

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 477**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2006 PCT/US2006/004306**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.08.2006 WO06084275**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2006 E 06734512 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 1848749**

54 Título: **Sistema de administración de fármacos por contacto**

30 Prioridad:

04.02.2005 US 650450 P

17.06.2005 US 692049 P

10.11.2005 US 736140 P

03.02.2006 US 346770

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

25.03.2019

73 Titular/es:

AUBURN UNIVERSITY (100.0%)

215 East Thach Avenue

Auburn, AL 36830, US

72 Inventor/es:

BYRNE, MARK, E. y

VENKATESM, SIDDARTH

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 705 477 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 de administración de fármacos por contacto

5 Campo de la invención

La invención se refiere a sistemas de administración de fármacos. Más específicamente, esta invención se refiere a sistemas y a un método de administración oftálmica de liberación prolongada usando lentes de contacto.

10 Antecedentes de la invención

La administración de medicamentos a través de lentes de contacto ha sido una noción predominante desde el inicio del uso de geles de polímero reticulados e hidrófilos en la superficie del ojo. De hecho, la primera patente en el campo de Otto Wichterle en 1965 establece que "las sustancias bacteriostáticas, bactericidas o medicinales de otra manera como los antibióticos pueden disolverse en el componente acuoso de los hidrogeles para proporcionar medicamentos durante un período prolongado, mediante difusión". Sin embargo, existe evidencia de que esta noción de un componente disuelto en un componente acuoso ha existido durante un período de tiempo mucho más largo. Existe evidencia de que el lino empapado de miel se usó en la antigua Roma como apósito oftálmico en el tratamiento de enfermedades.

El mayor obstáculo para usar el fluido arrastrado en la porción acuosa del gel polimérico es mantener una concentración significativa de fármaco dentro del fluido para tener un efecto terapéuticamente relevante, que en última instancia está limitado por la solubilidad del fármaco. Esta ha sido la razón principal por la que la liberación de fármacos de las lentes de contacto no ha llegado a ser un éxito clínico o comercial. En una medida equivalente, el control sobre el perfil de administración de medicamentos y un perfil de liberación prolongada también es importante para el éxito terapéutico y no se ha demostrado con estos métodos. La captación y liberación del fármaco por medio de lentes de contacto blandas convencionales (es decir, disponibles actualmente) puede llevar a una concentración intraocular moderada del fármaco durante un período de tiempo muy corto, pero no funciona muy bien debido a una falta de carga de fármaco suficiente y al control de liberación deficiente. El uso de portadores de lentes de contacto blandos y biomiméticos (es decir, hidrogeles poliméricos reconocibles) descritos en este documento tiene el potencial de mejorar en gran medida la administración ocular de fármacos al proporcionar un aumento significativo diseñado y adaptable en la carga del fármaco dentro del portador, así como una liberación prolongada y sostenida con un aumento de la biodisponibilidad, menos irritación del tejido ocular, así como efectos secundarios oculares y sistémicos reducidos.

La biodisponibilidad ocular de los fármacos aplicados al ojo es muy deficiente (es decir, normalmente se produce una absorción de menos del 1 al 7 % del fármaco aplicado y el resto ingresa a la circulación sistémica). Factores tales como los mecanismos de protección ocular, el drenaje nasolagrimal, el derrame del ojo, el lagrimeo y la renovación lagrimal, la degradación metabólica y la adsorción/absorción no productiva, etc., dan lugar a una mala absorción del fármaco en el ojo. Actualmente, el suministro ocular más eficiente se basa en mejorar la biodisponibilidad del fármaco al extender el suministro y/o al aumentar el transporte del fármaco a través de las barreras oculares (por ejemplo, la córnea, una ventana transparente con forma de cúpula que cubre la parte frontal del ojo; la esclerótica, la parte dura, opaca, y blanca del ojo; y la conjuntiva, una membrana mucosa del ojo con un estroma altamente vascularizado que cubre la parte visible de la esclerótica. Un fármaco de aplicación tópica para el ojo se dispersa en la película lagrimal y puede eliminarse mediante varios mecanismos, tales como:

(i) irritación causada por la aplicación tópica, el vehículo de administración o el fármaco que induce lagrimeo que da lugar a la dilución del fármaco, el drenaje y la pérdida del fármaco a través del sistema nasolagrimal en la nasofaringe y la circulación sistémica (por ejemplo, la tasa de drenaje aumenta con el volumen);
 50 (ii) lagrimeo y recambio lagrimal normales (16 % del volumen de lágrimas por minuto en los seres humanos en condiciones normales); (iii) degradación metabólica del fármaco en la película lagrimal; (iv) absorción corneal del fármaco y transporte; (v) absorción conjuntiva del fármaco y transporte esclerótico; (vi) absorción conjuntiva "no productiva" a través del estroma altamente vascularizado que da lugar a la circulación sistémica; y (vii) absorción del vaso del párpado que da lugar a la circulación sistémica.

Por lo tanto, debido a estos mecanismos, una proporción relativamente baja del fármaco alcanza el tejido ocular de la cámara anterior a través de rutas productivas como los mecanismos (iv) y (v).

Para el tejido ocular posterior y las enfermedades de la parte posterior del ojo (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración retiniana, retinopatía diabética, glaucoma, retinitis pigmentosa, etc.), la cantidad de fármaco administrado puede ser mucho menor en comparación con una enfermedad frontal del ojo. Para tratar la enfermedad de la parte posterior del ojo, normalmente se han utilizado cuatro métodos, la administración tópica, oral (administración sistémica), intraocular y periocular.

65 Los medicamentos de aplicación tópica se difunden a través de la película lagrimal, la córnea/esclerótica, el iris, el cuerpo ciliar y el vítreo antes de llegar a los tejidos posteriores, pero debido a las resistencias de transporte

agregadas no suelen dar lugar a concentraciones de fármaco terapéuticamente relevantes. Sin embargo, los investigadores han demostrado que los medicamentos de aplicación tópica penetran a través de la esclerótica al bloquear la absorción y el transporte de la córnea. Las inyecciones intravítreas (inyecciones en el ojo) requieren inyecciones repetidas y tienen efectos secundarios potenciales (hemorragia, desprendimiento de retina, cataratas, etc.) junto con un bajo cumplimiento del paciente. Se han utilizado dispositivos de liberación prolongada, pero requieren cirugía intraocular y con frecuencia tienen la misma incidencia de efectos secundarios. La administración periocular de fármacos es menos invasiva y también requiere inyecciones o la colocación de implantes para una administración predominantemente transesclerótica.

Para superar la mayoría de estos mecanismos de protección, las formulaciones tópicas se han mantenido efectivas mediante la administración de concentraciones muy altas de medicamento varias veces al día. Para una gran cantidad de medicamentos, altas concentraciones pueden provocar efectos negativos como ardor, sensación de picazón, sensación de aspereza, etc., al exponer el medicamento a la superficie del ojo, así como a mayor toxicidad y aumento de los efectos secundarios oculares y sistémicos. Sin embargo, las formas de dosificación oftálmicas tradicionales, como soluciones, suspensiones y pomadas, representan el 90 % de las formulaciones disponibles en el mercado hoy en día. Las soluciones y suspensiones (para medicamentos menos solubles en agua) se usan más habitualmente debido a la facilidad de producción y la capacidad de filtrar y esterilizar fácilmente. Los ungüentos se utilizan en mucho menor grado debido a la visión borrosa, la dificultad en la aplicación a la superficie ocular y grasa. El término "gotas oculares" en el presente documento pretende referirse a todos los medicamentos topológicos administrados a una superficie del ojo, que incluyen, entre otros, soluciones, suspensiones, ungüentos y una combinación de los mismos. Además de los problemas mencionados anteriormente, la administración del fármaco mediante el uso de gotas para los ojos no permite la liberación controlada del fármaco. Los medicamentos para gotas oculares generalmente tienen un tiempo de residencia bajo del medicamento en la superficie del ojo.

La eficacia de las soluciones tópicas se ha mejorado por los potenciadores de la viscosidad que aumentan el tiempo de residencia de los medicamentos en la superficie del ojo, lo que en última instancia da lugar a una mayor biodisponibilidad, así como a formulaciones más cómodas. Además, se han utilizado complejos de inclusión para fármacos poco solubles, que aumentan la solubilidad sin afectar la permeación.

Otros métodos de administración recientes han incluido sistemas formadores de gel in situ, potenciadores de la penetración o permeación corneal, polímeros mucoadhesivos conjuntivales, liposomas e insertos oculares.

Las inserciones oculares, en algunos casos, logran una liberación relativamente estable o constante del fármaco. Por ejemplo, los insertos oculares como Ocusert® (Alza Corp., aprobado por la FDA en 1974) consisten en una pequeña oblea de reservorio de medicamento encerrada por dos membranas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, que se colocan en el borde del ojo y brindan liberación prolongada de un agente terapéutico durante aproximadamente 7 días (es decir, HCl de pilocarpina, para el tratamiento del glaucoma que reduce la presión intraocular del ojo al aumentar el drenaje del líquido). Lacrisert (Merck) es un inserto de polímero a base de celulosa que se usa para tratar los ojos secos. Sin embargo, las inserciones no han encontrado un uso generalizado debido a la expulsión ocasional advertida o inadvertida del ojo, la rotura de la membrana (con un pico de administración del fármaco liberado), un aumento del precio con respecto a los tratamientos convencionales, etc.

Los sistemas mucoadhesivos y los polímeros formadores in situ suelen tener problemas que involucran el anclaje del portador, así como la irritación ocular, lo que produce parpadeo y producción de lágrimas. Los potenciadores de la penetración pueden causar irritación transitoria, alterar los mecanismos normales de protección del ojo y algunos agentes pueden causar daños irreversibles en la córnea.

Lorenzo-Alvarez et al. (J Pharm. Sci., Vol. 91, no.10, 1 de octubre de 2002) se refiere a lentes de contacto blandas capaces de un suministro sostenido de timolol. Específicamente, Lorenzo-Alvarez et al. enseña la influencia de la composición y las aplicaciones de una técnica de impresión sobre la capacidad de carga de los hidrogeles de metacrilato de hidroxietilo débilmente reticulados con vistas a su uso como lentes de contacto blandas recargables para la administración de timolol. HIRATANI, H. ET AL. (J. CONTRL. REL., Vol. 83, 1 de julio de 2002) describe un método de impresión para la preparación de lentes de contacto que contienen timolol. Este método implica la formación de complejos entre los ensamblados de dianas monoméricas y timolol. Los nuevos soportes blandos de lentes de contacto biomiméticas propuestas en este trabajo proporcionarán un aumento significativo en la carga del fármaco dentro del gel, así como una liberación prolongada y sostenida. Esto dará lugar a una actividad farmacológica prolongada y una mayor biodisponibilidad, una absorción sistémica reducida, efectos secundarios oculares y sistémicos reducidos, y un mayor cumplimiento por parte del paciente debido a la reducción de la frecuencia de la medicación y una menor irregularidad de la administración (es decir, el volumen de gotas oculares depende del ángulo, la fuerza de compresión, etc., y se ha verificado experimentalmente que es altamente variable). También podrán colocarse fácilmente, además de eliminarse fácilmente con o sin uso para corregir la discapacidad visual. Dado que se colocarán en la córnea, esto también dará lugar a una mayor permeabilidad de la córnea.

