP. Así, la presente invención también se refiere a la prevención de la formación de biopelículas en dispositivos o tejidos en cavidades revestidas con mucosa en el cráneo de un individuo, en particular en las cavidades (para)nasales, o a la reducción de los efectos perjudiciales de dichas biopelículas en el tejido mucosal proporcionando las formulaciones, dispositivos y métodos terapéuticos descritos en la presente memoria. Además, la presente invención se refiere a la erradicación de biopelículas por el rendimiento de los dispositivos descritos en la presente memoria.

Los inhibidores de MMP que pueden usarse en aspectos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, tetraciclina y sus derivados, incluyendo, pero no limitado a: tetraciclinas naturales, tales como clortetraciclina, oxitetraciclina, y tetraciclina; tetraciclinas semisintéticas tales como minociclina, doxiciclina, y metaciclina; y tetraciclinas modificadas químicamente ("CMT"), tales como CMT-1 (4-dedimetilamino-tetraciclina), CMT-2 (tetraciclina-nitrilo), CMT-3 (6-demetil-6-desoxi-4-dedimetilaminotetraciclina); CMT-4 (7-cloro-4-dedimetilamino-tetraciclina); CMT-5 (tetraciclina-pirazol); CMT-6 (4-dedimetilamino-4-hidroxitetraciclina); CMT-7 (12-alfa-desoxi-4-dedimetilaminotetraciclina); y CMT-8 (6-alfa-desoxi-5-hidroxi-4-dedimetilaminotetraciclina). Otros inhibidores de MMP que pueden usarse según la invención incluyen, pero no están limitados a, ácido hidroxámico; inhibidores sintéticos de MMP (que consiguen la inhibición a través de grupos de unión a cinc) incluyendo compuestos hidroxamato, compuestos carboxilato, compuestos aminocarboxilato, compuestos sulfhidrido, derivados del ácido fosfórico, mercaptoalcoholes, y mercaptocetonas, y los compuestos específicos Batimastat (BB-94; British Biotechnol.). Marimastat (BB-2516; British Biotechnol.), Ilomastat (GM6001: Glicomed), CT-1746 (Celltech), AG-3340 (Agouron), BAY 12-9566 (Bayer), CGS27023A (Novartis), D-5419 (Chiroscience), R0 32-3555 (Roche), G1168 (Glaxo Wellcome), G 1173 (Glaxo Wellcome) y CDP-845 (Celltech); y productos naturales que portan ácido hidroxámico, incluyendo BE 16627B (Banyis), y Matlystatin B (Sankyo). Otros inhibidores adecuados incluyen dexametasona, ácido oleico y agentes quelantes, tales como EDTA.

Se sabe que la ciclooxigenasa-2 (COX-2) quema una grasa en el cuerpo conocida como ácido araquidónico (AA), un ácido graso omega-6 natural que se encuentra en casi todas las membranas celulares en los seres humanos. La prostaglandina E2 (PGE2) se sintetiza a partir de la catálisis de COX-2 y AA y, cuando PGE2 es captada por los macrófagos, da como resultado la formación de MMP-9. Así, si se suprime cualquiera de COX-2, PGE2 o AA, la formación de MMP-9 se suprimirá. Por lo tanto, la presente invención, en un aspecto, proporciona inhibidores de COX-2 como sustancias activas. Los inhibidores de COX-2 incluyen Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Eloricoxib, y Parecoxib, todos los cuales están disponibles en preparaciones farmacológicas. Adicionalmente, se ha demostrado la inhibición de COX-2 por hierbas tales como el té verde, jengibre, turmérico, camomila, hilo de oro chino, bérbero, escutellaria de baikal, Fallopia japonica, romero, lúpulos, matricaria, y orégano; y con otros agentes tales como piroxicán, ácido mefenámico, meloxicán, nimesulida, diclofenac. MF-triciclido, raldecóxido, nambumetona, naproxeno, herbimicina-A, y diaril hidroxifuranonas.

Otros agentes terapéuticos útiles en las realizaciones de la presente invención son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y bloqueantes del receptor de angiotensina (ARB) que suprimen el desarrollo del remodelado inducido por la elastasa. Dichos inhibidores de ACE conocidos en la técnica son captopril, enalapril, losartán y lisinopril y las formas activas de varios profármacos inhibidores de ACE comercializadas. Los ARB conocidos son losartán, valsartán, y telmisartán.

La quimasa cataliza la conversión de pro-MMP-9 a MMP-9, y los inhibidores de quimasa tales como NK3201 (Nippon Kayaku) pueden ser útiles en la presente invención.

Alternativamente, pueden usarse materiales que no se consideran fármacos, pero que tienen una acción similar (polímeros terapéuticos). En WO0056383 BF Goodrich Co. describe dichas composiciones poliméricas para reducir la actividad de los MMP. Estos polímeros son polímeros aniónicos en los que el polímero se selecciona del grupo de polímeros sulfonatados y de ácido carboxílico. Alternativamente, Rimon Therapeutics es propietario de una tecnología que se basa en Polímeros Terapéuticos (Theramers™), que son polímeros médicos avanzados que tienen actividad biológica por sí mismos, sin la adición de agentes farmacéuticos. Los MI Theramers™ son polímeros basados en hidroxamato químicamente derivatizado que contienen grupos que se unen a cinc. Como tales, estos tienen la capacidad de inhibir los MMP dependientes de cinc.

