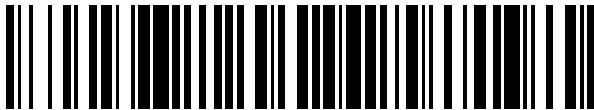


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 054 234**

(21) Número de solicitud: 202430595

(51) Int. Cl.:

C08G 77/04 (2006.01)
A61F 2/16 (2006.01)
A61F 9/00 (2006.01)
B29D 11/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
B29C 41/38 (2006.01)

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación:

12.07.2024

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

30.01.2026

(71) Solicitantes:

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (80,00%)
Avda. Blasco Ibañez, 13
46010 Valencia (Valencia) ES y
**FUNDACIÓN DE OFTALMOLOGÍA MÉDICA DE LA
COMUNITAT VALENCIANA (FOM) (20,00%)**

(72) Inventor/es:

JORNET MARTÍNEZ, Neus;
CAMPÍNS FALCÓ, Pilar;
ARTIGAS VERDE, José María;
PERIS MARTÍNEZ, Cristina Paloma y
LUQUE COBIJA, María Josefa

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

(54) Título: **Vehículo de incorporación de fármaco ocular, molde de polimerización y procedimiento de obtención de dicho vehículo de incorporación de fármaco ocular**

(57) Resumen:

La presente invención se refiere a un vehículo de incorporación de fármaco ocular, molde de polimerización y procedimiento de obtención de dicho vehículo de incorporación de fármaco. El vehículo de incorporación de fármaco ocular comprende un cuerpo curado PDMS-fármaco ocular con la cantidad farmacéuticamente aceptable de fármaco ocular disuelto en acetona e incorporada al polímero base de PDMS de manera previa al curado.

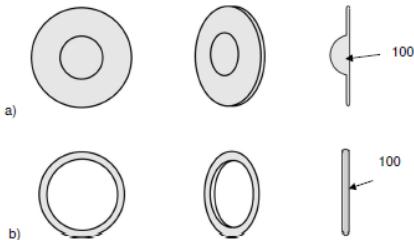


Fig. 1

DESCRIPCIÓN

Vehículo de incorporación de fármaco ocular, molde de polimerización y procedimiento de obtención de dicho vehículo de incorporación de fármaco ocular

5

Campo técnico de la invención

La presente invención se encuentra dentro del campo de la medicina y más específicamente en la especialidad médica denominada oftalmología. En concreto, se refiere a un vehículo de incorporación de fármaco ocular, tal como una lente intraocular (LIO) o un anillo de tensión capsular (ATC), que libera un fármaco, por ejemplo, dexametasona (DX), de forma sostenida en el tiempo. Dicho vehículo de incorporación de fármaco ocular requiere el empleo de un procedimiento y molde específico para su obtención.

15

Antecedentes de la invención

Una lente intraocular (LIO) es una lente artificial que se implanta dentro del ojo para sustituir o mejorar la función del cristalino que es enfocar las imágenes en la retina y que se vean con nitidez. Se puede requerir el empleo de otros elementos. Un ejemplo son los anillos de tensión capsular (ATC). Los ATC son un grupo de prótesis oculares utilizadas para mejorar los resultados de la cirugía del cristalino en diferentes situaciones. Por ejemplo, permiten la estabilización anatómica postoperatoria de los ojos con patología zonular (estructura ligamentosa que sujetta el cristalino en el interior del globo ocular).

25

El tratamiento de las enfermedades oculares, en general, se realiza por vía tópica en forma de colirio (gotas). La biodisponibilidad del fármaco es muy baja, y lo que realmente llega a los tejidos oculares internos está entre el 1 y el 5% de la cantidad administrada. La mayor parte del fármaco se pierde con el drenaje lacrimal y el parpadeo, entre otros motivos. En la práctica clínica, se utilizan soluciones mucho más concentradas que la cantidad necesaria para el tratamiento, por este motivo de escasa penetrancia a través de la córnea. Además, es necesario una administración periódica prolongada (incluso de por vida, como en el caso del glaucoma-segunda causa de ceguera irreversible en mayores de 60 años, uveítis y pacientes trasplantados de córnea) y de forma correcta, por lo que la efectividad del tratamiento terapéutico depende de la habilidad de los pacientes, y de su implicación

en el cumplimiento. Además, la aplicación continua de gotas para los ojos de dexametasona (DX) al 0,1% durante períodos prolongados de tiempo (entre 3 semanas a 1 año) puede causar daño irreversible al nervio óptico, defectos en la agudeza y campo visuales, y formación de cataratas subcapsulares posteriores y adelgazamiento de la 5 córnea o esclerótica, por lo que es necesario buscar un método que permita una entrega o liberación más controlada de fármacos en los ojos. Otro de los métodos utilizados para el tratamiento de enfermedades oculares que intentan administrar el fármaco de forma más efectiva, son las microinyecciones intravítreas, implantes o iontoporesis. Sin embargo, estos 10 métodos pueden modificar la estructura de los ojos y producir efectos secundarios, como un incremento de la presión intraocular, desprendimiento de retina, sangrado intraocular y quemaduras o infecciones. Las inyecciones intravítreas de antiangiogénicos se administran de manera crónica, mensualmente, para el tratamiento de varias enfermedades oculares muy relevantes, como la degeneración asociada a la edad (DMAE-primeras causa de ceguera irreversible en mayores de 60 años).

15

La utilización de lentes liberadoras de fármacos permite que el principio activo se libere de forma controlada y directamente en contacto con la córnea. Las ventajas de su utilización frente a las gotas tópicas son que se favorece la penetración del principio activo y por tanto su eficacia terapéutica, además de evitar así posibles efectos secundarios de una posible 20 sobreexposición al fármaco (permitiendo, además, ajustar la dosis efectiva según paciente y mejorar la tolerancia, evitando también reacciones oculares alérgicas). Otra de las ventajas a nivel práctico es que no depende de la disposición o habilidad del paciente o de terceras personas para la administración del tratamiento, ya que la propia LIO libera el fármaco en las cantidades indicadas y durante el tiempo necesario.

25

Un vehículo de incorporación de fármacos es aquel medio artificial que comprende un fármaco liberable en el interior de cuerpo humano una vez implantado. Así, el uso de lentes intraoculares como vehículo de incorporación de un fármaco ocular es interesante, por ejemplo, en el postoperatorio de la cirugía de cataratas (opacidad de cristalino y causa más 30 frecuente de ceguera reversible en el mundo), el glaucoma o la uveítis. La gran ventaja de las lentes intraoculares dopadas (LIOs plus), actuando como vehículo de incorporación de fármacos sería permitir una administración adecuada y de forma continuada del fármaco, independientemente del cumplimiento del paciente y sin requerir ninguna acción adicional (instilarse las gotas en el postoperatorio para evitar infección) después de la implantación 35 de la LIO.

Existen numerosos polímeros propuestos para el desarrollo de lentes liberadoras de fármacos oculares. Principalmente, están basados en poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (pHEMA), y poliácido láctico-co-glicólico (PLGA), pero también se han descrito el uso de 5 Polimetilmetacrilato (PMMA) y en algunos casos también hidrogeles de silicona, tales como el polidimetilsiloxano (PDMS).

En el estado de la técnica, se conocen diferentes métodos para la incorporación de un fármaco ocular en lentes:

- 10 • *Soaking method*: método donde se sumerge la lente en una disolución del principio activo. Es un proceso fácil, rápido y de bajo coste. Genera liberaciones rápidas, una baja difusión del fármaco, grandes cantidades de disolventes y a veces no es posible guardar la lente dopada y debe ser utilizada en el momento. Son conocidos geles de PolyHEMA sumergidos en disoluciones de DX, lentes comerciales sumergidas en 15 disoluciones de DX y vitamina E, LIO: hidrogel HEMA-silicona, CeeOn (AMO) – silicona.
- 15 • *Solvent casting*. Método donde se incorpora el polímero y el principio activo y la polimerización tiene lugar a altas temperaturas. Presenta liberaciones prolongadas y un uso directo. Al emplear temperaturas altas, existe la posible degradación del principio activo. Se han descrito películas de PLGA con DX embebida en la lente comercial. 1500 20 µg en 7 días. Requiere temperatura o luz UV para la polimerización y lentes ya preparadas
- 25 • Incorporación de nanopartículas, implantes o reservorios que contienen el principio activo. Se consiguen liberaciones más prolongadas. El principio activo puede estar encapsulado y evitar reacciones enzimáticas. Sin embargo, pueden agregarse y afectar a la óptica; transparencia, y la estabilidad del nanomaterial con el tiempo puede variar y liberar el principio activo. Se han descrito nanopartículas de quitosano con DX liberan 43 µg en 10 días y LIO de PMMA 730,63 – 1074,02 ng/mL
- 30 • *Molecular imprinting*: Se crean cavidades con afinidad para el principio activo. Este método permite liberaciones prolongadas y se incorporan en grandes cantidades. Es aplicable para algunos principios activos ya que se necesitan que sean estables durante la polimerización. Es decir, se trata de un diseño complejo.
- Tecnologías empleando fluidos supercríticos. Estos métodos permiten liberaciones prolongadas y en grandes cantidades. Además, se preserva la estructura polimérica. Sin embargo, puede afectar a las propiedades ópticas de las lentes y requiere un alto coste de los equipos y operaciones. Se han descrito varias LIOs: FLEX (LIO acrílicas

plegables de Tecsoft), 150–300 µg in vitro; pMMA rígidas (LIO Fred Hollows): hidrofóbicas; HEMA/pMMA (Shenyang Bio Medical Device Co. Ltd), 5–25 µg/LIO.

