

(11) Número de Publicação: **PT 1473003 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61F 9/00** (2007.10) **A61K 9/00** (2007.10)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

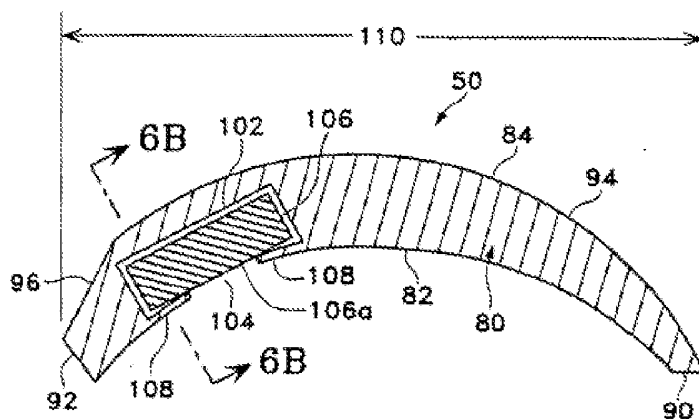
(22) Data de pedido: <b>2000.09.12</b>	(73) Titular(es): <b>ALCON, INC.</b>
(30) Prioridade(s): <b>1999.10.21 US 160673 P</b>	<b>BÖSCH 69, P.O. BOX 62 6331 HÜNENBERG CH</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2004.11.03</b>	(72) Inventor(es): <b>YOSEPH YAACOB</b> <b>US</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2008.11.19</b> <b>251/2008</b>	(74) Mandatário: <b>ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS</b> <b>RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **DISPOSITIVO PARA ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS**

(57) Resumo:

**RESUMO****"DISPOSITIVO PARA ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS"**

É descrito um dispositivo para administração de fármacos. O dispositivo inclui um corpo (80) tendo uma superfície esclerotical (82) para ser colocada próxima de uma esclerótica (58) num segmento posterior (68) de um olho (52) e uma depressão (102) tendo uma abertura (104) até à referida superfície esclerotical; e um núcleo interior (106) disposto na referida depressão compreendendo um agente farmacologicamente activo. O dispositivo pode ser usado para administrar o agente farmacologicamente activo ao ponto desejado durante um período de tempo prolongado.

**FIG. 6A**

**DESCRIÇÃO****"DISPOSITIVO PARA ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS"**Domínio da Invenção

A presente invenção refere-se geralmente a implantes biocompatíveis para a administração localizada de agentes farmacologicamente activos ao tecido corporal. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a implantes biocompatíveis para a administração localizada de agentes farmacologicamente activos ao segmento posterior do olho.

Descrição da Técnica Relacionada

Várias doenças e condições do segmento posterior do olho ameaçam a visão. A degeneração macular relacionada com a idade (ARMD), a neovascularização coróideia (CNV), as retinopatias (isto é, a retinopatia diabética, a vitreoretinopatia), a retinite (isto é, a retinite por citomegalovírus (CMV)), a uveíte, o edema macular e o glaucoma são vários exemplos.

A degeneração macular relacionada com a idade (ARMD) é a principal causa de cegueira nos idosos. A ARMD ataca o centro da visão e turva-a, fazendo com que a leitura, a condução e outras tarefas pormenorizadas se

tornem difíceis ou impossíveis. Cerca de 200.000 novos casos de ARMD ocorrem todos os anos só nos Estados Unidos. As estimativas actuais revelam que aproximadamente quarenta por cento da população com mais de 75 anos, e aproximadamente vinte por cento da população com mais de 60, sofrem de um certo grau de degeneração macular. A ARMD "húmida" é o tipo de ARMD que mais causa cegueira. Na ARMD húmida, os vasos sanguíneos coroidais formados de novo (neovascularização coróideia (CNV)) vertem fluido e provocam danos progressivos à retina.

No caso particular de CNV na ARMD, estão actualmente a ser desenvolvidos dois principais métodos de tratamento, (a) a fotocoagulação e (b) o uso de inibidores da angiogenese.

Contudo, a fotocoagulação pode ser prejudicial à retina e é impraticável quando a CNV está próxima da fovea. Além disso, a fotocoagulação resulta frequentemente em CNV recorrente com o passar do tempo. A administração oral ou parentérica (não ocular) de compostos anti-angiogénicos também está a ser testada como um tratamento sistémico da ARMD. Contudo, devido a restrições metabólicas específicas do fármaco, a administração sistémica usualmente fornece ao olho níveis de fármaco sub-terapêuticos. Portanto, para se conseguirem concentrações intra-oculares de fármaco, são necessárias quer uma dose inaceitavelmente elevada quer doses convencionais repetitivas. Injecções perioculares destes compostos resultam muitas vezes na rápida eliminação

do fármaco e saída do olho, através da vasculatura periocular e do tecido mole, para dentro da circulação geral. As injeções intraoculares repetitivas podem resultar em graves complicações, muitas vezes conducentes a cegueira, tais como descolamento da retina e endoftalmite.

Para evitar complicações relacionadas com os tratamentos atrás descritos e fornecer melhor tratamento ocular, os investigadores sugeriram vários implantes destinados à administração localizada de compostos anti-angiogénicos ao olho. A patente U.S. No. 5 824 072 de Wong divulga um implante polimérico não biodegradável contendo um agente farmacologicamente activo. O agente farmacologicamente activo difunde-se através do corpo de polímero do implante para o interior do tecido alvo. O agente farmacologicamente activo pode incluir fármacos para o tratamento da degeneração macular e retinopatia diabética. O implante é substancialmente colocado dentro do fluido lacrimal sobre a superfície exterior do olho, numa região avascular, e pode ser ancorado na conjuntiva ou na esclerótica; episcleralmente ou intraescleralmente sobre uma região avascular; substancialmente dentro do espaço supracorióide sobre uma região avascular tal como a *pars plana* ou numa região avascular cirurgicamente induzida; ou em comunicação directa com o vítreo.

A Patente U.S. No. 5 476 511 de Gwon et al. divulga um implante de polímero para ser colocado sob a conjuntiva do olho. O implante pode ser usado para administrar

inibidores neovasculares para o tratamento de ARMD e fármacos para o tratamento de retinopatias, retinite e retinite por CMV. O agente farmacologicamente activo difunde-se através do corpo de polímero do implante.

A Patente U.S. No. 5 773 019 de Ashton et al. divulga um implante de polímero não biodegradável para administração de certos fármacos incluindo esteróides angiostáticos e fármacos tais como ciclosporina para o tratamento da uveíte. Mais uma vez, o agente farmacologicamente activo difunde-se através do corpo de polímero do implante.

Todos os implantes atrás descritos exigem cuidadoso desenho e manufactura para permitirem a difusão controlada do agente farmacologicamente activo através de um corpo de polímero (dispositivos de matriz) ou membrana de polímero (dispositivos de reservatório) até ao ponto de terapia desejado. A libertação de fármaco a partir destes dispositivos depende da porosidade e das características de difusão da matriz ou membrana, respectivamente. Estes parâmetros devem ser adaptados a cada porção de fármaco a ser usado com estes dispositivos. Consequentemente, estes requisitos geralmente aumentam a complexidade e o custo desses implantes.