El rango de carga del fármaco que se va a administrar está típicamente entre aproximadamente el 1% y el 90%, dependiendo de la forma y el tamaño del dispositivo que se va a administrar y del tejido diana.

D. Tratamiento terapéutico

En la presente memoria se describen dispositivos para la liberación de sustancias activas directamente en los tejidos dañados en las cavidades del cráneo de un vertebrado, tales como los senos paranasales de un paciente humano y que tienen la ventaja de proporcionar un contacto directo y físico suficiente entre el dispositivo y el tejido. En la presente memoria también se describen las formulaciones inyectables que pueden endurecerse en los dispositivos. En la presente memoria se describen además métodos para la preparación de estas formulaciones y dispositivos y su uso como medicamentos en el tratamiento (terapéutico) y prevención de enfermedades en las cavidades revestidas con mucosa y llenas de aire del cráneo de un vertebrado. Los métodos de tratamiento terapéutico son adecuados para tratar cualquier trastorno en las cavidades (para)nasales u otras cavidades del cráneo que pueden beneficiarse de la administración directa de una sustancia activa al tejido en contacto con los dispositivos descritos en la presente memoria, especialmente la sinusitis.

Los métodos de tratamiento terapéutico se refieren así entre otros al tratamiento de la enfermedad de los senos paranasales, incluyendo el tratamiento de la sinusitis, y de la rinosinusitis crónica (CRS) y la poliposis nasal (NP).

En la presente memoria se describe un método para el tratamiento de un tejido mucosal enfermo o dañado en un seno paranasal o pasaje nasal de un paciente que comprende las etapas de:

a) introducir en el seno paranasal o pasaje nasal de un paciente una formulación inyectable como se describe en la presente memoria que comprende una sustancia activa y un material maleable diseñado para adaptarse y amoldarse a la forma de al menos una parte de dicho seno o pasaje cuando se engrana con este, en el que dicho material se puede endurecer después del engranaje con al menos una parte de dicho seno o pasaje para proporcionar un dispositivo con una forma permanente, y en el que dicho dispositivo es capaz de liberar una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha sustancia activa cuando se endurece, y

b) endurecer dicha formulación.

Las distintas realizaciones de una formulación adecuada se describen como anteriormente en la presente memoria para una formulación de la presente invención.

Dependiendo del tamaño y del tipo del dispositivo y del sitio de implementación, pueden ser necesarias técnicas endoscópicas para la introducción de la formulación. Estas y otras técnicas están bien dentro del alcance del experto en la técnica.

Generalmente, los dispositivos tales como stents se insertan de una forma similar independientemente del sitio o la enfermedad que se está tratando. Brevemente, generalmente se realiza en primer lugar un examen antes de la inserción, habitualmente un procedimiento diagnóstico de formación de imágenes, endoscopia, o visualización directa en el momento de la cirugía, con el fin de determinar el posicionamiento apropiado para la inserción del stent. La formulación de una realización de la presente invención es capaz de ser deformada, de manera que puede insertarse a través de cavidades muy pequeñas, por ejemplo, en forma líquida y entonces adquieren una forma definida cuando se insertan, es decir, cuando se posicionan en la localización deseada.

Una vez en su lugar y endurecido, el dispositivo fuerza físicamente a las paredes del pasaje hacia fuera y las mantiene abiertas. Como tales, son capaces de la inserción a través de una abertura pequeña, y todavía así son capaces de mantener abierta una cavidad o pasaje de gran diámetro.

Los dispositivos nasales tales como stents se mueven típicamente en su lugar bajo un control visual directo, teniendo un cuidado particular de poner el stent de forma precisa cruzando el estrechamiento en la cavidad que se está tratando.

Como el método de tratamiento descrito en la presente memoria puede incluso prevenir la necesidad de realizar cirugía de los senos paranasales en dicho paciente, esta etapa es enteramente opcional. Los detalles sobre la formulación y la introducción de esta en los senos paranasales del paciente son como se han descrito anteriormente.

Los métodos de tratamiento terapéutico descritos en la presente memoria también pueden referirse al tratamiento de enfermedad del oído medio, incluyendo el tratamiento de infecciones del oído medio agudas y crónicas (otitis media), colesteatoma y adhesiones del oído medio.