- Modificación de la superficie. Este método genera una facilidad en la liberación, pero puede afectar a las propiedades ópticas de la lente como la transparencia. Se han descrito LIO cubierta con fibras poliméricas y DX en la superficie obtenidas por *spin coating*.

Por tanto, uno de los mayores retos que encuentran los trabajos de investigación sobre vehículos de incorporación de fármaco ocular, tales como una LIO, es el diseño de un vehículo que consiga liberaciones de fármaco que sean sostenidas y prolongadas en el tiempo, durante al menos un mes, es decir, evitando que todo el fármaco se libere al inicio, al poner la lente en contacto con el ojo, o pocas horas después. Por otro lado, se deben garantizar unos principios fundamentales, como que la lente continúe formando imágenes nítidas y continúe siendo transparente; así como la seguridad para el usuario. Es por ello por lo que la elección del material, así como el método de síntesis o preparación de la lente, es crucial para garantizar unas características adecuadas.

El documento de Clasky Danielle P; y col. de título “Modeling the Effects of Disease, Drug Properties, and Material on Drug Transport From Intraocular Lenses” publicado en la revista Translational Vision Science & Technology, en mayo 2022, tiene por objeto el desarrollo de

modelos computacionales de dinámica de fluidos para investigar la capacidad de lentes intraoculares (LIO) de liberar fármacos en concentraciones terapéuticas. Los autores estudian la liberación de los compuestos: dexametasona (DX), ganciclovir o dextrano de lentes intraoculares elaboradas con dos materiales, polidimetilsiloxano (PDMS) y poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) p(PHEMA), mostrando que las lentes de PDMS permiten una liberación sostenida de DX. En el documento adjunto a este artículo, denominado

Material Suplementario, en la Sección D.2-PDMS, se hace referencia a las lentes intraoculares de polidimetilsiloxano (PDMS) que incorporan DX por inmersión; además se indica que sólo se simuló la liberación de DX de las lentes intraoculares de PDMS, y seleccionan la concentración inicial de DX en el PDMS de la LIO que la fijan en 0,20 mol/m³.

En la Sección F.2 se analiza el coeficiente de difusión de DX en PDMS.

Por su parte, en el documento de Morarescu Diana; y col. de título “Effect of delivery of MMP inhibitors from PDMS as a model IOL material on PCO markers” publicado en la revista Biomaterials, en marzo 2010, se examina la liberación de tres inhibidores de

Metaloproteinasas de matriz (MMP) de lentes intraoculares hechas de polidimetilsiloxano

(PDMS), como tratamiento de la opacificación de la cápsula posterior (PCO) o formación de cataratas secundarias, después de la implantación de una LIO. Se describen 2 métodos de carga que permitieron la liberación continua de los inhibidores durante períodos de más de 5 meses en algunos casos. En la página 2404 en el apartado "2. Materials and methods:

- 5 2.1. Sample preparation" se describe un procedimiento de preparación de PDMS, según las instrucciones del fabricante, utilizando una proporción de 10:1 de base de elastómero:agente de curado. Los inhibidores MMPI utilizados: GM6001, el inhibidor I de MMP 2/9 y el inhibidor II de MMP 2/9. Los inhibidores tienen un peso molecular similar, pero difieren en los grupos funcionales. Estos inhibidores fueron disueltos en
10 dimetilformamida (DMF) o etanol. La solución inhibidora adecuada se mezcló con la base de elastómero PDMS antes de la adición de agente de curado. Después de la adición del agente de curado, las películas o discos cargadas de fármaco se curaron durante aproximadamente 48 h a 37 °C. También se describe un método alternativo de preparación
15 de las lentes intraoculares sumergiendo las lentes de PDMS en soluciones de los inhibidores en etanol. Los propios autores de este documento indican que se trata de una de las múltiples hipótesis prometedoras en el sector, ya que apuntan a que los fármacos con los que se dopa el material en combinación con el tipo de disolvente utilizado afectan a la estructura, al índice de refracción y a la transparencia de la matriz de PDMS (Sección 4), lo que se traduce en una respuesta negativa del sistema, al inutilizarlo para el desarrollo
20 de la aplicación deseada.

Es, por tanto, deseable el desarrollo de un vehículo de incorporación de fármacos de forma sostenida, durante más de un mes, de modo que dicho vehículo evite los inconvenientes existentes en los dispositivos del estado de la técnica, al resultar un vehículo más seguro
25 y efectivo en el tratamiento terapéutico y salud ocular.

Explicación de la invención

El objeto de la presente invención es el desarrollo de una solución de un vehículo de incorporación de fármaco. De acuerdo con la presente invención, el fármaco a liberar en el vehículo de incorporación de fármaco es un fármaco ocular, por ejemplo, un fármaco antiinflamatorio, como la dexametasona (DX). De este modo, la presente invención proporciona una solución para el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares de forma más efectiva y práctica que los actuales tratamientos. La liberación de un fármaco antiinflamatorio, como la DX, debe ser sostenida en el tiempo, y en cantidades adecuadas
30
35

para que tenga el efecto terapéutico deseado. Así, el vehículo de incorporación de fármacos según la presente invención debe cumplir con características de biocompatibilidad, flexibilidad, permeabilidad al oxígeno, contenido en agua, estabilidad térmica y oxidativa, entre otras, como, por ejemplo, una elevada transparencia óptica.

5

De acuerdo con la presente invención, el vehículo de incorporación de fármacos está fabricado con un polímero base de PDMS. Este material presenta buena biocompatibilidad, flexibilidad, estabilidad térmica y oxidativa y especialmente alta permeabilidad al oxígeno, aunque también tiene una naturaleza hidrófoba y el contenido en agua es bajo.

10

Adicionalmente, presenta una elevada transparencia óptica que lo capacita para actuar como lente intraocular (LIO). Por otro lado, es de bajo costo y fácil de fabricar, lo que repercute directamente en el coste de la LIO resultante. Sin embargo, durante el desarrollo de un vehículo de incorporación de fármacos según la presente invención, basado en PDMS, se han localizado dificultades o retos para su empleo que no se habían contemplado inicialmente en soluciones anteriores. En un aspecto adicional, la solución se refiere también a un procedimiento de obtención de vehículo de incorporación de fármacos, preferiblemente, dopado por un fármaco antiinflamatorio, como la DX.

15

A diferencia de soluciones anteriores, la incorporación del fármaco, por ejemplo, la DX, se realiza durante el proceso de polimerización y solidificación del polímero empleado para la obtención del vehículo de incorporación de fármaco, es decir, de manera previa al curado del polímero base. De este modo, no sólo se lleva a cabo la preparación del dispositivo y su dopaje en una sola etapa sintética, sino que el comportamiento de un vehículo de incorporación de fármacos resultante del procedimiento según la presente invención difiere sustancialmente de otros vehículos donde la incorporación de los fármacos al vehículo se realiza, una vez sintetizado según los procesos conocidos en el estado de la técnica, como por ejemplo, sumergiendo el vehículo en una solución de elevada concentración del fármaco a incorporar. La elección del disolvente y el volumen adicionado es clave en el resultado final, evitando problemas posteriores en el vehículo, tales como la transmitancia del material que afecte a la transparencia en el caso de una LIO.

20

Adicionalmente, la etapa del curado de la mezcla resultante al añadir un agente de curado no resulta trivial. Según la presente invención, en contraste con lo conocido en el sector de la técnica, el curado se realiza en un molde abierto a una temperatura entre 15 – 25 °C, evitando la formación de pequeñas burbujas en el vehículo, como sí ocurre en

- temperaturas superiores como la empleada en el estado de la técnica o con el empleo de un molde cerrado. Es decir, dicho curado tiene lugar, por tanto, a una temperatura controlada y un molde abierto, de modo que se evita la degradación del principio activo empleado y se evita la formación de burbujas en el vehículo de incorporación de fármaco,
- 5 mejorando la aplicabilidad del vehículo obtenido durante este procedimiento. Para ello, el molde abierto es un molde de polimerización que comprende una hendidura con una superficie de contacto abierta superiormente receptora de una solución PDMS-fármaco ocular disuelto en acetona a curar.
- 10 Por tanto, el procedimiento de obtención de un vehículo de incorporación de fármaco ocular según la presente invención comprende las siguientes etapas: disolver un fármaco ocular en acetona, incorporar una cantidad farmacéuticamente aceptable de dicho fármaco ocular disuelta en acetona en un polímero base de PDMS, incorporar un agente de curado, dando lugar a una disolución homogénea curable, y curar la mezcla en un molde de polimerización
- 15 abierto a una temperatura entre 15 – 25 °C, dando lugar a un vehículo de incorporación de fármacos. El resultado de este procedimiento es un vehículo de incorporación de fármaco, que puede ser utilizado previa esterilización. En este sentido, es importante señalar que el procedimiento según la presente invención evita que se modifiquen las características del propio vehículo durante el proceso de esterilización posterior requerido para su
- 20 implantación en un usuario. Así, se confirmó como de acuerdo con el presente procedimiento no se produce la liberación del fármaco, en particular DX, ni la inactivación de la molécula, empleando un esterilizado común, similar al empleado para esterilizar el material quirúrgico, mediante vapor a 134 °C.
- 25 A diferencia con otras soluciones anteriores, el presente vehículo, como una LIO o un ATC, comprende un polímero base de PDMS y un fármaco, por ejemplo, DX, disuelto en acetona e incorporado al polímero base de PDMS de manera previa al curado a temperatura ambiente. El resultado es un vehículo de incorporación de fármaco más seguro y efectivo en el tratamiento terapéutico y salud ocular, que permite una liberación sostenida del
- 30 fármaco ocular durante al menos un mes, y que no se ve afectado por la etapa de esterilización requerida de manera previa a su implantación, manteniendo las propiedades ópticas de dicho vehículo.