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a un método para preparar un sistema de administración de fármacos, el método que comprende:

- 5
- a) sintetizar o seleccionar un monómero o monómeros funcionalizados mediante la identificación de sitios receptores o moléculas asociados con un tejido biológico diana a tratar con un medicamento, en el que las porciones funcionalizadas del monómero o monómeros funcionalizados se sintetizan para parecerse química y/o estructuralmente a los sitios receptores o moléculas que están asociados con el mecanismo biológico de acción del fármaco;
- 10
- b) formar un hidrogel polimérico reconocible, en el que la formación del hidrogel polimérico comprende formar una solución que comprende cantidades de un fármaco, el monómero o monómeros funcionalizados y un monómero de reticulación e iniciar la copolimerización del monómero o monómeros funcionalizados y el monómero de reticulación; y
- 15
- c) formar el hidrogel polimérico en lentes de contacto.

La presente invención se refiere además a una lente de contacto formada a partir de una matriz de hidrogel polimérica reconocible, dicha matriz de hidrogel polimérica que está formada de:

- 20
- a) un monómero o monómeros funcionalizados sintetizados o seleccionados identificando sitios receptores o moléculas asociados con un tejido biológico diana a tratar con un fármaco, en el que las porciones funcionalizadas del monómero o monómeros funcionalizados se sintetizan para parecerse química y/o estructuralmente o imitan los sitios receptores o las moléculas que están asociados con el mecanismo biológico de acción del fármaco;
- 25
- b) un fármaco; y
- c) un monómero de reticulación;

para su uso en la dispensación del medicamento a un tejido biológico.

- 30
- El sistema de administración de fármacos incluye un hidrogel polimérico reconocible a través del cual se administra un fármaco por contacto con tejido biológico. El hidrogel polimérico reconocible se forma usando un fármaco, monómeros funcionalizados, que tienen preferiblemente sitios de formación de complejos, y monómeros de reticulación, que se copolimerizan usando un iniciador adecuado, tal como se describe con detalle a continuación. Los sitios de complejación del hidrogel polimérico reconocible que se forma preferiblemente imitan los sitios receptores de un tejido biológico diana, el reconocimiento biológico o el mecanismo biológico de acción. El sistema unifica lo que en el presente documento se denomina un hidrogel polimérico biomimético reconocible.
- 35

- El sistema de acuerdo con una realización, es un sistema de fármacos oftálmicos de lentes de contacto. El sistema de fármacos oftálmicos incluye lentes de contacto blandas formadas a partir del hidrogel polimérico biomimético reconocible y que están impregnadas con un fármaco que puede liberarse durante un período de tiempo mientras está en contacto con los ojos. La invención está dirigida tanto a lentes de contacto correctivas o refractivas como a lentes de contacto no correctivas o no refractivas. De acuerdo con las realizaciones de la invención, una matriz de hidrogel que se forma a partir de monómeros de reticulación basados en silicio, monómeros basados en carbono u orgánicos, macrómeros o una combinación de los mismos. Los monómeros de reticulación adecuados incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol (200) dimetacrilato (PEG200DMA), etilenglicol dimetacrilato (EGDMA), tetraetilenglicol dimetacrilato (TEGDMA), N,N'-metilen-bis-acrilamida y polietilenglicol dimetacrilato (600) (PEG600DMA). Los monómeros de reticulación basados en silicio adecuados pueden incluir tris (trimetilsiloxi) sililpropil metacrilato (TRIS) y derivados hidrófilos de TRIS tales como tris (trimetilsiloxi) silil propilvinil carbamato (TPVC), tris (trimetilsiloxi) silil propil glicerol metacrilato (SIGMA), tris (trimetilsiloxi) silil propil metacriloxietil carbamato (TSMC);
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- polidimetilsiloxano (PDMS) y derivados de PDMS, como el reticulante de PDMS injertado con flúor con extremo de metacrilato, un reticulante de copolímero de uretano-siloxano con extremo de metacrilato, un polímero de siloxano con protección terminal de estireno que contiene bloques de óxido de polietileno y óxido de polipropileno; y siloxanos que contienen injertos hidrófilos o injertos de restos de aminoácidos, y siloxanos que contienen bloques hidrófilos o que contienen injertos de restos de aminoácidos. La estructura molecular de estos monómeros se puede alterar químicamente para que contenga restos que coincidan con restos de aminoácidos u otras moléculas biológicas. En casos en que los monómeros anteriores, cuando se polimerizan con monómeros hidrófilos, se pueden usar un codisolvente solubilizante, como dimetilsulfóxido (DMSO), isopropanol, etc. o una estrategia de grupo protector/desprotector.

- Las cantidades de monómero de reticulación pueden ser de (del 0,1 al 40 %, moles del monómero de reticulación/moles de todos los monómeros); monómeros funcionales, del 99,9 % al 60 % (moles de monómeros funcionales/moles de todos los monómeros) con porciones relativas variables de múltiples monómeros funcionales; concentración de iniciador que oscila del 0,1 al 30 % en peso; concentración de disolvente que oscila del 0 % al 50 % en peso (pero se prefiere sin disolvente); relación de monómero a plantilla biológica (M/T) que oscila de 0,1 a 1000, pen referencia 950 para los polímeros de ketotifeno presentados en el presente documento, en un ambiente de nitrógeno o aire (en aire, el % en peso de iniciador debe incrementarse por encima del 10 % en peso)

El sistema de administración de fármacos oftálmicos también incluye un fármaco, es decir, moléculas de fármacos, profármacos, proteínas, aminoácidos, fármacos proteicos, oligopéptidos, polipéptidos, oligonucleótidos, ácido ribonucleico, ácido desoxirribonucleico, anticuerpo u otro compuesto biológicamente activo. Esto también incluye un medicamento con una plantilla biológica anexa. El fármaco está unido preferiblemente a la matriz de hidrogel a través de una o más de las interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, interacciones hidrófobas, complejación de coordinación y fuerzas de Van der Waals.

Los medicamentos preferiblemente están débilmente unidos a una matriz de hidrogel a través de unidades monoméricas funcionalizadas, unidades de macrómero o unidades de oligómero que se copolimerizan en la matriz de hidrogel para formar ubicaciones de receptores dentro de la matriz de hidrogel que se parecen o imitan a los sitios receptores o moléculas asociados con el tejido biológico diana a tratar con el fármaco o el mecanismo biológico de acción.

De acuerdo con las realizaciones de la invención, una porción del fármaco se puede lavar del polímero de hidrogel reconocible, cargado con un fármaco. La reacción de polimerización forma una lente de contacto. Por ejemplo, el gel se polimeriza en un molde o se moldea por compresión. Una vez que se forman las lentes de contacto, se pueden usar para administrar el medicamento a través del contacto con los ojos. Alternativamente, el polímero de hidrogel reconocible puede conformarse en lentes de contacto, lavarse para eliminar una porción del medicamento y a continuación cargarse con el medicamento. Cuando la plantilla biológica es el medicamento, la etapa de lavado puede iluminarse o truncarse. Se puede usar la forma de base libre del fármaco o la sal de clorhidrato del fármaco.

De acuerdo con el método de la presente invención, se forma un hidrogel polimérico biomimético reconocible haciendo una mezcla o solución que incluye cantidades de un fármaco, monómero o monómeros funcionalizados, monómero o monómeros de reticulación e iniciador de polimerización en un disolvente adecuado o sin disolvente. Los iniciadores adecuados incluyen iniciadores solubles en agua y no solubles en agua, pero no están limitados a azobisisobutironitrilo (AIBN), 2,2-dimetoxi-2-fenil acetofenona (DMPA), 1-hidroxiclohexilfenilcetona (Irgacure® 184), 2,2-dimetoxi-1,2-difeniletan-1-ona (Irgacure 651), persulfato de amonio, iniferter tal como disulfuro de tetraetiluram, o combinaciones de los mismos. La polimerización se puede iniciar fotónicamente, se puede iniciar térmicamente, se puede iniciar por redox o una combinación de sus combinaciones.

El monómero o monómeros funcionalizados se complejan con el fármaco y se copolimerizan con monómero o monómeros de reticulación para formar un hidrogel polimérico biomimético reconocible, tal como se describe anteriormente. Los monómeros funcionales o reactivos útiles en el presente documento son aquellos que poseen compatibilidad química o termodinámica con un fármaco deseado. Como se usa en este documento, el término monómero funcional incluye restos o compuestos químicos en los que hay al menos un grupo de doble enlace que puede incorporarse en una cadena polimérica en crecimiento por reacción química y un extremo que tiene una funcionalidad que interactuará con el medicamento a través de una o más de interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, interacciones hidrófobas, complejación de coordinación y fuerzas de Van der Waals. Los monómeros funcionales incluyen macrómeros, oligómeros, y cadenas de polímero con funcionalidad colgante y que tienen la capacidad de reticularse para crear el hidrogel reconocible. El monómero de reticulación incluye productos químicos con funcionalidad de doble enlace múltiple que pueden polimerizarse en una red de polímeros. Los ejemplos de monómeros funcionalizados incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA), ácido acrílico (AA), acrilamida (AM), N-vinil 2-pirrolidona (NVP), 1-vinil-2-pirrolidona (VP), metil metacrilato (MMA), ácido metacrílico (MAA), acetona acrilamida, 2-etil-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol trimetacrilato, N-(1,1-dimetil-3-oxobutil) acrilamida, 2-etil-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol trimetacrilato, 2,3-dihidroxipropil metacrilato, alil metacrilato, 3-[3,3,5,5,5-pentametil-1,1-bis [pentametildisiloxanil] oxis] trisiloxanil] propil metacrilato, 3-[3,3,3-trimetil-1,1-bis (trimetilsiloxi) disiloxanil] propil metacrilato (TRIS), N-(1,1-dimetil-3-oxibutil) acrilamida, itaconato de dimetilo, 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil metacrilato, 2,2,2-trifluoroetil metacrilato, metacriloxipropilbis (trimetilsiloxi) metilsilano, metacriloxipropilpentametildisiloxano, (3-metacriloxi-2-hidroxipropiloxi) propilbis (trimetilsiloxi) metilsilano, 4-t-butil-2-hidroxiclohexil metacrilato, dimetilacrilamida y glicerol metacrilato. Una vez formado, el hidrogel polimérico biomimético reconocible se puede formar en lentes de contacto o, como se describe anteriormente, la reacción de polimerización forma las lentes de contacto.

De acuerdo con realizaciones adicionales de la invención, los monómeros funcionalizados se sintetizan o seleccionan identificando sitios receptores o moléculas asociados con el tejido biológico diana a tratar por el fármaco o que están asociados con la metabolización del fármaco. Luego, las porciones funcionalizadas de los monómeros funcionalizados se sintetizan para asemejarse o mimetizarse química y/o estructuralmente a los sitios receptores o moléculas que están asociados con el mecanismo biológico de acción del fármaco. Estos monómeros funcionalizados se copolimerizan entonces con el monómero o monómeros de reticulación usados para formar la matriz de hidrogel, tal como se describe anteriormente.