Un método descrito en la presente memoria para el tratamiento de un tejido mucosal (para)nasal enfermo o dañado también puede aplicarse al tratamiento de los tejidos del oído medio en un paciente. Dicho método comprende las etapas de:

a) introducir en la cavidad del oído medio de dicho paciente una formulación inyectable como se describe en la presente memoria que comprende una sustancia activa y un material maleable diseñado para adaptarse y amoldarse a la forma de al menos una parte de la cavidad del oído medio de un paciente cuando se engrana con ella, en el que dicho material se puede endurecer después del engranaje con al menos una parte de dicha cavidad

para proporcionar un dispositivo con una forma permanente y en el que dicho dispositivo es capaz de liberar una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha sustancia activa cuando se endurece, y

b) endurecer dicha formulación

- 5 Una forma con mayor viscosidad o endurecida no es tan importante en el oído medio como lo es en las cavidades paranasales/de los senos. Sin embargo, se prefiere la biodegradabilidad del dispositivo.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación inyectable para uso en el tratamiento de una enfermedad en una cavidad (para)nasal en el cráneo de un individuo, comprendiendo la formulación una sustancia activa y un material maleable diseñado para adaptarse y amoldarse a la forma de al menos una parte de dicha cavidad cuando se engrana con ella, en el que dicho material tiene una forma maleable o baja viscosidad y que después del engranaje con al menos una parte de dicha cavidad se puede endurecer para proporcionar un dispositivo con una forma permanente y una mayor viscosidad, en el que dicho dispositivo cuando se endurece proporciona la liberación controlada durante un periodo de tiempo predeterminado desde 1 día a 12 meses de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha sustancia activa, y dicho material maleable:
 - a) es un sistema inyectable de un gel reactivo autoformable, capaz de endurecerse por fotopolimerización o reacción nucleofílica-electrofílica, o un sistema de gel que se forma in situ, capaz de endurecerse mediante enfriamiento o formación de estereocomplejos, o
 - b) está en la forma de microesferas de polímero dispersadas en un gel, o
 - c) comprende un polímero soluble en agua que cuando se engrana con al menos una parte de dicha cavidad forma un hidrogel generado por el entrecruzamiento del polímero soluble en agua.
2. Una formulación para uso según la reivindicación 1, en la que dicho dispositivo es biodegradable.
3. Formulación para uso según la reivindicación 1, en la que dicho material maleable es un polímero soluble en agua que forma un hidrogel generado por entrecruzamiento.
4. Formulación para uso según la reivindicación 1, en la que dicho material maleable es un sistema reactivo de un gel autoformable.
5. Formulación para uso según la reivindicación 1, en la que dicho material maleable es un sistema de gel que se forma in situ.
6. Formulación para uso según la reivindicación 1, en la que dicho material maleable está en la forma de microesferas de polímero dispersadas en un gel.
7. Formulación para uso según la reivindicación 1, en la que dicho material maleable es biodegradable.
8. Formulación para uso según la reivindicación 1, en la que dicha sustancia activa se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz, inhibidores de COX-2, inhibidores de ACE y ARB, inhibidores de quimasa, polímeros terapéuticos y combinaciones de estos.
9. Formulación para uso según la reivindicación 8, en la que dicho inhibidor de la metaloproteínasa de la matriz se selecciona de doxiciclina y dexametasona.
10. Formulación para uso según la reivindicación 8, que comprende al menos un agente farmacéutico implicado en procesos de remodelado de tejidos en el seno paranasal y/o pasajes nasales.
11. Una formulación inyectable que comprende una sustancia activa y un material maleable diseñado para adaptarse y amoldarse a la forma de al menos una parte de una cavidad del cráneo de un individuo cuando se engrana con ella, en el que dicha sustancia activa se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz, inhibidores de COX-2, inhibidores de ACE y ARB, inhibidores de quimasa, polímeros terapéuticos y combinaciones de estos, en el que dicho material tiene una forma maleable o baja viscosidad y que después del engranaje con al menos una parte de dicha cavidad se puede endurecer para proporcionar un dispositivo con una forma permanente o una mayor viscosidad, en el que dicho dispositivo cuando se endurece proporciona la liberación controlada durante un periodo de tiempo predeterminado desde 1 día a 12 meses de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha sustancia activa, y dicho material maleable:
 - a) es un sistema reactivo inyectable de un gel autoformable, que se endurece mediante fotopolimerización o reacción electrofílica-nucleofílica, o un sistema de gel que se forma in situ endurecible por enfriamiento o formación de estereocomplejos, o
 - b) está en la forma de microesferas de polímero dispersadas en un gel, o
 - c) comprende un polímero soluble en agua que cuando se engrana con al menos una parte de dicha cavidad forma un hidrogel generado por el entrecruzamiento del polímero soluble en agua.
12. Formulación según la reivindicación 11, en la que dicha sustancia activa comprende un inhibidor de la metaloproteínasa de la matriz.

13. Formulación según la reivindicación 11, en la que dicho material maleable es un sistema de gel que se autoforma reactivo inyectable, endurecible por fotopolimerización o reacción electrofílica-nucleofílica, o comprende un polímero soluble en agua que cuando se engrana con al menos una parte de dicha cavidad forma un hidrogel generado por el entrecruzamiento del polímero soluble en agua.
- 5 14. Formulación según la reivindicación 11, en la que dicho material maleable está en la forma de microesferas de polímero dispersadas en un gel, o un sistema de gel que se forma in situ endurecible por enfriamiento o formación de estereocomplejos.