Por tanto, de acuerdo a la presente invención se ha validado y demostrado que el empleo

35 de acetona, al contrario de otros disolventes sugeridos en el estado de la técnica, como

disolvente de un fármaco ocular, para su incorporación en un polímero base de PDMS previo al curado a temperatura ambiente en un molde de polimerización abierto, da un vehículo de incorporación de dicho fármaco ocular apto para su uso in vivo. El desarrollo de una solución equivalente, apta en humanos, puede ser alcanzada según un desarrollo 5 común y habitual en el desarrollo de este tipo de soluciones, siguiendo las indicaciones y características descritas en la presente invención.

En las figuras de la presente invención, se hace referencia al siguiente conjunto de elementos:

- | | | |
|----|-----|---------------------------------------|
| 10 | 100 | Vehículo de incorporación de fármacos |
| | 200 | Molde de polimerización |
| | 201 | Zona central curva |
| | 202 | Zona periférica |
| | 203 | Superficie de contacto |
| 15 | 204 | Hendidura del molde |

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un esquema de una realización de un vehículo de incorporación de fármaco ocular: a) del tipo lente intraocular (LIO) y b) del tipo anillo de tensión capsular (ATC).

La Figura 2 muestra un esquema de una realización de un molde utilizado para obtener un vehículo de incorporación de fármaco ocular: a) del tipo lente intraocular (LIO) y b) del tipo anillo de tensión capsular (ATC).

25 La Figura 3a muestra una lente intraocular dopada (LIOdop) con dexametasona (a) y una lente intraocular no tratada o de control (LIOnt) (b) recién sintetizadas. La Figura 3b muestra una lente intraocular dopada (LIOdop) con dexametasona (a) y una lente intraocular no tratada o de control (LIOnt) (b) después de ser esterilizadas, incorporadas a los conejos por 4 semanas y extraídas.

30 La Figura 4 muestra una gráfica comparativa del Función de Transferencia de Modulación (MTF) frente a la frecuencia espacial (Espa.Frec. – c/mm) de la media de tres lentes para una pupila de 3 mm: Lente intraocular dopada (LIOdop) con dexametasona, Lente intraocular dopada con dexametasona después de la liberación (LIOlib) de dexametasona, y Lente intraocular no tratada o de control (LIOnt).

La Figura 5 muestra una gráfica comparativa del porcentaje de transmisión espectral (TR) frente a la longitud de onda (λ – nm) de la media de tres lentes: Lente intraocular dopadas (LIOdop) con dexametasona, Lente intraocular dopada después de la liberación (LIOlib) de dexametasona y Lente intraocular no tratada o de control (LIOnt).

- 5 La Figura 6 muestra un cromatograma de la intensidad (I – mUA) detectada de la dexametasona en humor acuoso vítreo con el tiempo (t – min) en estudios in vitro tras t1, t2, 2 horas, t3, 1 días, t5, 7 días, t7, 12 días, 13 días y 16 días.

La Figura 7 muestra una representación de la cantidad acumulada de dexametasona con el tiempo (t - horas) para dos lentes dopadas (LiOdop1 y LiOdop2) in vitro.

- 10 La Figura 8 muestra una representación de una chromatografía líquida con detector de espectroscopía de masas Q-TOF (EIC para m/z 393.2066 \pm 20 ppm) de la detección de dexametasona en las muestras extraídas de humor acuoso de un conejo después de la implantación de una lente intraocular dopada (LIOdop - D3) en los días 1 (a), 7 (b), 15 (c) y 28 (d) posteriores a la operación.

- 15 La Figura 9 muestra una representación del cambio de la concentración de prostaglandina en humor acuoso en distintos momentos tras la implantación de una lente intraocular dopada (LIOdop) y una lente intraocular no tratada o de control (LIOnt).

Descripción detallada de la invención

- 20 El objeto de la presente invención es el desarrollo de una solución de un vehículo de incorporación liberadores de un fármaco ocular, por ejemplo, un fármaco antiinflamatorio como la dexametasona (DX). De este modo, la presente invención proporciona una solución para el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares de forma más efectiva y práctica que los actuales tratamientos. La liberación del fármaco antiinflamatorio, como la DX, debe ser sostenida en el tiempo, y en cantidades adecuadas para que tenga el efecto terapéutico deseado.

- 30 En la Figura 1 se muestra ejemplos de realizaciones de un vehículo de incorporación de fármaco ocular (100) (a) del tipo lente intraocular (LIO) y (b) del tipo anillo de tensión capsular (ATC). Así, un vehículo de incorporación de fármacos (100) del tipo LIO debe cumplir con características de biocompatibilidad, flexibilidad, permeabilidad al oxígeno, contenido en agua, estabilidad térmica y oxidativa, entre otras comunes a todos los vehículos de incorporación (100), así como una alta transparencia óptica. En una 35 realización particular, la LIO presenta un diámetro de la óptica de la lente en torno a 6 mm,

y un diámetro externo en torno a 14 mm. Por su parte, el ATC puede presentar un diámetro interno de 10 mm y un diámetro externo de 12 mm. De este modo, el vehículo de incorporación de fármacos puede ser una lente intraocular (LIO), un anillo de tensión capsular (ATC) o una combinación de estos vehículos.

5

En un primer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de obtención de un vehículo de incorporación de fármaco ocular (100). En particular el vehículo de incorporación de fármaco ocular (100) está dopado por un fármaco ocular antiinflamatorio, como la DX. El procedimiento según la presente invención comprende las siguientes 10 etapas. disolver un fármaco ocular en acetona, incorporar una cantidad farmacéuticamente aceptable de dicho fármaco disuelto en acetona en un polímero base de PDMS, incorporar un agente de curado, dando lugar a una mezcla homogénea curable, y curar la mezcla en un molde abierto a una temperatura entre 15– 25 °C, dando lugar a un vehículo de incorporación de fármaco ocular (100).

15

Tal y como se indica en el artículo de Clasky Danielle P; y col. de título “Modeling the Effects of Disease, Drug Properties, and Material on Drug Transport From Intraocular Lenses”, el polidimetilsiloxano (PDMS) es un material polimérico que presenta condiciones prometedoras en el desarrollo de lentes intraoculares (LIO), en comparación con las LIO 20 basadas en pHEMA, más hidrofóbico y permeable al oxígeno.

Otras alternativas valoradas en el estado de la técnica tampoco son aceptables como polímero base del vehículo de incorporación de fármaco ocular (100) según la presente invención. El polímero PMMA es un polímero rígido y duradero, pero no presenta otros 25 requisitos necesarios para la presente invención. Por ejemplo, su baja permeabilidad de oxígeno impide el aporte de suficiente cantidad de oxígeno al ojo, concretamente a la córnea. Esto resulta en un daño gradual y una de las consecuencias más graves puede ser el edema corneal, pero también puede desencadenar en un crecimiento de estrías, quistes y una visible manifestación de hipoxia corneal o neovascularización. Por tanto, el 30 polímero PMMA fue descartado como material de un vehículo de incorporación de fármaco ocular según la presente invención. Por otro lado, otros polímeros como el PLGA requieren el empleo de luz ultravioleta durante el polimerizado, que pueden afectar a la estabilidad del fármaco, modificándolo químicamente y desactivándolo, de forma que ya no produce el efecto terapéutico deseado, por lo que también han sido descartados.

35

Por tanto, el polímero base empleado para el vehículo de incorporación de fármaco ocular es PDMS. Este material presenta buena biocompatibilidad, flexibilidad, estabilidad térmica y oxidativa, alta transparencia óptica y especialmente alta permeabilidad al oxígeno, aunque también tiene una naturaleza hidrófoba y el contenido en agua es bajo. Por otro lado, es un polímero de bajo costo y fácil de fabricar, lo que repercute directamente en el coste del vehículo de incorporación de fármaco ocular. Sin embargo, durante el desarrollo de las lentes intraoculares (LIO) según la presente invención, basadas en PDMS, se han localizado dificultades o retos para su empleo que no se habían contemplado inicialmente en soluciones anteriores.

10

Como se indica en el propio artículo de Clasky Danielle P; y col. de título "Modeling the Effects of Disease, Drug Properties, and Material on Drug Transport From Intraocular Lenses", el modo de incorporación del fármaco determina la liberación posterior de dicho fármaco una vez sea implantado. Es decir, un vehículo de incorporación de fármaco ocular (100) obtenido por un método diferente genera un efecto sustancialmente diferente, incluso para una carga del fármaco similar. La comparación de un vehículo (100) como el descrito en la presente invención con otras soluciones, obtenidas por otro método, presenta por tanto una importante limitación, dando lugar a resultados sorprendentes.