A Patente U.S. No. 5 824 073 de Peyman divulga um penetrador para colocação no olho. O penetrador tem uma porção levantada que é usada para penetrar ou para aplicar

pressão na esclerótica sobre a área macular do olho. Esta patente divulga que essa pressão diminui a congestão da coróide e o fluxo de sangue através da membrana neovascular sub-retinal, a qual, por sua vez, diminui o sangramento e a acumulação de fluido sub-retinal. No documento DE-A-4022553 está descrito um dispositivo em vários modelos de realização para a aplicação quantitativa e espacialmente definida e reproduzível de substâncias, em solução ou na forma de uma suspensão ou na forma de um unguento, na córnea do olho, pelo que estas substâncias são usadas para fins terapêuticos, de diagnóstico ou de teste. Este dispositivo compreende uma lente de contacto, com propriedades materiais adequadas e uma depressão com dimensões exactamente configuradas, a qual acomoda os volumes definidos da solução, suspensão ou unguento, e a partir da qual as substâncias activas ou substâncias indicadoras são libertadas de maneira espacialmente uniforme e temporalmente controlada sobre a área da superfície da córnea que esteja localizada no lado oposto à depressão.

Portanto, no domínio dos implantes biocompatíveis, há necessidade de um dispositivo para administração de fármacos que seja cirurgicamente implantável e capaz de fazer a administração segura, eficaz, com velocidade controlada e localizada de uma grande variedade de agentes farmacologicamente activos à superfície exterior da esclerótica do olho de um ser humano. O processo cirúrgico para implantar esse dispositivo deveria ser seguro, simples,

rápido e capaz de ser efectuado em ambulatório. Idealmente, o fabrico de um dispositivo desse tipo deveria ser fácil e económico. Além disso, devido à sua versatilidade e capacidade de administrar uma grande variedade de agentes farmacologicamente activos, um implante desse tipo deveria poder ser usado em estudos clínicos para administrar vários agentes que criem uma condição física específica num paciente. No domínio particular da administração de fármacos oftálmicos, um dispositivo implantável desse tipo para administração de fármaco é especialmente necessário para a administração localizada de agentes farmacologicamente activos ao segmento posterior do olho para combater a ARMD, CNV, retinopatias, retinite, uveíte, edema macular e glaucoma.

#### Sumário da Invenção

O dispositivo é como definido no conjunto de reivindicações em anexo.

A presente invenção compreende um dispositivo para administração de fármacos oftálmico incluindo um corpo com uma superfície esclerotical para ser colocado junto a uma esclerótica e uma depressão ou cavidade com uma abertura para a superfície esclerotical. Um núcleo interior compreendendo um agente farmacologicamente activo é colocado na cavidade.

O dispositivo da presente invenção pode ser usado



num método de administrar um agente farmacologicamente activo a um olho tendo uma esclerótica. O dispositivo é colocado no interior do olho, de maneira que o agente farmacologicamente activo fique em comunicação com a esclerótica através da abertura.

Noutro aspecto, o dispositivo da presente invenção pode ser usado num método para administrar um agente farmacologicamente activo a um olho que tenha uma esclerótica, uma cápsula de Tenon e uma mácula. O dispositivo é disposto numa superfície exterior da esclerótica, por baixo da cápsula de Tenon e próximo da mácula.

#### Breve Descrição dos Desenhos

Para se compreender mais completamente a presente invenção e outros objectos e vantagens da mesma faz-se referência à seguinte descrição, feita em conjunto com os desenhos em anexo, nos quais:

A FIG. 1 é uma vista lateral e em corte de um dispositivo de administração de fármaco;

A FIG. 2 é uma vista lateral e em corte de um segundo dispositivo de administração de fármaco;

A FIG. 3 é uma vista lateral e em corte que ilustra esquematicamente o olho de um ser humano;

A FIG. 4 é uma vista de pormenor e em corte transversal do olho da FIG. 3 ao longo da linha 4-4;

A FIG. 5 é uma vista em perspectiva de um dispositivo de administração de fármaco oftálmico de acordo com um modelo de realização preferido da presente invenção;

A FIG. 6A é uma vista lateral e em corte do dispositivo de administração de fármaco oftálmico da FIG. 5;

A FIG. 6B é uma vista em corte transversal, com escala aumentada, do dispositivo de administração de fármaco oftálmico da FIG. 6A, tirada ao longo da linha 6B-6B; e

A FIG. 7 é uma ilustração gráfica dos resultados de um estudo farmacocinético com coelhos New Zealand White implantados com o dispositivo de administração de fármaco oftálmico das FIGS. 5 até 6B mostrando a concentração média de um agente farmacologicamente activo a um ponto alvo na retina e na coróide dos coelhos como uma função de tempo.

Descrição Pormenorizada dos Modelos de Realização  
Preferidos

Os modelos de realização preferidos da presente invenção e as suas vantagens são melhor entendidos fazendo-se referência às FIGS. 1 até 7 dos desenhos, como numerais usados para partes afins e correspondentes dos vários desenhos.

A FIG. 1 ilustra esquematicamente um dispositivo de administração de fármaco 10 útil para se compreender a presente invenção. O dispositivo 10 pode ser usado em qualquer caso onde for necessária a administração localizada de um agente farmacologicamente activo a um tecido do corpo. A título de exemplo, o dispositivo 10 pode ser usado para tratar uma desordem clínica de olho, orelha, nariz, garganta, pele, tecido subcutâneo ou osso. O dispositivo 10 pode ser usado em seres humanos ou em animais.

O dispositivo 10 geralmente inclui um corpo 12 tendo uma superfície interna 14 e uma superfície externa 16. Tal como é apresentado na FIG. 1, o corpo 12 tem, preferivelmente, uma geometria tridimensional geralmente rectangular com uma extremidade proximal 18 e uma extremidade distal 20. O corpo 12 pode ter qualquer outra geometria que tenha uma superfície interna 14 destinada a ser colocada próxima de um tecido alvo no corpo de um paciente. A título de exemplo, o corpo 12 pode ter uma geometria tridimensional cilíndrica, oval, quadrada ou outra poligonal.

O corpo 12 inclui uma depressão ou cavidade 22 tendo uma abertura 24 para a superfície interna 14. Um núcleo interior 26 está preferivelmente colocado na depressão 22. O núcleo interior 26 é preferivelmente um comprimido que compreende um ou mais agentes farmacologicamente activos. Alternativamente, o núcleo interior 26

pode compreender um hidrogel convencional tendo um ou mais agentes farmacologicamente activos aí dispostos. Um membro de retenção 28 está preferivelmente disposto próximo da abertura 24. O membro de retenção 28 evita que o núcleo interior 26 caia para fora da depressão 22. Quando o núcleo interior 26 for um comprimido cilíndrico, o membro de retenção 28 é preferivelmente um aro contínuo ou bordo, disposto circunferencialmente em redor da abertura 24, tendo um diâmetro ligeiramente inferior ao diâmetro do comprimido 26. Alternativamente, o membro de retenção 26 pode compreender um ou mais membros que saiam do corpo 12 para dentro da abertura 24. Embora não esteja apresentado na FIG. 1, o núcleo interior 26 pode, alternativamente, compreender uma suspensão, solução, pó, ou combinação dos mesmos, contendo um ou mais agentes farmacologicamente activos. Neste desenho, a superfície interior 14 é formada sem abertura 24 e a suspensão, solução, pó ou combinação dos mesmos difunde-se através da porção relativamente fina da superfície interna 14 por baixo do núcleo interior 26. Ainda noutra alternativa, o dispositivo 10 pode ser formado sem a depressão 22 ou núcleo interior 26 e o(s) agente(s) farmacologicamente activo(s) na forma de uma suspensão, solução, pó ou combinação das mesmas podem ser dispersos por todo o corpo 12 do dispositivo 10. Neste modelo de realização, o agente farmacologicamente activo difunde-se através do corpo 12 para dentro do tecido alvo.

