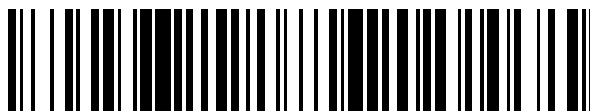


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 740 352**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61F 9/00 (2006.01)
A61F 2/14 (2006.01)
A61F 9/007 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2014** **PCT/EP2014/074644**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015** **WO15071427**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2014** **E 14809301 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019** **EP 3068372**

54 Título: **Dispositivo ocular**

30 Prioridad:

14.11.2013 EP 13192889

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
05.02.2020

73 Titular/es:

EYED PHARMA (100.0%)
Quartier Hopital, Avenue Hippocrate 5
4000 Liège, BE

72 Inventor/es:

RAKIC, JEAN-MARIE y
FOIDART, JEAN-MICHEL

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 740 352 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

Dispositivo ocular

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida, más particularmente, a un dispositivo intraocular extraíble de administración de fármacos de liberación sostenida destinado a la liberación prolongada y controlada de uno o más agentes terapéuticos.

10 Antecedentes de la invención

El tratamiento de muchas enfermedades y trastornos del ojo, especialmente en el caso de estados degenerativos o persistentes, plantea los desafíos de conseguir y mantener concentraciones terapéuticas adecuadas del fármaco dentro del ojo y sus estructuras circundantes. Por ejemplo, las terapias orales para el ojo a menudo sólo dan como resultado una absorción real insignificante del fármaco en los tejidos oculares debido a la baja biodisponibilidad del fármaco. Los niveles oculares del fármaco tras la administración sistémica de fármacos, habitualmente están limitados por las barreras hemato/oculares (es decir, uniones estrechas entre las células endoteliales de los capilares), lo que limita la entrada de fármacos en el ojo. Además, se han asociado efectos secundarios adversos graves con la administración sistémica de determinados fármacos para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con los ojos. Por ejemplo, los tratamientos sistémicos del ojo que utilizan el modificador de la respuesta inmunitaria ciclosporina A, tienen el potencial de producir nefrotoxicidad o aumentar el riesgo de infecciones oportunistas.

El método más común de administración de fármacos a los ojos es, por lo tanto, mediante administración tópica, que se consigue principalmente mediante gotas oftálmicas y/o pomadas tópicas que contienen el medicamento. Sin embargo, este tipo de administración de fármacos sólo tiene una penetración limitada y a menudo variable en la cámara anterior del ojo. Además, rara vez se consiguen y se mantienen niveles terapéuticos adecuados del fármaco, por ejemplo en las partes media o posterior del ojo. Este es un inconveniente importante, ya que la cámara posterior del ojo es un sitio frecuente de inflamación o el sitio de acción donde debe dirigirse la terapia farmacológica ocular para muchas indicaciones. La administración tópica en forma de gotas y pomadas también plantea la dificultad de ajustar la dosis, ya que los pacientes a menudo administran demasiado o demasiado poco de la composición. También es la opción de tratamiento más difícil para conseguir el cumplimiento del paciente, ya que los pacientes tienden a olvidarse de aplicar las composiciones, particularmente en el tratamiento de estados degenerativos o persistentes.

Como enfoque para evitar los inconvenientes encontrados por la administración tópica local, se han intentado rutas de terapia local para el ojo que implican la inyección intravítrea directa de un fármaco a través de la esclerótica (es decir, la cubierta exterior esférica del ojo, rica en colágeno).

Sin embargo, la vía de administración de inyección intravítrea tiende a dar como resultado una semivida corta y un rápido aclaramiento del fármaco, sin que se logre la capacidad de liberación sostenida. Por consiguiente, con frecuencia se requieren inyecciones mensuales para mantener los niveles terapéuticos oculares del fármaco, lo que no resulta práctico para muchos pacientes, particularmente en el tratamiento de estados degenerativos o persistentes. Además, las inyecciones intravítreas mensuales no están exentas de riesgos, ya que pueden producirse algunos efectos no deseados asociados con inyecciones repetidas incluyendo hemorragia subconjuntival, infecciones intraoculares, empeoramiento de cataratas preexistentes, lesión accidental en el cristalino y/o desprendimiento de retina.

Los dispositivos implantables intraoculares de administración de liberación sostenida tienen el potencial de evitar las deficiencias y complicaciones que pueden surgir a partir de terapias tanto sistémicas como locales (es decir, la administración tópica o las inyecciones intravítreas). Sin embargo, a pesar de la variedad de dispositivos de implante ocular que se han descrito y usado en la técnica, no se ha alcanzado el potencial completo de esta vía de terapia.

Un enfoque común es el uso de implantes biodegradables (véanse las patentes estadounidenses n.ºs 5.164.188, 5.824.072, 5.476.511, 4.997.652, 4.959.217, 4.668.506 y 4.144.317); sin embargo, tales implantes no permiten un tiempo de residencia prolongado con una garantía de liberación adecuada de la sustancia activa (es decir, la liberación del fármaco puede cambiar a lo largo del período de residencia). Otros dispositivos, como los descritos en las patentes estadounidenses n.ºs 4.014.335, 3.416.530 ó 3.618.604, comprenden múltiples capas y son complicados en su diseño y fabricación, lo que aumenta la probabilidad de variabilidad del producto o la necesidad de comprender agentes osmóticos o iónicos adicionales que pueden no ser compatibles con el entorno ocular.

Además, se observa con frecuencia el movimiento accidental del inserto en el ojo, pasando el inserto o bien por detrás del ojo o bien saliéndose de la cuenca.

En vista de lo anterior, sigue habiendo una necesidad en la técnica de dispositivos intraoculares de administración

de fármacos de liberación sostenida mejorados, que sean sencillos de fabricar y que puedan liberar un agente terapéutico a una velocidad sostenida y controlada durante periodos prolongados de tiempo, al tiempo que reduzcan la probabilidad de rechazo del implante.

- 5 El documento US 2006/0074487 describe un dispositivo configurado para el surco del ojo. El dispositivo se usa para tratar un estado ocular relacionado con una disminución de la amplitud del ojo debido a una pérdida de tensión de las fibras zonulares producida por un aumento del diámetro del cristalino. El dispositivo comprende una envoltura tubular cerrada compuesta por un material elástico e impermeable a los fluidos. La pared de anillo interior de la envoltura delimita una luz adaptada para llenarse con un fluido incompresible. La envoltura puede estar impregnada por una composición que contiene un principio activo o una combinación de principios activos de un medicamento. Sin embargo, este dispositivo no garantiza la liberación sostenida y controlada del/de los medicamento(s).

Sumario de la invención

- 15 Por consiguiente, el objeto de la presente solicitud es proporcionar un dispositivo intraocular de administración de fármaco de liberación sostenida mejorado, que resuelva al menos algunos de los problemas mencionados anteriormente.

20 Los presentes inventores han diseñado un dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida, insoluble e inerte, para su inserción en el surco del ojo. La inserción del dispositivo en el surco del ojo no inicia procesos fibróticos y, debido a su naturaleza inerte en fluidos oculares, el dispositivo puede extraerse una vez que su fármaco se haya agotado o antes, en caso de efectos secundarios no deseados al fármaco. Además, el uso del surco del ojo como sitio de inserción permite que las dimensiones del dispositivo sean tales que la liberación sostenida del agente terapéutico de elección puede lograrse durante hasta dos años. Además, los inventores han discernido un método sencillo de fabricación de dicho dispositivo intraocular, que permite lograr la uniformidad del producto mediante técnicas de fabricación convencionales.

25 Según el primer aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida configurado para el surco del ojo que comprende:

- 30 (a) un núcleo de matriz polimérica en el que está mezclado al menos un agente terapéutico, y
(b) un recubrimiento polimérico que rodea completamente dicho material de matriz polimérica;

35 en el que dicho núcleo de matriz polimérica y dicho recubrimiento polimérico son insolubles e inertes en fluidos oculares, y en el que dicho dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida está formado por un segmento anular amoldable, que tiene un diámetro de sección transversal que oscila entre 0,10 y 0,80 mm, y en el que el grado de reticulación en el polímero seleccionado para el recubrimiento polimérico regula las velocidades de liberación de fármaco desde el dispositivo intraocular de fármacos.

40 Preferiblemente, dicho segmento amoldable anular puede oscilar entre 90 y 360°.

45 Según una realización preferida, dicho dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida contiene un agente terapéutico para tratar un trastorno relacionado con los ojos, que puede seleccionarse del grupo que consiste en agentes antibióticos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, análogos de prostaglandina, agentes antiglaucoma, agentes antialérgicos, agentes antiinflamatorios, agentes antiangiogénesis, agentes de modificación del sistema inmunitario, agentes anticancerosos, agentes antisentido, agentes antifúngicos, agentes mióticos y anticolinesterasa, agentes midriáticos, agentes moduladores de la diferenciación, agentes simpatomiméticos, agentes anestésicos, agentes vasoconstrictores, agentes vasodilatadores, descongestivos, 50 agentes que impiden el transporte/la movilidad de las células, polipéptidos y agentes proteicos, agentes esteroideos, agentes inhibidores de anhidrasa carbónica, policationes, polianiones, y agentes lubricantes.

55 En una realización preferida, dicho dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida contiene un agente terapéutico que puede seleccionarse del grupo que consiste en bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, timolol, latanoprost, dorzolamida, triamcinolona, dexametasona o ciclosporina.

60 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere al dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida tal como se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares, en el que dicho dispositivo es para su inserción en el surco del ojo.

65 En una realización preferida, el agente terapéutico en el núcleo de matriz polimérica del dispositivo se selecciona del grupo que comprende agentes antibióticos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, análogos de prostaglandina, agentes antiglaucoma, agentes antialérgicos, agentes antiinflamatorios, agentes antiangiogénesis, agentes de modificación del sistema inmunitario, agentes anticancerosos, agentes antisentido, agentes antifúngicos, agentes mióticos y anticolinesterasa, agentes midriáticos, agentes moduladores de la diferenciación, agentes simpatomiméticos, agentes anestésicos, agentes vasoconstrictores, agentes vasodilatadores, descongestivos,

agentes que impiden el transporte/la movilidad de las células, polipéptidos y agentes proteicos, agentes esteroideos, agentes inhibidores de anhidrasa carbónica, policationes, polianiones, y agentes lubricantes.

5 Más preferiblemente, dicho agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, timolol, latanoprost, dorzolamida, triamcinolona, dexametasona o ciclosporina.

También se da a conocer (pero no forma parte de la invención) un método quirúrgico que comprende la etapa de insertar el dispositivo intraocular de administración de fármacos según la invención en el surco del ojo.

10 Un aspecto adicional de la presente solicitud proporciona un procedimiento para preparar un dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida según el primer aspecto de la presente solicitud, que comprende:

- 15 - mezclar el al menos un agente terapéutico con un polímero insoluble e inerte;
- moldear y/o extrudir dicha mezcla para dar un núcleo de matriz polimérica; y
- dotar al núcleo de matriz polimérica resultante de un recubrimiento polimérico.

20 Breve descripción de las figuras

La figura 1A, muestra una representación tridimensional de la matriz polimérica del dispositivo intraocular de administración de fármacos, según una realización de la presente solicitud.

25 La figura 1B, muestra una vista lateral de la matriz polimérica del dispositivo intraocular de administración de fármacos, según una realización de la presente solicitud.

La figura 2A, muestra una representación tridimensional del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida, según una realización de la presente solicitud.

30 La figura 2B, muestra una vista lateral de la matriz polimérica del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida, según una realización de la presente solicitud.

La figura 3 muestra una curva de calibración de timolol.

35 La figura 4 muestra una curva de calibración de dorzolamida.

La figura 5 muestra una representación esquemática del molde usado para formar el núcleo de matriz polimérica del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida, según una realización de la presente solicitud.

La figura 6 muestra una representación esquemática del molde usado para rodear completamente el núcleo de matriz polimérica, con el recubrimiento polimérico, para producir el dispositivo intraocular de administración de fármacos, según una realización de la presente solicitud.

45 La figura 7 muestra una micrografía de un ojo humano, que muestra el sitio de inserción del dispositivo intraocular de administración de fármacos en el surco (Petermeier K. *et al*; J Cataract Refract. Surg. Vol. 38:986-991, 2012).

La figura 8 muestra las curvas de tracción de implantes según realizaciones de la presente invención preparados mediante moldeo y compuestos por (2) un núcleo de EVA (acetato de vinilo al 18%) + timolol y una vaina de EVA (acetato de vinilo al 18%); (3) un núcleo de EVA (acetato de vinilo al 10%) + timolol y una vaina de EVA (acetato de vinilo al 10%); (4) un núcleo de EVA (acetato de vinilo al 10%) + timolol y una vaina de HDPE; (5) un núcleo de HDPE + timolol y una vaina de HDPE; y (6) un núcleo de HDPE + timolol y una vaina de PMMA. También se muestra la curva de tracción de un dispositivo médico de referencia con valores que garantizan la rigidez adecuada para la implantación oftalmológica (1).

La figura 9 muestra las curvas de tracción de implantes según realizaciones de la presente invención preparadas mediante corte por láser y compuestos por (1) un núcleo de HDPE + timolol y una vaina de PMMA; (2) un núcleo de PMMA + timolol y una vaina de PMMA.

60 La figura 10 muestra cómo pueden determinarse el módulo de Young y esfuerzo a la rotura/flujo de un material a partir de una curva de tracción del material.

La figura 11 muestra la cantidad de timolol liberada desde el día 0 hasta el día 15 por implantes según realizaciones de la presente invención compuestos por (1) un núcleo de EVA + timolol y sin vaina; (2) un núcleo de EVA + timolol y una vaina de EVA; (3) un núcleo de EVA + timolol y una vaina de HDPE; (4) un núcleo de EVA + timolol y una vaina

de PP; (5) un núcleo de HDPE + timolol y sin vaina; (6) un núcleo de HDPE + timolol y una vaina de EVA; (7) un núcleo de HDPE + timolol y una vaina de HDPE.

La figura 12 muestra la cantidad de timolol liberado desde el día 15 hasta el día 257 o el día 270 por los implantes de la figura 11.

La figura 13 muestra el porcentaje acumulativo de timolol liberado por los implantes de la figura 11.

Descripción detallada de la invención

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta solicitud.

Tal como se usa en el presente documento, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen tanto referentes singulares como plurales, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Los términos “que comprende”, “comprende” y “compuesto por” tal como se usan en el presente documento son sinónimos de “que incluye”, “incluye” o “que contiene”, “contiene”, y son inclusivos o abiertos y no excluyen miembros, elementos o etapas de método no citados adicionales. Los términos “que comprende”, “comprende” y “compuesto por” también incluyen el término “que consiste en”

La enumeración de intervalos numéricos por puntos finales incluye todos los números y fracciones incluidos dentro de los intervalos respectivos, así como los puntos finales citados. Cuando se usa un valor numérico, dicho valor engloba el valor numérico exacto como tal, así como todos los valores numéricos que se redondearían hasta dicho valor numérico exacto según normas matemáticas y/o estadísticas convencionales. Por ejemplo, el segmento anular de un anillo de “180 grados” engloba los valores de ángulo de 179 y 181 grados, más en particular 179,5; 179,6; 179,7; 179,8; 179,9; 180,0; 180,1; 180,2; 180,3; y 180,4 grados. Cuando se usa en combinación con el término “aproximadamente”, dicho segmento anular del anillo también engloba ángulos que difieren de dicho ángulo exacto en 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,7, 0,9 ó 1,0 grados. El experto apreciará que cuando las dimensiones del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida se expresan en unidades de longitud, se aplica el mismo principio; por ejemplo, una longitud de “14,0 mm” engloba valores de longitud de 13 a 15 mm, más en particular de 13,5; 13,6; 13,7; 13,8; 13,9; 14,0; 14,1; 14,2; 14,3; y 14,4 mm. Por tanto, el término “aproximadamente 14,0 mm” engloba longitudes que difieren de dicha longitud exacta en 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,7, 0,9 ó 1,0 mm.