20 Sin embargo, la incorporación del fármaco ocular en este procedimiento se realiza durante el proceso de polimerización y solidificación del polímero empleado para la obtención de la LIO en contraste a lo señalado en muchas soluciones anteriores. Es decir, de manera previa al curado del polímero. De este modo, el comportamiento de un vehículo de incorporación de fármaco ocular (100), por ejemplo, del tipo LIO, resultante del 25 procedimiento según la presente invención difiere sustancialmente y no resulta comparable de aquella LIO sugerida, por ejemplo, mediante el modelo considerado por Clasky y col., donde la incorporación de los fármacos a la LIO se realiza, una vez sintetizada dicha LIO, sumergiendo la LIO en una solución de elevada concentración del fármaco a incorporar.

30 Por otro lado, es conocido el documento de Morarescu Diana; y col. de título "Effect of delivery of MMP inhibitors from PDMS as a model IOL material on PCO markers". En este documento, además de valorar el proceso de preparación de las lentes intraoculares sumergiendo las lentes de PDMS en soluciones de los inhibidores en etanol, se describe un procedimiento de preparación de PDMS, donde los inhibidores MMPI utilizados fueron 35 disueltos en dimetilformamida (DMF) o etanol y mezclados con la base de polímero PDMS

antes de la adición de agente de curado. En consecuencia, después de la adición del agente de curado, las películas dopadas de fármaco se curaron a 37 °C.

Como se indicaba inicialmente, el material en combinación con el tipo de disolvente
5 utilizado puede afectar a la matriz de PDMS. En este caso, como diferencia a las soluciones anteriores, el fármaco se incorpora utilizando acetona como disolvente. La acetona posee un bajo punto de ebullición y alta volatilidad que permite una completa evaporación consiguiendo una buena transparencia de la matriz de PDMS, es decir, evitando los inconvenientes que no fueron identificados o sugeridos en soluciones anteriores como las
10 soluciones propuestas por Clasky y col. o Morarescu y col. Es decir, gracias al empleo de la acetona, el proceso de curado del polímero tiene lugar de forma homogénea, conservando la transparencia del material.

El empleo de acetona no sólo evita la modificación de las características de la matriz de
15 PDMS, por ejemplo, su transparencia. Además, hace posible realizar la etapa de curado a temperatura ambiente, en el intervalo de 15 – 25 °C, preferiblemente, entre 18 – 22 °C. El curado a temperatura ambiente se realiza durante al menos dos días, de modo que el vehículo resultante se encuentra solidificado. Generalmente, tras 24 horas la mezcla dispuesta en un molde de polimerización se encuentra aún en estado gel. El empleo de
20 una temperatura ambiente de curado permite evitar el incremento en el coste generado por el empleo de una estufa para controlar las condiciones del curado a una temperatura superior. Estos resultados no son alcanzables mediante el empleo de otros disolventes, tales como el etanol o metanol, sugeridos en el estado de la técnica. En un caso particular,
25 el fármaco ocular es un fármaco antiinflamatorio. Alternativamente, otros fármacos aceptables para su empleo con acetona serían: antibióticos, derivado de quinolonas (ofloxacino, ciprofloxacino), aminoglucósidos como la trobramicina, así como otros fármacos antiglaucomatosos o antinflamatorios como los corticoides.

En una realización aún más particular, el fármaco ocular es dexametasona (DX) o un
30 fármaco con una estructura y/o naturaleza química similar (por ejemplo: prednisona o prednisolona, todos ellos pertenecientes al grupo de corticosteroides). La DX es prácticamente insoluble en agua, poco soluble en diclorometano y presenta una solubilidad moderada con disolventes como etanol, metanol o la acetona, por lo que un experto no podría determinar a priori un disolvente ideal para un fármaco de este tipo. En otra
35 realización particular, para lograr una mezcla homogénea PMDS-DX se empleó agitación,

vía un imán potente, tras lo cual se puede añadir el agente de curado. El curado de la mezcla homogénea se realiza depositándola en un molde de polimerización (200).

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un molde de polimerización (200) de obtención de un vehículo de incorporación de fármaco ocular (100). Dicho molde (200) comprende una hendidura (204) que comprende una superficie de contacto (203), definiendo un espacio para contener una solución PDMS-fármaco ocular a curar. La superficie de contacto (203) de dicha hendidura (204) se encuentra abierta superiormente. a característica de una superficie de contacto (203) abierta superiormente es una fundamental para poder obtener un vehículo de incorporación de fármaco ocular (100), especialmente en el caso de una LIO, ya que la presencia de un cierre superior (molde cerrado) genera la presencia de burbujas durante el curado del vehículo (100), lo que supone una pérdida de las características ópticas del vehículo (100) resultante. Esta limitación es especialmente relevante en el caso de una LIO, cuya principal función es permitir una visión correcta a su usuario.

El molde de polimerización (200) está fabricado en un material no reactivo durante el proceso de polimerización. Un ejemplo de este tipo de materiales es un molde de aluminio. Alternativamente, el molde (200) puede estar fabricado en vidrio o poliestireno. El empleo de un molde de aluminio permite obtener un molde plano-convexo, expresamente diseñado para obtener una lente plano-convexa, debido a la necesidad de disponer de una zona central que comprende una curva de modo que la LIO comprenda una curvatura de la cara convexa para obtener la potencia deseada. Tal y como se aprecia en la Figura 2, el molde (200) puede presentar varias realizaciones, según esté destinado a la obtención de un vehículo (100) del tipo LIO, o bien un vehículo (100) del ATC. Así, un molde de polimerización (200) para la obtención de un vehículo de incorporación de fármaco del tipo LIO, de longitud L3, comprende una zona central curva (201) de diámetro L1, configurada para obtener una lente convexa, y una zona periférica (202) de diámetro L2, rodeando la zona central curva (201), configurada para obtener una lámina en torno a la lente convexa obtenida en la zona central curva (201). En una realización particular, el diámetro L1 es 6 mm de diámetro apropiada para el ojo del conejo, mientras que el diámetro L2 es 14 mm de diámetro que servirá para recortar unos hápticos que sirvan para sujetar la LIO en el saco del cristalino del conejo.

Por su parte, un molde de polimerización (200) de un vehículo (100) del tipo ATC comprende una hendidura (204) donde la superficie de contacto (203) presenta una disposición circular, de modo que el anillo de tensión capsular resultante comprende un hueco configurado para recibir una LIO, dopada o sin dopar. En una realización particular, 5 el molde de polimerización (200) de anillos de tensión capsular (ATC) presenta una hendidura (204) en forma de semianillo circular, de 12 mm de diámetro interno y 1 mm de sección.

Por tanto, en contra de lo mencionado o sugerido en el estado de la técnica, el empleo de 10 un curado en estufa, empleando temperaturas superiores a la temperatura ambiental (25 °C), se aprecia la formación de burbujas en la LIO debido al secado rápido generado por la estufa. Por lo tanto, en la presente invención, el curado se lleva a cabo en un molde abierto a una temperatura ambiente, inferior a 25 °C, y preferiblemente entre 15 – 25 °C, y más preferiblemente entre 15 – 22 °C. De este modo se evita la formación de pequeñas 15 burbujas en la lente, como sí ocurre en temperaturas superiores como la empleada en el estado de la técnica. Adicionalmente, el curado tiene lugar por tanto a una temperatura controlada, durante al menos 2 días, de modo que se evita la degradación del principio activo empleado. Este procedimiento evita que se modifiquen las características de la LIO durante el proceso de esterilización posterior requerido para su implantación en un usuario. 20 En este sentido, se aprecia como de acuerdo con el presente procedimiento no se produce la liberación del fármaco ni la inactivación de la molécula, empleando un esterilizado común, similar al empleado para esterilizar el material quirúrgico, mediante vapor a 134 °C. Se logra el desarrollo de un novedoso vehículo de incorporación de fármaco ocular, que comprende un cuerpo curado PDMS-DX. A diferencia con otras soluciones anteriores, la 25 presente LIO comprende un cuerpo curado PDMS-DX, donde la cantidad farmacéuticamente aceptable de DX es disuelta en acetona e incorporada al polímero base de PDMS de manera previa al curado, modificando sustancialmente su aplicabilidad posterior. En particular, la LIO según la presente solución puede comprender 0,1-1 mg de fármaco ocular por g de PDMS. Por su parte, el ATC puede comprender 10-1000 mg de 30 fármaco ocular por g de PDMS.

De este modo, según lo siguientes ejemplos descritos, se logra validar y demostrar el desarrollo de un vehículo de incorporación de fármaco ocular (100), de modo que dicho vehículo (100) permite una liberación sostenida y mantenida en el tiempo de un fármaco ocular, la DX, de forma más segura y efectiva en el tratamiento terapéutico y salud ocular. 35

Ejemplo 1- Cantidad de dexametasona (DX)

Para dopar la LIO en cantidades adecuadas terapéuticas, en primer lugar, se calculó la DX efectiva que se incorporaba en los ojos mediante un tratamiento con colirios. En este caso, 5 se utilizan disoluciones de DX de 1 mg/mL y se incorporan 1-2 gotas (corresponden a un volumen de 0,1 – 0,05 mL). Además, la cantidad efectiva/terapéutica está entre un 1 y 5% de la cantidad administrada. Por tanto, realizando el cálculo, se utiliza entre un 0,5 y 5 µg de DX por dosis. Las LIOs propuestas se doparon con cantidades superiores, concretamente, entre 5 y 40 µg de DX, considerando que se requiere una liberación 10 prolongada en el tiempo. Para ello, se prepararon disoluciones de 10 - 20 mg/mL en diferentes disolventes y se añadieron volúmenes pequeños de 10 -100 µL por g de PDMS. Se observó que el volumen de adición modificaba la transmitancia del material. A mayor volumen de disolvente menor transmitancia, por lo que se utilizaron volúmenes más pequeños (10µL). No se observaron variaciones en la transmitancia para el rango de 15 concentraciones estudiadas (de 10 - 20 mg/mL) pero sí para concentraciones superiores. Se decidió utilizar 20 mg/mL para dopar con mayor cantidad.