Después de que el medicamento se haya agotado de las lentes de contacto a través de los ojos, las lentes de contacto se pueden volver a cargar con el fármaco empapando las lentes de contacto en la solución de medicamento reconstituyente. Aunque las lentes de contacto se han descrito en detalle como las utilizadas para administrar antihistamínicos y otros medicamentos para la alergia, los sistemas y métodos oftálmicos de

administración de fármacos de la presente invención se pueden usar para administrar cualquier número de fármacos a través del contacto con el ojo.

Los medicamentos que pueden ser administrados por el sistema de la presente invención incluyen, entre otros, agentes antibacterianos, antiinfecciosos y antimicrobianos (a los que se hace referencia como antibióticos) como las penicilinas (incluidas las aminopenicilinas y/o las penicilinas con inhibidor de la penicilinas), cefalosporinas (y las cepamicinas y carbapenemos estrechamente relacionados), fluoroquinolonas, tetraciclinas, macrólidos, aminoglucósidos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, eritromicina, bacitracina zinc, polimixorazonina, sulfato de polimixina B, neomicina, gentamicina, tobramicina, gramicidina, ciprofloxacina, trimetoprim, ofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, sulfacetamida de sodio, cloranfenicol, tetraciclina, azitromicina, claritromicina, sulfato de trimetoprim y bacitracina.

El sistema de administración de fármacos oftálmicos y el método de la presente invención también se pueden usar para administrar agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y esteroideos (denominados agentes antiinflamatorios) que incluyen inhibidores tanto de la COX-1 como de la COX-2. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, corticosteroides, medrysona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, fluorametolona, dexametasona, fosfato sódico de betametasona, fluorometasona, antazolina, acetato de fluorometolona, rimexolona, etabonato de loteprednol, diclofenac (diclofenac sódico), ketorolaco, ketorolaco trometamina, hidrocortisona, bromfenac, flurbiprofeno, antazolina y xilometazolina.

El sistema de administración de fármacos oftálmicos de la presente invención también se puede usar para administrar antihistamínicos, estabilizadores de mastocitos y agentes antialérgicos (generalmente denominados antihistamínicos). Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, cromolin sódico, iodoxamida trometamina, HCl de olopatadina, nedocromil de sodio, fumarato de ketotifeno, HCl de levocabastina, HCl de azelastina, pemirolast (pemirolast potasio), HCl de epinastina, HCl de nafazolina, emedastina, antazolina, feniramina, cromoglicato de sodio, ácido N-acetil-aspartil glutámico y amlexanox.

En otras realizaciones adicionales de la invención, el sistema de administración de fármacos oftálmicos se usa para administrar agentes antivíricos que incluyen, pero no se limitan a, trifluridina y vidarabina; productos terapéuticos contra el cáncer que incluyen, entre otros, dexametasona y 5-fluorouracilo (5FU); anestésicos locales que incluyen, entre otros, tetracaína, HCl de proparacaína y HCl de benoxinato; cicloplégicos y midriáticos que incluyen, entre otros, sulfato de atropina, HCl de fenilefrina, HCl de ciclopentolato, HBr de escopolamina, HBr de homatropina, tropicamida y HBr de hidroxiamfetamina; moléculas de confort o moléculas (generalmente referidas como agentes lubricantes) para tratar la Queratoconjuntivitis sicca (ojo seco), que incluyen, entre otros, ácido hialurónico o hialuronano (de peso molecular variable, MW), hidroxipropilcelulosa (de MW variable), gefarnato, ácido hidroxicosatetranoico (15-(S)-HETE), derivados de fosfolípidos-HETE, fosfolícolina u otros lípidos polares, carboximetilcelulosa (de MW variable), polietilenglicol (de MW variable), alcohol de polivinilo (de MW variable), rebamipida, pimecrolimus, polímeros ecabetizados hidrófilos y de sodio; agentes inmunosupresores e inmunomoduladores que incluyen, pero no se limitan a, ciclosporina, tacrolimus, anti-IgE y antagonistas de citoquinas; y agentes antiglaucoma que incluyen bloqueadores beta, pilocarpina, mióticos de acción directa, prostaglandinas, agonistas alfa adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, que incluyen, entre otros, HCl de betaxolol, HCl de levobunolol, HCl de metipranolol, maleato o hemihidrato de timolol, HCl de carteolol, carbacol, HCl de pilocarpina, latanoprost, bimatoprost, travoprost, tartrato de brimonidina, HCl de apraclonidina, brinzolamida y HCl de dorzolamida; descongestionantes y vasoconstrictores que incluyen, entre otros, epinefrina y pseudoefedrina.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama de bloques que muestra las etapas para preparar lentes de contacto, de acuerdo con las realizaciones de la invención.

La Figura 2 ilustra la formación de un hidrogel polimérico reconocible, de acuerdo con las realizaciones de la invención.

La Figura 3 ilustra un diagrama de bloques que describe las etapas para preparar un monómero funcionalizado usado en la síntesis de hidrogeles poliméricos reconocibles, de acuerdo con las realizaciones de la invención.

Las Figuras 4A-C ilustran ejemplos de grupos de moléculas que coinciden, se asemejan o imitan entre sí.

Las Figuras 5A-B son gráficos que comparan las isotermas en equilibrio de ketotifeno en agua para un hidrogel polimérico reconocible y un hidrogel de control.

Las Figuras 5C son gráficos de carga de fármaco para hidrogeles poliméricos reconocibles de la presente invención contra hidrogeles de control para mostrar la carga de fármaco mejorada para hidrogeles poliméricos reconocibles de la presente invención.

La Figura 6 muestra un gráfico de los perfiles de liberación de fármaco para lentes de contacto terapéuticas, de acuerdo con las realizaciones de la invención.

Las Figuras 7A-B muestran gráficos de perfiles de liberación de arrastre para hidrogeles poliméricos reconocibles, de acuerdo con las realizaciones de la invención.

Descripción detallada de una realización preferida

Los hidrogeles son estructuras de redes de polímeros reticulados, insolubles, compuestos de homo-co-polímeros o hetero-co-polímeros hidrófilos, que tienen la capacidad de absorber cantidades significativas de agua. En consecuencia, esta es una propiedad esencial para lograr una superficie y matriz inmunotolerantes (es decir, con respecto a la adsorción de proteínas o la adhesión celular). Debido a su importante contenido de agua, los hidrogeles también poseen un grado de flexibilidad muy similar al tejido natural, lo que minimiza la irritación potencial de las membranas y tejidos circundantes.

El equilibrio hidrófilo e hidrófobo de un portador de gel puede alterarse para proporcionar contribuciones ajustables que presentan diferentes características de difusión del disolvente, que a su vez influyen en la liberación difusiva de un fármaco contenido dentro de la matriz de gel. En general, se puede polimerizar un monómero hidrófilo con otros monómeros menos hidrófilos o más hidrófobos para lograr las propiedades de hinchamiento deseadas.

Estas técnicas han dado lugar a una amplia gama de hidrogeles hinchables. El conocimiento de las características de hinchamiento es de gran importancia en las aplicaciones biomédicas y farmacéuticas, ya que el grado de equilibrio de hinchamiento influye en el coeficiente de difusión a través del hidrogel, las propiedades de la superficie y la movilidad de la superficie, las propiedades mecánicas y ópticas. La liberación del fármaco depende de dos procesos de velocidad simultánea: la migración del agua a la red y la difusión del fármaco hacia el exterior a través del gel hinchado.

Las lentes de contacto blandas están hechas de hidrogeles. Las propiedades típicas de los materiales para lentes de contacto involucran una serie de consideraciones tales como la calidad óptica (buena transmisión de luz visible), alta estabilidad química y mecánica, capacidad de fabricación a un costo razonable, alta transmisibilidad de oxígeno, humectabilidad de la película lagrimal para mayor comodidad y resistencia a la acumulación de depósitos de proteínas y lípidos, así como un adecuado esquema de limpieza y desinfección.

Las lentes de contacto blandas consisten normalmente en poli (2-hidroxietil metacrilato) (PHEMA). Otros materiales para lentes incluyen HEMA copolimerizado con otros monómeros tales como ácido metacrílico, acetona acrilamida y vinilpirrolidona. Además, habitualmente se usan copolímeros de vinilpirrolidona y metil metacrilato, así como copolímeros de glicerol metacrilato y metil metacrilato. Los ingredientes secundarios han incluido una variedad de otros monómeros, así como agentes de reticulación.

La inmersión y el remojo de lentes de contacto blandas en soluciones de medicamentos se ha mostrado prometedora en el aumento de la biodisponibilidad del medicamento con una minimización de los efectos secundarios. Sin embargo, los materiales y la química constitutiva de las cadenas macromoleculares y la posterior interacción con los fármacos es aleatoria y, por lo general, da lugar a una carga de fármacos deficiente.

Con el fin de abordar los inconvenientes mencionados anteriormente, la presente invención se dirige al uso de la impresión biomimética de hidrogeles para preparar matrices de hidrogeles que pueden unir selectivamente un fármaco a través de sitios complejos que dan lugar a una carga mejorada de un fármaco y una liberación controlada en el tiempo del fármaco. Estos hidrogeles se denominan hidrogeles poliméricos reconocibles. La reacción de polimerización forma las lentes de contacto, que se pueden usar para administrar medicamentos a través del contacto con los ojos, reemplazando así las terapias tradicionales de gotas para los ojos. Alternativamente, los hidrogeles poliméricos reconocibles pueden formarse o transformarse en lentes de contacto que se pueden usar para administrar medicamentos a través del contacto con los ojos, reemplazando así las terapias tradicionales de gotas oculares u otros mecanismos de administración.

Por ejemplo, el fumurato de ketotifeno es un potente antagonista de la histamina H1 de acción rápida y altamente selectivo con una duración de la acción sostenida. La levocabastina y el fumurato de ketotifeno inhiben la picazón, el enrojecimiento, la hinchazón de los párpados, el lagrimeo y la quemosis inducida por la provocación de la conjuntiva con alérgenos e histamina. Con la aplicación tópica en forma de gotas para los ojos, la absorción es incompleta y la biodisponibilidad es baja. Así, la dosis suele administrarse varias veces al día. Además, debido a una alta concentración de fármaco y otros constituyentes de la preparación de la suspensión oftálmica, se recomienda a los pacientes que no usen lentes de contacto blandas. Por consiguiente, una lente de contacto blanda que podría usarse para administrar fumurato de ketotifeno no solo aumentaría la eficacia del tratamiento, sino que también permitiría a las personas alérgicas usar lentes de contacto.

En referencia a la Figura 1, que es un diagrama de bloques 100 que describe las etapas para preparar lentes de contacto, de acuerdo con las realizaciones de la invención y la Figura 2, que es una representación gráfica de la

formación de un hidrogel polimérico reconocible 221. En la etapa 101, se forma la matriz de hidrogel reconocible 221. El hidrogel reconocible 221 se forma generando una solución 200 que comprende uno o más medicamentos 201, uno o más monómeros funcionalizados 203 y 203', uno o más monómeros de reticulación 205 con o sin un disolvente. En la solución 200', los monómeros funcionalizados 203 y 203' forman complejos con los fármacos 201. Se utiliza un iniciador o iniciadores de mezcla 207 adecuados para copolimerizar los monómeros funcionalizados 203 y 203' con un monómero de reticulación 205 para formar el hidrogel cargado 220 que comprende una matriz de hidrogel 221 con fármacos 201 que forman complejos en el sitio 209 a través de la matriz de hidrogel 221.

Preferiblemente, los fármacos se complejan con la matriz de hidrogel 221 a través de interacciones débiles o no covalentes, como se ha explicado anteriormente, por lo que las plantillas biológicas se pueden lavar o enjuagar del hidrogel complejado 220 para formar un hidrogel polimérico reconocible no complejado 221, que tiene sitios de complejación 209 vacíos que se pueden usar para complejar moléculas de fármacos que son estructural y/o químicamente similares a los fármacos 201. Quedará claro a partir de las discusiones anteriores y posteriores que, tal vez no sea necesario lavar los fármacos de la matriz de hidrogel 221 para todos los sistemas de administración de fármacos que se sintetizan.

Todavía en referencia a ambas de la Figura 1 y Figura 2, después de formarse el hidrogel reconocible 221, en la etapa 101, en la etapa 103 se puede formar el hidrogel reconocible 221 en lentes de contacto utilizando cualquier técnica conocida en la técnica. Se entiende que la etapa 103 no es necesaria, cuando la reacción de polimerización forma las lentes de contacto, tal como se ha descrito anteriormente. Las lentes de contacto pueden colocarse en contacto con los ojos en la etapa 107 para administrar o suministrar el medicamento a través de los ojos. Cuando el medicamento 201 se ha lavado de la matriz de hidrogel reconocible antes o después de la etapa 103 de formación de las lentes de contacto de la matriz de hidrogel reconocible, entonces en la etapa 109 o la etapa 105, respectivamente, la matriz de hidrogel reconocible o las lentes de contacto estarán cargadas con un medicamento. La matriz de hidrogel reconocible o las lentes de contacto pueden cargarse con el fármaco empapando la matriz de hidrogel reconocible o las lentes de contacto en una solución acuosa de fármaco.

Ahora en referencia a la Figura 2 y la Figura 3. De acuerdo con realizaciones adicionales de la invención antes de la etapa de preparar un sistema de administración de fármacos oftálmicos, tal como se describe con referencia a la Figura 1, en la etapa 301, se estudia el tejido diana a tratar con el fármaco o el mecanismo biológico de acción para determinar los tipos de moléculas o grupos funcionales que están asociados con la acción del fármaco en el tejido diana para afectar al tejido diana. Basándose en esta información, en la etapa 303, los monómeros funcionalizados se sintetizan con grupos funcionales que imitan o se asemejan a moléculas o grupos funcionales que están asociados con la acción del fármaco en el tejido diana. Los monómeros funcionalizados con los grupos funcionales que imitan o se asemejan a las moléculas o grupos funcionales que están asociados con la metabolización del fármaco en el tejido diana se utilizan para sintetizar un sistema de administración de fármacos, como se describe anteriormente con referencia a la Figura 1. El enfoque biomimético es el proceso de imitar el reconocimiento biológico o explotar mecanismos biológicos. Específicamente, es el proceso de coordinar el reconocimiento biológico molecular, las interacciones o las acciones para diseñar materiales que pueden ser estructuralmente similares y/o funcionar de manera similar a las estructuras biológicas.

Las Figuras 4A-C ilustran ejemplos de grupos de moléculas que coinciden, se asemejan o se imitan entre sí. Con referencia al enfoque biomimético para sintetizar polímeros de hidrogel reconocibles descrito anteriormente, se puede utilizar ácido acrílico para imitar el ácido aspártico (Fig. 4A), se puede utilizar acrilamida para imitar la asparagina (Fig. 4B) y se puede utilizar N-vinilpirrolidona para imitar la tirosina (Fig. 4C). Se sabe que el ácido aspártico, la asparagina y la tirosina pertenecen al grupo de aminoácidos que proporcionan las interacciones no covalentes en la bolsa de unión del ligando para la histamina. Por ejemplo, el análisis estructural de las bolsas de unión a ligandos y los aminoácidos involucrados en múltiples puntos de unión no covalentes proporcionan uno de los muchos marcos racionales para sintetizar redes reconocibles a partir de monómeros funcionales. Se ha demostrado que el antihistamínico se une más estrechamente y tiene una afinidad más alta que la histamina para la bolsa de unión a histamina.

Ejemplo

Materiales y métodos: El ácido acrílico (AA), la acrilamida (AM), la N-vinil-2-pirrolidona (NVP) y el 2-hidroxietil metacrilato (HEMA), el azobisisobutironitrilo (AIBN) y el fumarato de ketotifeno se compraron a Sigma-Aldrich. Se adquirió polietilenglicol (200) dimetacrilato (PEG200DMA) de Polysciences, Inc. Todos los productos químicos se utilizaron tal como se recibieron. Las redes de polímeros y copolímeros se prepararon utilizando diversas mezclas de los monómeros anteriores (por ejemplo, poli (AA-co-AM-HEMA-PEG200DMA), poli (AA-co-HEMA-co-PEG200DMA), poli (AM-co-HEMA-co-PEG200DMA), poli (AA-co-AM-co-NVP-co-HEMA-PEG200DMA)). El trabajo actual está dirigido a la producción de redes que también se pueden usar en la formación de lentes de contacto para antihistamínicos con monómeros y copolímeros de moléculas tales como N-vinil-2-pirrolidona (NVP), 1-vinil-2-pirrolidona (VP), metil metacrilato (MMA), ácido metacrílico (MAA), acetona acrilamida, etilenglicol dimetacrilato (EGDMA), 2-etil-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol trimetacrilato, N-(1,1-dimetil-3-oxobutil) acrilamida, 2-etil-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol trimetacrilato, 2,3-dihidroxipropil metacrilato, alil metacrilato, y otros monómeros adecuados, como los mencionados anteriormente.

Se añadieron cantidades precisas de monómeros, moléculas de plantilla y reticulantes en ese orden, y la mezcla se sonicó para obtener una solución homogénea. En particular, una formulación típica consistía en el 5 % en moles de monómero de reticulación (PEG200DMA) en una solución de acrilamida (M), HEMA (M), ketotifeno (T), con una relación de M/T de aproximadamente 950 (92 % de HEMA, 1 % de los monómeros restantes, y aproximadamente el 1 % en moles de medicamento dependiendo de la relación de M/T). Los controles también se prepararon sin la plantilla. A continuación, se añadió el iniciador AIBN en condiciones de poca luz, y las soluciones se dejaron equilibrar durante 12 horas en la oscuridad. Esta etapa permitió que los monómeros y la plantilla se orientaran y alcanzaran sus mínimos de energía libre, comenzando así la impresión de configuración en el nivel molecular. Sin embargo, esta etapa se produce muy rápidamente, del orden de minutos.

Las soluciones se transfirieron entonces a una campana MBRAUN Labmaster 130 1500/1000, que proporciona una atmósfera inerte nitrogenada y de temperatura controlada para la fotopolimerización por radicales libres. Con un aumento del % en peso de fotoiniciador, esta etapa puede realizarse en el aire. Las soluciones se destaparon y se dejaron abiertas al nitrógeno hasta que los niveles de oxígeno alcanzaron niveles insignificantes (<0,1 ppm). Las soluciones se insertaron en moldes de vidrio (6 pulg. x 6 pulg. (15 cm x 15 cm)) separados por un marco de teflón de 0,8 mm de ancho, medido por un calibrador Vernier. Las placas de vidrio se recubrieron con clorotrimetilsilano para evitar que la matriz polimérica se pegase al vidrio, ya que demuestra una fuerte tendencia adherente debido a la unión de hidrógeno. La polimerización se llevó a cabo durante diez minutos a 325 V utilizando una fuente de luz UV Dymax. La intensidad de radiación fue de 40 mW/cm², medida con un radiómetro, y la temperatura fue de 36 °C, medida por un termopar.

El polímero se desprendió de las placas de vidrio con agua desionizada (Millipore, 18,2 mO·cm, pH 6) y a continuación se dejó ablandar durante aproximadamente 10 minutos. Los discos circulares se cortaron utilizando un perforador de corcho de tamaño 10 (13,5 mm), y normalmente se lavaron durante 5 días en un sistema de flujo continuo utilizando agua desionizada. Todos los lavados procedieron hasta que la ausencia de fármaco detectable se verificó mediante monitorización espectroscópica. Para obtener pesos secos, algunos discos se dejaron secar en condiciones de laboratorio (20 °C) durante 36 horas. Los discos se transfirieron entonces a un horno de vacío (27 pulg. (686 mm) de Hg, 33-34 °C) durante 48 horas hasta que estuvieron secos (menos del 0,1 % en peso de diferencia).

La captación de polímero penetrante y los datos de hinchamiento se obtuvieron en agua desionizada con muestras tomadas cada 5 minutos durante la primera hora, y a continuación cada hora durante 10 horas hasta alcanzar el equilibrio. Cuando el gel se retiró del agua, el exceso de agua de la superficie se frotó con una toallita Kim seca. La relación de hinchamiento de peso en equilibrio en el tiempo t , q , para un gel dado se calculó utilizando los pesos de los geles a tiempo t y los pesos de polímero seco, respectivamente, utilizando ecuaciones basadas en el principio de flotabilidad de Arquímedes. Unión dinámica y de plantilla en equilibrio: La unión dinámica de la molécula de fármaco y la plantilla se realizó hasta que se estableció el equilibrio para cada sistema. Se prepararon soluciones madre de fármaco con una concentración de 2 mg/ml y se diluyeron con agua desionizada para producir soluciones de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 y 0,5 mg/ml. Cada solución se agitó en un vórtex durante 30 segundos para proporcionar homogeneidad, y se anotaron las absorbancias de UV iniciales. Luego se insertaron geles en los viales y se colocaron en un agitador orbital Stovall Belly Button durante toda la duración del ciclo de unión para proporcionar una mezcla adecuada. Se colocó una parte alícuota de 200 μ l de cada muestra en una microplaca transparente a los rayos UV Corning Costar, y se tomaron las lecturas de absorbancia utilizando un espectrofotómetro Biotek a 268 nm. Después de la medición, la muestra de lectura se devolvió a las muestras originales, para evitar fluctuaciones en las concentraciones debido a los métodos de muestreo.

Estudios de liberación dinámica: Para obtener los resultados preliminares, se realizaron estudios de liberación dinámica en agua DI, líquido lagrimal artificial (6,78 g/l de NaCl, 2,18 g/l de NaHCO₃, 1,38 g/l de KCl, 0,084 g/l de CaCl₂·H₂O, pH 8) y lisozima (1 mg/ml) en líquido lagrimal artificial. Los geles que habían sido cargados con fármaco se colocaron en 30 ml de agua DI, y las soluciones se agitaban continuamente con un mezclador Servodyne (Cole Palmer Instrument Co.) a 120 rpm. La liberación del fármaco se controló a 268 nm extrayendo 200 μ l de solución en una microplaca transparente a UV Corning Costar de 96 pocillos, y las mediciones se realizaron en un espectrofotómetro Synergy UV-Vis (Biotek). Las absorbancias se registraron para tres muestras, se promediaron y se corrigieron restando los controles relevantes. Las soluciones fueron reemplazadas después de cada lectura. Se realizaron estudios separados para determinar si existían condiciones de inmersión indefinida y esas condiciones se combinaron en todos los experimentos.

Cinética de la polimerización y formación de la red: Las soluciones se prepararon con el 0, 0,1, 0,5 y 1 por ciento en moles de ketotifeno en las soluciones de monómero iniciales. Los estudios cinéticos se realizaron con un fotocalorímetro de barrido diferencial (DPC, Modelo No. DSC Q100, TA Instruments con fuente de luz de mercurio). Se colocaron muestras de 10 μ l en una bandeja hermética de aluminio y se purgaron con nitrógeno (caudal de 40 ml/min) para prevenir la inhibición oxidativa. Se dejaron equilibrar a 35 °C durante 15 minutos, antes de hacer brillar la luz UV a 40 mW/cm² durante 12 minutos.

El calor desprendido se midió en función del tiempo y la entalpía teórica de la solución de monómero se utilizó para calcular la velocidad de polimerización, R_p , en unidades de conversión fraccional de dobles enlaces por segundo. La

integración de la velocidad de la curva de polimerización en función del tiempo produjo la conversión en función del tiempo o la velocidad de reacción. La presencia de plantilla y un disolvente, si se usa, se tuvo en cuenta en los cálculos, ya que no participó en la reacción de polimerización. Los resultados experimentales fueron reproducibles y la mayor fuente del error involucró a las entalpías teóricas asumidas en los cálculos de la tasa de polimerización y conversión. Para todos los estudios, se asumió que las entalpías tenían errores de +5 %. Los supuestos en la copolimerización de dos monómeros (es decir, monómeros funcionales y de reticulación) fueron que cada monómero tenía igual reactividad y la entalpía teórica derivada de una mezcla de co-monómero era un promedio de las entalpías de monómeros individuales. La entalpía teórica de los dobles enlaces de metacrilato fue igual a 13,1 kcal/mol y la entalpía teórica de los dobles enlaces de acrilato fue igual a 20,6 kcal/mol.

RESULTADOS

La Fig. 5A muestra un gráfico 500 de la isoterma de unión en equilibrio para el ketotifeno en agua para redes de hidrogel de poli (acrilamida-co-HEMA-co-poli (etilenglicol) 200) dimetacrilato con un porcentaje de reticulación del 5 %. $N = 3$ y $T = 25$ °C. La red de hidrogel reconocible está representada por la línea 501 y la red de hidrogel de control está representada por la línea 503. El porcentaje representa el porcentaje de reticulante en moles por mol de monómeros totales en la alimentación.

La Fig. 5B muestra un gráfico 510 de la isoterma de unión en equilibrio para ketotifeno en agua para redes de hidrogel de poli (ácido acrílico-co-HEMA-co-poli (etilenglicol) 200) dimetacrilato con un porcentaje de reticulación del 5 %. $N = 3$ y $T = 25$ °C. Las redes de hidrogel reconocibles están representadas por la línea 511 y la red de hidrogel de control está representada por la línea 513. El porcentaje representa el porcentaje de reticulante en moles por mol de monómeros totales en la alimentación.

La Fig. 5C muestra un gráfico 540 de carga mejorada de ketotifeno para geles monoméricos múltiples para redes de poli (n-co-HEMA-co-poli (etilenglicol) 200) dimetacrilato). Los usos de los monómeros funcionales son ácido acrílico, acrilamida, NVP o una mezcla igual de moles de ambos. Las redes reconocibles se muestran como barras rayadas 543 y las redes de control se muestran como barras claras 541.

La Fig. 6 muestra un gráfico 600 de perfiles de liberación adaptables de lentes de contacto terapéuticos para redes de poli (n-co-HEMA-co-poli (etilenglicol) 200) dimetacrilato) en líquido lagrimal artificial, donde n es redes reconocibles de AM (representadas por círculos), de AA (representadas por cuadrados), de AA-AM (representadas por triángulos) y de NVP-AA-AM (representadas por diamantes), respectivamente. Los resultados demuestran una tasa de liberación aproximadamente constante de fumarato de ketotifeno durante 1 a 5 días.

La Fig. 7A muestra un gráfico 700 de datos de liberación para redes reconocibles de poli (AM-co-HEMA-co-poli (etilenglicol) 200) dimetacrilato). La fracción de la masa liberada en solución lagrimal artificial con/sin lisozima.

La Fig. 7B muestra un gráfico 725 de datos de liberación de poli (AM-co-AA-co-HEMA-co-poli (etilenglicol) 200) dimetacrilato). Redes de masa de fármaco liberado en solución lagrimal artificial

I. Carga y rendimiento mejorados de múltiples mezclas de monómeros

En el trabajo preliminar, se produjeron hidrogeles con carga mejorada para fumarato de ketotifeno. Los polímeros se fabricaron con los siguientes monómeros: ácido acrílico (AA), N-vinil 2-pirrolidona (NVP), acrilamida (AM), 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) y polietilenglicol (200) dimetacrilato (PEG200DMA).

Nuestra hipótesis es que los geles compuestos de múltiples monómeros funcionales superarán a los compuestos de monómeros funcionales simples. Para los polímeros reconocibles antihistamínicos, esto imitaría mejor el sitio de acoplamiento de la histamina a nivel molecular, proporcionando toda la funcionalidad relevante necesaria para las interacciones no covalentes. Hemos demostrado que las propiedades de carga de los geles se mejoran con múltiples mezclas de monómeros.

Los geles de múltiples puntos de complejación con funcionalidades variables superaron a los geles formados con monómeros funcionales menos diversos y mostraron el límite máximo más alto de ketotifeno y la mayor diferencia con respecto a los geles de control. Las isotermas de unión en equilibrio para las redes de poli (AM-co-AA-co-HEMA-co-PEG200DMA) demuestran una carga mejorada con un factor de 2 veces mayor en la carga de fármaco en comparación con las redes convencionales (es decir, geles preparados sin plantilla y comparables a lentes de contacto existentes) dependiendo de la formulación del polímero y las condiciones de polimerización. Las redes de poli (AM-co-HEMA-co-PEG200DMA) demostraron un factor de aumento de 2 o del 100 % en la carga de fármaco en comparación con las redes de control con cantidades límite menores. Las redes de poli (AA-co-HEMA-co-PEG200DMA) muestran un factor de aumento 6 veces mayor que el control en la carga de ketotifeno, con el fármaco total unido que es el más bajo de los estudios de formaciones de polímeros (aproximadamente un 33 % menos de carga de ketotifeno que la red funcionalizada con AM).

Para todos los sistemas, se ha confirmado un aumento en la cantidad de fármaco cargado, pero con la mayor parte de la formulación biomimética (poli (AA-co-AM-co-NVP-co-HEMA-PEG200DMA)) se demuestra un aumento significativo en la carga produciendo el mayor potencial de carga (la carga más alta lograda hasta la fecha y 6x sobre redes de control debido a múltiples puntos de enlace con funcionalidades variables) (Fig. 5C).

II. Perfiles dinámicos de liberación de fármacos

Los perfiles de liberación dinámica en solución lagrimal artificial y una solución lacrimal artificial con proteína demostraron la liberación prolongada de una concentración terapéutica viable de ketotifeno. Los estudios de liberación confirmaron que las tasas de liberación se pueden adaptar a través del tipo y la cantidad de funcionalidad y se pueden extender de uno a cinco días. La Figura 6 destaca los datos normalizados de la fracción de fármaco liberado en función del tiempo (masa administrada en el tiempo t dividida por la masa administrada a tiempo infinito). Para las redes de poli (n-co-HEMA-co-PEG200DMA) (donde n era AA-co-AM, AM o AA), la liberación de fármaco mostró una tasa de liberación relativamente constante durante aproximadamente 1 día, con poca diferencia en el perfil de liberación. Sin embargo, la red más estructuralmente biomimética, poli (AA-co-AM-co-NVP-co-HEMA-PEG200DMA), mostró un aumento de cinco veces en el perfil de liberación prolongada (es decir, aproximadamente 5 días).

Se planteó la hipótesis de que proporcionar toda la funcionalidad relevante al sitio de acoplamiento mimetizado con la técnica de síntesis de polímeros propuesta proporciona una mayor afinidad del medicamento por la red y, por lo tanto, una liberación aún más lenta del medicamento en comparación con las redes de control. Además, un perfil de liberación de cinco a siete días se adapta bastante bien al tiempo de uso de lentes de contacto blandas de uso prolongado durante una semana.

Se ha demostrado que la carga del medicamento se puede controlar por el tipo, número y diversidad de funcionalidades dentro de la red. La carga (γ , por tanto, la masa suministrada) también puede controlarse mediante la concentración de carga inicial del fármaco. Hemos demostrado el control sobre la masa acumulada de fármaco liberado al cambiar la concentración de carga. Al considerar el tamaño relativo de nuestros geles (es decir, los geles eran ligeramente más grandes que las lentes normales) y la masa de fármaco liberada en comparación con las dosis típicas de gotas oftálmicas para los ojos (ketotifeno, 0,25 mg/ml de solución con una gota cada 8 horas), los resultados revelaron que podría administrarse una dosis terapéuticamente relevante durante largos períodos de tiempo.

Para investigar el efecto de la proteína en la liberación dinámica, elegimos la lisozima como proteína modelo, ya que es el componente de proteína más grande en el líquido lagrimal. Las Figuras 8 A-B destacan el perfil de liberación de la red de poli (AM-co-HEMA-co-PEG200DMA) en solución lagrimal artificial con lisozima, lo que da lugar a un aumento del factor 5 en la duración de la liberación. Para la red más estructuralmente biomimética, poli (AA-co-AM-co-NVP-co-HEMA-PEG200DMA), esto podría llevar a una liberación sostenida de aproximadamente 25 días. Estos estudios demuestran que el tiempo de liberación puede retrasarse aún más en un entorno in vivo, lo que lleva a un aumento sustancial en la aplicabilidad del suministro ocular de lentes de contacto.

III. Análisis de la reacción de polimerización

La velocidad de polimerización para una conversión dada disminuyó al aumentar el porcentaje en moles de la molécula molde en una solución de monómero de prepolimerización. Por lo tanto, la formación de cadenas poliméricas y la carga mejorada debida al efecto biomimético configuracional pueden estar relacionadas con la propagación de cadenas poliméricas. La molécula de la plantilla impone restricciones físicas a los radicales libres y al movimiento de la cadena de propagación y, por lo tanto, reduce efectivamente la velocidad de polimerización en la creación de bolsas de unión al ligando. Estos resultados muestran que el CBIP se refleja a nivel molecular. Para una conversión dada, la velocidad de polimerización fue menor para las mezclas de polimerización múltiple de monómeros funcionales que las mezclas de monómeros individuales.

IV Perfiles de hinchamiento en equilibrio y análisis de propiedades mecánicas:

Los estudios de hinchamiento en equilibrio en agua DI y 0,5 mg/ml de solución concentrada de ketotifeno indicaron que las redes reconocibles y el control eran estadísticamente iguales y que el 40 % de los geles hinchados es agua, lo que indica que la comodidad de uso y la permeabilidad al oxígeno de estos geles está en línea con las lentes de contacto convencionales. Estos estudios indicaron que el CBIP, y no una mayor porosidad o área de superficie del gel, es responsable de las propiedades de carga mejoradas. También demostró que el proceso de carga no afecta la velocidad de hinchamiento de la matriz polimérica.

Otros estudios sobre las propiedades mecánicas de los geles han mostrado módulos de almacenamiento y pérdida, temperaturas de transición vítrea y factores de amortiguación comparables a los de las lentes de contacto convencionales (datos no mostrados). Cada gel producido era ópticamente transparente y tenía suficiente viscoelasticidad para ser moldeado en películas delgadas (para diferencias refractivas)

CONCLUSIÓN:

5 La cinética de la polimerización en presencia de la plantilla revela mecanismos de interacción y proporciona criterios con los que se pueden elegir experimentalmente otros sistemas de monómeros de plantilla. El uso de un enfoque biomimético para sintetizar polímeros de hidrogel reconocibles ha llevado al desarrollo de un sistema de administración de fármacos oftálmicos utilizando lentes de contacto formadas a partir del polímero de hidrogel reconocible. El sistema de administración de fármacos oftálmicos de la presente invención puede proporcionar una biodisponibilidad y eficacia mejoradas de la administración de fármacos y exhibir una liberación controlada en el tiempo del fármaco. El sistema de administración de fármacos oftálmicos se puede adaptar para exhibir las propiedades adecuadas para la terapia farmacológica prevista y tiene el potencial de reemplazar las terapias tradicionales de gotas oculares y otros métodos.

10 La presente invención se ha descrito en términos de realizaciones específicas que incorporan detalles para facilitar la comprensión de los principios de construcción y funcionamiento de la invención.

15

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un sistema de administración de fármacos, que comprende:

- 5 a) sintetizar o seleccionar un monómero o monómeros funcionalizados mediante la identificación de sitios receptores o moléculas asociados con un tejido biológico diana a tratar con un medicamento, en el que las porciones funcionalizadas del monómero o monómeros funcionalizados se sintetizan para parecerse química y/o estructuralmente a sitios receptores o moléculas que están asociados con el mecanismo biológico de acción del fármaco;
- 10 b) formar un hidrogel polimérico reconocible, en el que la formación del hidrogel polimérico comprende formar una solución que comprende cantidades de un fármaco, el monómero o monómeros funcionalizados y un monómero de reticulación e iniciar la copolimerización del monómero o monómeros funcionalizados y el monómero de reticulación y
- 15 c) formar el hidrogel polimérico en lentes de contacto.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el fármaco se selecciona del grupo que consiste en un antibiótico, un antiinflamatorio, un antihistamínico, un agente antiviral, un fármaco contra el cáncer, un anestésico, un ciclopléxico, un midriático, un agente lubricante, un descongestionante, un vasoconstrictor, un inmunosupresor, un agente inmunomodulador, un agente antiglaucoma y un antiinfeccioso.

3. El método de la reivindicación 1, que comprende además lavar una porción del fármaco de las lentes de contacto y cargar las lentes de contacto con un fármaco empapando las lentes de contacto en una solución acuosa de fármaco.

4. El método de la reivindicación 3, en el que el fármaco se selecciona del grupo que consiste en un antibiótico, un antiinflamatorio, un antihistamínico, un agente antiviral, un fármaco contra el cáncer, un anestésico, un ciclopléxico, un midriático, un agente lubricante, un descongestionante, un vasoconstrictor, un inmunosupresor, un agente inmunomodulador, un agente antiglaucoma, un antiinfeccioso y un agonista alfa adrenérgico.

5. El método de la reivindicación 4, en el que el fármaco es un antihistamínico y los monómeros funcionalizados se seleccionan para imitar el ácido aspártico, la asparagina y la tirosina, en el que los monómeros funcionalizados comprenden ácido acrílico, acrilamida y N-vinilpirrolidinona.

6. El método de la reivindicación 5, en el que el fármaco es fumarato de ketotifeno.

7. Una lente de contacto formada a partir de una matriz de hidrogel polimérica reconocible, dicha matriz de hidrogel polimérica que está formada de:

a) un monómero o monómeros funcionalizados sintetizados o seleccionados identificando sitios receptores o moléculas asociados con un tejido biológico diana a tratar con un fármaco, en el que las porciones funcionalizadas del monómero o monómeros funcionalizados se sintetizan para parecerse química y/o estructuralmente o imitan los sitios receptores o las moléculas que están asociados con el mecanismo biológico de acción del fármaco;

b) un fármaco; y

c) un monómero de reticulación;

para su uso en la dispensación del medicamento a un tejido biológico.

8. La lente de contacto de la reivindicación 7, en la que el fármaco se selecciona del grupo que consiste en un antibiótico, un antiinflamatorio, un antihistamínico, un agente antiviral, un fármaco contra el cáncer, un anestésico, un ciclopléxico, un midriático, un agente lubricante, un descongestionante, un vasoconstrictor, un inmunosupresor, un agente inmunomodulador, un agente antiglaucoma, un antiinfeccioso y un agonista alfa adrenérgico.

9. La lente de contacto de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en la que dicho uso comprende además volver a cargar la matriz de hidrogel polimérico con el fármaco empapando la matriz de hidrogel polimérico en una solución acuosa del fármaco.

10. La lente de contacto de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que el fármaco es un antihistamínico, en la que los monómeros funcionalizados comprenden ácido acrílico, acrilamida y N-vinilpirrolidinona.

11. La lente de contacto de la reivindicación 10, en la que el fármaco es fumarato de ketotifeno.

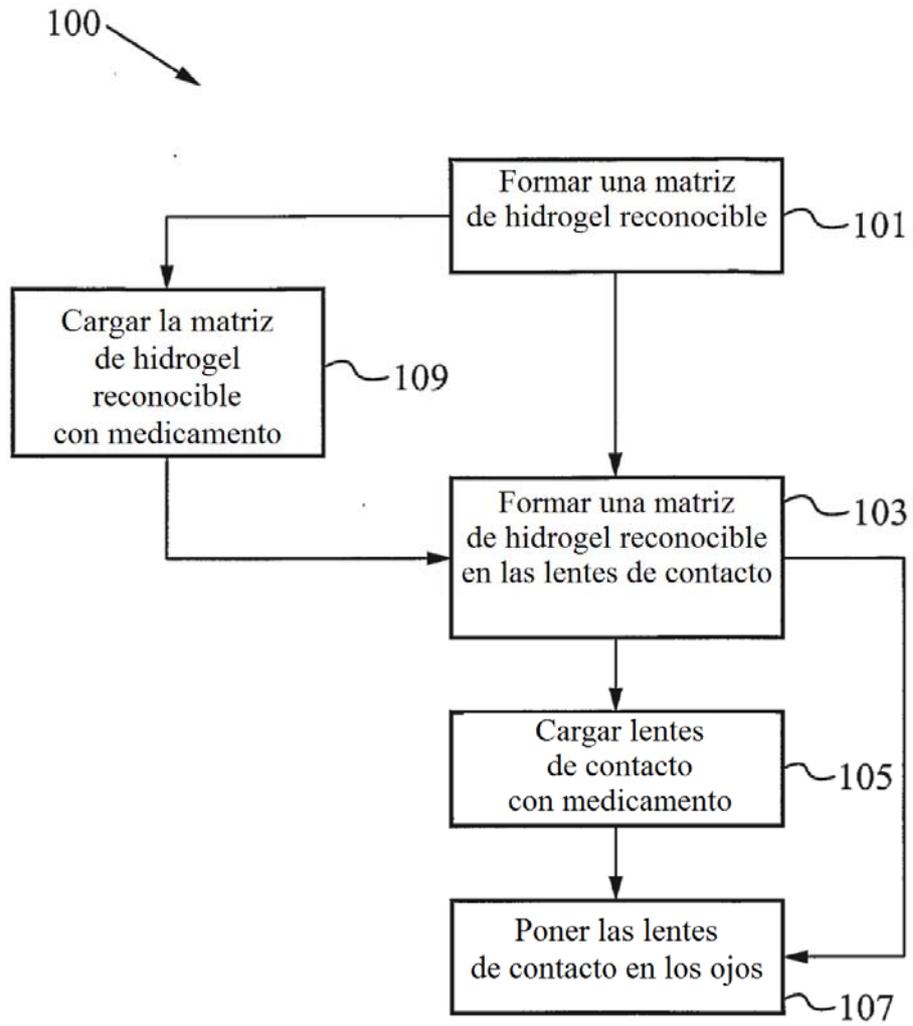


Fig. 1

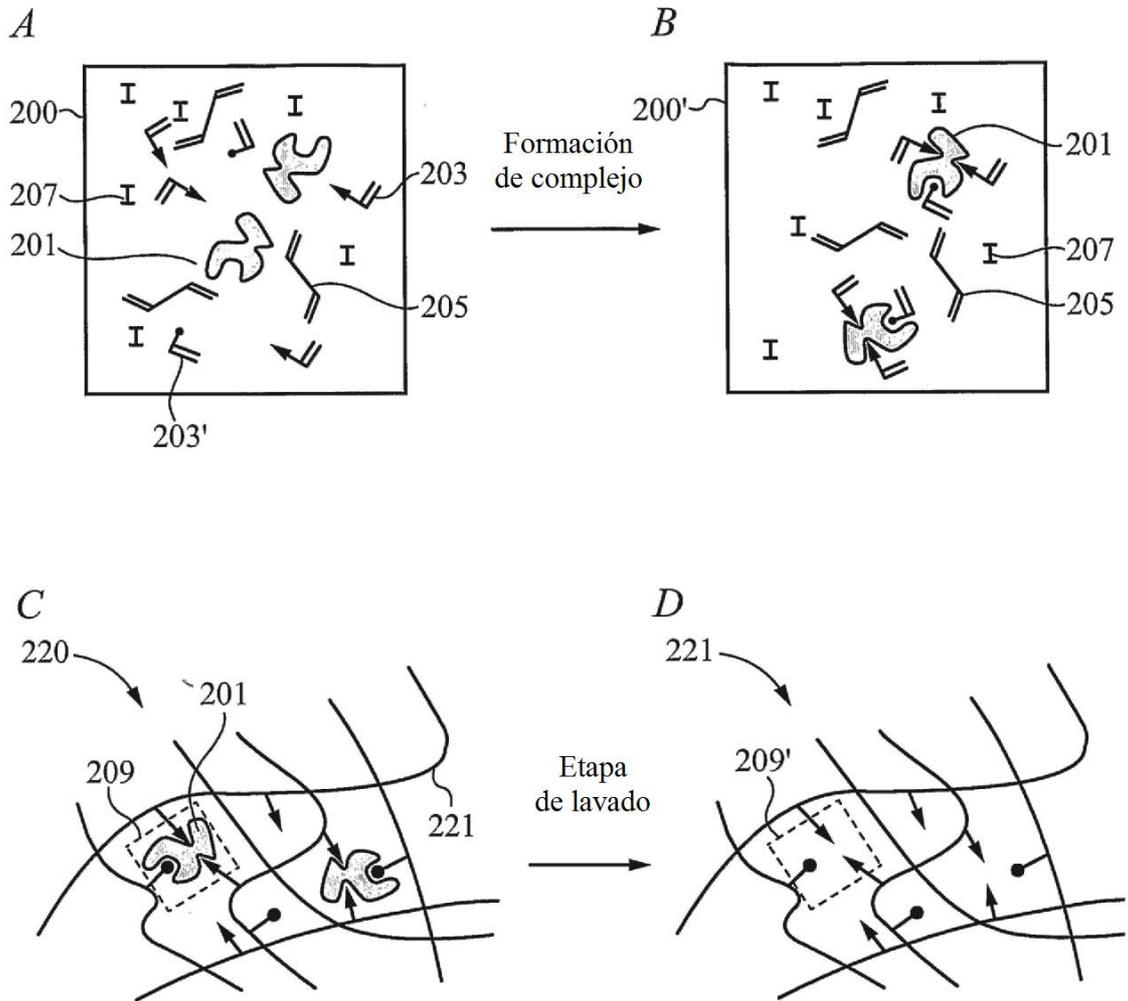


Fig. 2

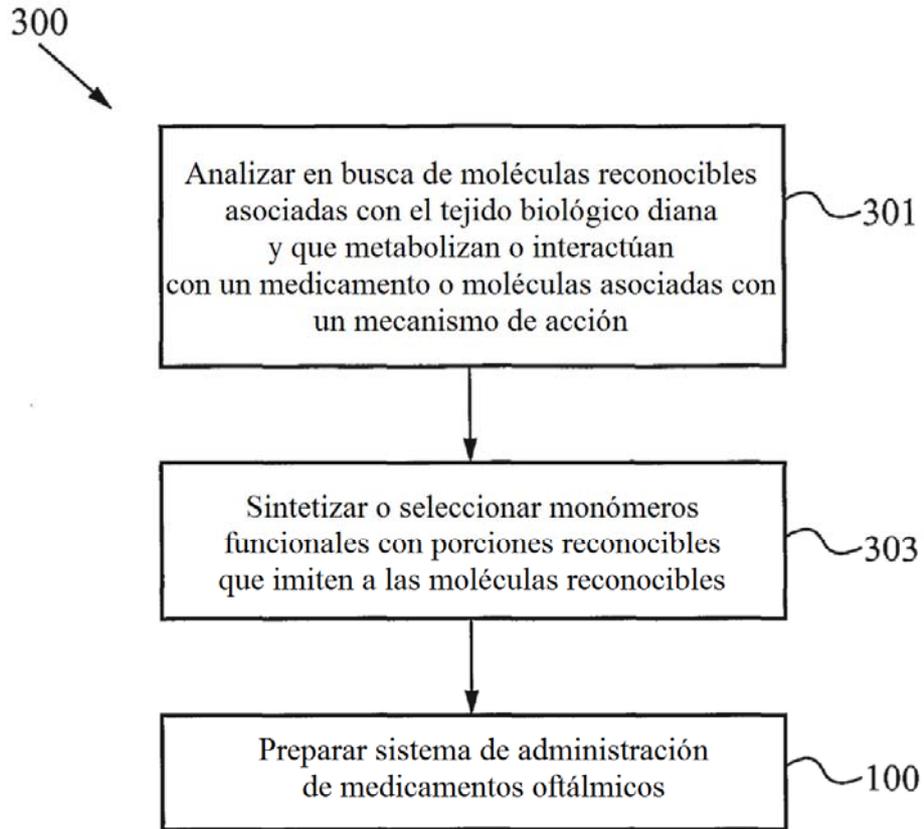


Fig. 3

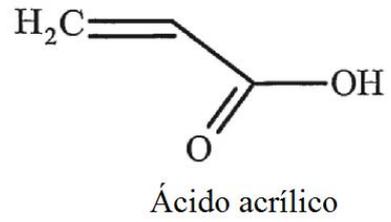
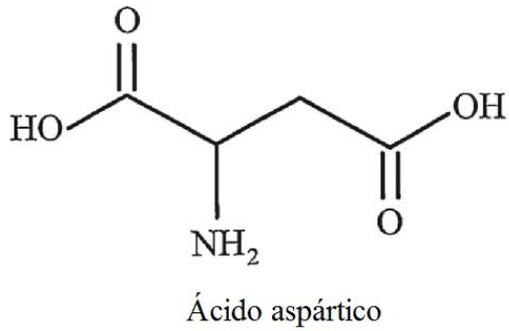


Fig. 4A

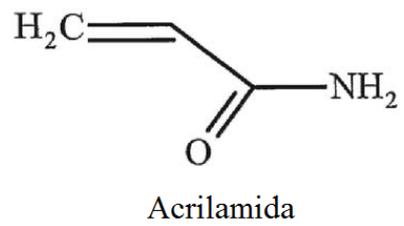
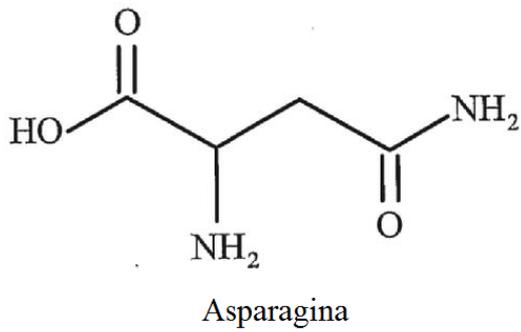


Fig. 4B

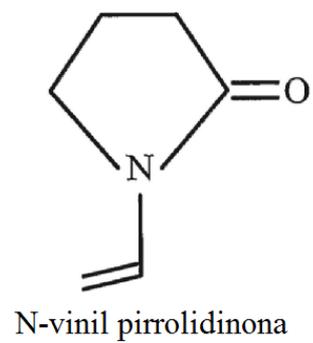
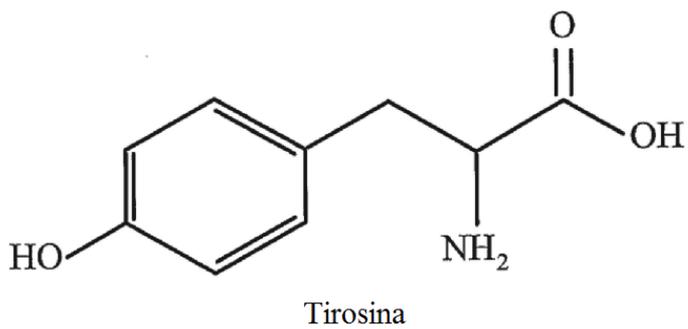


Fig. 4C

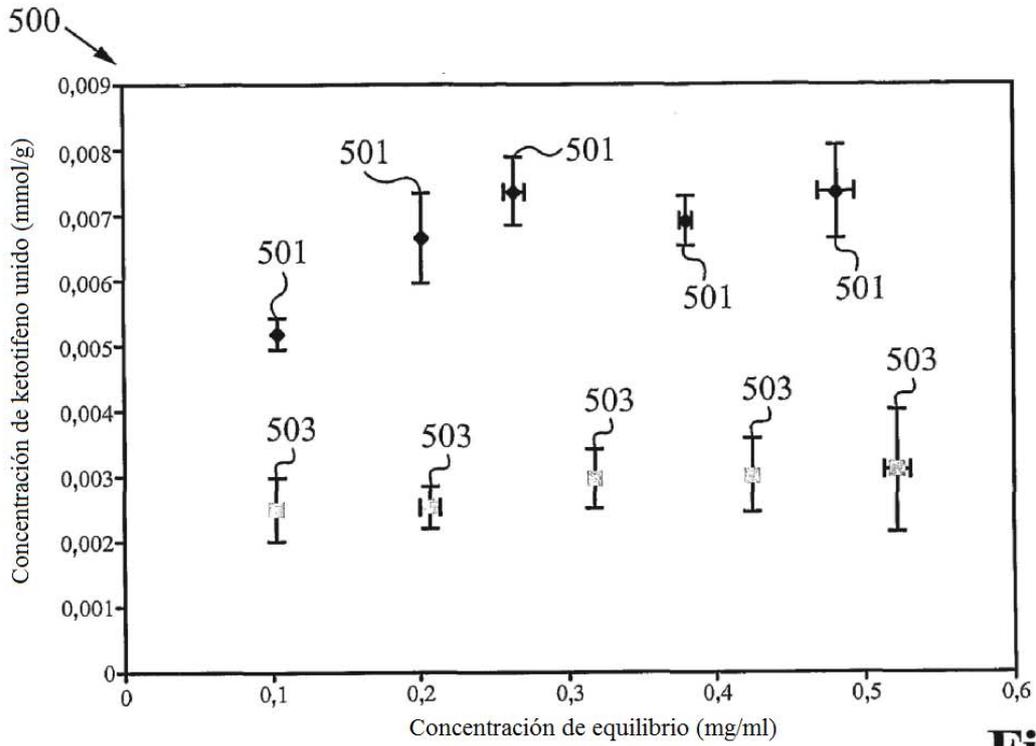


Fig. 5A

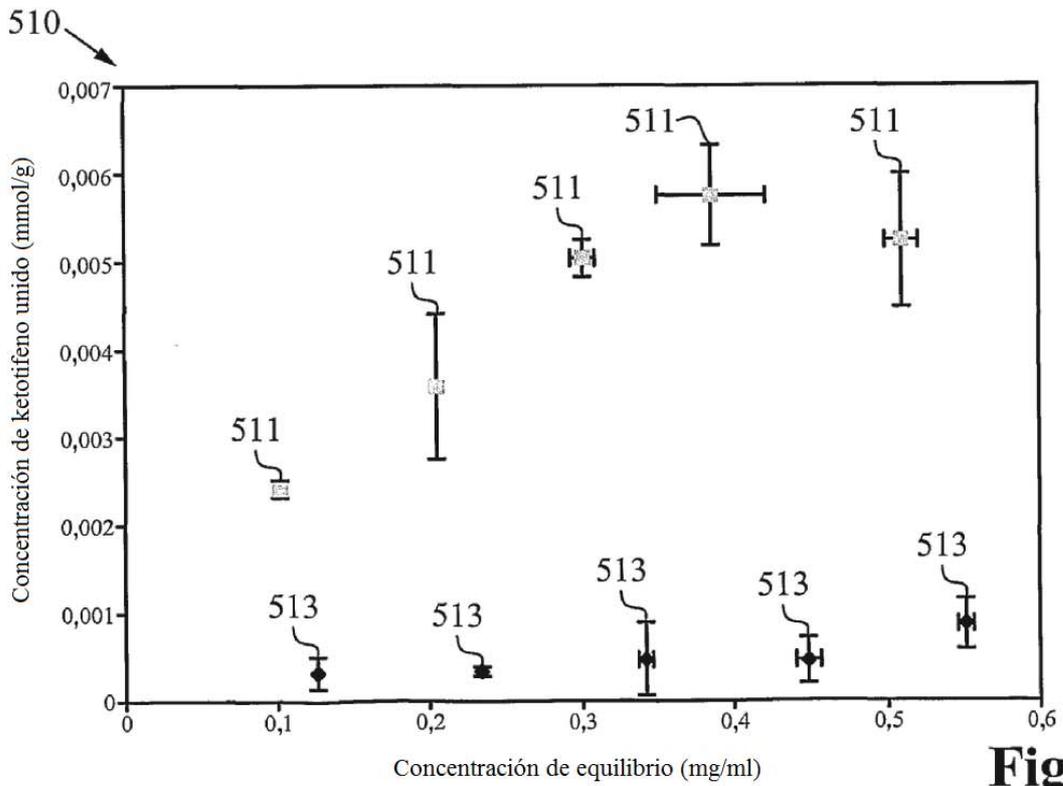


Fig. 5B

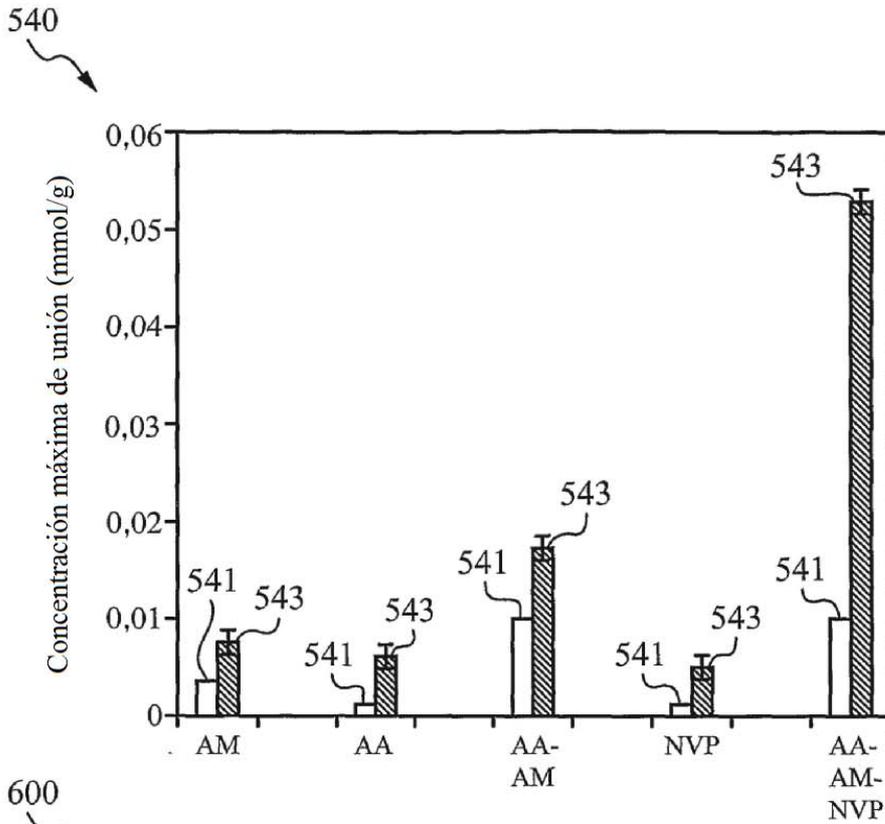


Fig. 5C

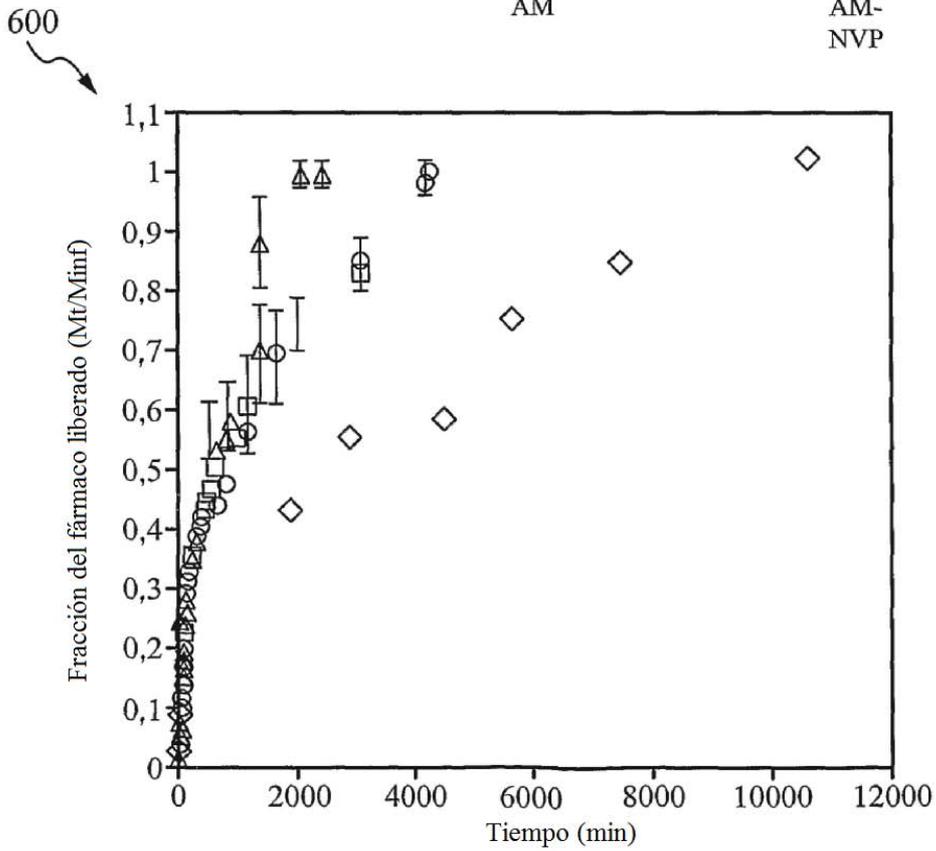


Fig. 6

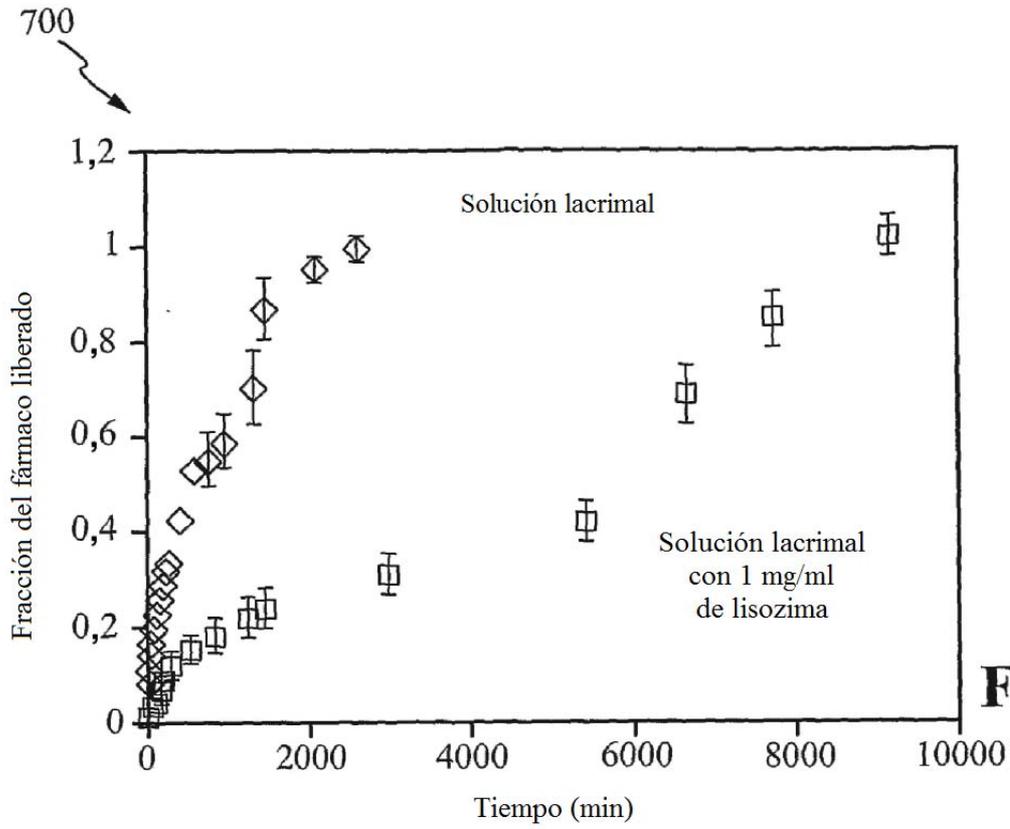


Fig. 7A

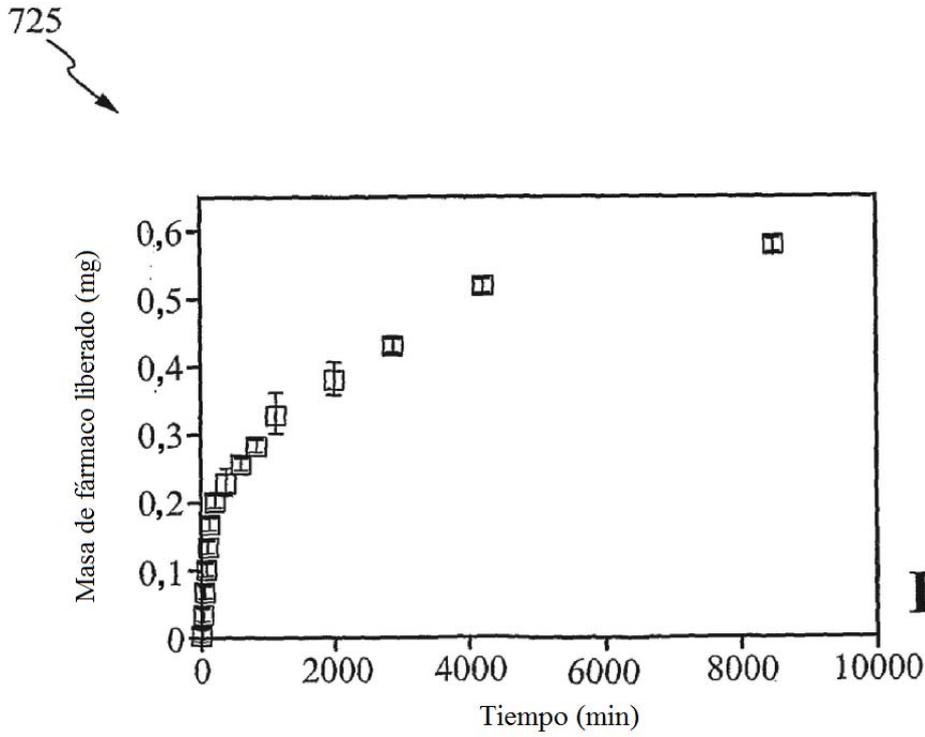


Fig. 7B