De manera similar, cuando se indica un período de tiempo usando un valor numérico como “aproximadamente 30 minutos”, dicho valor engloba el tiempo exacto indicado, así como los períodos que se desvían del mismo por ejemplo en menos de un minuto, medio minuto o 1, 2, 3, 4 ó 5 minutos. De manera análoga, el término “aproximadamente 30 segundos” engloba de aproximadamente 20, 25 segundos a aproximadamente 35, 40 segundos, así como en cualquier momento entremedias.

Tal como se usa a lo largo de la presente divulgación, los términos “concentración” y “contenido” se usan de manera intercambiable y se refieren a la concentración en peso o fracción de masa de un constituyente, es decir, la masa de un constituyente dividida entre la masa total de todos los constituyentes, y se expresa en% en peso o % p/p.

El término “aproximadamente”, tal como se usa en el presente documento cuando se refiere a un valor medible tal como un parámetro, una cantidad, una duración temporal, y similares, pretende englobar variaciones de +/- el 10% o menos, preferiblemente +/- el 5% o menos, más preferiblemente +/- el 1% o menos, y todavía más preferiblemente +/- el 0,1% o menos de y desde el valor especificado, en la medida en que tales variaciones son apropiadas para realizar la invención dada a conocer. Debe entenderse que el valor al que se refiere el modificador “aproximadamente” también se da a conocer de manera específica y preferible.

La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a “una realización” significa que un rasgo distintivo, estructura o característica particular descrito en relación con la realización se incluye en al menos una realización de la presente solicitud. Por lo tanto, las apariciones de la expresión “en una realización” en diversos lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren necesariamente todas a la misma realización, pero pueden. Además, los rasgos distintivos, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada, tal como sería evidente para un experto en la técnica a partir de esta divulgación, en una o más realizaciones.

A modo de orientación adicional, se incluyen definiciones de los términos usados en la descripción para apreciar mejor las enseñanzas de la presente solicitud.

El dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la invención se define en las reivindicaciones.

Dicho dispositivo comprende o está formado por un segmento anular amoldable configurado para el surco del ojo.

Más específicamente, dicho dispositivo tiene un diámetro de sección transversal que oscila entre 0,10 y 0,80 mm. El segmento anular puede oscilar entre 90 y 360° del anillo. Preferiblemente, dicho segmento anular oscila entre 180 y 360°, más preferiblemente entre 300 y 360° del anillo. El segmento anular puede tener un diámetro externo o exterior que oscila entre 5,0 y 15,0 mm, preferiblemente entre 10,0 y 15,0 mm, más preferiblemente entre 13,0 y 14,0 mm, tal como aproximadamente 13,5 mm. Con el “diámetro externo” o “diámetro exterior” de un anillo o un segmento anular quiere decirse en el presente documento el diámetro del círculo exterior del anillo o el segmento anular.

Una forma de dosificación de “liberación sostenida” está diseñada para liberar un fármaco a una velocidad predeterminada con el fin de mantener una concentración de fármaco constante durante un período de tiempo específico.

Tal como se usa en el presente documento, el término “agente terapéutico” o “compuesto” se usa de manera intercambiable con “fármaco”, y se refiere a una sustancia química usada en el tratamiento, la cura, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, un “dispositivo intraocular de administración de fármacos” se refiere a un aparato que está estructurado, dimensionado o configurado de otro modo para colocarse en un ojo; y una vez colocado, para liberar localmente un fármaco de elección. Los dispositivos intraoculares de administración de fármacos de la presente solicitud pueden ser biocompatibles con las condiciones fisiológicas de un ojo y no producen efectos secundarios adversos en ojos normales y/o en ojos pseudofáquicos. Los dispositivos intraoculares de administración de fármacos según la presente solicitud pueden colocarse en un ojo sin alterar la visión del ojo.

Tal como se usa en el presente documento, un “ojo pseudofáquico” se refiere a un ojo en el que se ha implantado una lente intraocular. La lente intraocular puede reemplazar a un cristalino que está dañado debido por ejemplo a una úlcera o herida perforante; o que no funciona correctamente, por ejemplo, en el caso de cataratas o miopía. La lente intraocular también puede implantarse en pacientes cuyo cristalino está ausente debido a una anomalía congénita.

El “núcleo de matriz” del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud está ubicado en la parte más interna del presente dispositivo. Comprende un material, que es insoluble e inerte en fluidos oculares (es decir, biocompatible) mientras que al mismo tiempo no se absorbe ni se degrada por los tejidos oculares. Debe evitarse el uso de materiales de disolución rápida o materiales altamente solubles en fluidos oculares, ya que la disolución de la pared afectaría a la constancia de la liberación del fármaco, así como a la capacidad del dispositivo para permanecer en su sitio durante un período de tiempo prolongado. Los materiales preferidos usados para el núcleo de matriz del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud incluyen, por ejemplo, polímeros o material de endoprótesis, tal como nitinol.

El nitinol es una aleación metálica de níquel y titanio, donde los dos elementos están presentes en porcentajes atómicos aproximadamente iguales. Las aleaciones de nitinol presentan dos propiedades particulares: memoria de forma y superelasticidad. El término “memoria de forma” se refiere a la capacidad de la aleación para experimentar deformación a una temperatura, y luego recuperar su forma original después del calentamiento. El término “superelasticidad” se refiere a la capacidad de la aleación para presentar una enorme elasticidad, unas 10 a 30 veces mayor que la del metal común. Las aleaciones de nitinol son tanto resistentes a la corrosión como biocompatibles.

El núcleo de matriz del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente invención también comprende al menos un agente terapéutico. El núcleo de matriz del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente invención puede comprender desde el 0,1 hasta el 50% en peso del al menos un agente terapéutico basado en el peso total del material de matriz polimérica. Preferiblemente, el núcleo de matriz comprende desde el 1,0 hasta el 50% en peso de dicho al menos un agente terapéutico basado en el peso total del material de matriz polimérica.

El núcleo de matriz del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente invención se caracteriza porque el agente terapéutico se dispersa o distribuye a través del mismo, es decir, el al menos un agente terapéutico se mezcla en el núcleo de la matriz, preferiblemente el núcleo de la matriz polimérica. La dispersión del agente terapéutico en el núcleo de la matriz puede lograrse, por ejemplo, mediante la reticulación de una combinación de un polímero reticulable (por ejemplo, PDMS) y al menos un agente terapéutico, o mediante la coextrusión de un polímero termoplástico (por ejemplo, EVA, PE, preferiblemente HDPE, PMMA) y al menos un agente terapéutico.

En una realización, el núcleo de matriz del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud está compuesto por material de endoprótesis de nitinol.

El núcleo de matriz del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud está compuesto por un polímero.

El “núcleo de matriz polimérica” del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud está ubicado en la parte más interna del presente dispositivo. Comprende un polímero, que es insoluble e inerte en fluidos oculares (es decir, biocompatible) mientras que al mismo tiempo no se absorbe ni se degrada por los tejidos oculares. Debe evitarse el uso de materiales de disolución rápida o materiales altamente solubles en fluidos oculares, ya que la disolución de la pared afectaría a la constancia de la liberación del fármaco, así como a la capacidad del dispositivo para permanecer en su sitio durante un período de tiempo prolongado.

Tal como se usa en el presente documento, el término “polímero” se refiere a una molécula cuya estructura está compuesta por múltiples unidades de repetición. Un “polímero biocompatible” es, por lo tanto, un polímero que se tolera por organismos vivos. Puede ser de origen natural o sintético.

Pueden usarse diversos polímeros para formar el núcleo de matriz polimérica que tiene el agente terapéutico distribuido a su través. Preferiblemente, el polímero es compatible químicamente con el agente terapéutico y permeable al agente terapéutico.

Los polímeros adecuados para el núcleo de matriz polimérica incluyen, por ejemplo: etileno-co-acetato de vinilo (EVA), poli(dimetilsiloxano) (PDMS), polipropileno (PP), polietileno (PE), preferiblemente polietileno de alta densidad (HDPE), poli(tereftalato de etileno) (PET) (plastificado), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico) reticulado, poli(butirato de vinilo) reticulado, copolímero de etileno-acrilato de etilo, poli(hexilacrilato de etilo), poli(cloruro de vinilo), poli(acetales de vinilo), poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), copolímero de etileno-cloruro de vinilo, poli(ésteres de vinilo), poli(butirato de vinilo), poli(formal de vinilo), poliamidas, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado, nailon plastificado, nailon blando plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, politetrafluoroetileno, poli(cloruro de vinilideno), poli(acrilonitrilo), polivinilpirrolidona reticulada, politrífurorocloroetileno, polietileno clorado, poli(carbonato de 1,4-isopropilidendifenileno), cloruro de vinilideno, copolímero de acrilonitrilo, copolímero de cloruro de vinilo-fumarato de dietilo, cauchos de silicona, caucho de etileno-propileno, copolímeros de silicona-carbonato, copolímero de cloruro de vinilideno-cloruro de vinilo, copolímero de cloruro de vinilo-acrilonitrilo y copolímero de cloruro de vinilideno-acrilonitrilo, policarbonato, poliuretano, elastómeros termoplásticos (TPE) (tales como por ejemplo SEBS (estireno-etileno-butileno-estireno), SBS (estireno-butadieno-estireno), MBM (metacrilato de metilo-butadieno-metacrilato de metilo), o combinaciones de los mismos.

El grado de reticulación en el polímero se usa ventajosamente para regular las velocidades de liberación de fármaco desde el núcleo de matriz polimérica. Por ejemplo, un polímero con un alto grado de reticulación liberará el fármaco a una velocidad inferior que un polímero con un menor grado de reticulación.

En una realización, el núcleo de matriz polimérica comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en etileno-co-acetato de vinilo (EVA), poli(dimetilsiloxano) (PDMS), polipropileno (PP), polietileno (PE), preferiblemente polietileno de alta densidad (HDPE), poli(tereftalato de etileno) (PET) (plastificado), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico) reticulado, poli(butirato de vinilo) reticulado, copolímero de etileno-acrilato de etilo, poli(hexilacrilato de etilo), poli(cloruro de vinilo), poli(acetales de vinilo), poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), copolímero de etileno-cloruro de vinilo, poli(ésteres de vinilo), poli(butirato de vinilo), poli(formal de vinilo), poliamidas, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado, nailon plastificado, nailon blando plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, politetrafluoroetileno, poli(cloruro de vinilideno), poli(acrilonitrilo), polivinilpirrolidona reticulada, politrífurorocloroetileno, polietileno clorado, poli(carbonato de 1,4-isopropilidendifenileno), cloruro de vinilideno, copolímero de acrilonitrilo, copolímero de cloruro de vinilo-fumarato de dietilo, cauchos de silicona, caucho de etileno-propileno, copolímeros de silicona-carbonato, copolímero de cloruro de vinilideno-cloruro de vinilo, copolímero de cloruro de vinilo-acrilonitrilo y copolímero de cloruro de vinilideno-acrilonitrilo, policarbonato, poliuretano, elastómeros termoplásticos (TPE) (tales como por ejemplo SEBS (estireno-etileno-butileno-estireno), SBS (estireno-butadieno-estireno), MBM (metacrilato de metilo-butadieno-metacrilato de metilo), o combinaciones de los mismos.

En una realización particular, el núcleo de matriz polimérica comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en etileno-co-acetato de vinilo (EVA), poli(dimetilsiloxano) (PDMS), o combinaciones de los mismos.

En una realización particular, el núcleo de matriz polimérica comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en polietileno (PE), preferiblemente polietileno de alta densidad (HDPE), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), y combinaciones de los mismos.

El núcleo de matriz polimérica del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente invención también comprende al menos un agente terapéutico. El núcleo de matriz polimérica del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente invención puede comprender desde el 0,1 hasta el 50% en peso del al menos un agente terapéutico basado en el peso total del material de matriz polimérica. Preferiblemente, el núcleo de matriz polimérica comprende desde el 1,0 hasta el 50% o desde el 5,0 hasta el 50% en peso de dicho al menos un agente terapéutico basado en el peso total del material de matriz polimérica.

En realizaciones particulares, la matriz polimérica comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en polietileno (PE), preferiblemente polietileno de alta densidad (HDPE), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), y combinaciones de los mismos, en la que al menos un agente terapéutico se dispersa por la totalidad de dicho polímero (es decir en la que al menos un agente terapéutico se mezcla con dicho polímero).

El núcleo de matriz o núcleo de matriz polimérica o el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente invención también puede comprender una estructura de soporte para aumentar la flexibilidad de dicho dispositivo. Preferiblemente, dicha estructura de soporte es un filamento. Más preferiblemente, dicha estructura es un filamento metálico.

En una realización, el núcleo de matriz o núcleo de matriz polimérica del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud comprende un filamento metálico.

El dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud también comprende un "recubrimiento polimérico" que rodea completamente el material de matriz, que regula adicionalmente la liberación del agente terapéutico contenido en el material de matriz polimérica. Dicho recubrimiento polimérico comprende un polímero, que es insoluble e inerte en fluidos oculares (es decir biocompatible), mientras que al mismo tiempo no se absorbe ni se degrada por los tejidos oculares. Preferiblemente, el polímero de dicho recubrimiento polimérico es permeable al agente terapéutico.

Los polímeros adecuados para el recubrimiento polimérico incluyen, por ejemplo: etileno-co-acetato de vinilo (EVA), poli(dimetilsiloxano) (PDMS), polipropileno (PP), polietileno (PE), preferiblemente polietileno de alta densidad (HDPE), poli(tereftalato de etileno) (plastificado), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poli(alcohol vinílico) reticulado, poliolefinas o poli(cloruros de vinilo) o gelatinas reticuladas; celulosa regenerada, insoluble, no erosionable, celulosa acilada, celulosas esterificadas, acetato-propionato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-dietilaminoacetato de celulosa; poliuretanos, policarbonatos, y polímeros microporosos formados mediante coprecipitación de colágeno insoluble modificado por un polianión y un policatión, o combinaciones de los mismos.

En una realización, el recubrimiento polimérico comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en etileno-co-acetato de vinilo (EVA), poli(dimetilsiloxano) (PDMS), polipropileno (PP), polietileno (PE), preferiblemente polietileno de alta densidad (HDPE), poli(tereftalato de etileno) (plastificado), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poli(alcohol vinílico) reticulado, poliolefinas o poli(cloruros de vinilo) o gelatinas reticuladas; celulosa regenerada, insoluble, no erosionable, celulosa acilada, celulosas esterificadas, acetato-propionato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-dietilaminoacetato de celulosa; poliuretanos, policarbonatos, y polímeros microporosos formados mediante coprecipitación de colágeno insoluble modificado por un polianión y un policatión, o combinaciones de los mismos.

En una realización particular, el recubrimiento polimérico comprende etileno-co-acetato de vinilo (EVA).

En una realización particular, el recubrimiento comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en polietileno (PE), preferiblemente polietileno de alta densidad (HDPE), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), y combinaciones de los mismos.

El grado de reticulación en el polímero seleccionado para el recubrimiento polimérico se usa ventajosamente para regular las velocidades de liberación de fármaco desde el dispositivo intraocular de administración de fármacos. Por ejemplo, un polímero con alto grado de reticulación liberará el fármaco a una velocidad inferior que un polímero con un menor grado de reticulación.

En realizaciones, se proporciona un dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida que comprende:

(a) un núcleo de matriz que comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en polietileno (PE), preferiblemente polietileno de alta densidad (HDPE), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), y combinaciones de los mismos, en el que al menos un agente terapéutico, preferiblemente timolol, se mezcla con dicho polímero, y

(b) un recubrimiento que rodea completamente dicha matriz, recubrimiento que comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en polietileno (PE), preferiblemente polietileno de alta densidad (HDPE), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), y combinaciones de los mismos;

en el que dicho dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida está configurado para el surco del ojo.

En realizaciones particulares, el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida comprende:

(a) un núcleo de matriz que comprende polietileno (PE), preferiblemente polietileno de alta densidad (HDPE), en el que al menos un agente terapéutico, preferiblemente timolol, se mezcla con dicho PE, y

5 (b) un recubrimiento que comprende polietileno (PE), preferiblemente polietileno de alta densidad (HDPE).