Ejemplo 2 – Selección del disolvente

20 Para la valoración de la incorporación de un fármaco ocular, se valoró el comportamiento de un fármaco antiinflamatorio como la dexametasona (DX) en múltiples disolventes descritos en el estado de la técnica. en la siguiente tabla se recogen los resultados de varias disoluciones de DX con 20 mg DX/mL de disolvente según varios disolventes.

Disolvente	Solubilidad	Volumen disolución DX (µL/g polímero)	Resultados
Agua	Insoluble	10	Aspecto blanquecino
Diclorometano	Muy poco soluble	10	NO transparente
Etanol	Moderado	10	Transparente, T= 93%
Metanol	Moderado	10	Transparente, T= 95%
Acetona	Moderado	10	Transparente, T= 95%
		20	Transparente, T= 93%
		50	Transparente, T= 92%

25

La transmitancia de una LIO sin dopar es de 95% en la región del visible, esto significa que el material de la LIO solo absorbe un 5% y por tanto posee una buena transparencia óptica. La preparación de LIOs dopadas con DX utilizando acetona y metanol en cantidad de 10uL de una disolución de 20 mg/mL muestran transmitancias similares. Sin embargo, a pesar

de lograr un buen resultado a nivel de transparencia, una película empleando metanol como disolvente no está recomendada para la obtención de una LIO debido a la toxicidad de este compuesto. En el caso de utilizar etanol que no es tóxico, se comprobó que la transmitancia fue inferior a la obtenida empleando acetona. En conclusión, se puede 5 apreciar que el único disolvente aceptable para la incorporación de la DX de manera previa al curado para la obtención de un vehículo de incorporación de fármacos es la acetona.

Como continuación al ensayo para definir el disolvente a emplear, se realizó un ensayo para determinar la cantidad de disolvente. Para ello, 20 mg de DX se mezclaron con 10 volúmenes de 0,5, 1 y 2 mL de acetona. Se observó una disolución perfecta en 2 mL pero también es aceptable la disolución en 1 mL utilizando un agitador. De este modo, la relación existente entre el fármaco y el disolvente se encuentra en el intervalo 10 – 20 mg/ml.

Disolvente	Condiciones	Resultado observado
Acetona	0,5 ml	Dispersión incluso con vortex
Acetona	1 ml	Disolución correcta con vortex
Acetona	2 ml	Disolución correcta

15 Desafortunadamente, el empleo de disolventes, diferentes a la acetona, genera un incremento en la opacidad del material, por lo que su uso queda sustancialmente limitado teniendo en cuenta que una de las características de un vehículo de incorporación de fármaco ocular (100) según la presente invención es una elevada transparencia óptica. También se consideró biocompatibilidad de los disolventes empleados, especialmente 20 aquellos tóxicos como el metanol y la dimetilformamida fueron descartados.

Por tanto, se logró validar y demostrar la capacidad del empleo de acetona como disolvente, al contrario de otros disolventes sugeridos en el estado de la técnica.

25 **Ejemplo 3 – Preparación de un vehículo de incorporación de fármaco ocular**

En una realización particular, la lente intraocular dopada (LIOdop) de cuerpo PDMS-DX se preparó pesando 1 g del polímero base de PDMS en un vial, y añadiendo 10 µL de disolución de DX de 20 mg/mL en acetona. El contenido de DX es de 0,2 mg DX por g de 30 PDMS. Teniendo en cuenta que, en una realización destinada al ojo de conejo, una LIO pesa entre 37 – 39 mg, la cantidad de DX por LIO de conejo, es de 6 - 8 µg. Por lente, el contenido de DX es una cantidad adecuada comparada con la cantidad efectiva utilizada en las gotas oftálmicas. Si una gota corresponde a 30 µL, y su efectividad está en la

horquilla que entre el 1-5% es efectiva; esto supone que unos 3 -15 µg de DX son los que realmente actúan de forma terapéutica en el tratamiento ocular. Una vez el gel quedó homogéneo usando, por ejemplo, una espátula o una placa de agitación con imán, se añadió 0,1 g del agente de curado (Hidrogenmetil dimetil siloxano) y se volvió a mezclar 5 hasta homogeneización. El gel resultante se depositó en un molde de polimerización (200) diseñado específicamente para LIOs. Dicho molde de polimerización se encontraba abierto para evitar la formación de burbujas durante el curado. Una vez contenido en el molde (200), se dejó polimerizar 72 horas a temperatura ambiente para la obtención de la LIO. La lente intraocular no tratada o de control (LIOnt) de PDMS se preparó siguiendo el mismo 10 procedimiento, pero en este caso, se añaden 10 µL de acetona (sin dexametasona - DX). La Figura 3a muestra una LIODop con DX (a) según este procedimiento, y una LIOnt (b) recién sintetizadas. Adicionalmente, se pueden comparar con aquellas LIO una vez se han empleado. La Figura 3b muestra una LIODop con DX (a) y una LIOnt (b) después de ser 15 esterilizadas, incorporadas a los conejos por 4 semanas y extraídas.

15

Paralelamente, el ATC comprendiendo un cuerpo de PDMS-DX se preparó pesando 1 g del polímero base de PDMS en un vial, y añadiendo 0,01 ml de disolución de DX de 700 mg/mL en acetona. El contenido de DX, en este caso, es de 7 mg DX por g de PDMS. Teniendo en cuenta que el anillo pesa 5-40 mg, la cantidad de DX por anillo es de 35-280 20 µg. Una vez el gel quedó homogéneo usando, por ejemplo, una espátula o una placa de agitación con imán, se añadió 0,1 g del agente de curado (Hidrogenmetil dimetil siloxano) y se volvió a mezclar hasta homogeneización. El gel resultante se depositó en un molde de polimerización (200) de ATC. El molde de polimerización (200) de ATC utilizado fue un semianillo circular, de 12 mm de diámetro interno y 1 mm de sección. Dicho molde se 25 encontraba abierto para evitar la formación de burbujas durante el secado. Se dejó polimerizar 72 horas a temperatura ambiente, 22 °C, para la obtención del vehículo (100) tipo anillo.

Ejemplo 4 – Viabilidad de la lente intraocular dopada (LIODop)

30

Un vehículo de incorporación de fármaco ocular del tipo LIO requiere una elevada capacidad óptica. Es decir, todo este proceso de obtención, así como su posterior esterilización, debe preservar las características ópticas de una lente, ya que en ningún momento se puede comprometer en absoluto la función principal de la LIO implantada que 35 es la de formar imágenes nítidas en la retina, manteniendo además la máxima

transparencia en la región del visible. Para determinar la viabilidad de la LIOdop se realizaron una serie de estudios relativos a sus características.

En primer lugar, se determinó la Función Transferencia de Modulación (MTF), aportando
5 una medida de la calidad óptica de la imagen formada por la lente, tanto para una LIO dopada con DX como sin dopar. Así, la Figura 4 muestra una gráfica comparativa del Función de Transferencia de Modulación (MTF) frente a la frecuencia espacial (Espa.Frec.
– c/mm) de la media de tres LIO para una pupila de 3 mm: lente intraocular dopada (LIOdop) con DX, lente intraocular dopada después de la liberación (LIOlib) de DX, y lente
10 intraocular no tratada o de control (LIOnt). Los resultados muestran una disminución de la MTF en la LIOdop respecto a la LIOnt. Sin embargo, una vez liberado el fármaco, los valores vuelven a ser similares, igualando el valor de una LIOdop a una LIOnt.

En cuanto a la transparencia, la Figura 5 muestra una gráfica comparativa del porcentaje
15 de transmisión espectral (TR) frente a la longitud de onda (λ – nm) de la media de tres LIO: Lente intraocular dopadas (LIOdop) con DX, Lente intraocular dopada después de la liberación (LIOlib) de DX y Lente intraocular no tratada (LIOnt).

Se observa, por tanto, una ligera disminución de la curva de transmisión espectral en el
20 visible para la LIOdop en comparación con la LIOnt. Sin embargo, las dos curvas se recuperan hasta niveles similares a la LIOnt después de la liberación del fármaco. Por lo tanto, se puede concluir que la incorporación de DX no afecta a la calidad óptica de la LIO resultante de la presente invención.

25 **Ejemplo 5 - Cantidad de dexametasona (DX) liberada in vitro**

Adicionalmente, se procedió a estudiar la cantidad de DX liberada de las LIO preparadas. Para ello, las lentes se sumergieron en agua y en simulados de humor acuoso, de modo que se observó una menor liberación en el humor acuoso. adicionalmente, entre los
30 estudios en simulados de humor acuoso preparado en el laboratorio, se hicieron dos tipos de estudios; uno en el cual se dejaba la LIO en el mismo medio durante todo el experimento y se tomaban pequeñas alícuotas de disolución para su análisis a diferentes tiempos (reconstituyendo el medio para que el volumen final fuera el mismo) y otro, en el cual se extraía todo el volumen y se introducía disolución nueva de humor acuso en cada medida,
35 es decir, lo que correspondería a la regeneración/renovación del humor acuso en analogía

al proceso que tiene lugar en los ojos. El humor acuoso artificial se preparó por disolución de entre 0,0138 - 0,0275 g de glucosa, 0,0038 g de albúmina, 0,2586 g de NaCl, 0,0084 g de KCl y 0,0320 g de CaCl₂·4 H₂O en 25 mL de agua. Esta disolución se trasvasó a un vial ámbar con tapa y se agitó con un agitador vortex (Labnet Internacional, USA) hasta completa disolución. Se utilizaron LIO de peso de 38 ± 0,5 mg sumergidas en un volumen de 0,5 mL de humor acuoso vítreo. Se tomaron volúmenes de 0,1 mL con una jeringa de plástico, y se filtraron con filtros de jeringa.