A geometria do dispositivo 10 maximiza a comunicação entre o agente farmacologicamente activo do núcleo

interior 26 e o tecido subjacente à superfície interna 14. Preferivelmente, a superfície interna 14 contacta fisicamente o tecido alvo. A título de exemplo, se o tecido alvo tiver uma superfície geralmente plana, o dispositivo 10 podia ser apropriado para a administração de um agente farmacologicamente activo. Como outro exemplo, se o tecido alvo tiver uma superfície geralmente convexa, pode ser utilizado um dispositivo 10a apresentado na FIG. 2, tendo uma superfície interna 14a, geralmente côncava, destinada a condizer com essa superfície alvo. Os cantos 30 da extremidade proximal 18a, e os cantos 32 da extremidade distal 20a, podem ser oblíquos e/ou arredondados para facilitar a colocação cirúrgica do dispositivo 10a e para maximizar o conforto do paciente. O membro de retenção 28 está preferivelmente desenhado com uma espessura mínima necessária para reter o núcleo interior 26 de maneira a dispor uma superfície 26a do núcleo interior 26 em estreita proximidade do tecido alvo. Embora não esteja apresentado nas FIGS. 1 ou 2, o núcleo interior 26 pode ser formado de maneira que a superfície 26a contacte fisicamente o tecido alvo.

Alternativamente, o dispositivo 10 ou 10a pode ser colocado no corpo de um paciente de maneira que a superfície interna 14 ou 14a fique disposta próxima do tecido alvo. Neste caso, a superfície interna 14 ou 14a contacta fisicamente o tecido intermédio disposto entre esta e o tecido alvo. O agente farmacologicamente activo do

núcleo interior 26 comunica com o tecido alvo através da abertura 24 e deste tecido intermédio.

Referindo-nos outra vez à FIG. 1, o corpo 12 compreende preferivelmente um material biocompatível não biodegradável. Mais preferivelmente, o corpo 12 compreende uma composição polimérica biocompatível, não biodegradável. A referida composição polimérica pode ser um homopolímero, um copolímero, pode ser linear, ramificada, de ligação cruzada, ou uma mistura. Exemplos de polímeros adequados para uso na referida composição polimérica incluem silicone, álcool polivinílico, vinil-acetato de etileno, ácido poliláctico, nylon, polipropileno, policarbonato, celulose, acetato de celulose, ácido poliglicólico, ácido poliláctico-glicólico, ésteres celulósicos, poliéter-sulfona, acrílicos, seus derivados e combinações dos mesmos. Exemplos de acrílicos moles adequados estão mais completamente divulgados na Patente U.S. No. 5 403 901. O mais preferivelmente, a referida composição polimérica compreende silicone. Claro que a referida composição polimérica também pode compreender outros materiais convencionais que afectam as suas propriedades físicas, incluindo, mas não se limitando a: porosidade, tortuosidade, permeabilidade, rigidez, dureza e regularidade. Materiais exemplares que afectam algumas destas propriedades físicas incluem plastificantes convencionais, enchimentos e lubrificantes. A referida composição polimérica pode compreender outros materiais convencionais que afectam as suas propriedades químicas, incluindo mas não se limitando

a: toxicidade, hidrofobicidade e interacção entre corpo 12 - núcleo interior. O corpo 12 é preferivelmente impermeável ao agente farmacologicamente activo no núcleo interior 26. Quando o corpo 12 é fabricado a partir de uma composição polimérica geralmente elástica, o diâmetro da depressão 22 pode ser ligeiramente inferior ao diâmetro do núcleo interior 26. Este encaixe por fricção segura o núcleo interior 26 dentro da depressão 22. Neste modelo de realização, o corpo 12 pode ser formado sem retenção do membro 28, se assim se desejar.

O núcleo interior 26 pode compreender quaisquer agentes farmacologicamente activos para administração localizada a um tecido alvo. Exemplos de agentes farmacologicamente activos adequados ao núcleo interior 26 são anti-infecciosos, incluindo, sem limitação, antibióticos, anti-virais e anti-fúngicos; agentes anti-alérgicos e estabilizadores de mastócitos; agentes anti-inflamatórios esteróides e não esteróides; combinações de agentes anti-infecciosos e anti-inflamatórios; descongestionantes; agentes anti-glaucoma, incluindo, sem limitação, agentes bloqueadores adrenérgicos,  $\beta$ -adrenérgicos, agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, agentes parassimpatomiméticos, inibidores da colinesterase, inibidores da anidrase carbónica e das prostaglandinas; combinações de agentes anti-glaucoma; antioxidantes; suplementos nutricionais; fármacos para o tratamento de edema macular cistóide incluindo, sem limitação, agentes anti-inflamatórios não esteróides; fármacos para o tratamento da ARMD, incluindo, sem limitação,

inibidores da angiogenese e suplementos nutricionais; fármacos para infecções herpéticas e infecções oculares de CMV; fármacos para o tratamento de vitreoretinopatia proliferativa incluindo, sem limitação, antimetabolitos e fibrinolíticos; agentes moduladores de feridas; incluindo, sem limitação, factores de crescimento; antimetabolitos; fármacos neuropro-TECTORES; incluindo, sem limitação, eliprodil; e esteróides angiostáticos para o tratamento de doenças ou condições do segmento posterior do olho, incluindo, sem limitação, ARMD, CNV, retinopatias, retinite, uveíte, edema macular e glaucoma. Esse tipo de esteróides angiostáticos estão mais completamente divulgados na Patente U.S. No. 5 679 666 e 5 770 592. Desses esteróides angiostáticos, os preferidos incluem 4,9(11)-Pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona e 4,9(11)-Pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona-21-acetato. O núcleo interior 26 também pode compreender excipientes não activos convencionais para potenciar a estabilidade, solubilidade, penetrabilidade ou outras propriedades do agente activo ou do núcleo de fármaco.

Se o núcleo interior for um comprimido, pode compreender ainda excipientes convencionais necessários para o fabrico de comprimidos, tais como enchimentos e lubrificantes. Esses comprimidos podem ser produzidos usando métodos convencionais de fabricar comprimidos. O agente farmacologicamente activo é preferivelmente distribuído uniformemente em todo o comprimido. Além dos comprimidos convencionais, o núcleo interior 26 pode



compreender um comprimido especial que é sujeito a biodegradação, a uma velocidade controlada, libertando o agente farmacologicamente activo. A título de exemplo, essa biodegradação pode ocorrer por meio de hidrólise ou por clivagem enzimática. Se o núcleo interior 26 for um hidrogel, o hidrogel pode biodegradar-se a uma velocidade controlada, libertando o agente farmacologicamente activo. Alternativamente, o hidrogel pode não ser biodegradável mas permitir a difusão do agente farmacologicamente activo.

O dispositivo 10 pode ser fabricado por métodos convencionais de processamento incluindo, mas não se limitando a, moldagem por injeção, moldagem por extrusão, moldagem por transferência e moldagem por compressão. Preferivelmente, forma-se o dispositivo 10 usando técnicas convencionais de moldagem por injeção. O núcleo interior 26 é, preferivelmente, disposto na depressão 22 depois da formação do corpo 12 do dispositivo 10. O membro de retenção 28 é, preferivelmente, suficientemente elástico para permitir que o núcleo interior 26 seja inserido através da abertura 24 e, então, regresse à sua posição como está apresentado na FIG. 1.

O dispositivo 10 é, preferivelmente, colocado cirurgicamente próximo de um tecido alvo. O cirurgião começa por fazer uma incisão próxima do tecido alvo. Seguidamente, o cirurgião efectua uma dissecação grosseira até ao nível, ou próximo, do tecido alvo. Uma vez localizado o tecido alvo, o cirurgião usa fórceps para

manter o dispositivo 10 com a superfície interna 14 virada para o tecido alvo e a extremidade distal 20 afastada do cirurgião. O cirurgião introduz então o dispositivo 10 no túnel de dissecação e posiciona o dispositivo 10 com a superfície interna 14 virada para o tecido alvo. Uma vez colocado, o cirurgião pode ou não usar suturas para fixar o dispositivo 10 ao tecido subjacente, dependendo do tecido específico. Depois da colocação, o cirurgião sutura a abertura e coloca uma tira de unguento antibiótico sobre a ferida cirúrgica.

A forma física do corpo 12, incluindo a geometria da superfície interna 14, depressão 22, abertura 24 e membro de retenção 28, facilita a administração unidireccional de uma quantidade farmacologicamente eficaz do agente farmacologicamente activo a partir do núcleo interior 26 ao tecido alvo. Em particular, a ausência de uma camada de polímero ou membrana entre o núcleo interior 26 e o tecido subjacente potencia e simplifica grandemente a administração de um agente activo ao tecido alvo. O dispositivo 10 pode ser usado para administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um agente farmacologicamente activo a um tecido alvo durante muitos anos, dependendo das particulares propriedades físico-químicas do agente farmacologicamente activo utilizado. As propriedades físico-químicas importantes incluem: hidrofobicidade, solubilidade, velocidade de dissolução, coeficiente de difusão e afinidade do tecido. Depois de o núcleo interior 26 já não conter agente activo, o

dispositivo 10 poderá ser facilmente removido por um cirurgião. Além disso, o túnel "pré-formado" facilita a substituição de um dispositivo 10 antigo por um novo dispositivo 10.

As FIGS. 3 até 6B ilustram esquematicamente um dispositivo para administração de fármacos oftálmico 50 de acordo com um modelo de realização preferido da presente invenção. O dispositivo 50 pode ser usado em qualquer caso onde seja necessária a administração localizada de um agente farmacologicamente activo ao olho. O dispositivo 50 é usado para a administração localizada de agentes activos ao segmento posterior do olho. Um uso preferido para o dispositivo 50 é a administração de agentes farmacologicamente activos à retina próxima da mácula para tratar ARMD, neovascularização coróideia (CNV), retinopatias, retinite, uveíte, edema macular e glaucoma.

Referindo-nos primeiro à FIG. 3, está esquematicamente ilustrado um olho de ser humano 52. O olho 52 tem uma córnea 54, uma lente 56, uma esclerótica 58, uma coróide 60, uma retina 62, e um nervo óptico 64. Um segmento anterior 66 do olho 52 inclui geralmente as porções do olho 52 atrás da linha 67. A retina 62 está fisicamente ligada à coróide 60 de maneira circunferencial próxima da *pars plana* 70. A retina 62 tem uma mácula 72 localizada ligeiramente ao lado do seu disco óptico. Como é bem conhecido na técnica oftálmica, a mácula 72 é principalmente constituída por cones retinais e é a região

com a máxima acuidade visual na retina 62. Uma cápsula de Tenon ou membrana de Tenon 74 está disposta sobre a esclerótica 58. Uma conjuntiva 76 cobre uma curta área do globo ocular 52 atrás do limbo 77 (a conjuntiva bulbar) e dobra-se para cima (o fórnice superior) ou para baixo (o fórnice inferior) para cobrir as áreas interiores da pálpebra superior 78 e da pálpebra inferior 79, respectivamente. A conjuntiva 76 está disposta por cima da cápsula de Tenon 74. Tal como está apresentado nas FIGS. 3 e 4, e tal como a seguir está descrito em mais pormenor, o dispositivo 50 está preferivelmente colocado directamente sobre a superfície exterior da esclerótica 58, por baixo da cápsula de Tenon 74 para tratamento das doenças ou condições do segmento mais recuado. Além disso, para o tratamento de ARMD em seres humanos, o dispositivo 50 está, preferivelmente, colocado directamente sobre a superfície exterior da esclerótica 58, por baixo da cápsula de Tenon 74, com um núcleo interior do dispositivo 50 próximo da mácula 72.

As FIGS. 5, 6A e 6B ilustram, esquematicamente, o dispositivo para administração de fármacos 50 em mais pormenor. O dispositivo 50 inclui geralmente um corpo 80 tendo uma superfície esclerotical 82 e uma superfície orbital 84. A superfície esclerotical 82 está preferivelmente desenhada com um raio de curvatura que facilita o contacto directo com a esclerótica 58. A superfície orbital 84 está desenhada com um raio de curvatura que facilita a implantação sob a cápsula de Tenon 74. O corpo 80 tem,

preferivelmente, uma geometria tridimensional curva, geralmente rectangular, com lados arredondados 86 e 88, extremidade proximal 90 e extremidade distal 92. Tal como está melhor apresentada na vista lateral seccional da FIG. 6A, a superfície orbital 84 tem, preferivelmente, superfícies afiladas 94 e 96 próximas da extremidade proximal 90 e da extremidade distal 92, respectivamente, que facilitam a implantação sub-Tenon do dispositivo 50 e potenciam o conforto do paciente. O corpo 80 pode, alternativamente, ter uma geometria similar à do dispositivo 10a apresentado na FIG. 2. Além disso, o corpo 80 pode ter qualquer outra geometria que tenha uma superfície esclerotical curva 82 para contacto com a esclerótica 58. A título de exemplo, o corpo 80 pode ter uma geometria tridimensional geralmente cilíndrica, oval, quadrada ou outra poligonal.

O corpo 80 inclui uma depressão ou cavidade 102 com uma abertura 104 até à superfície esclerotical 82. Um núcleo interior 106 está preferivelmente colocado na depressão 102. O núcleo interior 106 é, preferivelmente, um comprimido que compreenda um ou mais agentes farmacêuticamente activos. Alternativamente, o núcleo interior 106 pode compreender um hidrogel convencional tendo um ou mais agentes farmacêuticamente activos aí colocados. Um membro de retenção 108 está preferivelmente disposto próximo da abertura 104. O membro de retenção 108 evita que o núcleo interior 106 caia para fora da depressão 102. Quando o núcleo interior 106 é um comprimido cilíndrico, o membro de retenção 108 é preferivelmente um aro contínuo ou bordo

disposto circunferencialmente em redor da abertura 104, tendo um diâmetro ligeiramente inferior ao diâmetro do comprimido 106. Alternativamente, o membro de retenção 108 pode compreender um ou mais membros que sobressaem do corpo 80 para dentro da abertura 104. Embora não apresentado na FIG. 6A, o núcleo interior pode, alternativamente, compreender uma suspensão, solução, pó ou combinação dos mesmos, contendo um ou mais agentes farmacologicamente activos. Neste modelo de realização, a superfície esclerótica é formada sem a abertura 104, e a suspensão, solução, pó ou combinação das mesmas é difundida através da porção relativamente fina da superfície esclerótica 82 por baixo do núcleo interior 26. Ainda noutra alternativa, o dispositivo 50 pode ser formado sem a depressão 102 ou o núcleo interior 106 e o(s) agente(s) farmacologicamente activo(s) na forma de suspensão, solução, pó ou combinação das mesmas podem ser dispersas através do corpo 80 do dispositivo 50. Neste modelo de realização, o agente farmacologicamente activo difunde-se através do corpo 80 para dentro do tecido alvo.

A geometria e as dimensões do dispositivo 50 maximizam a comunicação entre o agente farmacologicamente activo do núcleo interior 106 e o tecido subjacente à superfície esclerótica 82. Preferivelmente, a superfície esclerótica 82 contacta fisicamente a superfície exterior da esclerótica 58. Embora não apresentado nas FIGS. 6A ou 6B, o núcleo interior 106 pode ser formado de maneira que a superfície 106a contacte fisicamente a superfície exterior

da esclerótica 58. Alternativamente, a superfície esclerotical 82 pode estar disposta próximo da superfície exterior da esclerótica 58. A título de exemplo, o dispositivo 50 pode estar disposto nos tecidos periorbitais imediatamente acima da superfície exterior da esclerótica 58 ou intra-lamellarmente dentro da esclerótica 58.

Preferivelmente, o corpo 80 compreende um material biocompatível, não biodegradável. Mais preferivelmente, o corpo 80 compreende uma composição polimérica biocompatível, não biodegradável. A composição polimérica compreendendo o corpo 80 e os polímeros adequados para uso nas composições poliméricas do corpo 80, pode ser qualquer das composições e polímeros atrás descritos para o corpo 12 do dispositivo 10. O corpo 80 é, o mais preferivelmente, fabricado a partir de uma composição polimérica compreendendo silicone. O corpo 80 é preferivelmente impermeável ao agente farmacologicamente activo do núcleo interior 106. Quando o corpo 80 é fabricado a partir de uma composição polimérica geralmente elástica, o diâmetro da depressão 102 pode ser ligeiramente inferior ao diâmetro do núcleo interior 106. Este encaixe por fricção segura o núcleo interior 106 no interior da depressão 102. Neste modelo de realização, o corpo 80 pode ser formado sem reter o membro 108, se assim se desejar.

O núcleo interior 106 pode compreender quaisquer agentes farmacologicamente activos aceitáveis oftalmicamente para administração localizada. Agentes farmacologicamente

activos exemplares incluem os agentes farmacologicamente activos atrás enunciados para núcleo interior 26 do dispositivo 10. O núcleo interior 106 também pode compreender excipientes não activos convencionais para potenciar a estabilidade, solubilidade, penetrabilidade ou outras propriedades do agente activo.

Se o núcleo interior 106 for um comprimido, pode ainda compreender excipientes convencionais necessários ao fabrico de comprimidos, tais como enchimentos e lubrificantes. Esses comprimidos podem ser produzidos usando métodos convencionais de fabricar comprimidos. O agente farmacologicamente activo é preferivelmente distribuído uniformemente por todo o comprimido. Além dos comprimidos convencionais, o núcleo interior 106 pode compreender um comprimido especial que é sujeito a uma biodegradação, a uma velocidade controlada, libertando o agente farmacologicamente activo. A título de exemplo, essa biodegradação pode dar-se por hidrólise ou por clivagem enzimática. Se o núcleo interior 106 for um hidrogel, o hidrogel pode biodegradar-se a uma velocidade controlada, libertando o agente farmacologicamente activo. Alternativamente, o hidrogel pode não ser biodegradável mas pode permitir a difusão do agente farmacologicamente activo.

O dispositivo 50 pode ser fabricado por métodos convencionais de processamento de polímeros, incluindo, mas não se limitando a: moldagem por injeção, moldagem por extrusão, moldagem por transferência e moldagem por



compressão. Preferivelmente, forma-se o dispositivo 50 usando técnicas convencionais de moldagem por injeção tal como estão atrás descritas para o dispositivo 10.

O dispositivo 50 é, preferivelmente, colocado cirurgicamente directamente sobre a superfície exterior da esclerótica 58 por baixo da cápsula de Tenon 74 usando uma técnica cirúrgica simples que possa ser efectuada em ambulatório. Em primeiro lugar, o cirurgião efectua uma peritomia num dos quadrantes do olho 52. Preferivelmente, o cirurgião efectua a peritomia no quadrante infra-temporal, cerca de 3 mm atrás do limbo 77 do olho 52. Uma vez feita esta incisão, o cirurgião efectua uma dissecção grosseira para separar a cápsula de Tenon 74 a partir da esclerótica 58, formando um túnel antero-posterior. Uma vez formado o túnel, o cirurgião usa o fórceps para manter o dispositivo 50 com a superfície esclerotical 82 virada para a esclerótica 58 e a extremidade distal 92 afastada do cirurgião. O cirurgião introduz então o dispositivo 50 no túnel num movimento geralmente circular para posicionar o núcleo interior 106 do dispositivo 50 geralmente acima da desejada porção de retina 62. O cirurgião encerra então a peritomia suturando a cápsula de Tenon 74 e a conjuntiva 76 à esclerótica 58. Depois de fechar, o cirurgião coloca uma tira de unguento antibiótico sobre a ferida cirúrgica. Alternativamente, o cirurgião pode suturar a extremidade proximal 90 do dispositivo 50 até à esclerótica 58 para manter o dispositivo 50 na desejada localização antes do fecho do túnel.

No caso de ARMD no olho de seres humanos, o cirurgião utiliza a técnica atrás descrita para posicionar o núcleo interior 106 do dispositivo 50 numa das duas localizações preferidas no quadrante infra-temporal do olho 52. Uma localização preferida é directamente sobre a superfície exterior da esclerótica 58, por baixo da cápsula de Tenon 74, ficando o núcleo interior 106 posicionado próximo de mas directamente por cima da mácula 72. Um cirurgião pode posicionar o núcleo interior 106 do dispositivo 50 nesta localização movendo a extremidade distal 92 do dispositivo 50 por baixo do músculo inferior oblíquo numa direcção geralmente paralela ao músculo recto lateral. Uma segunda localização preferida é directamente sobre a superfície exterior da esclerótica 58, por baixo da cápsula de Tenon 74, com o núcleo interior 106 posicionado directamente sobre a mácula 72. Um cirurgião pode posicionar o núcleo interior 106 do dispositivo 50 nesta localização, movendo a extremidade distal 92 do dispositivo 50 em direcção à mácula 72 ao longo de um caminho geralmente entre o músculo recto lateral e o inferior e por baixo do músculo oblíquo inferior. Para ARMD, o agente farmacêuticamente activo do núcleo interior 106 é preferivelmente um dos esteróides angiostáticos divulgados nas Patentes U.S. Nº. 5 679 666 e 5 770 592.

A forma física do corpo 80 do dispositivo 50, incluindo a geometria da superfície esclerótica 82, depressão 102, abertura 104 e membro de retenção 108,

facilita a administração unidireccional de uma quantidade farmacêuticamente eficaz do agente farmacêuticamente activo a partir do núcleo interior 106 através da esclerótica 58, da coróide 60 e para dentro da retina 62. Em particular, a ausência de uma camada de polímero ou membrana entre o núcleo interior 106 e a esclerótica 58 potencia e simplifica grandemente a administração de um agente activo à retina 62.

Crê-se que o dispositivo 50 pode ser usado para administrar uma quantidade farmacêuticamente eficaz de um agente farmacêuticamente activo à retina 62 durante muitos anos, dependendo das propriedades físico-químicas particulares do agente farmacêuticamente activo utilizado. Propriedades físico-químicas importantes incluem hidrofobicidade solubilidade, velocidade de dissolução, coeficiente de difusão e afinidade dos tecidos. Depois do núcleo interior 106 já não conter agente activo, um cirurgião pode facilmente remover o dispositivo 50. Além disso, o túnel "pré-formado" facilita a substituição de um dispositivo antigo 50 por um novo dispositivo 50. O seguinte exemplo ilustra a administração eficaz de fármaco a uma retina de coelho usando um modelo de realização preferido da presente invenção mas não é, de maneira nenhuma, limitativo.

#### EXEMPLO

Um dispositivo 50 foi cirurgicamente implantado sobre a superfície exterior da esclerótica por baixo da

cápsula de Tenon, geralmente ao longo da fronteira inferior do músculo recto lateral do olho direito de vinte (20) coelhos New Zealand White usando um processo similar ao que está atrás descrito para a implantação do dispositivo 50 na esclerótica 58 do olho 52.

O dispositivo 50 foi construído como apresentado nas FIGS. 5 até 6B, com as seguintes dimensões. O corpo 80 tinha um comprimento 110 de cerca de 15 mm, uma largura 112 de cerca de 7,0 mm, e uma espessura máxima 114 de cerca de 1,8 mm. O membro de retenção 108 tinha uma espessura 116 de cerca de 0,15 mm. A superfície esclerotical 82 tinha um raio de curvatura de cerca de 8,5 mm e um comprimento de arco de cerca de 18 mm. O núcleo interior 106 era um comprimido cilíndrico com um diâmetro de cerca de 5,0 mm e uma espessura de cerca de 1,5 mm. A abertura 104 tinha um diâmetro de cerca de 3,8 mm. A depressão 102 tinha um diâmetro de cerca de 4,4 mm. O agente farmacologicamente activo usado no comprimido 106 era 4,9(11)-Pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona, um esteróide angiostático vendido por Steraloids, Inc. de Wilton, New Hampshire, e que está mais completamente divulgado nas Patentes U.S. No. 5 770 592 e 5 679 666. A formulação do comprimido 106 consistia em 99,75 por cento em peso de 4,9(11)-Pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona e 0,25 por cento em peso de estearato de magnésio.

Uma semana depois da implantação, 4 coelhos foram sacrificados e os seus olhos direitos foram enucleados. O

dispositivo 50 foi removido dos olhos e a localização do comprimido 107 foi marcada nas suas escleróticas. A seguir à remoção do segmento anterior e do vítreo de cada olho e da inversão da taça ocular assim formada retirou-se uma zona circular de 10 mm de diâmetro de tecido retinal, concêntrica com a localização do comprimido 106 e por baixo da mesma sobre a esclerótica (o "ponto alvo"). Retirou-se também uma zona circular de 10 mm de diâmetro do tecido retinal de um segundo ponto, afastado do ponto alvo, e do outro lado do nervo óptico. Além disso, uma zona circular de 10 mm de diâmetro de tecido retinal foi retirada de um terceiro ponto situado entre o segundo ponto e o ponto alvo. Também se retiraram zonas circulares similares de tecido coroidal com 10 mm de diâmetro, no ponto alvo, segundo ponto e terceiro ponto. Todos estes tecidos foram separadamente homogeneizados e a concentração de esteróide angiostático em cada um destes tecidos foi determinada por meio de um estudo de farmacocinética ocular usando cromatografia líquida de alta resolução e análise de espectrometria de massa (LC-MS/MS). Este processo foi repetido 3, 6, 9 e 12 semanas depois da implantação.

A FIG. 7 mostra a concentração média de 4,9(11)-Pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona na retina e na coróide no ponto alvo como uma função de tempo. As "barras de erro" que rodeiam cada ponto de dados representam o desvio standard. Tal como está apresentado na FIG. 7, o dispositivo 50 administrou uma quantidade farmacologicamente eficaz e geralmente constante de 4,9(11)-Pregnadien-

17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona à retina e à coróide no ponto alvo durante um período de até doze semanas. Por contraste, os níveis de 4,9(11)-Pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona na retina e na coróide nos segundo e terceiro pontos estavam a ou próximos de zero. Portanto, o dispositivo 50 também administrou uma dose localizada de esteróide angiostático à retina e à coróide no ponto alvo.

Do que precede, pode ser apreciado que a presente invenção fornece dispositivos melhorados para a administração segura, eficaz, com velocidade controlada e localizada de uma variedade de agentes farmacologicamente activos a uma superfície exterior da esclerótica do olho de um ser humano. O procedimento cirúrgico para implantar esses dispositivos é seguro, simples, rápido e pode ser realizado em ambulatório. O fabrico desses dispositivos é fácil e económico. Além disso, devido à sua capacidade de administrar uma grande variedade de agentes farmacologicamente activos, esses dispositivos são úteis em estudos clínicos para a administração de vários agentes que criam uma condição física específica num paciente. No domínio particular da administração de um fármaco oftálmico, esses dispositivos são especialmente úteis para a administração localizada de agentes farmacologicamente activos ao segmento posterior do olho para combater ARMD, CNV, retinopatias, retinite, uveíte, edema macular e glaucoma.

Crê-se que a operação e a construção da presente invenção se tornarão evidentes a partir da descrição

anterior. Conquanto o dispositivo atrás apresentado ou descrito tenha sido caracterizado como sendo preferido, podem ser introduzidas várias alterações e modificações ao mesmo sem que se afastem do âmbito da invenção tal como está definida nas reivindicações que se seguem.

Lisboa, 15 de Dezembro de 2008

**REIVINDICAÇÕES**

1. Um dispositivo para administração de fármacos oftálmico (50), compreendendo: um corpo (80), com uma superfície esclerotical (82), para ser colocado próximo da esclerótica (58) num segmento posterior (68) de um olho (52) e uma depressão (102) com uma abertura (104) para a referida superfície esclerotical; e

um núcleo interior (106), colocado na referida depressão, compreendendo um agente farmacologicamente activo, onde o referido agente farmacologicamente activo é seleccionado a partir do grupo consistindo em anti-infecciosos, agentes esteróides anti-inflamatórios, agentes anti-inflamatórios não esteróides, combinações de anti-infecciosos e de agentes anti-inflamatórios, agentes para o tratamento de degeneração macular, agentes para o tratamento de neovascularização coróideia, agentes para o tratamento de retinopatias, agentes para o tratamento de retinite, agentes para o tratamento da uveíte, agentes para o tratamento do edema macular, agentes para o tratamento de glaucoma, inibidores da angiogenese, antimetabólitos e fármacos neuroprotectores.

2. O dispositivo de administração de fármaco oftálmico da reivindicação 1, em que o referido agente farmacologicamente activo compreende um anti-infeccioso.



3. O dispositivo de administração de fármaco oftálmico da reivindicação 1, em que o referido agente farmacologicamente activo compreende um agente anti-inflamatório esteróide.

4. O dispositivo de administração de fármaco oftálmico da reivindicação 1, em que o referido agente farmacologicamente activo compreende um agente anti-inflamatório não esteróide.

5. O dispositivo de administração de fármaco oftálmico da reivindicação 1, em que o referido agente farmacologicamente activo compreende um agente anti-infeccioso e um agente anti-inflamatório.

6. O dispositivo de administração de fármaco oftálmico da reivindicação 1, em que o referido agente farmacologicamente activo compreende um agente para o tratamento da degeneração macular.

7. O dispositivo de administração de fármaco oftálmico da reivindicação 1, em que o referido agente farmacologicamente activo compreende um agente para o tratamento da neovascularização coróideia.

8. O dispositivo de administração de fármaco oftálmico da reivindicação 1, em que o referido agente farmacologicamente activo compreende um agente para o tratamento de retinopatias.

9. O dispositivo de administração de fármaco oftálmico da reivindicação 1, em que o referido agente farmacologicamente activo compreende um agente para o tratamento da retinite.

10. O dispositivo de administração de fármaco oftálmico da reivindicação 1, em que o referido agente farmacologicamente activo compreende um agente para o tratamento da uveíte.

11. O dispositivo de administração de fármaco oftálmico da reivindicação 1, em que o referido agente farmacologicamente activo compreende um agente para o tratamento do edema macular.

12. O dispositivo de administração de fármaco oftálmico da reivindicação 1, em que o referido agente farmacologicamente activo compreende um agente para o tratamento do glaucoma.

13. O dispositivo de administração de fármaco oftálmico da reivindicação 1, em que o referido agente farmacologicamente activo compreende um inibidor da angiogénese.

14. O dispositivo de administração de fármaco oftálmico da reivindicação 1, em que o referido agente farmacologicamente activo compreende um antimetabólito.

15. O dispositivo de administração de fármaco oftálmico da reivindicação 1, em que o referido agente farmacologicamente activo compreende um fármaco neuroprotector.

Lisboa, 15 de Dezembro de 2008

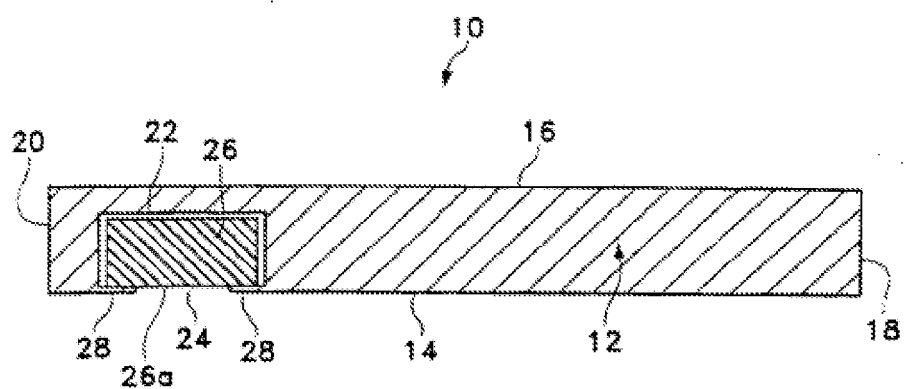


FIG. 1

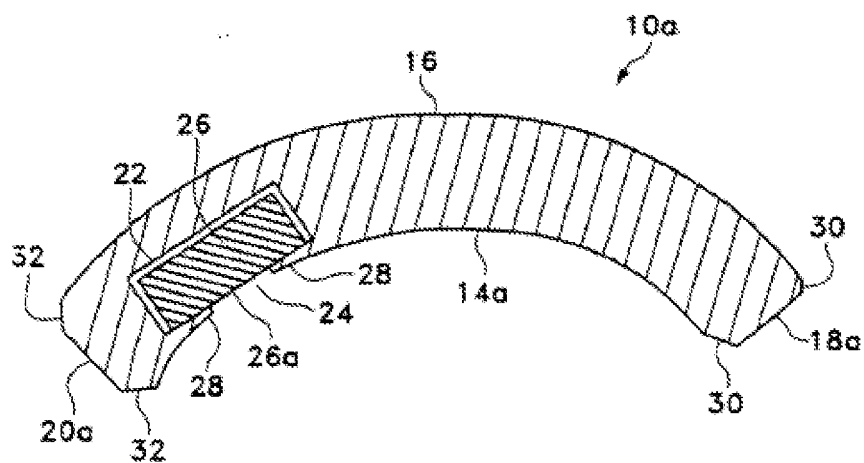


FIG. 2

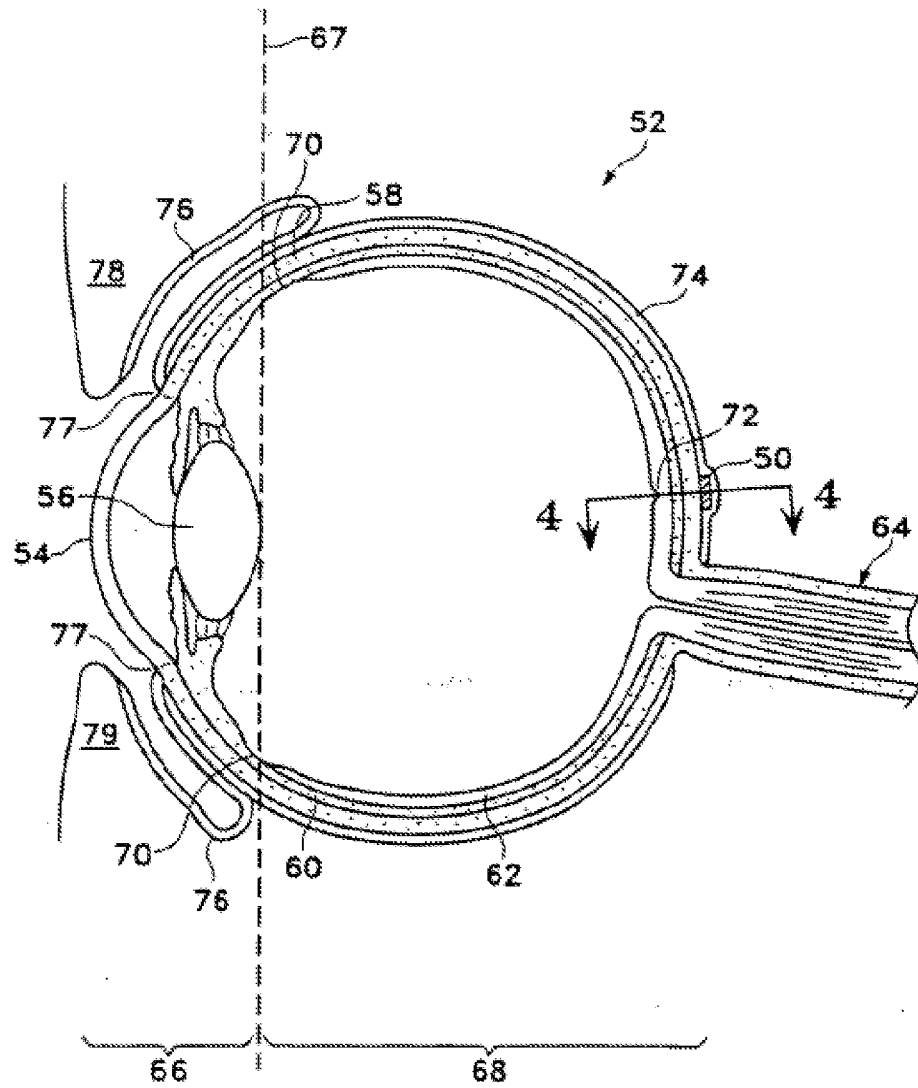


FIG. 3

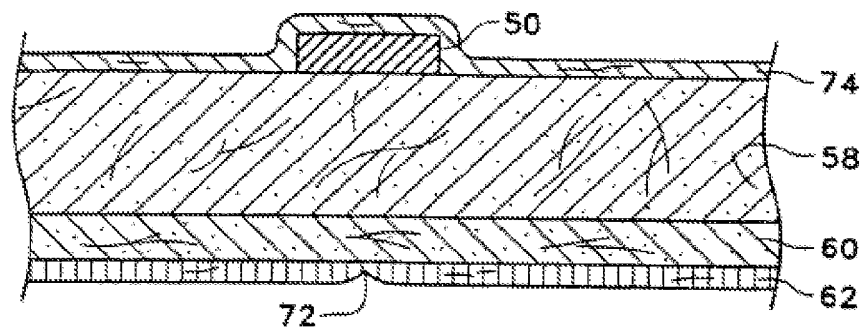


FIG. 4

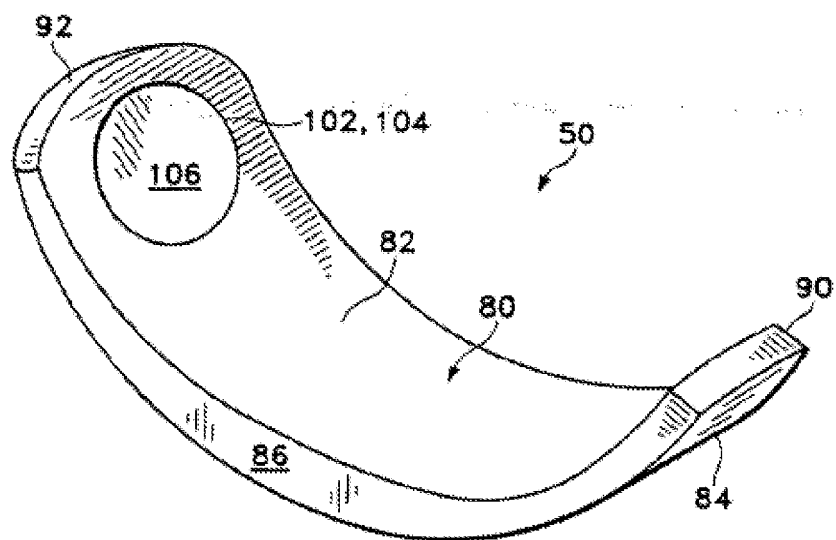


FIG. 5

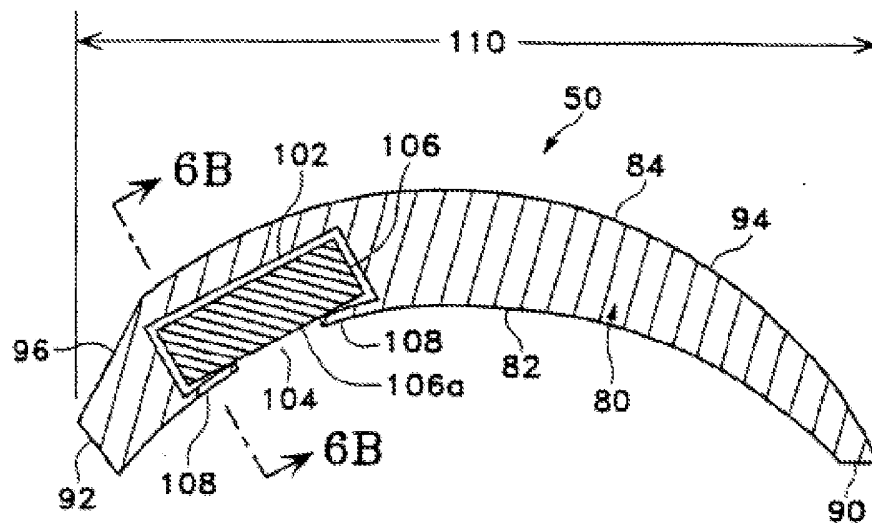


FIG. 6A

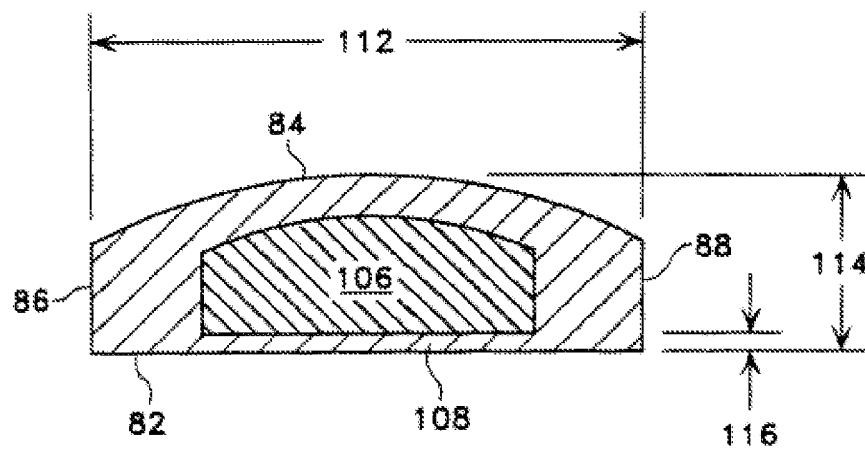


FIG. 6B

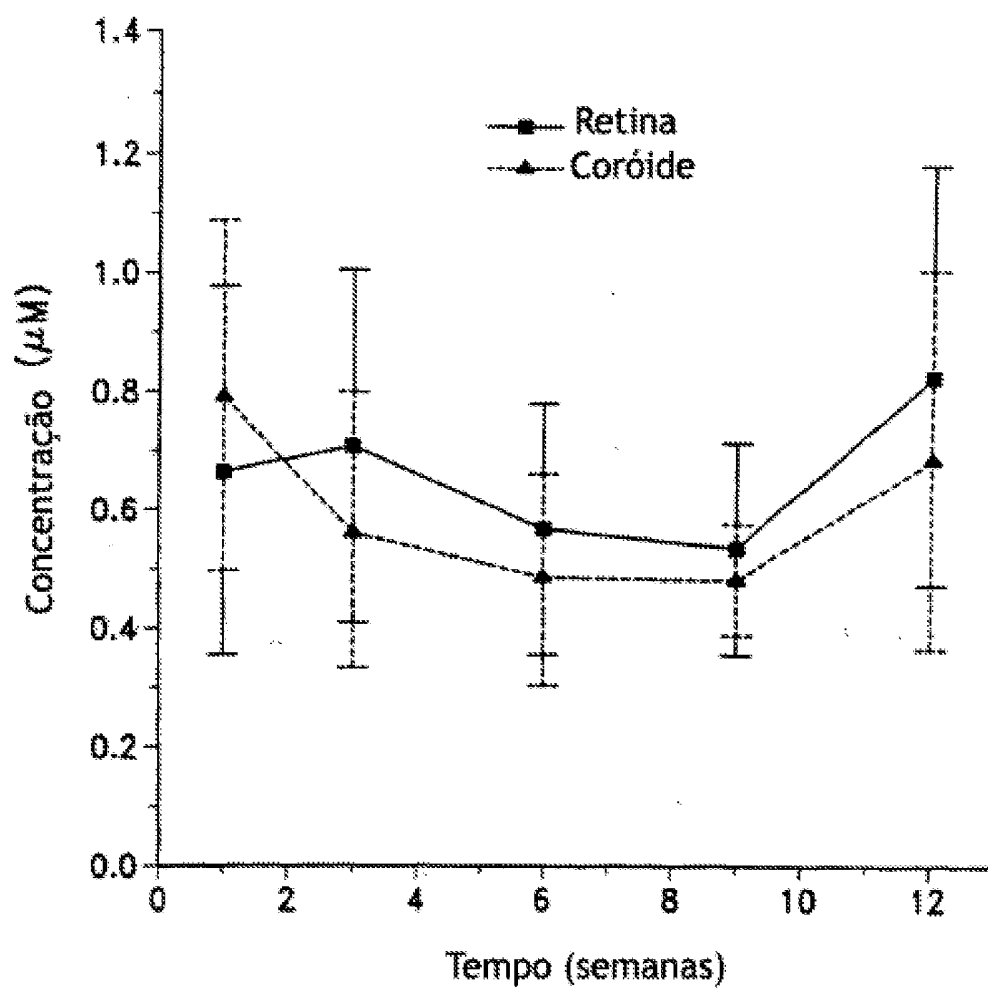


FIG. 7



**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- |                |                |
|----------------|----------------|
| • US 5824072 A | • DE 4022553 A |
| • US 5478511 A | • US 5403901 A |
| • US 5773019 A | • US 5879868 A |
| • US 5824073 A | • US 5779592 A |