En realizaciones particulares, el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida comprende:

10 (a) un núcleo de matriz que comprende polietileno (PE), preferiblemente polietileno de alta densidad (HDPE), en el que al menos un agente terapéutico, preferiblemente timolol, se mezcla con dicho PE, y

(b) un recubrimiento que comprende poli(metacrilato de metilo) (PMMA).

15 En realizaciones particulares, el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida comprende:

(a) un núcleo de matriz que comprende poli(metacrilato de metilo) (PMMA), en el que al menos un agente terapéutico, preferiblemente timolol, se mezcla con dicho PMMA, y

20 (b) un recubrimiento que comprende poli(metacrilato de metilo) (PMMA).

En realizaciones particulares, el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida comprende:

25 (a) un núcleo de matriz que comprende poli(metacrilato de metilo) (PMMA), en el que al menos un agente terapéutico, preferiblemente timolol, se mezcla con dicho PMMA, y

30 (b) un recubrimiento que comprende polietileno (PE), preferiblemente polietileno de alta densidad (HDPE).

En realizaciones particulares, el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida comprende:

35 (a) un núcleo de matriz que comprende poli(metacrilato de metilo) (PMMA), en el que al menos un agente terapéutico, preferiblemente timolol, se mezcla con dicho PMMA, y

(b) un recubrimiento que comprende etileno-co-acetato de vinilo (EVA).

40 En realizaciones particulares, el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida comprende:

(a) un núcleo de matriz que comprende polietileno (PE), preferiblemente polietileno de alta densidad (HDPE), en el que al menos un agente terapéutico, preferiblemente timolol, se mezcla con dicho PE, y

45 (b) un recubrimiento que comprende etileno-co-acetato de vinilo (EVA).

En realizaciones particulares, el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida comprende:

50 (a) un núcleo de matriz que comprende poli(metacrilato de metilo) (PMMA), en el que al menos un agente terapéutico, preferiblemente timolol, se mezcla en dicho PMMA, y

(b) un recubrimiento que comprende polipropileno (PP).

55 En realizaciones particulares, el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida comprende:

(a) un núcleo de matriz que comprende polietileno (PE), preferiblemente polietileno de alta densidad (HDPE), en el que al menos un agente terapéutico, preferiblemente timolol, se mezcla con dicho PE, y

60 (b) un recubrimiento que comprende polipropileno (PP).

Las dimensiones del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud son un parámetro importante que ha de tenerse en cuenta, considerando el espacio anatómico limitado que constituye el ojo. El dispositivo debe estar configurado para el surco del ojo. Los dispositivos más grandes requieren cirugía compleja tanto para el implante como para la extracción; el aumento de la complejidad puede dar como

65

resultado complicaciones, períodos más prolongados de recuperación o curación y posibles efectos secundarios. Por tanto, la expresión “configurado para el surco del ojo”, cuando se lee en la definición del dispositivo según con la invención, debe considerarse como un elemento que tiene la forma y las dimensiones que le permiten insertarse o implantarse en el surco del ojo, que tiene dimensiones uniformes para la totalidad de la población humana (un diámetro de $11 \pm 0,37$ mm, Davis *et al*, Cornea 1991).

El dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud tiene una forma anular, con un diámetro de sección transversal que oscila entre 0,10 y 0,80 mm. En una realización, el diámetro de sección transversal del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud oscila entre 0,20 y 0,50 mm. Aún en otra realización, el diámetro de sección transversal del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud oscila entre 0,30 y 0,45 mm. En una realización preferida, el diámetro de sección transversal del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud oscila entre 0,33 y 0,38 mm. Dicha forma anular también comprende segmentos anulares que oscilan entre 90 y 360° del anillo. Preferiblemente, dicho segmento anular oscila entre 180 y 360°, más preferiblemente entre 300 y 360°, dependiendo del volumen necesario para albergar la cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco o compuesto terapéutico.

En realizaciones, el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud tiene una forma anular, con un diámetro externo comprendido entre 5,0 y 15,0 mm, preferiblemente entre 10,0 y 15,0 mm, más preferiblemente entre 13,0 y 14,0 mm, tal como aproximadamente 13,5 mm (véase la figura 2).

Por tanto, el experto podrá prever que la dosis y la duración de la terapia pueden ajustarse cambiando el ángulo de los segmentos anulares del anillo. Por ejemplo, un segmento anular con un ángulo de 90° será más pequeño que un segmento anular con un ángulo de 300°; por tanto, el segmento más pequeño contendría una dosis más pequeña o sería adecuado para una terapia más corta o una dosis más baja. Asimismo, un segmento anular con un ángulo de 180° normalmente comprenderá aproximadamente la mitad de la dosis de un segmento anular con un ángulo de 360°.

La longitud del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud también puede adaptarse para albergar la cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco o compuesto terapéutico; por tanto la longitud del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud puede oscilar entre 5,0 y 40,0 mm, tal como entre 5,0 y 10 mm, entre 5,0 y 14,0 mm, entre 5,0 y 20 mm, entre 5,0 y 25,0 mm, entre 5,0 y 30 mm o entre 5,0 y 35 mm. Preferiblemente, la longitud del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud se calcula basándose en el diámetro externo explicado anteriormente (véase la figura 2). Como ejemplo, una longitud de aproximadamente 35,0 a 40,0 mm corresponde a un segmento anular de aproximadamente 350 a 360° si el dispositivo tiene un diámetro externo de aproximadamente 13,5 mm. Un segmento anular de aproximadamente 180° (aproximadamente la mitad del anillo), tendrá en tal caso normalmente una longitud de 17,5 mm a 20,0 mm.

En realizaciones, el dispositivo tal como se describe en el presente documento tiene una longitud comprendida entre 5,0 y 50,0 mm, tal como entre 10,0 y 40,0 mm.

Por tanto, el experto podrá prever que la dosis y la duración de la terapia pueden ajustarse adicionalmente cambiando la longitud del dispositivo. Por tanto, un dispositivo de, por ejemplo, 10,0 mm, puede contener una dosis más pequeña o puede ser adecuado para una terapia más corta o una dosis más baja, que un dispositivo de, por ejemplo, 14,0 mm. Asimismo, un dispositivo de 7,0 mm normalmente comprenderá aproximadamente la mitad de la dosis que contendrá un dispositivo de 14,0 mm.

Cambiar la longitud o el ángulo del dispositivo anular de liberación sostenida es, por tanto, una forma fácil de producir dispositivos con una dosificación diferente del principio activo, sin necesidad de fabricar nuevos moldes o sin necesidad de cambiar la composición del núcleo de matriz.

Además, las dimensiones en sección transversal del núcleo de matriz polimérica del presente dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida también determinan la cantidad de agente terapéutico que contiene dicho dispositivo, y por tanto, también la dosificación y la duración de la terapia. Por tanto, el núcleo de matriz polimérica del presente dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud tiene una forma de varilla, con un diámetro de sección transversal que puede oscilar entre 0,05 mm y 0,48 mm. Aún en otra realización, el diámetro de sección transversal del núcleo de matriz polimérica oscila entre 0,11 y 0,19 mm. En una realización preferida, el diámetro de sección transversal del núcleo de matriz polimérica oscila entre 0,13 y 0,18 mm (véase la figura 1). La sección transversal máxima es una sección transversal que permite que el dispositivo se coloque en el surco del ojo humano, preferiblemente del ojo adulto humano, mientras que la sección transversal mínima es una sección transversal que todavía permite la estabilidad del dispositivo y la facilidad de manipulación.

La figura 1 muestra una representación esquemática de la matriz polimérica del dispositivo intraocular de administración de fármacos, según una realización de la presente solicitud, en la que dicha matriz polimérica tiene

un diámetro de sección transversal de 0,13 mm, y dicha matriz polimérica tiene una forma anular, que comprende un segmento amoldable anular. Dicho segmento amoldable anular presenta un ángulo de 355°.

Puesto que el recubrimiento polimérico regula adicionalmente la liberación del agente terapéutico contenido en el material de matriz, sus dimensiones también ayudan a determinar el régimen de dosificación y la duración de la terapia. Por tanto, el recubrimiento polimérico puede tener un grosor que oscila entre 0,05 y 0,32 mm. Aún en otra realización, el recubrimiento polimérico tiene un grosor que oscila entre 0,08 y 0,29 mm. En otra realización, el recubrimiento polimérico tiene un grosor que oscila entre 0,11 y 0,20 mm. En una realización, el recubrimiento polimérico tiene un grosor que oscila entre 0,13 y 0,18 mm (véase la figura 2).

En otra realización, el recubrimiento polimérico es una membrana polimérica.

En una realización, dicho recubrimiento polimérico es una membrana polimérica con un grosor que oscila entre 0,05 y 0,32 mm, tal como entre 0,05 y 0,20 mm.

En una realización, el dispositivo intraocular de administración de fármacos según realizaciones descritas en el presente documento, en el que dicho recubrimiento polimérico es una membrana polimérica con un grosor que oscila entre 0,12 y 0,32 mm.

Los materiales usados en el dispositivo intraocular de administración de fármacos según la invención se seleccionan específicamente para garantizar que dicho dispositivo forme un segmento anular amoldable. Es decir, el segmento anular puede enderezarse aplicando fuerza, pero volverá a su forma anular original cuando ya no se aplique la fuerza. Esto es importante, ya que esto permite la inserción sencilla del dispositivo en el ojo, es decir, linealizándolo temporalmente, después de lo cual vuelve a su forma original y sigue la anatomía del surco del ojo después de insertarse. Las dimensiones particulares del dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud permiten su fácil inserción en el ojo.

Los materiales se seleccionan adicionalmente para garantizar que el dispositivo sea lo suficientemente duro o rígido para permitir la implantación. Con “dureza” o “rigidez” quiere decirse en el presente documento el grado en que un objeto resiste la deformación en respuesta a una fuerza aplicada.

Más particularmente, los materiales se seleccionan para garantizar un módulo de Young de al menos aproximadamente 200 MPa, tal como al menos aproximadamente 210 MPa, 220 MPa, 230 MPa o 240 MPa, preferiblemente al menos aproximadamente 250 MPa, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 300 MPa, tal como se determina a temperatura ambiente (aproximadamente 21°C).

Por consiguiente, en realizaciones, se enseña que el dispositivo intraocular de administración de fármacos en el presente documento tiene un módulo de Young de al menos aproximadamente 200 MPa, tal como al menos aproximadamente 210 MPa, 220 MPa, 230 MPa o 240 MPa, preferiblemente al menos aproximadamente 250 MPa, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 300 MPa, tal como se determina a temperatura ambiente (aproximadamente 21°C).

“Módulo de Young” o “módulo de tracción” o “módulo elástico” se define en el presente documento como una medida de la dureza de un objeto.

También preferiblemente, los materiales se seleccionan para garantizar resistencia a la rotura de al menos 5 MPa, preferiblemente al menos 10 MPa, más preferiblemente al menos 15 MPa, tal como se mide a temperatura ambiente (aproximadamente 21°C).

“Resistencia última a la tracción (UTS)” o “resistencia a la tracción (TS)” o “resistencia última” o “resistencia a la rotura” es el esfuerzo máximo que puede soportar un material o un objeto mientras se estira o se tira de él antes de fallar o romperse. Algunos materiales se romperán bruscamente, sin deformación plástica, en lo que se denomina rotura frágil. Otros, que son más dúctiles, experimentarán cierta deformación plástica y posiblemente estrechamiento antes de la fractura.

También preferiblemente, los materiales se seleccionan para garantizar un alargamiento a la rotura de al menos el 5% (en relación con la longitud inicial), preferiblemente de al menos el 10% (en relación con la longitud inicial), tal como se determina a temperatura ambiente (aproximadamente 21°C).

Tal como se usa en el presente documento “alargamiento a la rotura” indica la razón entre la longitud cambiada y la longitud inicial tras la rotura de un objeto.

El módulo de Young, la UTS y el alargamiento a la rotura pueden determinarse realizando una prueba de tracción según la norma ISO 527 y registrando el esfuerzo de ingeniería (fuerza por área unitaria) frente a la deformación (razón de deformación con respecto a la longitud inicial). La razón del esfuerzo a lo largo de un eje con respecto a la deformación a lo largo de ese eje en la región lineal de la curva de tracción es el módulo de Young (figura 10). El

punto más alto de la curva de esfuerzo-deformación es la UTS (figura 10).

Normalmente, las pruebas implican tirar de una muestra con un tensiómetro, aumentándose de ese modo la fuerza gradualmente hasta que la muestra se rompe. Por ejemplo, puede realizarse una prueba de tracción usando un tensiómetro electromecánico (por ejemplo Instron 5566, Elancourt, Francia). Las muestras se montan entre soportes (por ejemplo agarres de acción neumática, Elancourt, Francia) y se tira de ellas a una velocidad de 5 mm/min a temperatura ambiente (aproximadamente 21°C). El módulo de Young (en MPa) y el esfuerzo a la rotura (%) pueden calcularse automáticamente mediante el software Instron (Bluehill 2, Elancourt, Francia). Para obtener el módulo de Young, el software calcula la pendiente de cada curva de esfuerzo-deformación en su región de deformación elástica (la región de deformación elástica de cada curva puede delimitarse gradualmente moviendo cursores).

El dispositivo puede introducirse directamente a través de una incisión corneal autosellante clara (<2,0 mm) entre el plano del iris y la lente intraocular pseudofáquica o el cristalino; o se inserta con la ayuda de un micro-dispositivo de inserción tal como InjectorRing®, que permite la inserción precisa del dispositivo en el área del ojo conocida como el surco. Ambos procedimientos pueden realizarse bajo anestesia tópica y después de la dilatación de la pupila. Podría inyectarse material viscoelástico durante el procedimiento para ayudar a colocar correctamente el implante en el surco, con micromanipuladores. Una vez colocado en la posición correcta, el implante puede permanecer en su posición de forma permanente, puede cambiarse por otro implante o puede extraerse durante un segundo procedimiento.

Tal como se usa en el presente documento, el término “surco del ojo” se refiere al componente anatómico del ojo que corresponde al espacio formado por la superficie posterior del iris y el saliente interno y ligeramente anterior de los procesos ciliares más anteriores (Smith SG, *et al*; J. Cataract Refract. Surg. 13:543, 1987) (véase la figura 7).

El uso del surco del ojo como punto de inserción para el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud es particularmente ventajoso, ya que elimina el riesgo de que se inicien procesos fibróticos en el paciente, minimizando así el rechazo del dispositivo y garantizando la posibilidad de extraer y/o reemplazar el dispositivo después de un determinado período de tiempo.

En realizaciones particulares, el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud comprende una marca o saliente para facilitar su manipulación durante la inserción o extracción de dicho dispositivo. Dicha marca o saliente permite que el usuario lo agarre, por ejemplo, usando un micro-dispositivo de inserción o pinza, para una inserción en el ojo o extracción del mismo fáciles. Preferiblemente, dicha marca o saliente mide al menos 1,0 mm. La figura 2 muestra una representación esquemática del dispositivo de administración de fármacos que comprende dicha marca, según una realización de la presente solicitud.

Dado que los dispositivos intraoculares de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud están formados por materiales que son insolubles e inertes en fluidos oculares, y no se absorben ni se degradan por los tejidos oculares, conservan su forma e integridad durante el transcurso de la terapia necesaria para servir como depósito de fármacos para administrar fármaco de manera continua al ojo y los tejidos circundantes a una velocidad que no se ve afectada por la disolución o la erosión del material. Por tanto, el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud puede proporcionar una pauta de dosificación oftálmica completo durante un período de tiempo prolongado, que puede ser de semanas, meses o incluso años, según se desee. Preferiblemente, el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud proporciona una pauta de dosificación oftálmica completo durante de uno a dos años, con el fin de reducir o limitar la incomodidad para el paciente tanto como sea posible. Más preferiblemente, el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud proporciona una pauta de dosificación oftálmica completo durante hasta cinco años.

El dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud, a la finalización del programa terapéutico deseado, puede extraerse de su ubicación intraocular en el surco del ojo. La administración dependiente del tiempo de al menos un agente terapéutico al ojo mediante el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud, hace posible maximizar los efectos farmacológicos y fisiológicos del tratamiento.

Dado que el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud requiere intervención sólo para el inicio y la terminación de la terapia (es decir, la extracción del dispositivo), se eliminan la mayoría de los problemas de cumplimiento del paciente durante el régimen de tratamiento.

El dispositivo según la presente solicitud, contiene al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes antibióticos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, análogos de prostaglandina, agentes antiglaucoma, agentes antialérgicos, agentes antiinflamatorios, agentes antiangiogénesis, agentes de modificación del sistema inmunitario, agentes anticancerosos, agentes antisentido, agentes antifúngicos, agentes mióticos y anticolinesterasa, agentes midriáticos, agentes moduladores de la diferenciación, agentes simpatomiméticos, agentes anestésicos, agentes vasoconstrictores, agentes vasodilatadores, descongestivos, agentes que impiden el transporte/la movilidad de las células, polipéptidos y agentes proteicos, agentes esteroideos, agentes inhibidores de

anhidrasa carbónica, policationes, polianiones, y agentes lubricantes.

Los agentes terapéuticos y los fármacos que pueden administrarse mediante el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud incluyen, por ejemplo: agentes
 5 antibióticos tales como análogos de fumagilina, minociclina, fluoroquinolona, antibióticos de cefalosporina, herbimicina A, tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, oxitetraciclina, cloranfenicol, gentamicina y eritromicina; agentes antibacterianos tales como sulfonamidas, sulfacetamida, sulfametizol, sulfoxazol, nitrofurazona y propionato de sodio; agentes antivirales tales como idoxuridina, famvir, fosfonoformiato de trisodio, trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir, DDI y AZT, inhibidores de proteasa e integrasa;
 10 análogos de la prostaglandina tales como latanoprost, travoprost, unoprostone y bimatoprost; agentes antiglaucoma tales como beta-bloqueantes (timolol, betaxolol, atenolol), análogos de prostaglandinas, lípidos hipotensores e inhibidores de anhidrasa carbónica; agentes antialérgicos tales como antazolina, metapirilina, clorfeniramina, pirilamina y profenpiridamina; agentes antiinflamatorios tales como hidrocortisona, leflunomida, fosfato de dexametasona, acetónido de fluocinolona, medrisona, metilprednisolona, fosfato de prednisolona, acetato de prednisolona, fluorometalona, betametasona, acetónido de triamcinolona, esteroides adrenocorticales y fosfato 6-manosa; agentes antiangiogénesis incluyendo los que pueden ser agentes potenciales de antineovascularización coroidea tales como 2-metoxiestradiol y sus análogos (por ejemplo, 2-propinil-estradiol, 2-propenil-estradiol, 2-etoxi-6-oxima-estradiol, 2-hidroxiestrona, 4-metoxiestradiol), antagonistas de VEGF tales como anticuerpos frente a VEGF (tales como bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) y oligonucleótidos antisentido de VEGF, esteroides angiostáticos (por ejemplo, acetato de anecortave y sus análogos, 17-etinilestradiol, noretinodrel, medroxiprogesterona, mestranol, andrógenos con actividad angiostática tal como etisterona); agentes modificadores del sistema inmunitario tales como ciclosporina A, Prograf (tacrolimus), inmunosupresores de macrólidos, micofenolato de mofetilo, rapamicina y dipéptido de muramilo, y vacunas; agentes anticancerosos tales como 5-fluorouracilo, complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino, adriamicina, antimetabolitos tales como metotrexato, antibióticos de antraciclina; agentes antisentido tales como fomivirsen; agentes antifúngicos tales como fluconazol, anfotericina B, anfotericina B liposómica, voriconazol, antifúngicos basados en imidazol, antifúngicos de triazol, antibióticos lipopeptídicos similares a la equinocandina; agentes mióticos y anticolinesterasas tales como pilocarpina, salicilato de eserina, carbacol, fluorofosfato de diisopropilo, yoduro de fosfolina y bromuro de demecario; agentes midriáticos tales como sulfato de atropina, ciclopentano, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina e hidroxianfetamina; agentes moduladores de la diferenciación; agentes simpaticomiméticos tales como epinefrina; agentes anestésicos tales como lidocaína y benzodiazepam; agentes vasoconstrictores tales como pseudoefedrina y fenilefrina; agentes vasodilatadores tales como tolazolina, ácido nicotínico, alcohol nicotínico y nilidrina; descongestivos tales como nafazolina, fenilefrina, tetrahidrozolina y eximetazolina; polipéptidos y agentes proteicos tales como angiostatina, endostatina, inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz, factor plaquetario 4, interferón gamma, insulina, hormonas de crecimiento, factor de crecimiento relacionado con insulina, proteínas de choque térmico, Acm humanizado antireceptor de IL-2 (daclizumab), etanercept, anticuerpos mono y policlonales, citocinas, anticuerpo frente a citocinas; agentes esteroideos tales como triamcinolona, dexametasona, clobetasol, betametasona y halometasona; agentes que impiden el transporte/la movilidad de las células tales como colchicina, vincristina, citocalasina B; agentes inhibidores de anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, brinzolamida, dorzolamida y metazolamida; policationes y polianiones tales como suramina y protamina; y agentes lubricantes.

Esta lista de agentes terapéuticos es ilustrativa y no exhaustiva, ya que el experto apreciará que cualquier fármaco que pueda usarse para el tratamiento a través de la administración intraocular podría aplicarse usando el dispositivo intraocular según la presente invención.

Adicionalmente, el dispositivo intraocular de administración de fármacos de la presente solicitud puede comprender además uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

El término “portador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en este documento, significa cualquier material o sustancia con la que puede formularse el agente terapéutico. Los expertos en la técnica conocen bien portadores farmacéuticos adecuados para su uso en dichas composiciones farmacéuticas y su formulación. No hay restricción particular para su selección dentro de la presente solicitud. Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen aditivos tales como agentes humectantes, agentes dispersantes, agentes adherentes, adhesivos, agentes emulsionantes o tensioactivos, agentes espesantes, agentes complejantes, agentes gelificantes, disolventes, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos (por ejemplo, fenol, ácido sórbico, clorobutanol), agentes isotónicos (tales como azúcares o cloruro de sodio) y similares, siempre que sean compatibles con la práctica farmacéutica, es decir, portadores y aditivos que no creen daños permanentes a los mamíferos.

El al menos un agente terapéutico puede formularse para afectar adicionalmente a la velocidad de liberación desde el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida. Por ejemplo, el al menos un agente terapéutico puede microencapsularse (recubrirse con un material que retrasa la dispersión del agente terapéutico), complejarse con una resina de intercambio iónico o incluirse en una matriz porosa. Cuando se usa más de un agente terapéutico, cada agente puede formularse por separado, de modo que cada uno de dichos agentes muestre diferentes velocidades de liberación desde el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida (Tomaro-Duchesneau, C., *et al*, J. Pharmaceutics, 2013, artículo ID 103527, 19 páginas; Srikanth, M.V. *et*

al, J. Sci. Res. 2(3), 597-611; Gruber, M.F., *et al*; J. Coll. Interf. Sci., 395 (2013) 58-63).

Una realización particular de la presente solicitud también engloba el dispositivo según realizaciones descritas en el presente documento, en el que al menos un agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en análogos de prostaglandina, agentes antiglaucoma, agentes antiinflamatorios, compuestos antiangiogénesis, agentes de modificación del sistema inmunitario.

En una realización preferida, el al menos un agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, timolol, latanoprost, dorzolamida, triamcinolona, dexametasona o ciclosporina. En una realización particularmente preferida, el al menos un agente terapéutico es timolol.

Otro aspecto de la presente solicitud se refiere a un dispositivo intraocular de administración de fármacos tal como se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares, en el que se administra un agente terapéutico en un dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida según realizaciones descritas en el presente documento, y en el que dicho dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida se inserta en el surco del ojo.

Dicho agente terapéutico puede seleccionarse del grupo que consiste en bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, timolol, latanoprost, dorzolamida, triamcinolona, dexametasona o ciclosporina para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares, y en el que dicho dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida se inserta en el surco del ojo.

En un aspecto adicional, dicho agente terapéutico puede seleccionarse del grupo que consiste en bevacizumab, ranibizumab, timolol, latanoprost o ciclosporina para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares, y en el que dicho dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida se inserta en el surco del ojo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "enfermedad ocular" se refiere a cualquier estado que afecta o implica el ojo o una de las partes o regiones del ojo. En términos generales, el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos periorbitales (tales como los músculos oblicuo y recto) y la parte del nervio óptico que está dentro o adyacente al globo ocular.

Una enfermedad ocular anterior es cualquier estado que afecta o que implica a una región o sitio ocular anterior (es decir, la parte frontal del ojo), tal como un músculo periorbital, un párpado o un tejido o fluido del globo ocular que está ubicado anterior con respecto a la pared posterior de la cápsula del cristalino o de los músculos ciliares. Por tanto, una enfermedad ocular anterior afecta o implica principalmente a la conjuntiva, la córnea, la cámara anterior, el iris, el cristalino o la cápsula del cristalino y los vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular anterior. Los ejemplos de enfermedades oculares anteriores que pueden tratarse usando el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud incluyen afaquia; pseudofaquia; astigmatismo; blefaroespasma; catarata; enfermedades conjuntivales; conjuntivitis; enfermedades de la córnea; úlcera corneal; síndromes de ojo seco; enfermedades de los párpados; enfermedades del aparato lagrimal; obstrucción del conducto lagrimal; miopía; presbicia; trastornos de la pupila; trastornos refractivos y estrabismo. Puede considerarse también que el glaucoma es una enfermedad ocular anterior porque un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede ser reducir la hipertensión, producida por el exceso de fluido acuoso en la cámara anterior del ojo (es decir, reducir la presión intraocular).

Una enfermedad ocular posterior es cualquier estado que afecta o que implica principalmente una región o sitio ocular posterior tal como coroides o esclerótica (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), cuerpo vítreo, cámara vítrea, retina, nervio óptico (es decir, el disco óptico) y los vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior. Los ejemplos de enfermedades oculares posteriores que pueden tratarse usando el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de la presente solicitud incluyen neurorretinopatía macular aguda; enfermedad de Behcet; neovascularización coroidea; uveítis diabética; histoplasmosis; infecciones, tales como infecciones producidas por hongos o virus; degeneración macular, tal como degeneración macular aguda, degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa; edema, tal como edema macular, edema macular cistoide y edema macular diabético; coroiditis multifocal; traumatismo ocular que afecta un sitio o localización ocular posterior; tumores oculares; trastornos de la retina, como oclusión de la vena central de la retina, retinopatía diabética (incluida la retinopatía diabética proliferativa), vitreorretinopatía proliferativa (RVP), enfermedad oclusiva arterial retiniana, desprendimiento de retina, enfermedad retiniana uveítica; oftalmía simpática; síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH); difusión uveal; una afección ocular posterior causada o influenciada por un tratamiento con láser ocular; afecciones oculares posteriores causadas por o influenciadas por una terapia fotodinámica, fotocoagulación, retinopatía por radiación, trastornos de la membrana epirretinal, oclusión de una rama de la vena retiniana, neuropatía óptica isquémica anterior, disfunción retiniana diabética sin retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El glaucoma se puede considerar una afección ocular posterior porque el objetivo terapéutico es prevenir la pérdida o la reducción de la aparición de pérdida de la visión debido al daño o la pérdida de células de la retina o de las células del nervio óptico (es decir, neuroprotección).

Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratar” o “tratamiento”, se refieren a reducción, resolución o prevención de una enfermedad, dolencia o estado ocular, o para promover la curación de tejido ocular lesionado o dañado. Un tratamiento habitualmente es eficaz para reducir al menos un síntoma de una enfermedad, dolencia o estado ocular.

5 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” tal como se usa en el presente documento, se refiere al nivel o la cantidad de agente necesario para tratar una enfermedad ocular, o para reducir o prevenir lesiones o daños oculares sin producir efectos secundarios negativos o adversos significativos para el ojo o una región del ojo. En vista de lo anterior, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico es una cantidad que es eficaz para reducir
10 al menos un síntoma de una enfermedad, estado o dolencia ocular.

Los dispositivos intraoculares de administración de fármacos de liberación sostenida descritos en el presente documento pueden fabricarse mediante moldeo o corte por láser.

15 Un cuarto aspecto de la presente solicitud proporciona un procedimiento para preparar un dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida según el primer aspecto de la presente solicitud, que comprende:

- 20 - mezclar el al menos un agente terapéutico con un polímero insoluble e inerte;
- moldear y/o extrudir dicha mezcla para dar un núcleo de matriz polimérica; y
- dotar al núcleo de matriz polimérica resultante de un recubrimiento polimérico.

25 El al menos un agente terapéutico puede mezclarse con un polímero insoluble e inerte para proporcionar una mezcla homogénea. La etapa de mezclado puede realizarse con una espátula u otros instrumentos de mezclado adecuados. Alternativamente, la etapa de mezclado puede realizarse con una mezcladora.

30 En una realización particular de la presente solicitud, la mezcla del polímero insoluble e inerte y el al menos un agente terapéutico se coloca en un molde, y dicho molde se calienta para obtener un núcleo de matriz polimérica.

En una realización, dicho calentamiento del molde se realiza a una temperatura que oscila entre 50 y 150°C; preferiblemente, el calentamiento del molde se realiza a una temperatura que oscila entre 80 y 120°C.

35 En otra realización, dicho molde se calienta durante un periodo que oscila entre 0,5 y 50 minutos; preferiblemente, dicho molde se calienta durante un periodo que oscila entre 1 minuto y 40 minutos; más preferiblemente, dicho molde se calienta durante un periodo que oscila entre 2 minutos y 30 minutos.

40 En otra realización, dicho calentamiento del molde se realiza a una temperatura que oscila entre 80 y 120°C, durante un periodo que oscila entre 2 minutos y 30 minutos.

Alternativamente, cuando la mezcla del polímero insoluble e inerte y el al menos un agente terapéutico se coloca en el molde, y dicho molde se calienta, también puede aplicarse presión al molde, para dar el núcleo de matriz polimérica. En una realización particular de la presente solicitud, la mezcla del polímero insoluble e inerte y el al
45 menos un agente terapéutico se coloca en un molde, y dicho molde se calienta a presión, para obtener un núcleo de matriz polimérica.

En una realización, dicho calentamiento del molde a presión se realiza a una temperatura que oscila entre 50 y 150°C; preferiblemente, el calentamiento del molde se realiza a una temperatura que oscila entre 80 y 120°C.

50 En otra realización, dicho molde se calienta a presión durante un periodo que oscila entre 0,5 y 50 minutos; preferiblemente, dicho molde se calienta a presión durante un periodo que oscila entre 1 minuto y 40 minutos; más preferiblemente, dicho molde se calienta a presión durante un periodo que oscila entre 2 minutos y 30 minutos.

55 En otra realización dicho molde se calienta a presión a una presión que oscila entre 2,5 y 10 N; preferiblemente, dicho molde se calienta a presión a una presión que oscila entre 3,5 y 9 N; más preferiblemente, dicho molde se calienta a presión a una presión que oscila entre 5 y 7,5 N.

60 En otra realización, dicho calentamiento del molde a presión se realiza a una temperatura que oscila entre 80 y 120°C, durante un periodo que oscila entre 2 minutos y 30 minutos y a una presión que oscila entre 5 y 7,5 N.

En una realización de la presente solicitud, el procedimiento para preparar un dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida según el primer aspecto de la presente solicitud comprende:

- 65 - mezclar el al menos un agente terapéutico con un polímero insoluble e inerte;

- moldear dicha mezcla para dar un núcleo de matriz polimérica; y

- dotar al núcleo de matriz polimérica resultante de un recubrimiento polimérico.

- 5 En otra realización particular, la mezcla del polímero insoluble e inerte y el al menos un agente terapéutico se extrude para dar un núcleo de matriz polimérica.

Los métodos de extrusión incluyen tanto métodos de extrusión (es decir, el procedimiento en el que un material polimérico se funde y se forma para dar un perfil continuo) como de coextrusión (la coextrusión es la extrusión de
10 múltiples capas de material simultáneamente).

En otra realización particular, la mezcla del polímero insoluble e inerte y el al menos un agente terapéutico es coextrudida para dar un núcleo de matriz polimérica.

- 15 Cuando se usan métodos de extrusión/coextrusión, el polímero y al menos un agente terapéutico pueden elegirse para que sean estables a las temperaturas requeridas para fabricar, habitualmente al menos aproximadamente 85°C. Los métodos de extrusión/coextrusión usan temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 170°C, de manera más preferible de aproximadamente 65°C a aproximadamente 130°C. El núcleo de matriz polimérica puede producirse llevando primero la temperatura de la extrusora hasta de aproximadamente 60°C a
20 aproximadamente 150°C para el mezclado de fármaco/polímero, tal como aproximadamente 120°C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 0 a 1 hora, de 0 a 30 minutos, o de 5 a 15 minutos. Por ejemplo, el periodo de tiempo puede ser de aproximadamente 10 minutos, de manera preferible aproximadamente de 0 a 5 min. Preferiblemente, la mezcla del polímero insoluble e inerte y el al menos un agente terapéutico se extrude o se coextrude a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 170°C, tal como aproximadamente
25 120°C, para formar láminas de polímero con un grosor de al menos 130 µm.

Las láminas de polímero resultantes pueden colocarse entonces en un molde y calentarse, para obtener un núcleo de matriz polimérica. En una realización particular de la presente solicitud, la lámina de polímero con un grosor de al menos 130 µm se coloca en un molde, y dicho molde se calienta para obtener un núcleo de matriz polimérica.
30

En una realización, dicho calentamiento del molde se realiza a una temperatura que oscila entre 50 y 150°C; preferiblemente, el calentamiento del molde se realiza a una temperatura que oscila entre 80 y 120°C.

- 35 En otra realización, dicho molde se calienta durante un periodo que oscila entre 0,5 y 50 minutos; preferiblemente, dicho molde se calienta durante un periodo que oscila entre 1 minuto y 40 minutos; más preferiblemente, dicho molde se calienta durante un periodo que oscila entre 2 minutos y 30 minutos.

En otra realización, dicho calentamiento del molde se realiza a una temperatura que oscila entre 80 y 120°C, durante un periodo que oscila entre 2 minutos y 30 minutos.
40

Alternativamente, cuando la lámina de polímero con un grosor de al menos 130 µm se coloca en el molde, y dicho molde se calienta, puede aplicarse presión al molde, para dar el núcleo de matriz polimérica. En una realización particular de la presente solicitud, la lámina de polímero con un grosor de al menos 130 µm se coloca en un molde, y dicho molde se calienta a presión, para obtener un núcleo de matriz polimérica.
45

En una realización, dicho calentamiento del molde a presión se realiza a una temperatura que oscila entre 50 y 150°C; preferiblemente, el calentamiento del molde se realiza a una temperatura que oscila entre 80 y 120°C.

- 50 En otra realización, dicho molde se calienta a presión durante un periodo que oscila entre 0,5 y 50 minutos; preferiblemente, dicho molde se calienta a presión durante un periodo que oscila entre 1 minuto y 40 minutos; más preferiblemente, dicho molde se calienta a presión durante un periodo que oscila entre 2 minutos y 30 minutos.

En otra realización dicho molde se calienta a presión a una presión que oscila entre 2,5 y 10 N; preferiblemente, dicho molde se calienta a presión a una presión que oscila entre 3,5 y 9 N; más preferiblemente, dicho molde se calienta a presión a una presión que oscila entre 5 y 7,5 N.
55

En otra realización, dicho calentamiento del molde a presión se realiza a una temperatura que oscila entre 80 y 120°C, durante un periodo que oscila entre 2 minutos y 30 minutos y a una presión que oscila entre 5 y 7,5 N.

- 60 En una realización de la presente solicitud, el procedimiento para preparar un dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida según el primer aspecto de la presente solicitud comprende:

- mezclar el al menos un agente terapéutico con un polímero insoluble e inerte;

- 65 - extrudir y moldear dicha mezcla para dar un núcleo de matriz polimérica; y

- dotar al núcleo de matriz polimérica resultante de un recubrimiento polimérico.

En una realización particular de la presente solicitud, la etapa de dotar al núcleo de matriz de polímero resultante de un recubrimiento polimérico se realiza cubriendo dicho núcleo de matriz polimérica resultante con una membrana polimérica en un molde, y calentando dicho molde.

En una realización, dicho calentamiento del molde se realiza a una temperatura que oscila entre 50 y 170°C; preferiblemente, el calentamiento del molde se realiza a una temperatura que oscila entre 80 y 120°C.

En otra realización, dicho molde se calienta durante un periodo que oscila entre 0,5 y 50 minutos; preferiblemente, dicho molde se calienta durante un periodo que oscila entre 1 minuto y 40 minutos; más preferiblemente, dicho molde se calienta durante un periodo que oscila entre 2 minutos y 30 minutos.

En otra realización, dicho calentamiento del molde se realiza a una temperatura que oscila entre 80 y 120°C, durante un periodo que oscila entre 2 minutos y 30 minutos.

Alternativamente, cuando el núcleo de matriz polimérica y la membrana polimérica se colocan en un molde, y dicho molde se calienta, también puede aplicarse presión al molde. En una realización particular de la presente solicitud, la etapa de dotar al núcleo de matriz de polímero resultante de un recubrimiento polimérico se realiza cubriendo dicho núcleo de matriz polimérica resultante con una membrana polimérica en un molde, y dicho molde se calienta a presión.

En una realización, dicho calentamiento del molde a presión se realiza a una temperatura que oscila entre 50 y 150°C; preferiblemente, el calentamiento del molde se realiza a una temperatura que oscila entre 80 y 120°C.

En otra realización, dicho molde se calienta a presión durante un periodo que oscila entre 0,5 y 50 minutos; preferiblemente, dicho molde se calienta a presión durante un periodo que oscila entre 1 minuto y 40 minutos; más preferiblemente, dicho molde se calienta a presión durante un periodo que oscila entre 2 minutos y 30 minutos.

En otra realización, dicho molde se calienta a presión a una presión que oscila entre 2,5 y 10 N; preferiblemente, dicho molde se calienta a presión a una presión que oscila entre 3,5 y 9 N; más preferiblemente, dicho molde se calienta a presión a una presión que oscila entre 5 y 7,5 N.

En otra realización, dicho calentamiento del molde a presión se realiza a una temperatura que oscila entre 80 y 120°C, durante un periodo que oscila entre 2 minutos y 30 minutos y a una presión que oscila entre 5 y 7,5 N.

En otra realización particular de la presente solicitud, la etapa de dotar al núcleo de matriz polimérica resultante de un recubrimiento polimérico se realiza extruyendo dicho núcleo de matriz polimérica resultante con una membrana polimérica.

Los métodos de extrusión usan temperaturas de aproximadamente 25°C a aproximadamente 180°C de manera más preferible de aproximadamente 50°C a aproximadamente 170°C. El dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida puede producirse llevando la temperatura hasta de aproximadamente 60°C a aproximadamente 150°C para el mezclado, tal como hasta aproximadamente 130°C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 0 a 1 hora, de 0 a 30 minutos, o de 5-15 minutos. Por ejemplo, el periodo de tiempo puede ser de aproximadamente 10 minutos, de manera preferible aproximadamente de 0 a 5 min. El dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida se extruye entonces a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 170°C, tal como de aproximadamente 75°C.

En otras realizaciones, el núcleo de matriz polimérica puede recubrirse con más de un recubrimiento polimérico. Dichos más de un recubrimiento polimérico pueden aplicarse usando técnicas diferentes. Por ejemplo, el primer recubrimiento polimérico puede aplicarse cubriendo el núcleo de matriz polimérica con una membrana polimérica en un molde, y calentando dicho molde, y el segundo recubrimiento puede aplicarse extruyendo el material compuesto de núcleo de matriz polimérica – recubrimiento polimérico resultante con una membrana polimérica.

Estos procedimientos pueden aplicarse de manera provechosa para fabricar dispositivos intraoculares de administración de fármacos de liberación sostenida que tienen una amplia variedad de formulaciones de fármaco que pueden seleccionarse para controlar el perfil de velocidad de liberación y otras diversas propiedades del agente o agentes terapéuticos presentes en el núcleo de matriz polimérica.

Otra ventaja de este procedimiento de fabricación es que puede lograrse fácilmente la uniformidad del producto, sin poner en peligro la calidad del producto.

Los siguientes ejemplos se facilitan para el fin de ilustrar la presente solicitud y en modo alguno debe interpretarse que limitan el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Fabricación de un dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de timolol-PDMS.

Se molió timolol (Midas Pharmaceuticals) en un mortero y se mezcló con PDMS MED-6381 (NuSil Silicone Technology), usando una espátula hasta que la mezcla fue homogénea (después de 2 minutos). Se colocó entonces la mezcla resultante, que contenía una concentración de timolol del 50% p/p, a vacío durante 5 minutos, para eliminar burbujas de aire. Se colocó esta mezcla en un molde (véase figura 2) y se calentó a 80°C durante 30 minutos, para obtener el núcleo de matriz polimérica.

Se prensó entonces el núcleo de matriz polimérica que contenía timolol resultante para dar láminas de EVA Elvax 3129 (DuPont®) en un segundo molde (véase la figura 3). Las láminas de EVA tenían un grosor de 100 µm, y se prepararon calentándolas hasta una temperatura de 120°C, a una presión de 5 N. Se calentó entonces el molde durante 5 minutos a una temperatura de 120°C, aplicando una presión de 5 N, para obtener un dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de timolol.

Ejemplo 2. Fabricación de un dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de timolol-EVA.

Se molió timolol (Midas Pharmaceuticals) en un mortero y se mezcló con EVA Elvax 3129 (DuPont®), usando una espátula hasta que la mezcla fue homogénea (después de 2 minutos). Se coextruyó entonces la mezcla resultante, que contenía una concentración de timolol del 50% p/p, a 120°C. Se obtuvieron entonces láminas de la mezcla resultante calentando la mezcla a una temperatura de 120°C, a una presión de 5 N, utilizando una prensa térmica Fontune GTR208. Las láminas resultantes tenían un grosor de al menos 130 µm. Se colocó por tanto una lámina polimérica en un molde (véase la figura 2) y se calentó a 120°C durante 5 minutos, aplicando una presión de 5 N, para obtener el núcleo de matriz polimérica.

Se prensó entonces el núcleo de matriz polimérica que contenía timolol resultante para dar láminas de EVA Elvax 3129 (DuPont®) en un segundo molde (véase la figura 3). Se calentó entonces el molde durante 5 minutos a una temperatura de 120°C, aplicando una presión de 5 N, para obtener un dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida de timolol.

Ejemplo 3. Liberación *in vitro* del agente terapéutico.

Las figuras 3 y 4 muestran respectivamente curvas de calibración para la determinación de la liberación de timolol y dorzolamida desde el dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida según la presente solicitud. Se determinaron las curvas de calibración tal como sigue: se disolvió una cantidad precisa de agente terapéutico (timolol o dorzolamida) en un volumen preciso de agua destilada. Se agitó la mezcla con agitador magnético hasta disolución/homogeneidad completa. Se colocó entonces una alícuota de la mezcla (de la que se conoce el volumen exacto) en una celda de cuarzo de análisis UV y se registró la absorbancia de la muestra, usando un espectrofotómetro Hitachi U-330, en el pico UV de cada agente terapéutico (290 nm para timolol y 250 nm para dorzolamida). Se prepararon entonces varias diluciones de la mezcla inicial de cada agente terapéutico, y se registraron sus lecturas de absorbancia individuales. Se estableció entonces la curva de calibración, representando gráficamente la absorbancia como una función de la concentración del agente terapéutico presente en la disolución.

Se colocó el dispositivo obtenido en el ejemplo 1 en un recipiente y se añadieron 10 ml de agua destilada. Después de 5 semanas a temperatura ambiente, se tomó una muestra de 0,1 ml de agua del recipiente y se midió la liberación del agente terapéutico mediante espectroscopía UV (a una λ de 290 nm) y luego se interpoló con la curva de calibración correspondiente (figura 3), para determinar que se habían liberado de manera eficaz 7,8 mg de timolol desde el implante.

Ejemplo 4. Propiedades mecánicas de los implantes

Se prepararon implantes mediante moldeo tal como se describe en el ejemplo 1 ó 2 dependiendo del tipo de polímero usado, o mediante corte por láser tal como se indica en la tabla 1. Se usaron diferentes tipos de polímero para fabricar los implantes tal como se indica en la tabla 1, en particular EVA (Elvax 3165 (acetato de vinilo al 18%) o Elvax 3129 (acetato de vinilo al 10%)), HDPE (Lupolen) y PMMA (Diakon).

Se evaluaron las propiedades mecánicas de los implantes obtenidas a través de una prueba de tracción usando una máquina para pruebas de tracción electromecánica (Instron 5566, Elancourt, Francia). Se montaron todas las muestras entre soportes (agarres de acción neumática, Elancourt, Francia). Se llevó a cabo la prueba de tracción a una velocidad de 5 mm/min a temperatura ambiente (21°C). Se calcularon automáticamente el módulo de Young (en MPa) y la deformación a la rotura (%) mediante el software Instron (Bluehill 2, Elancourt, Francia). Para obtener el módulo de Young, el software calcula la pendiente de cada curva de esfuerzo-deformación en su región de deformación elástica (se delimitó manualmente la región de deformación elástica de cada curva moviendo cursores).

Se consideran valores de aproximadamente 390 MPa para el módulo de Young, aproximadamente 15 MPa para el esfuerzo a la rotura/flujo y aproximadamente el 10% para la elongación a la rotura para proporcionar rigidez adecuada para la implantación en el campo oftalmológico. Se muestra la curva de tracción de un dispositivo médico con estos valores en la figura 8.

Se muestran las curvas de tracción de los implantes en las figuras 8 y 9 y se resumen el módulo de Young, el esfuerzo a la rotura/flujo y la elongación a la rotura en la tabla 1.

- 10 Tabla 1: Módulos de Young, esfuerzo a la rotura/flujo y elongación a la rotura de implantes según la invención. ND: no determinado.

			Módulo de Young (MPa)	Esfuerzo a la rotura/flujo (MPa)	Elongación a la rotura (%)
núcleo	vaina				
EVA (acetato de vinilo al 18%) + timolol (50/50)	EVA (acetato de vinilo al 18%)	moldeo	38	27	ND
EVA (acetato de vinilo al 10%) + timolol (50/50)	EVA (acetato de vinilo al 10%)	moldeo	40	4	ND
EVA (acetato de vinilo al 10%) + timolol (50/50)	HDPE	moldeo	70	7	ND
HDPE + timolol (50/50)	HDPE	moldeo	130	9	ND
HDPE + timolol (50/50)	PMMA	moldeo	320	15	ND
HDPE + timolol (50/50)	PMMA	corte láser	240 ± 190	ND	5 ± 4
PMMA + timolol (50/50)	PMMA	corte láser	268 ± 100	ND	5 ± 1

Se consideraron los implantes compuestos por HDPE y PMMA lo suficientemente duros para permitir la implantación. Tal como se muestra en las figuras 8 y 9 y la tabla 1, tales implantes tienen un módulo de Young de al menos 240 MPa y un esfuerzo a la rotura de al menos 15 MPa.

- 15 Ejemplo 5. Evaluación de liberación de API

Se prepararon implantes mediante moldeo tal como se describe en el ejemplo 2. El núcleo comprendía el 50% en peso de timolol y el 50% en peso de o bien EVA (Elvax 3129 (acetato de vinilo al 10%)), HDPE (Lupolen) o bien PMMA (Diakon). La vaina de los implantes estaba compuesta por EVA (Elvax 3129 (acetato de vinilo al 10%)), HDPE (Lupolen) o PP. Se prepararon también implantes sin vaina.

Se colocaron los implantes en 10 ml de agua destilada. En los puntos de tiempo indicados, se renovó el medio, y se midió la liberación de timolol en el medio mediante espectroscopía UV (a una λ de 290 nm) y luego se interpoló con la curva de calibración de timolol (figura 3).

Las figuras 11 y 12, y las tablas 2 y 3 muestran la cantidad de timolol liberado a lo largo del tiempo. Se muestra el porcentaje acumulativo de timolol liberado en la figura 13.

- 30 Tabla 2: Cantidad (en mg) de timolol liberado desde los implantes durante los intervalos de tiempo indicados. n.a. no aplicable.

implante		De D0 a D1	De D1 a D7	De D7 a D100	De D100 a D190	De D190 a D270	Liberación total en 270 días
núcleo	vaina						
EVA + timolol	-	0,340	-	-	-	-	n.a.
EVA + timolol	EVA	0,047	0,033	0,023	0,009	0,006	0,118
EVA + timolol	HDPE	0,026	0,035	0,046	0,013	0,008	0,128
EVA + timolol	PP	0,047	0,062	0,038	0,005	0,002	0,154

Tabla 3: Cantidad (en mg) de timolol liberado de los implantes durante los intervalos de tiempo indicados.

ES 2 740 352 T3

implante		De D0 a D1	De D1 a D7	De D7 a D87	De D87 a D177	De D177 a D257	Liberación total en 257 días
núcleo	vaina						
HDPE + timolol	-	0,258	-	-	-	-	n.a.
HDPE + timolol	EVA	0,088	0,019	0,012	0,003	0,002	0,124
HDPE + timolol	HDPE	0,003	0,003	0,020	0,006	0,005	0,037
HDPE + timolol	-	0,190	-	-	-	-	n.a.
PMMA + timolol	-	0,242	-	-	-	-	n.a.

El presente ejemplo muestra que puede liberarse timolol desde un núcleo de EVA, HDPE y PMMA. Los implantes sin vaina liberaron todo su timolol en un día, mientras que los implantes con vaina todavía liberan timolol después de 9 u 8,5 meses.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida configurado para el surco del ojo, que comprende:

(a) un núcleo de matriz polimérica en el que está mezclado al menos un agente terapéutico, y

(b) un recubrimiento polimérico que rodea completamente dicho material de matriz polimérica;

en el que dicho núcleo de matriz polimérica y dicho recubrimiento polimérico son insolubles e inertes en fluidos oculares, y en el que dicho dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida está formado por un segmento anular amoldable, que tiene un diámetro de sección transversal que oscila entre 0,10 y 0,80 mm, y en el que el grado de reticulación en el polímero seleccionado para el recubrimiento polimérico regula las velocidades de liberación de fármaco desde el dispositivo intraocular de fármacos.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho núcleo de matriz polimérica tiene forma de varilla, con un diámetro de sección transversal de 0,05 mm a 0,48 mm.

3. Dispositivo según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dicho recubrimiento polimérico es una membrana polimérica con un grosor que oscila entre 0,05 y 0,32 mm.

4. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho segmento anular oscila entre 90 y 360° del anillo, preferiblemente entre 180 y 360°, más preferiblemente entre 300 y 360° del anillo.

5. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho núcleo de matriz polimérica comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en etileno-co-acetato de vinilo, poli(dimetilsiloxano), polipropileno, polietileno, preferiblemente polietileno de alta densidad, poli(tereftalato de etileno) plastificado, poli(metacrilato de metilo), poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico) reticulado, poli(butirato de vinilo) reticulado, copolímero de etileno-acrilato de etilo, poli(hexilacrilato de etilo), poli(cloruro de vinilo), poli(acetales de vinilo), poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), copolímero de etileno-cloruro de vinilo, poli(ésteres de vinilo), poli(butirato de vinilo), poli(formal de vinilo), poliamidas, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado, nailon plastificado, nailon blando plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, politetrafluoroetileno, poli(cloruro de vinilideno), poli(acrilonitrilo), polivinilpirrolidona reticulada, politrifluorocloroetileno, polietileno clorado, poli(carbonato de 1,4-isopropilidendifenileno), cloruro de vinilideno, copolímero de acrilonitrilo, copolímero de cloruro de vinilo-fumarato de dietilo, cauchos de silicona, caucho de etileno-propileno, copolímeros de silicona-carbonato, copolímero de cloruro de vinilideno-cloruro de vinilo, copolímero de cloruro de vinilo-acrilonitrilo y copolímero de cloruro de vinilideno-acrilonitrilo, policarbonato, poliuretano, elastómeros termoplásticos (TPE) (tales como por ejemplo SEBS (estireno-etileno-butileno-estireno), SBS (estireno-butadieno-estireno), MBM (metacrilato de metilo-butadieno-metacrilato de metilo), o combinaciones de los mismos.

6. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho núcleo de matriz polimérica comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en polietileno, preferiblemente polietileno de alta densidad, poli(metacrilato de metilo), y combinaciones de los mismos.

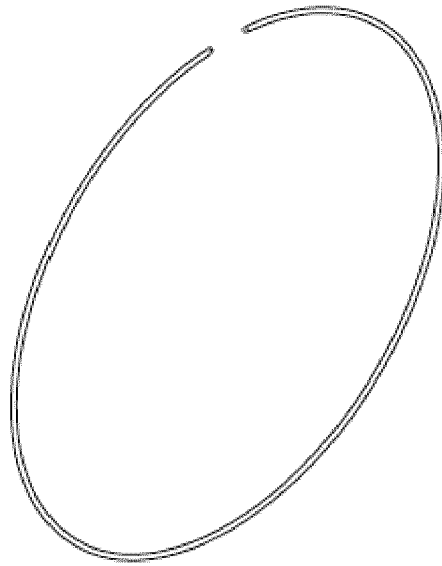
7. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho núcleo de matriz polimérica comprende desde el 1,0 hasta el 50% en peso de dicho al menos un agente terapéutico basado en el peso total del material de matriz polimérica.

8. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho recubrimiento polimérico comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en etileno-co-acetato de vinilo, poli(dimetilsiloxano), polipropileno, polietileno, poli(tereftalato de etileno) plastificado, poli(metacrilato de metilo), poli(alcohol vinílico) reticulado, poliolefinas o poli(cloruros de vinilo) o gelatinas reticuladas; celulosa regenerada, insoluble, no erosionable, celulosa acilada, celulosas esterificadas, acetato-propionato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-dietilaminoacetato de celulosa; poliuretanos, policarbonatos, y polímeros microporosos formados mediante coprecipitación de colágeno insoluble modificado por un polianión y un policatión, o combinaciones de los mismos.

9. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho recubrimiento polimérico comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en etileno-co-acetato de vinilo, poli(dimetilsiloxano), poli(metacrilato de metilo), poli(alcohol vinílico) reticulado, poliolefinas, poliuretanos, o combinaciones de los mismos.

10. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho recubrimiento polimérico comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en polietileno, preferiblemente polietileno de alta densidad, poli(metacrilato de metilo), y combinaciones de los mismos.
- 5 11. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dicho al menos un agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en agentes antibióticos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, análogos de prostaglandina, agentes antiglaucoma, agentes antialérgicos, agentes antiinflamatorios, agentes antiangiogénesis, agentes de modificación del sistema inmunitario, agentes anticancerosos, agentes antisentido, agentes antifúngicos, agentes mióticos y anticolinesterasa, agentes midriáticos, agentes moduladores de la diferenciación, agentes simpatomiméticos, agentes anestésicos, agentes vasoconstrictores, agentes vasodilatadores, descongestivos, agentes que impiden el transporte/la movilidad de las células, polipéptidos y agentes proteicos, agentes esteroideos, agentes inhibidores de anhidrasa carbónica, policationes, polianiones, y agentes lubricantes.
- 10 12. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicho al menos un agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en análogos de prostaglandina, agentes antiglaucoma, agentes antiinflamatorios, compuestos antiangiogénesis, agentes de modificación del sistema inmunitario.
- 15 13. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que dicho al menos un agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, timolol, latanoprost, dorzolamida, triamcinolona, dexametasona o ciclosporina.
- 20 14. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicho núcleo de matriz polimérica comprende polietileno, preferiblemente polietileno de alta densidad, y en el que dicho recubrimiento polimérico comprende polietileno, preferiblemente polietileno de alta densidad, o poli(metacrilato de metilo).
- 25 15. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicho núcleo de matriz polimérica comprende poli(metacrilato de metilo), y en el que dicho recubrimiento polimérico comprende polietileno, preferiblemente polietileno de alta densidad, o poli(metacrilato de metilo).
- 30 16. Dispositivo según la reivindicación 14 ó 15, en el que dicho al menos un agente terapéutico comprende timolol.
- 35 17. Dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares, en el que dicho dispositivo es para su inserción en el surco del ojo.
- 40 18. Dispositivo para su uso según la reivindicación 17, en el que dicho agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en: bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, timolol, latanoprost, dorzolamida, triamcinolona, dexametasona y ciclosporina.
- 45 19. Procedimiento para preparar un dispositivo intraocular de administración de fármacos de liberación sostenida según las reivindicaciones 1 a 16, que comprende:
 - mezclar el al menos un agente terapéutico con un polímero insoluble e inerte;
 - moldear y/o extrudir dicha mezcla para dar un núcleo de matriz polimérica; y
 - dotar al núcleo de matriz polimérica resultante de un recubrimiento polimérico.
- 50 20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que la etapa de dotar al núcleo de matriz de polímero resultante de un recubrimiento polimérico se realiza cubriendo dicho núcleo de matriz polimérica resultante con una membrana polimérica en un molde, y calentando dicho molde.

A



B

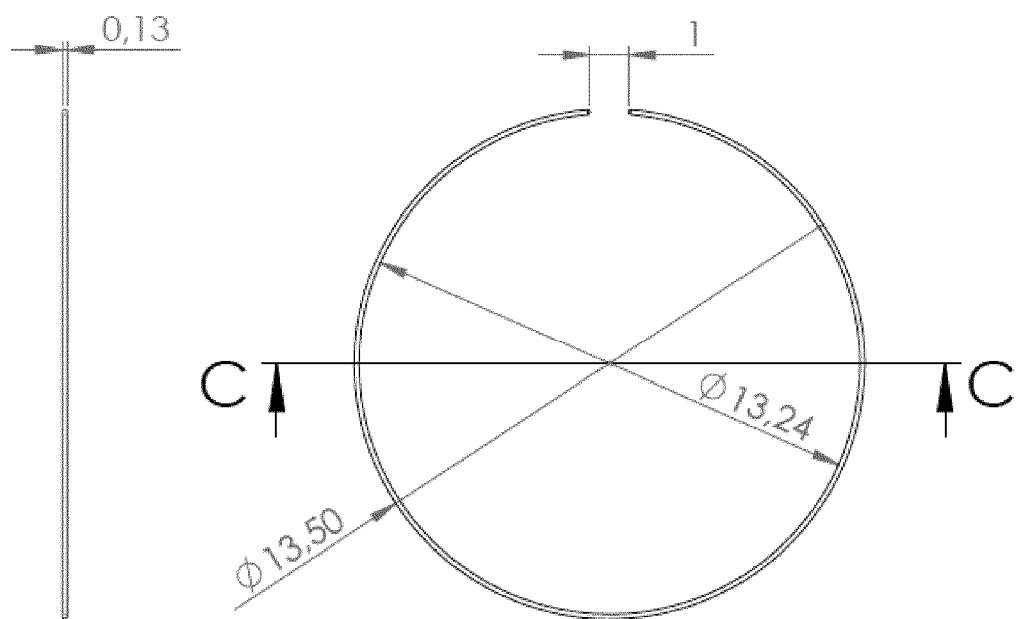


FIG. 1

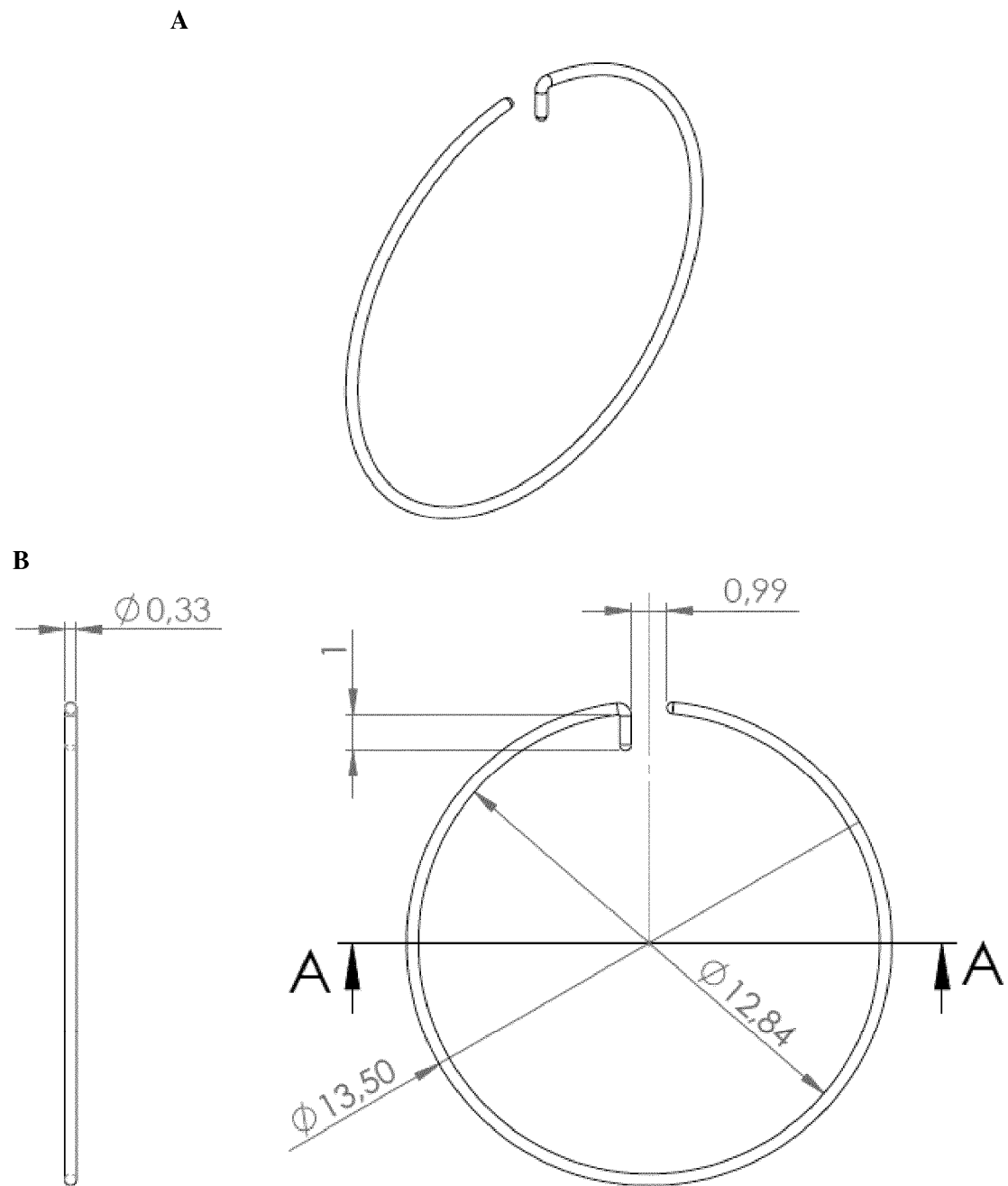


FIG. 2

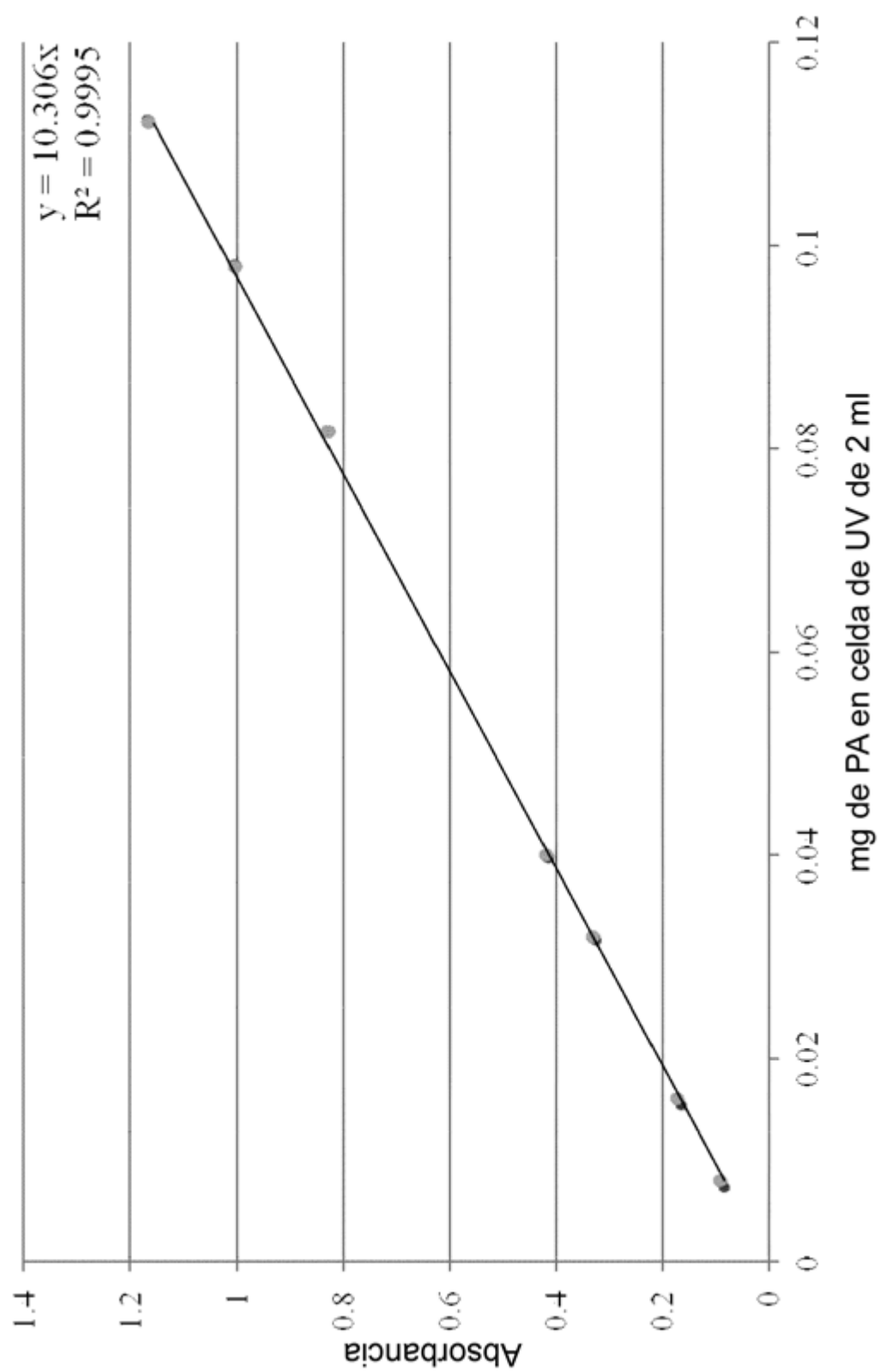


FIG. 3

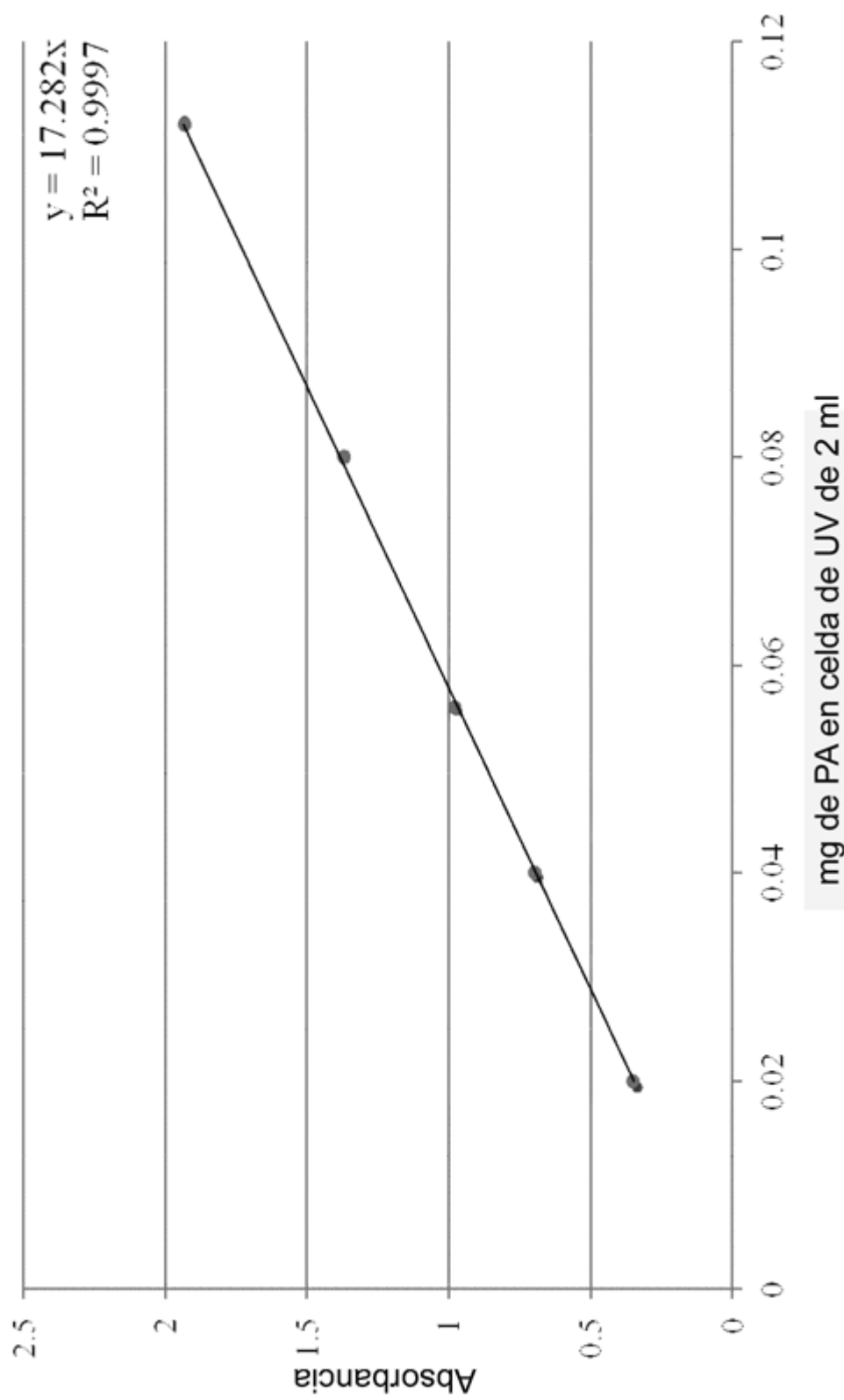


FIG. 4

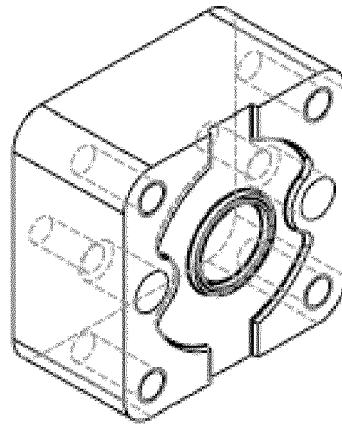
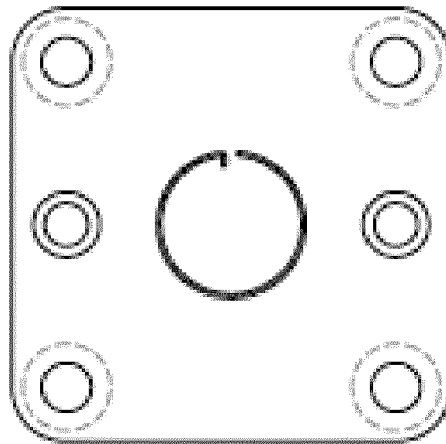


FIG. 5

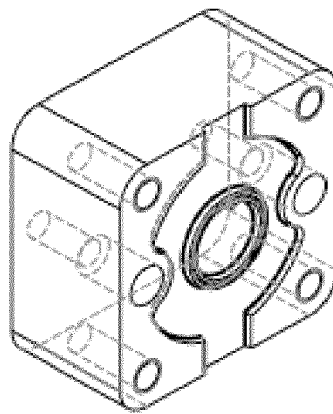
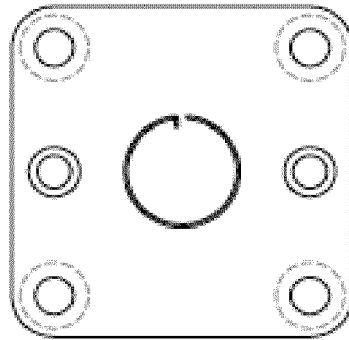


FIG. 6

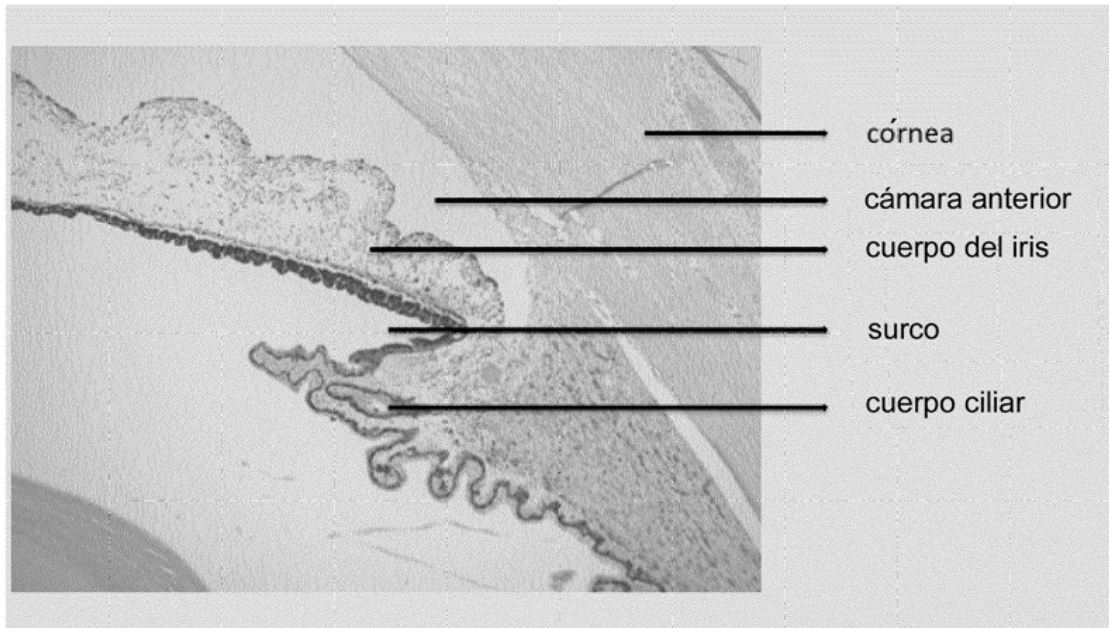
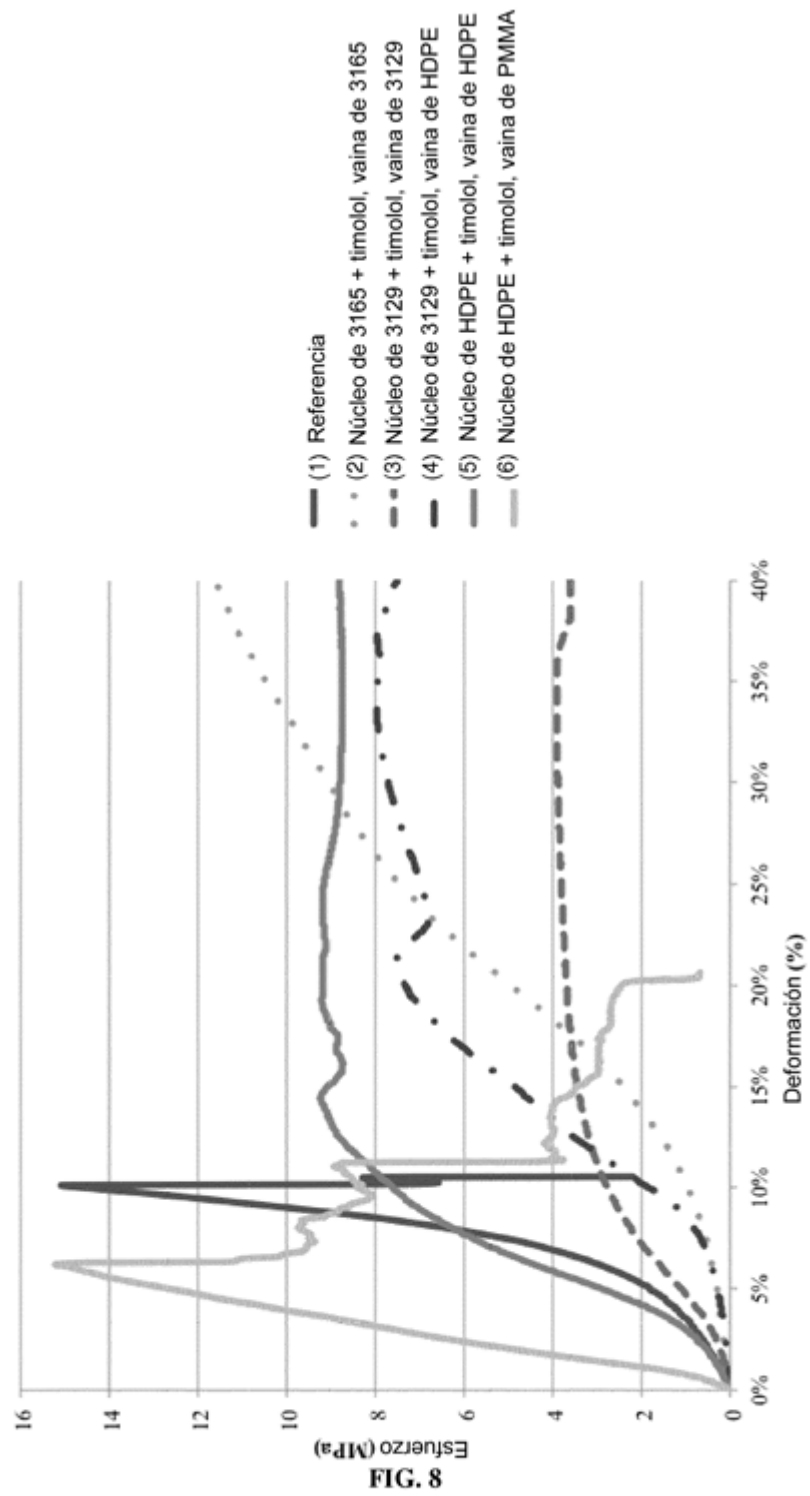


FIG. 7



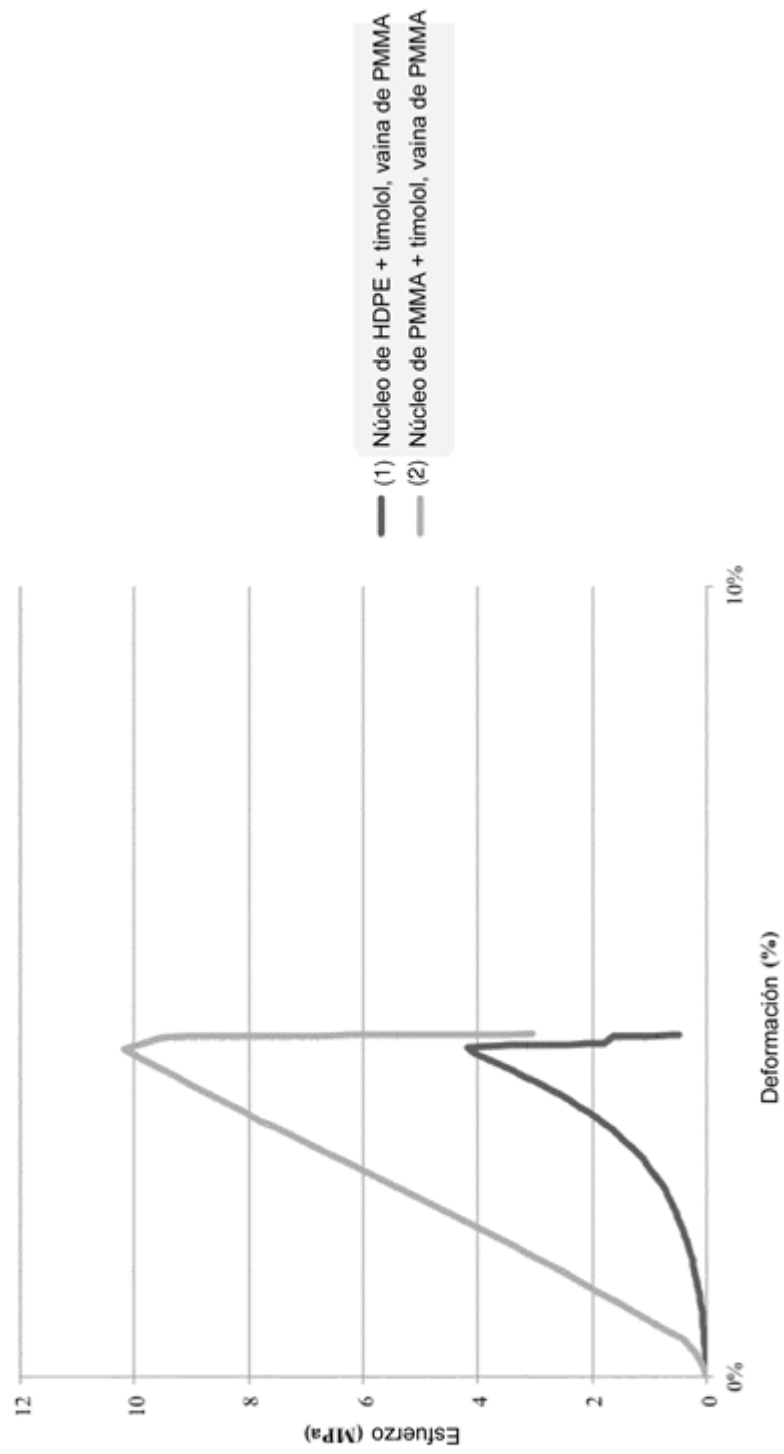


FIG. 9

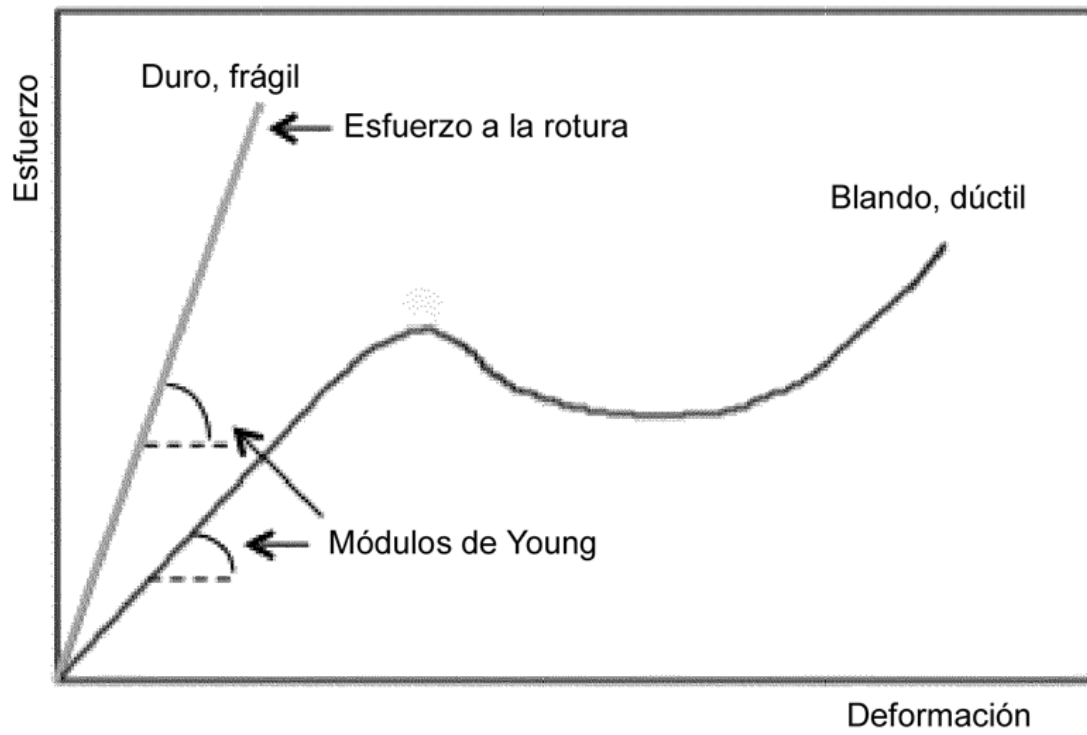


FIG. 10

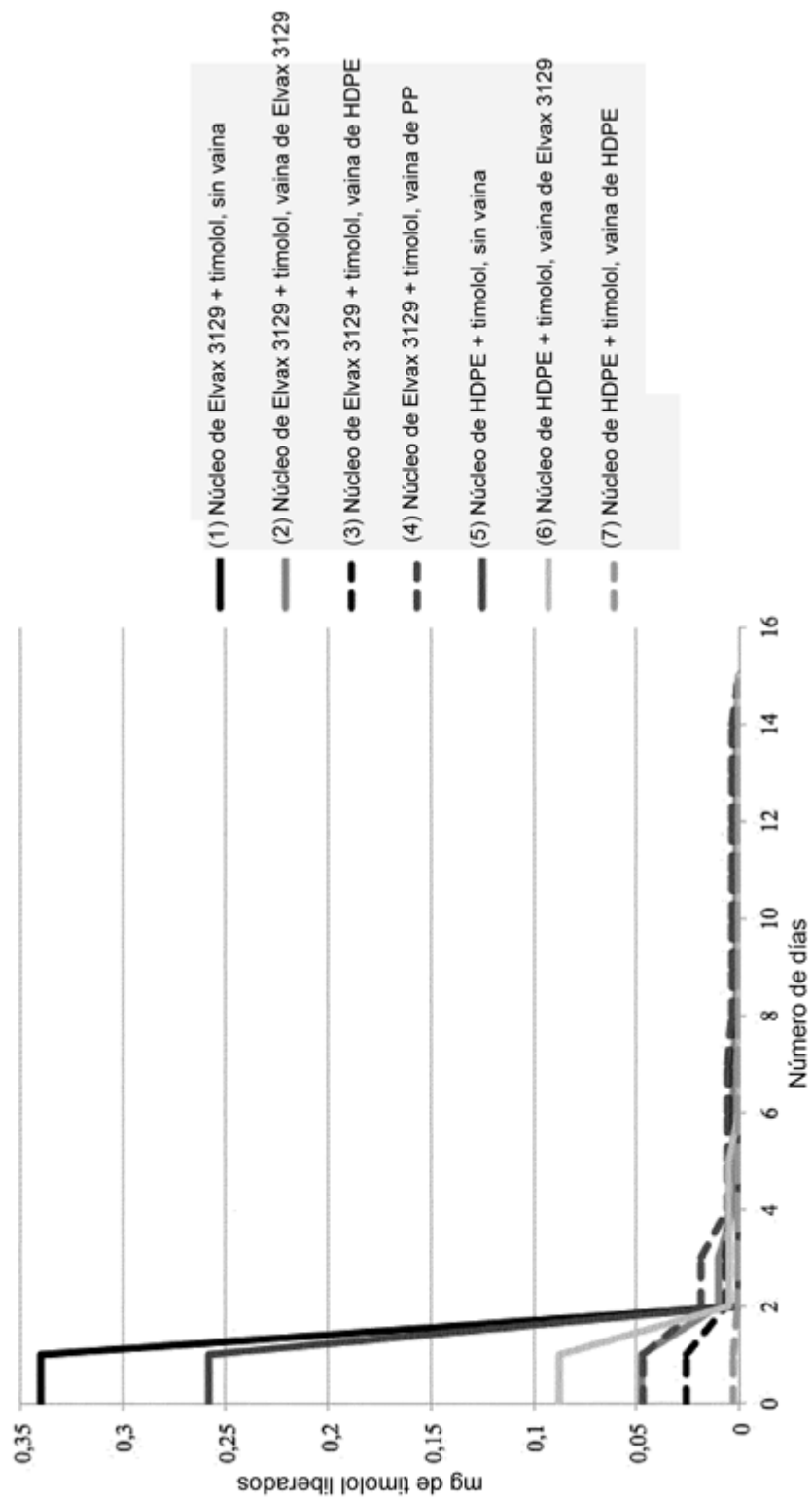


FIG. 11

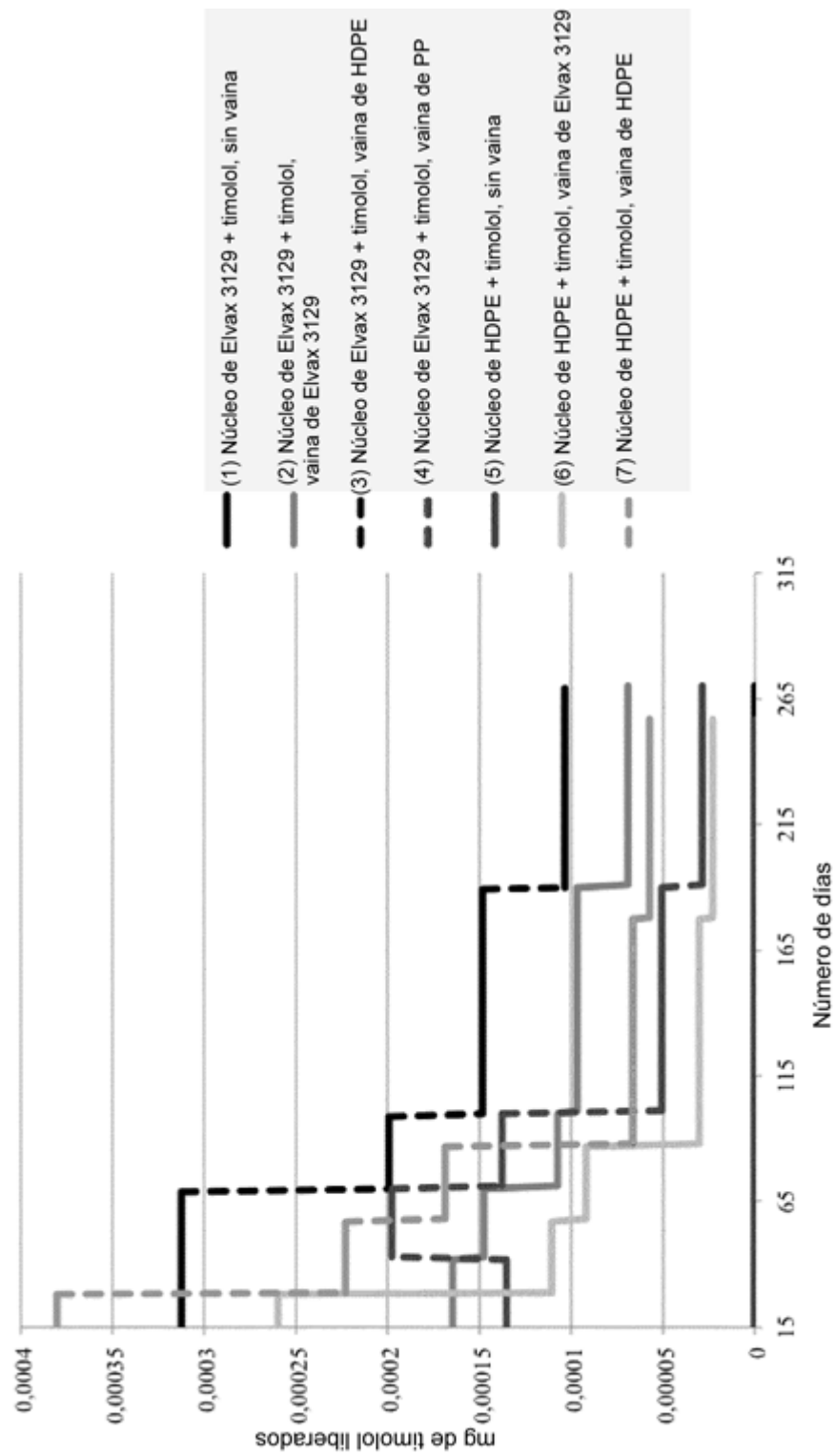


FIG. 12

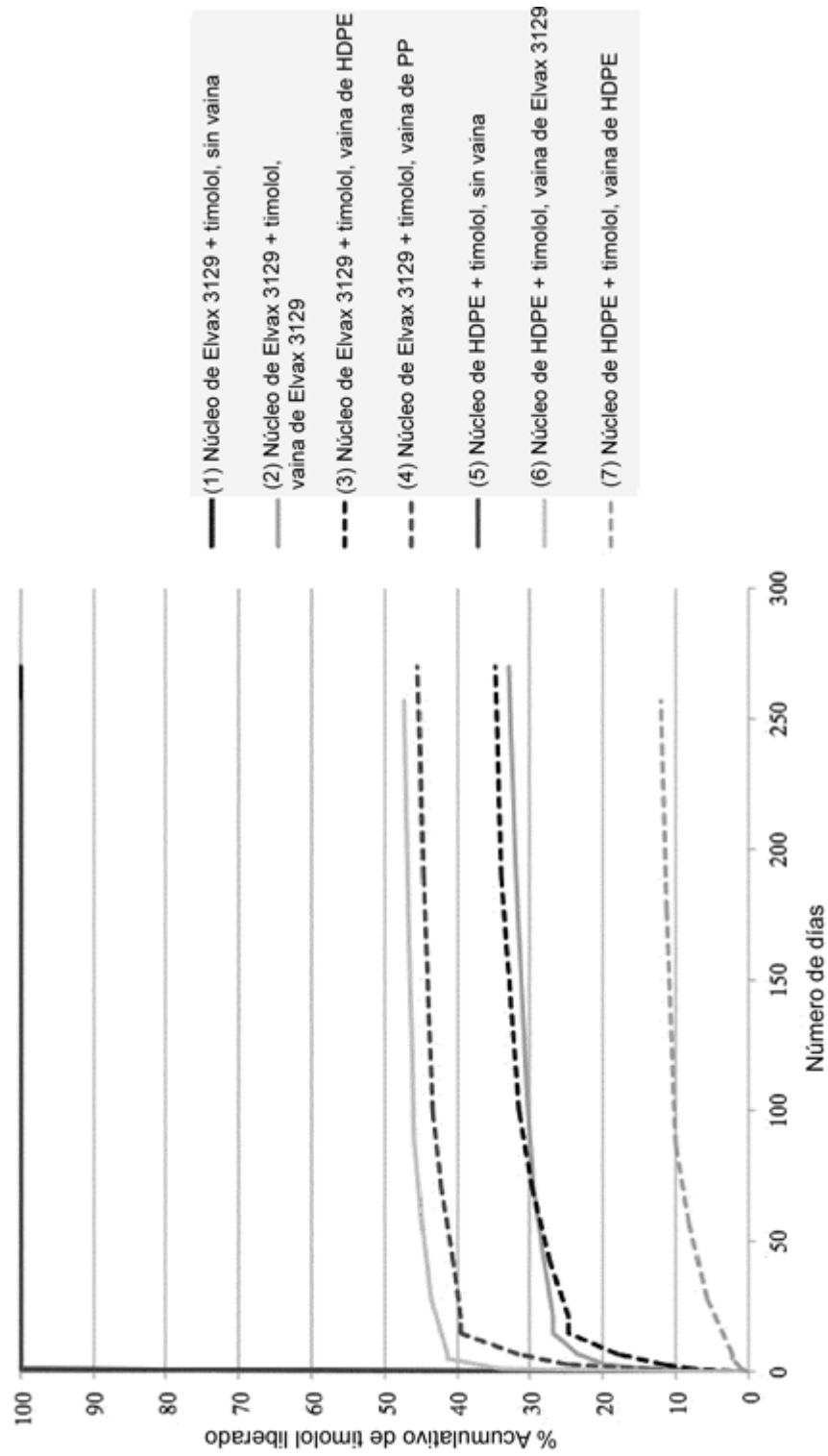


FIG. 13