Para poder detectar y determinar DX se llevó a cabo mediante un sistema cromatográfico. Los estudios mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevaron a cabo utilizando un sistema de Cromatografía líquida con bomba capilar (Agilent Technologies 1200 series, Waldbronn, Alemania) equipado con un detector de fila de diodos con una celda de 80 nL. La separación cromatográfica se llevó a cabo en una columna analítica ZORBAX SB-C18 (35 × 0,5 mm, 5 µm, Agilent). Las condiciones cromatográficas fueron modificadas para poder detectar y determinar DX con alta sensibilidad (concentraciones de ppb o ng acumulados). Para ello, se analizaron variables como la fase móvil, la velocidad de flujo, el volumen de inyección y la columna capilar. De este modo, se empleó el siguiente sistema cromatográfico: TEOS-MTEOS SiO₂NP como fase extractiva, acetonitrilo y agua ultrapura (40:60 v/v) como fase móvil y un volumen de inyección de 50 µL. Adicionalmente, la velocidad de flujo utilizada fue 7 y 12 µL/min y jeringas Hamilton de 100, 500 y 1000 µL para realizar la inyección. Se realizó una recta de calibrado de DX en agua, de 10 a 750 ppb de DX, siendo el límite de detección para la DX de 2,5 ppb. Con estas condiciones, se obtuvo un pico a 4,5 min correspondiente a la DX, resultados similares para patrones de 100 ppb de DX en humor acuoso.

25

La Figura 6 muestra un chromatograma de la intensidad (I – mUA) detectada de la DX en humor acuoso vítreo con el tiempo (t – min) en estudios in vitro. Se observa un pico correspondiente a la DX a un tiempo de retención de 4,8 - 5 minutos.

30

La sustitución del área del pico en la recta de calibrado obtenida con patrones de DX permite calcular las cantidades de fármaco liberada. Los resultados se muestran en la Figura 7 que representa la cantidad acumulada de DX liberada con el tiempo. El estudio se llevó a cabo para dos LIOs dopadas mostrando resultados comparables (LIOdop1 y LIOdop2). Las cantidades acumuladas de liberación son de entre 200-300 ng en 8-12 días (200-300h) y 700-800 ng en 16 días (400 h).

Ejemplo 6 - Cantidad de dexametasona (DX) liberada in vivo

Se ha realizado un estudio piloto en 7 ojos de conejos de la raza *NewZealand* y especie

5 (*Oryctolagus cuniculus*), a los que se les ha implantado lentes intraoculares dopadas con DX (D1-D7). Los animales utilizados en este estudio han sido conejos hembra clínicamente sanos y sin patología ocular. Se realizó una intervención bilateral de extracción de cristalino (cirugía de cataratas) con posterior implante de una LIO en saco capsular, obtenidas según el procedimiento de la presente invención. Posteriormente, las LIO fueron cortadas, 10 esterilizadas a nivel quirúrgico e incorporadas en los ojos de conejos durante 27 días. Tras la implantación de la LIO, se realizaron los controles postoperatorios a las 24h, 48h, 5 días y, posteriormente, semanalmente hasta cumplir el mes del estudio. El tratamiento postoperatorio consistió en la administración un colirio antibiótico de ofloxacino cada 12 horas a todos los conejos durante 2 semanas para evitar la infección intraocular.

15

Para llevar a cabo el estudio, en el mismo conejo se ha incorporado una LIOdop con DX (D1-D7) en el ojo derecho (OD) del animal y otra LIOnt (C1 – C7) en el ojo izquierdo (OI) actuando de control. El ojo de control sólo recibió tratamiento antibiótico. Para evaluar cómo se libera la DX y controlar los biomarcadores de inflamación (prostaglandinas), se 20 hizo un análisis del humor acuoso el día de la intervención y 1, 7, 15 y 28 días después de la colocación de la lente. Para ello, se realizó una paracentesis con aguja de 30G y extracción de una muestra de 50 µl de humor acuoso. Un ejemplo de este tipo de lente intraocular dopada se mostraba en la Figura 3B. Para la determinación de la cantidad DX, se sumergieron cada una de las LIOdop, D1 – D7, en una disolución de 0,5 mL de metanol 25 y etanol al 50% durante 1h en agitación, y se tomaron muestras.

Las muestras se analizaron por cromatografía líquida con detector de espectroscopía de masas Q-TOF. Para ello, se han inyectado 20 µL de muestra en una columna Posohell 120 EC-C18 (2.1 x 50 mm, 1.9 µm Agilent 699675-902) a 35 °C con termostato. Las fases 30 móviles utilizadas han sido 0,1% de ácido fórmico (A) en acetonitrilo (B) con un gradiente que empieza al 5% de B, se incrementa hasta 10 % en el primer minuto, y después hasta el 90% en el minuto 10, donde se mantiene por 2 minutos. Entre las inyecciones se llevó a cabo una etapa de acondicionamiento de la columna. El espectrómetro de masas se utilizó en modo scan completo desde m/z 100-1000 y ionización positiva por electrospray (ESI+) 35 en las siguientes condiciones: temperatura del gas de secado y flujo 300 °C y 10 L/min,

presión del nebulizador 45 psi, temperatura del gas de calor y flujo 350 °C y 11 L/min, voltaje capilar de 3500 V. Los datos se recogieron mediante el perfil en el modo scan rate de 1.5 de espectra por segundo. Las mediciones de las masas fueron obtenidas mediante calibración de las disoluciones de liberación utilizando un nebulizador dual ESI. Se utilizó 5 una disolución o estándar de calibración (G1969-85000) que contienen las referencias de las masas a m/z 121.0509 (purina protonada) y m/z 922.0098 (hxakis proponado (1H, 1H, 3H-tetrafluoroproxy) fosfazina o HP-921) en modo ion positivo y las disoluciones fueron introducidas de forma continua mediante una bomba isocrática (Agilent, Santa Clara, California, USA). Así, se lleva a cabo una etapa de pre-concentración capilar en tubo (con 10 columnas sintetizadas en el grupo MINTOTA) acoplado al sistema que permite analizar las muestras directamente, sin tratamiento previo.

A continuación, se muestran los pesos de las lentes utilizadas (D1 a D7) y la cantidad de DX en cada lente, calculada teniendo en cuenta el peso y el contenido de DX por g. La 15 cantidad de DX extraída de la lente después de ser implantada en los conejos se determinó por cromatografía líquida con detector de espectroscopía de masas Q-TOF (EIC para m/z 393.2066 ± 20 ppm). Se observó la presencia de DX en cantidades muy bajas o nulas.

Muestra	Peso lente (mg)	DX en la lente (μg)	DX extraída (μg)	Cantidad liberada estimada (%, m/m)
D1	39,0	7,8	0,06	99,20
D2	42,5	8,5	0,00	100,00
D3	35,8	7,2	1,00	85,90
D4	45,0	9,0	4,70	47,80
D5	32,4	6,5	0,60	90,60
D6	38,7	7,7	0,05	99,99
D7	29,2	5,8	3,70	37,40

20 La Figura 8 muestra una representación de una cromatografía líquida de la detección de DX en las muestras extraídas de humor acuoso de un conejo después de la implantación de una LIOdop (D3) en los días 1 (a), 7 (b), 15 (c) y 28 (d) posteriores a la operación. Se puede observar que efectivamente la DX se libera de la LIO y pasa al humor acuso del conejo. La presencia de DX se ha detectado en todas las extracciones periódicas (día 1, 7, 25 15 y 28 tras la operación) y en todos los conejos.

Una fracción del humor acuoso extraído (25 μm) se analizó para determinar la concentración de prostaglandina (8-OH-dG), indicador de procesos inflamatorios. Así, la Figura 9 muestra una representación del cambio de la concentración de prostaglandina en

humor acuoso en distintos momentos tras la implantación de una LIOdop (D) y LIOn (C). La línea roja representa la mediana de la muestra y el rectángulo es el intervalo intercuartílico. Por su parte, los bigotes muestran el rango de valores de la muestra que no se consideran medidas extremas (Cruces rojas). Por último, las medianas de los resultados 5 según cada una de las lentes se han unido con una línea para mostrar la tendencia de cambio con el tiempo.

Los cambios de la concentración de la prostaglandina en el humor acuoso con el tiempo, tras la operación, muestran un comportamiento en forma de U invertida, con un máximo 10 entre las primeras 24 horas y la primera semana tras la cirugía, y una caída que tiende a recuperar los valores iniciales al cabo de las 4 semanas del estudio. Aunque este comportamiento es común a los ojos control y los ojos con LIOdop, los datos muestran una tendencia a menores valores en los ojos con LIOdop, que se acercan al valor mediano inicial de la muestra al cabo de los 28 días, mientras los ojos control están lejos de ese 15 valor. La magnitud de las diferencias entre las muestras, en promedio, pasa de 249 pg/ml a las 24 horas de la intervención a 183 pg/ml al final del período de estudio. Hay 3 medidas extremas, correspondientes al ojo con la LIOdop D2 el día 28, la LIOn C7 a las 24 horas y la LIOn C6 el día 7. Al eliminar estos tres valores, el test MANOVA de dos vías muestra un efecto significativo del tiempo transcurrido desde la operación ($F=4,131$, $p=0,005$) y del 20 uso de la lente dopada ($F=5,9851$, $p=0,017$), con concentraciones significativamente mayores para la población control, y diferencias significativas entre el día 0 y el primer día tras la operación (diferencia media e intervalo de confianza -451.26, [-901.03 -1.4978] con $p=0.049$) y entre el día 1 y el 28 (diferencia media e intervalo de confianza 545.45 y [87.124, 1003.8], con $p= 0.012$).

25

Si bien son resultados iniciales, la proporción de ojos normales entre los implantados con la lente dopada, sugieren que el procedimiento es efectivo y, por tanto, se logra validar y demostrar que el empleo de acetona, al contrario de otros disolventes sugeridos en el estado de la técnica, como disolvente de un fármaco ocular, para su incorporación en un 30 polímero base de PDMS previo al curado a temperatura ambiente en un molde abierto, dando lugar a un vehículo de incorporación de dicho fármaco ocular es apto para su uso in vivo.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un vehículo de incorporación de fármaco ocular que comprende un cuerpo curado PDMS-fármaco ocular caracterizado por que el cuerpo curado PDMS-fármaco ocular comprende la cantidad farmacéuticamente aceptable de fármaco ocular disuelto en acetona e incorporada al polímero base de PDMS de manera previa al curado.
5
- 2.- El vehículo de incorporación de fármacos según la reivindicación 1, donde el vehículo es una lente intraocular (LIO), un anillo de tensión capsular (ATC) o una
10 combinación de estos vehículos.
- 3.- El vehículo de incorporación de fármacos según la reivindicación 2, donde la LIO comprende 0,1-1 mg de fármaco ocular por g de PDMS.
- 15 4.- El vehículo de incorporación de fármacos según la reivindicación 2, donde el ATC comprende 10-1000 mg de fármaco ocular por g de PDMS.
5. Un molde de polimerización de un vehículo de incorporación de fármaco ocular caracterizado por que comprende una hendidura (204) que comprende una superficie de
20 contacto (203) abierta superiormente receptora de una solución PDMS-fármaco ocular disuelto en acetona a curar.
6. El molde de polimerización según la reivindicación 5, donde la hendidura comprende: una zona central curva (201) de diámetro L1, configurada para obtener una
25 lente convexa, y una zona periférica (202) de diámetro L2, en contacto con la zona central curva (201), configurada para obtener una lámina en torno a la lente convexa obtenida en la zona central curva (201).
- 7.- El molde de polimerización según la reivindicación 5, donde la hendidura (204)
30 es una hendidura en forma de semianillo circular.
8. El molde de polimerización según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde el molde es un molde no reactivo.

9. El molde de polimerización según la reivindicación 8, donde el molde está fabricado de aluminio.

10.- Un procedimiento de obtención de un vehículo de incorporación de fármaco ocular según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:

- a) Disolver un fármaco ocular en acetona,
- b) Incorporar una cantidad farmacéuticamente aceptable de dicho fármaco disuelto en acetona en un polímero base de PDMS,
- c) Incorporar un agente de curado, y
- d) Curar la mezcla en un molde de polimerización según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, a una temperatura entre 15 – 25 °C dando lugar a un vehículo de incorporación de fármaco ocular.

15 11.- El procedimiento de obtención de vehículo de incorporación de fármaco ocular según la reivindicación 10, donde el fármaco ocular es un fármaco antiinflamatorio.

12.- Un procedimiento de obtención de un vehículo de incorporación de fármaco ocular según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, donde el procedimiento comprende, además, una etapa de esterilización del vehículo de incorporación de fármacos resultante de la etapa d).

13.- El procedimiento de obtención vehículo de incorporación de fármaco ocular según la reivindicación 12, donde la etapa de esterilización es un esterilizado quirúrgico mediante vapor a 134 °C.

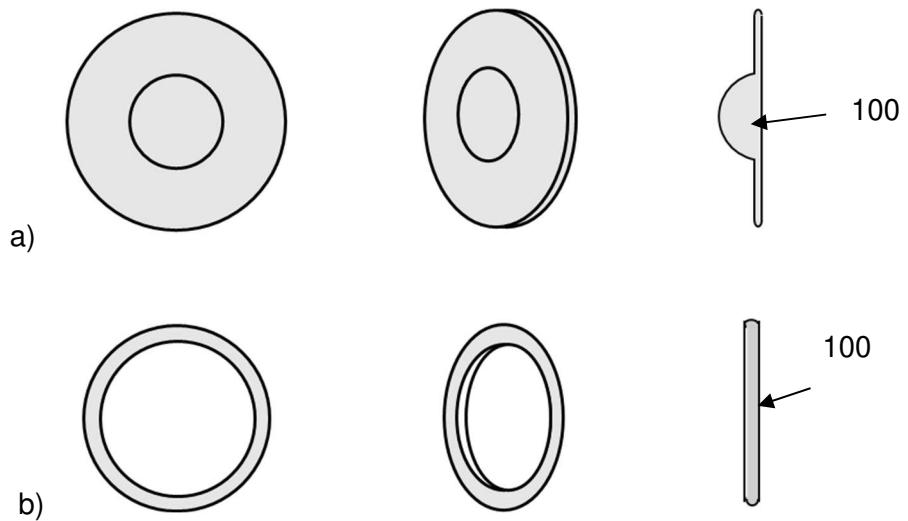


Fig. 1

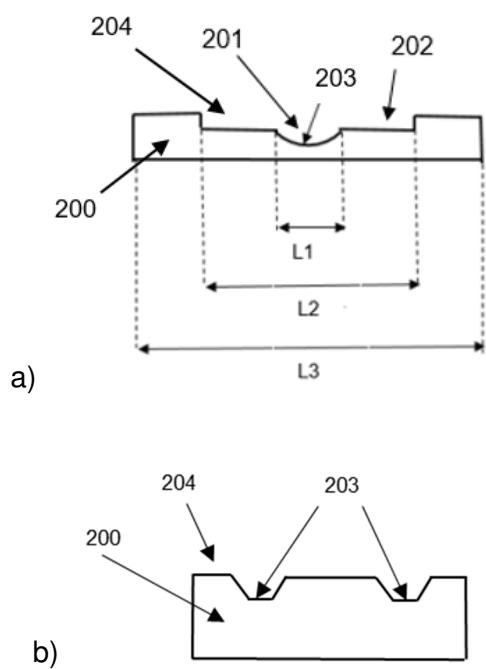


Fig. 2

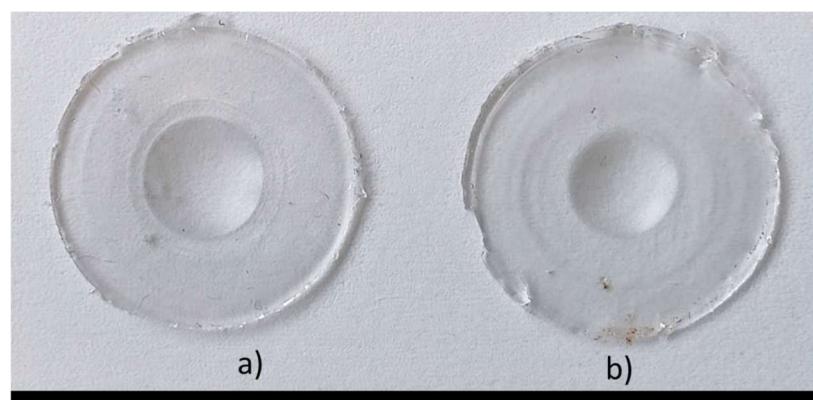


Fig. 3a



Fig. 3b

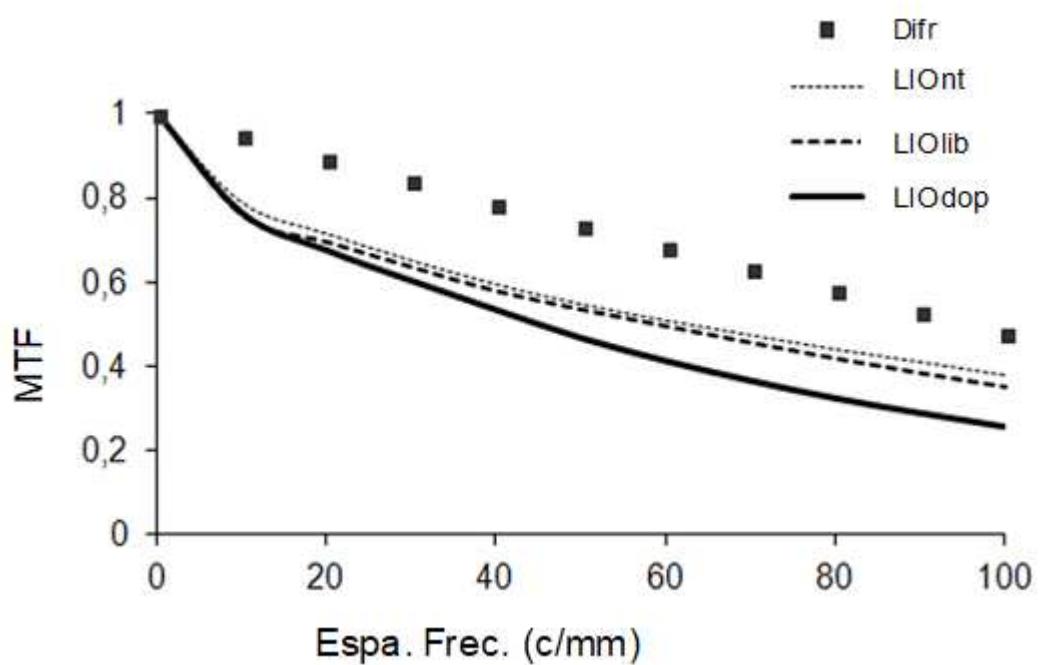


Fig. 4

ES 3 054 234 A1

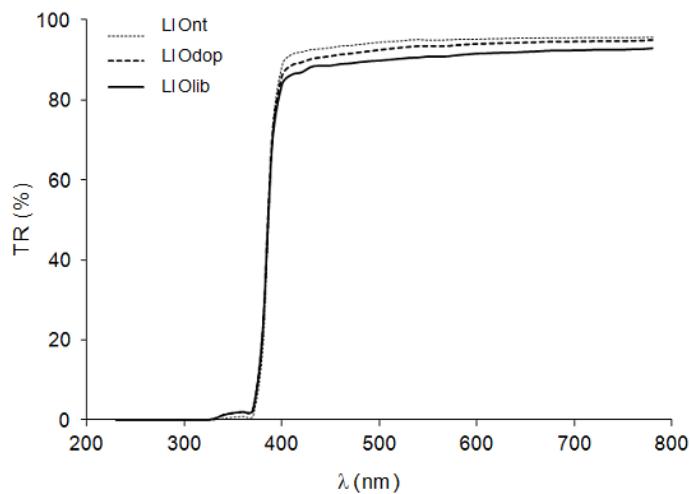


Fig. 5

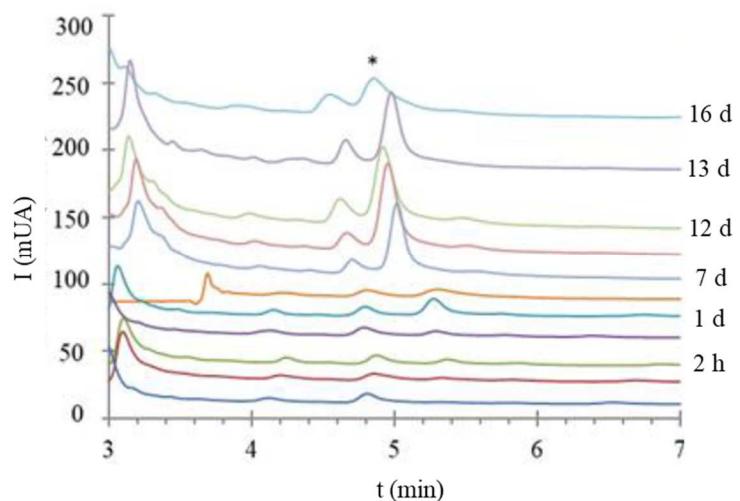


Fig. 6

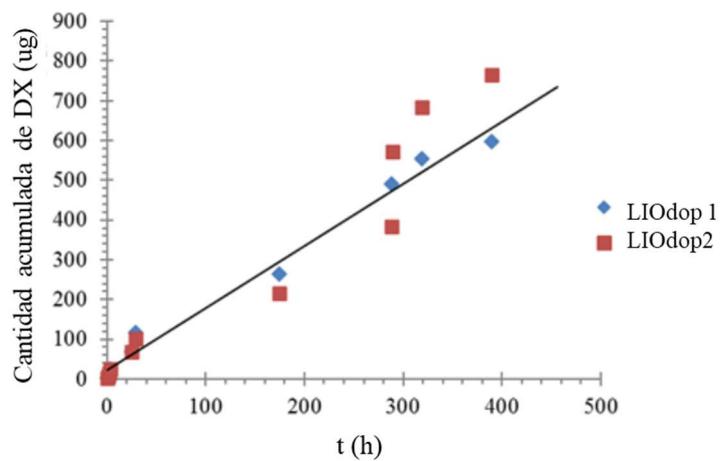


Fig. 7

ES 3 054 234 A1

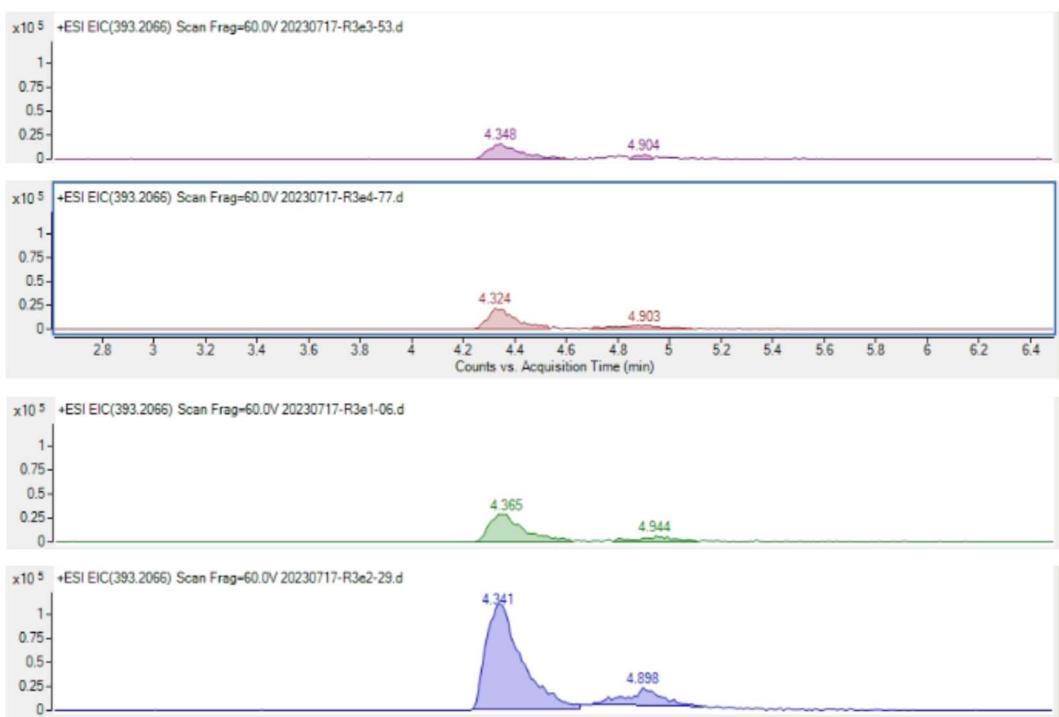


Fig. 8

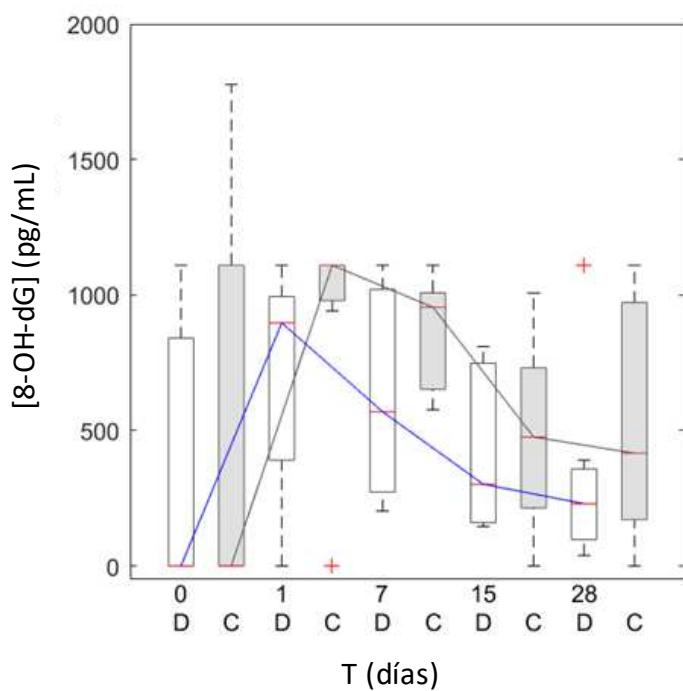


Fig. 9



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 202430595

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 12.07.2024

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	MORARESCU D et al.; Effect of delivery of MMP inhibitors from PDMS as a model IOL material on PCO markers. Biomaterials. Goodman Stuat, Ouyang Hong-Wei, 22/01/2010, Vol. 31, Nº 8, Páginas 2399-2407, ISSN 0142-9612, <DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.11.108>	1-13
A	US 3630200 A (HIGUCHI TAKERU) 28/12/1971; columna 5, líneas 6-46.	1-13
A	US 8444408 B2 (MICHALEK JIRI et al.) 21/05/2013; Figuras.	1-13

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 14.05.2025	Examinador N. Vera Gutierrez	Página 1/2
--	---------------------------------	---------------

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C08G77/04 (2006.01)

A61F2/16 (2006.01)

A61F9/00 (2006.01)

B29D11/00 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

B29C41/38 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C08G, A61F, B29D, A61P, B29C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAS, PATENW, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP