



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0720431-0 A2



(22) Data de Depósito: 08/11/2007
(43) Data da Publicação: 31/12/2013
(RPI 2243)

(51) *Int.Cl.*:
A61F 9/00

(54) Título: DISPOSITIVOS E MÉTODOS PARA A
DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACO OFTÁLMICO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 18/12/2006 US 60/858,143

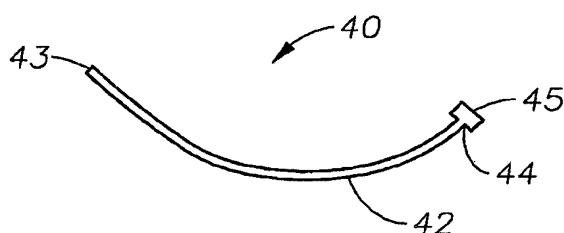
(73) Titular(es): Alcon Research, Ltd.

(72) Inventor(es): Bahram Asgharian, Masood A. Chowhan

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007084009 de
08/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/076544de
26/06/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DISPOSITIVOS E MÉTODOS PARA A DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACO OFTÁLMICO"**.

Antecedentes da Invenção

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se, de modo geral, ao campo de dispositivos para a distribuição de fármacos implantáveis e métodos para a distribuição de agentes terapêuticos. Dispositivos para a distribuição de fármaco particulares da invenção são dispositivos para a distribuição de fármaco oftálmico que são compreendidos de um material que inclui um polímero elastomérico termoplástico baseado em estireno. Outros aspectos particulares da presente invenção referem-se ao tratamento de uma doença do segmento posterior do olho, tal como neovascularização coroidal em virtude de degeneração macular relacionada à idade.

Antecedentes da Invenção

15 A distribuição de fármacos aos olhos apresenta uma série de desafios ao clínico. A administração sistêmica de fármacos para o tratamento de doenças dos olhos resulta em biodisponibilidade limitada do fármaco no local da doença em virtude da barreira sanguínea ocular, composta pelas uniões herméticas das células epiteliais do pigmento retinal e células endoteliais vasculares. Embora aumento da dose sistêmica do fármaco possa aumentar a biodisponibilidade dentro do olho, há um risco associado de toxicidade sistêmica a qual, assim, limita o uso de fármacos sistêmicos.

20 A distribuição tópica de fármacos ao olho frequentemente resulta em absorção limitada do fármaco no olho em virtude da presença da córnea e esclerótica. Além disso, o mecanismo de cegueira resulta em remoção de uma porção substancial do fármaco topicamente aplicado, limitando adicionalmente a absorção. Embora alguma distribuição do fármaco ao segmento posterior possa ocorrer, frequentemente ela é subterapêutica.

25 Injeção intravítreal de fármacos pode resultar em distribuição eficaz de um fármaco ao segmento posterior. Contudo, injeções repetidas são frequentemente necessárias, o que traz o risco de complicações, incluindo dano ao cristalino e infecção dentro do olho.

Vários dispositivos de distribuição de fármaco criados para a distribuição de agentes terapêuticos ao olho foram descritos. Por exemplo, a Publicação de Pedido de Patente U.S. Nº 20040219181 descreve dispositivos particulares para a distribuição intraocular de fármacos, os quais incluem um núcleo de fármaco dentro de um reservatório. A Publicação de Pedido de Patente U.S. Nº 20040133155 descreve dispositivos para o implante intraocular que incluem uma porção de corpo não-linear que inclui um lúmen o qual pode ser re-enchido com um fármaco. Não está claro se tais dispositivos resultam em biodisponibilidade aprimorada do agente ao segmento posterior. Elastômeros de estireno termoplásticos são materiais baseados em um copolímero de estireno. Esse material tem sido usado na fabricação de sistemas de distribuição transdérmicos sensíveis à pressão (por exemplo, Publicação de Pedido de Patente U.S. Nº 20040219198) e em stents para eluição de paclitaxel (TAXUS® Express2®, pela Boston Scientific), mas não foram descritos como dispositivos para a distribuição de fármaco oftálmico.

Sumário da Invenção

A presente invenção proporciona dispositivos para distribuição de fármaco que são compostos de um polímero elastomérico termoplástico baseado em estireno e um agente ativo que proporcionam a liberação controlada de um agente ativo a um local em um indivíduo. Os dispositivos para distribuição de fármaco da presente invenção têm uma vantagem com relação aos dispositivos passíveis de bioerosão por proporcionar liberação de fármaco durante um período de tempo mais longo sem a toxicidade ou efeitos inflamatórios de subprodutos da bioerosão, tais como ácidos e álcoois. Em geral, os dispositivos da presente invenção podem ser facilmente fabricados usando materiais comercialmente disponíveis que estão disponíveis na forma pura e são muito econômicos. Ainda, polímeros elastoméricos termoplásticos baseados em estireno são conhecidos por serem seguros e aceitáveis para uso como dispositivos médicos.

Uma modalidade da presente invenção é dirigida a um dispositivo médico que pode ser aplicado na distribuição de um agente ativo, tal como um fármaco, a um local em um indivíduo. Por exemplo, em modalidades

particulares, o dispositivo médico inclui um corpo configurado para ser inserido em um indivíduo na proximidade de um olho do indivíduo, o corpo incluindo uma matriz elastomérica de estireno e um fármaco em contato com a matriz. A distribuição pode ser a qualquer parte do olho mas, em modalidades particulares, o fármaco é distribuído ao segmento posterior do olho. O "segmento posterior" do olho é definido como incluindo a retina, coroide, epitélio do pigmento retinal e vítreo.

Uma "matriz elastomérica de estireno" é uma matriz copolimérica que incorpora estireno. O termo "matriz" se refere à estrutura física dos polímeros da presente invenção, a qual é considerada em maiores detalhes abaixo. A matriz elastomérica de estireno pode incluir um ou mais copolímeros selecionados do grupo consistindo em copolímero em bloco de estireno-isopreno-estireno (SIS), copolímero em bloco de estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímero de estireno-isopreno-butadieno-estireno (SIBS), copolímero de estireno-etileno-butileno-estireno (SEBS) e copolímero em bloco de estireno-etileno-propileno-estireno (SEPS). Em modalidades particulares, a matriz elastomérica de estireno é SEBS. Em determinadas modalidades, o fármaco ou agente ativo é incorporado na matriz polimérica durante fabricação do dispositivo médico.

O agente ativo pode ser qualquer agente ativo conhecido por aqueles versados na técnica. Por exemplo, o agente ativo pode ser um fármaco selecionado do grupo consistindo em um agente antiangiogênese, um agente antiglaucoma, um agente anti-infeccioso, um agente anti-inflamatório, um fator de crescimento, um agente imunossupressor e um agente anti-alérgico. Em modalidades particulares, o agente ativo é um agente antiangiogênese que pode ser aplicado no tratamento de neovascularização coroidal, subretinal ou retinal de qualquer causa. Por exemplo, o agente antiangiogênico pode ser acetato de anecortave, 4,9(11)-pregnadien-17 α .,21-diol-3,20 diona, bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib ou um inibidor de quinase de tirosina de receptor (RTKi). Agentes antiangiogênese são agentes terapêuticos que podem ser aplicados no tratamento de neovascularização, tal como neovascularização coroidal associada à degeneração macular

relacionada à idade.

A presente invenção é também dirigida, em geral, a um método de tratamento ou prevenção de uma doença em um indivíduo compreendendo contato do indivíduo com um dispositivo para distribuição de fármaco compreendendo um corpo configurado para ser inserido no indivíduo em um local desejado, o corpo incluindo uma matriz elastomérica de estireno e um fármaco em contato com a matriz, em que o fármaco é liberado do dispositivo durante o tempo após o contato. Em modalidades particulares, o método é um método de tratamento ou prevenção de uma doença ocular em um indivíduo que envolve contato de um olho do indivíduo com um dispositivo para distribuição de fármaco oftálmico compreendendo um corpo configurado para ser inserido no indivíduo na proximidade do olho, o corpo incluindo uma matriz elastomérica de estireno e um fármaco em contato com a matriz, em que o fármaco é liberado do dispositivo durante o tempo após o contato.

A matriz elastomérica de estireno pode ser qualquer matriz elastomérica de estireno conhecida por aqueles versados na técnica. Por exemplo, a matriz elastomérica de estireno pode ser compreendida de um copolímero selecionado do grupo consistindo em copolímero em bloco de estireno-isopreno-estireno (SIS), copolímero em bloco de estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímero de estireno-isopreno-butadieno-estireno (SIBS), copolímero de estireno-etileno-butileno-estireno (SEBS) e copolímero em bloco de estireno-etileno-propileno-estireno (SEPS). Em modalidades particulares, a matriz elastomérica de estireno é SIBS.

O termo "indivíduo" se refere a um ser humano ou não-humano, tais como primatas, mamíferos e vertebrados. Em modalidades particulares, o indivíduo é um ser humano. A doença ocular a ser tratada ou prevenida inclui qualquer doença ocular, com exemplos não-limitantes incluindo degeneração macular relacionada à idade, retinopatia diabética, glaucoma crônico, descolamento retinal, retinopatia de células falsiformes, neovascularização retinal, neovascularização subretinal, rubeose írides, retinite, coroidite, uveíte posterior, neoplasmas, retinoblastoma, pseudoglioma, glaucoma neovascular, neovascularização resultante após uma vitreoctomia e cristalinec-

tomia combinadas, doenças vasculares, isquemia retinal, insuficiência vascular coroidal, trombose coroidal, neovascularização do nervo óptico, edema macular diabético, edema macular cistóide, edema macular, retinite pigmentosa, oclusão da veia retinal, vítreo-retinopatia proliferativa, surtos angioides, oclusão da artéria retinal e neovascularização em virtude de lesão ocular. Em modalidades particulares, a doença ocular é degeneração macular relacionada à idade e o fármaco é acetato de anecortave, 4,9(11)-pregnadien-17 α .,21-diol-3,20 diona, bevacizumab, ranibizumab ou pegaptanib.

Contato do dispositivo médico com o olho de um indivíduo pode ser através de qualquer método conhecido por aqueles versados na técnica. Por exemplo, o dispositivo ocular pode ser implantado em um local justoescleral, em um local subconjuntival e subtenon.

O termo "cerca de" ou "aproximadamente" são definidos como sendo "próximo de", conforme entendido por aqueles versados na técnica e, em uma modalidade não-limitante, os termos são definidos como estando dentro de 10 %, de preferência dentro de 5 %, mais preferivelmente dentro de 1 % e, ainda mais preferivelmente, dentro de 0,5 %.

O uso da palavra "um" ou "uma", quando usado em conjunto com o termo "compreendendo" nas reivindicações e/ou na especificação pode significar "um(a)", mas também é consistente com o significado de "um(a) ou mais", "pelo menos um(a)" e "um(a) ou mais de um(a)".

As palavras "compreendendo" (e qualquer forma de compreendendo, tal como "compreende" e "compreendem"), "tendo" (e qualquer forma de tendo, tal como "tem" e "têm"), "incluindo" (e qualquer forma de incluindo, tal como "inclui" e "incluem") ou "contendo" (e qualquer forma de contendo, tal como "contém" e "contêm") são inclusivas ou de sentido aberto e não excluem elementos ou etapas de método adicionais ou não mencionados.

Outros objetivos, características e vantagens da presente invenção se tornarão evidentes a partir da descrição detalhada a seguir. Deverá ser entendido, contudo, que a descrição detalhada e os exemplos, embora indicando modalidades específicas da invenção, são fornecidos à guisa de ilustração apenas. Adicionalmente, considera-se que alterações e modifica-

ções dentro do espírito e escopo da invenção se tornarão evidentes para aqueles versados na técnica a partir dessa descrição detalhada.

Breve Descrição dos Desenhos

Os desenhos a seguir formam parte da presente especificação e são incluídos para demonstrar adicionalmente determinados aspectos não-limitantes da presente invenção. A invenção pode ser melhor entendida através de referência a um ou mais desses desenhos em combinação com a descrição de modalidades ilustrativas apresentadas abaixo.

Figura 1 representa uma vista seccional transversal de um olho. Figura 2A, e figura 2B representam copolímeros em bloco estirênicos. figura 2A - estrutura geral; figura 2B - tipos de blocos medianos elastoméricos.

Figura 3 representa a morfologia de um copolímero em bloco estirênico.

Figura 4 representa uma vista em perspectiva de um dos dispositivos médicos da presente invenção.

Figura 5 é uma vista em perspectiva de um dos dispositivos médicos da presente invenção, com um flange na extremidade proximal.

Figura 6 é uma vista seccional transversal de um olho, mostrando a colocação do dispositivo médico da figura 5, após colocação em uma localização justa-escleral.

Descrição de Modalidades Ilustrativas

A menos que de outro modo estabelecido, todas as quantidades de ingredientes apresentadas como um percentual são em termos de percentual em peso/peso (% em peso).

Doenças do segmento posterior do olho são uma causa significativa de perda de visão nos E.U. Há um grande número de distúrbios ou doenças dos olhos que ameaçam a visão de um mamífero que afetam o segmento posterior do olho. Uma seção transversal de um olho é diagramaticamente representada na figura 1. São representados a conjuntiva 10, córnea 11, íris 12, cristalino 13, camada epitelial da retina/coroide/pigmento retinal 14, esclerótica 15, espaço sub-tenon 16, nervo óptico 17 e pupila 18.

Doenças que ameaçam a visão que podem afetar a retina, epitélio do pigmento retinal e coróide incluem, por exemplo, neovascularização ocular, inflamação ocular e degenerações retiniais, tal como degeneração macular relacionada à idade. A distribuição local sustentada de fármacos ao segmento posterior é crucial no tratamento dessas doenças. Métodos atuais de distribuição de agentes terapêuticos ao segmento posterior do olho estão limitados pela presença da barreira sanguínea ocular, falta de um efeito terapêutico sustentado e risco de efeitos colaterais com modalidades de distribuição particulares. Considerando-se os dispositivos de distribuição de fármaco, dispositivos atuais estão limitados pela toxicidade e/ou inflamação em virtude do polímero da matriz de distribuição ou produtos da degradação.

A presente invenção supera essas deficiências na técnica através de dispositivos biomédicos e materiais que têm a vantagem de proporcionar liberação sustentada de fármaco durante um período maior de tempo com toxicidade ou inflamação mínima.

A. Elastômeros de Estireno

Os elastômeros de estireno usados na presente invenção são copolímeros compostos de polímeros de blocos duros (estireno) e blocos macios (butadieno, propileno, butileno e/ou um produto da hidrogenação dos mesmos). A figura 2A representa a estrutura geral dos elastômeros de estireno da presente invenção e a figura 2B representa exemplos de blocos elastoméricos medianos que podem ser incluídos nos elastômeros de estireno da presente invenção. A figura 3 representa a morfologia de matriz de um copolímero em bloco estireno.

Exemplos de elastômeros de estireno que podem ser preferencialmente usados na presente invenção incluem copolímero em bloco de estireno-isopreno-estireno (SIS), copolímero em bloco de estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímero de estireno-isopreno-butadieno-estireno (SIBS), copolímero de estireno-etileno-butileno-estireno (SEBS) e copolímero em bloco de estireno-etileno-propileno-estireno (SEPS).

Embora elastômeros de estireno não sejam biodegradáveis, eles são biocompatíveis e bioestáveis e mostraram ter liberação de grandeza ze-

ro durante um longo período de tempo (Sipos e outros, 2005).

Modificações ou derivados de elastômero de estireno são considerados como sendo úteis com os métodos e dispositivos da presente invenção. Derivados podem ser preparados e tais derivados podem ser ensaiados com relação à suas propriedades desejadas através de qualquer método conhecido por aqueles versados na técnica.

Em determinados aspectos, "derivado" se refere a um composto quimicamente modificado que ainda retém os efeitos desejados dos compostos antes de modificação química. Tais derivados podem ter a adição, remoção ou substituição de uma ou mais porções químicas sobre a molécula precursora. Exemplos não-limitantes dos tipos de modificações que podem ser feitas nos compostos e estruturas descritivos por todo esse documento incluem a adição ou remoção de alcanos inferiores, tais como metila, etila, propila ou alcanos inferiores substituídos, tais como grupos hidroximetila ou aminometila; grupos carboxila e grupos carbonila; hidroxilas; grupos nitro, amino, amida e azo; grupos sulfato, sulfonato, sulfono, sulfidril, sulfonila, sulfóxido, fosfato, fosfono, fosforila e substituintes haleto. Modificações adicionais incluem a adição de uma porção haleto ao elastômero de estireno. Modificações adicionais podem incluir uma adição ou uma deleção de um ou mais átomos da rede atômica.

Os elastômeros de estireno usados na presente invenção podem ser sintetizados através de qualquer método conhecido por aqueles versados na técnica. Alternativamente, os elastômeros de estireno podem ser obtidos a partir de qualquer número de fontes comerciais conhecidas por aqueles versados na técnica. Elastômeros de estireno comercialmente disponíveis exemplificativos de tal tipo incluem Krayton (RTM), Califlex (RTM; Shell Chemical), Tufprene (RTM), Tuftek (RTM; Asahi Chemical Industry Co., Ltda.), Aron AR (Aron Chemical Industry Co., Ltda.), Rabalon (RTM; Mitsubishi Petrochemical Co., Ltda.), JSR-TR, JSR-SIS, Dynalon (Japan Synthetic Rubber Co., Ltda.) e Septon (Kuraray Co., Ltda.).

B. Dispositivos Médicos

Modalidades dos dispositivos médicos da presente invenção são

compostas de um material que inclui um ou mais elastômeros de estireno e um ou mais agentes ativos.

Os materiais de dispositivo médico da presente invenção geralmente compreendem um elastômero de estireno em uma quantidade de pelo menos 50 %, de preferência pelo menos 70 % e, mais preferivelmente, pelo menos 80 %. Em algumas modalidades, as composições compreendem um elastômero de estireno em uma quantidade de pelo menos 85 %. Em outras modalidades, as composições da presente invenção compreendem um elastômero de estireno em uma quantidade de pelo menos 95 %. Em ainda outra modalidade, as composições compreendem um elastômero de estireno em uma quantidade de pelo menos 99 %.

Agentes ativos incluem, mas não estão limitados a, qualquer componente, composto ou pequena molécula que pode ser usada para levar a um efeito desejado. Exemplos não-limitantes de efeitos desejados da presente invenção incluem efeitos diagnósticos e terapêuticos. Por exemplo, um efeito desejado pode incluir o diagnóstico, cura, alívio, tratamento ou prevenção de uma doença ou condição. Um agente ativo pode também afetar a estrutura ou função de parte do corpo ou órgão em um indivíduo. Em determinadas modalidades, o agente ativo é um fármaco, tal como um fármaco hidrofóbico. Agentes ativos, discutidos em maiores detalhes na especificação abaixo, podem ser obtidos comercialmente de qualquer número de fontes ou podem ser quimicamente sintetizados ou obtidos de fontes naturais.

Elastômeros de estireno são termoplásticos e podem ser fabricados em um formato desejado em um estado de gel fundido termicamente. Em modalidades particulares, o agente ativo é disperso no fundido polimérico o qual é, então, extrudado no formato desejado. O agente ativo é disperso dentro da matriz (vide figura 3) do copolímero em bloco estirênico. Em modalidades particulares, o agente ativo é não covalentemente preso ao elastômero de estireno. Em determinadas modalidades, o formato é de acordo com os dispositivos para distribuição de fármaco oftálmico conhecidos por aqueles versados na técnica (vide, por exemplo, os dispositivos apresentados na Patente U.S. 6.413.540 e Patente U.S. 6.416.777, cada um dos

quais incorporado por referência em sua totalidade). Exemplos adicionais são discutidos em maiores detalhes abaixo.

Em modalidades particulares, o polímero e agente ativo são dissolvidos em um solvente, tal como tetra-hidrofurano, hexano, xileno, tolueno ou solventes orgânicos similares ou combinações de solventes orgânicos. Em algumas modalidades, o solvente é evaporado antes de extrusão do fundido.

Em outras modalidades, o agente ativo é misturado com o polímero e a mistura de fármaco e polímero é revestida sobre uma base de dispositivo pré-formada. A base de dispositivo pré-formada pode ser qualquer base de dispositivo conhecida por aqueles versados na técnica e inclui exemplos conforme apresentado em alguma parte na presente especificação. A base de dispositivo pré-formada pode ser composta de um polímero ou outros componentes conhecidos por aqueles versados na técnica, tais como aqueles componentes adicionais discutidos abaixo. O dispositivo pré-formado pode ou não ser composto de um elastômero de estireno.

Materiais adicionais, tais como outros elastômeros, óleos de triglicerídeo ou materiais com memória de formato podem ser adicionados ao estado de gel fundido termicamente para otimizar a rigidez/flexibilidade desejadas do dispositivo ou a taxa de liberação de fármaco do dispositivo. Em particular, a composição pode conter até 30 % de óleos farmaceuticamente aceitáveis, tal como óleo de mamona ou uma mistura de óleos.

Por exemplo, em algumas modalidades, o dispositivo médico inclui um ou mais elastômeros adicionais, tais como elastômeros de olefina. Elastômeros de olefina podem compreender um copolímero de etileno e propileno ou um copolímero ainda compreendendo um terceiro comonômero de alfa-olefina ou dieno. Elastômeros de olefina comercialmente disponíveis exemplificativos de tal tipo incluem Milastomer, Tafmer (RTM; Mitsui Petrochemical Industries Co., Ltda.), Sumitomo TPE (Sumitomo Chemical Industries Co., Ltda.) e Thermorun (RTM; Mitsubishi Petrochemical Co., Ltda.).

Exemplos de materiais com memória de formato incluem poliure-

tanos com memória de formato, borracha de transpolioctileno reticulada, polímeros de polinorborneno, nitinol, polietileno, PMMA, poliuretano, polietileno reticulado, poliisopreno reticulado, policiclooceteno, policaprolactona, copolímeros de (oligo)caprolactona, PLLA, copolímeros de PL/DLA, copolímeros de PLLA/PGA e outros matérias com formato de memória bem-conhecidos por aqueles versados na técnica.

O uso de um elastômero de estireno na fabricação de um dispositivo médico tem outro mérito de que o dispositivo acabado pode ser ainda formatado no contorno desejado. Por exemplo, um dispositivo médico para implante em um local subtenon pode ser reaquecido e dobrado em um contorno desejado, por exemplo, imediatamente antes da operação após exame do olho. Em algumas modalidades, o dispositivo é esterilizado através de esterilização térmica ou gama, se o fármaco é estável quando exposto à irradiação gama.

Um dos presentes dispositivos médicos é mostrado na figura 4. O dispositivo médico 25 inclui o corpo 30, extremidade proximal de corpo 32 e extremidade distal de corpo 34. Em modalidades particulares, o corpo é compreendido de uma fita. O corpo pode ser não-linearmente formatado, conforme com o corpo 30. Em outras modalidades, o corpo é linearmente formatado.

Na modalidade mostrada na figura 4, a fita é sólida. Algumas outras modalidades incluem um canal através do comprimento do corpo que permite a passagem de um fio guia para facilitar a colocação do dispositivo médico 25 em um local desejado ou a inserção de uma composição compreendendo um ou mais agentes ativos adicionais.

A extremidade proximal de corpo 32 e a extremidade distal de corpo 34 do dispositivo 25 são não-afuniladas. Em outras modalidades, o corpo é afunilado. A extremidade proximal 32 e a extremidade distal 34 do corpo 30 podem ser arredondas ou cegas. Em algumas modalidades, a extremidade proximal e a extremidade distal são dissimilares. Por exemplo, a extremidade distal pode ser mais larga e incluir uma configuração plana para permitir a distribuição aumentada de agente ativo a um local no corpo.

Sobre a seção transversal (não mostrada), o corpo 30 é arredondado. Em outras modalidades, o corpo pode ser de qualquer aparência seccional transversal, tal como oval ou retangular. Por exemplo, o corpo 30 pode ser plano para permitir maior contato do corpo do dispositivo com a esclerótica subjacente após colocação.

O corpo 30 do dispositivo 25 é de um formato não-linear ou curvado. Em outras modalidades, o corpo do dispositivo médico é reto. O dispositivo médico pode ser configurado em um formato desejado ou configuração que permite a fabricação, tal como no momento de cirurgia, através de aquecimento do dispositivo e formatação do mesmo uma vez que o cirurgião avaliou o paciente imediatamente antes de implante.

Na modalidade mostrada na figura 5, o corpo 42 do dispositivo 40 inclui uma extremidade proximal em formato de flange 45. Em algumas modalidades, a extremidade proximal em formato de flange serve como um cabo, para segurar o dispositivo ou estabilizá-lo a fim de permitir colocação apropriada. Em outras modalidades, um flange preso à extremidade proximal do corpo 20 inclui um ou mais furos para sutura de um dispositivo ao tecido a fim de prendê-lo a um local particular em um indivíduo. Por exemplo, o corpo do dispositivo médico pode ser uma fita a qual inclui um flange na extremidade proximal para permitir a colocação apropriada do dispositivo e/ou passagem de sutura para prender o dispositivo em um local em particular.

Em modalidades particulares, o corpo do dispositivo médico tem um comprimento de cerca de 5 mm a cerca de 40 mm. Em modalidades mais particulares, o corpo do dispositivo médico tem um comprimento de cerca de 10 mm a cerca de 30 mm. Em algumas modalidades, o dispositivo é criado para ser aparado antes de implante em um indivíduo.

O diâmetro do corpo do dispositivo médico pode ser cerca de 0,025 mm a cerca de 5 mm. Em modalidades particulares, o diâmetro do dispositivo médico é cerca de 0,025 mm a cerca de 1,5 mm.

30 C. Métodos de tratamento ou prevenção de uma doença

Determinadas modalidades da presente invenção se referem a métodos de tratamento ou prevenção de uma doença, tal como uma doença

ocular, em um indivíduo que envolve contato de um olho de um indivíduo com um dos dispositivos da presente invenção, em que o fármaco é liberado do olho após o contato.

5 Contato do dispositivo com um olho de um indivíduo pode ser através de qualquer método conhecido por aqueles versados na técnica.

A figura 6 é um diagrama seccional transversal que demonstra a localização do dispositivo médico 40 após colocação do dispositivo médico 40 em um olho. Contato e colocação do dispositivo 40 no olho podem ser através de qualquer método conhecido por aqueles versados na técnica. Por exemplo, em algumas modalidades, uma pequena aba conjuntival é criada na conjuntiva 10 e o dispositivo médico é inserido por baixo da aba e no espaço subtenon 16, de modo que a extremidade distal 43 do dispositivo 40 repousa em um local justa-escleral que é suficientemente posterior para permitir distribuição suficiente de agente ativo à retina/coroide/epitélio do pigmento retinal 14, particularmente na região do local da doença. A aba conjuntival pode ser fechada com uma sutura reabsorvível. Em algumas modalidades dos presentes métodos, nenhuma aba conjuntival é requerida (isto é, o dispositivo é de um diâmetro suficientemente pequeno, de modo que ele é passado diretamente através da conjuntiva e para o local apropriado).

20 Conforme notado acima, os dispositivos médicos da presente invenção são substancialmente não-biodegradáveis e inertes. Assim, espera-se que os dispositivos médicos da presente invenção possam ser deixados no lugar durante um período substancial de tempo (por exemplo, dias, semanas ou meses). O dispositivo pode ser removido após um período suficiente de tempo, conforme determinado por aqueles versados na técnica.

25 Em alguns dos métodos apresentados aqui, inserção repetida de um ou mais dispositivos adicionais é realizada como parte de um regime terapêutico. Fatores a considerar na determinação da necessidade de inserção repetida de um dispositivo incluem a doença, o fármaco e a configuração do dispositivo.

30 Em algumas modalidades, os métodos apresentados aqui podem incluir uma ou mais formas secundárias de terapia ou prevenção. Por

exemplo, com relação à degeneração macular relacionada à idade, tratamento com uma forma secundária de terapia, tal como fotocoagulação a laser, pode preceder ou seguir o implante de um dispositivo médico da presente invenção, tal como um dispositivo médico que inclui um agente ativo que é um agente antiangiogênese.

D. Agentes Ativos

Os dispositivos para distribuição de fármaco da presente invenção incluem um ou mais agentes ativos em contato com a matriz elastomérica de estireno. Agentes ativos incluem, mas não estão limitados a, qualquer componente, composto ou pequena molécula que pode ser usado para levar a um efeito desejado. Exemplos não-limitantes de efeitos desejados da presente invenção incluem efeitos diagnósticos e terapêuticos. Por exemplo, um efeito desejado pode incluir o diagnóstico, cura, alívio, tratamento ou prevenção de uma doença ou condição. Um agente ativo também pode afetar a estrutura ou função de parte do corpo ou órgão em um indivíduo.

Em determinadas modalidades, o agente ativo é um fármaco hidrofóbico. Um agente ativo hidrofóbico inclui um agente que é fracamente solúvel em meios aquosos (por exemplo, não completamente dissolvido no meio na concentração na qual ele é administrado em uma composição aquosa). Assim, dependendo do uso e concentração, um agente ativo pode ser considerado insolúvel em água em uma situação, mas não insolúvel em água em outra situação. Contudo, aqueles versados na técnica reconhecerão que o agente ativo não precisa ser um fármaco hidrofóbico no contexto da presente invenção. Tipicamente, a liberação de fármaco aumenta à medida que o teor de fármaco do dispositivo aumenta. A liberação de fármaco é também dependente da hidrofobicidade do fármaco.

1. Fármacos oftálmicos

Uma classe preferida de agentes ativos inclui fármacos oftálmicos. Em modalidades particulares, os fármacos são usados para tratar um distúrbio do segmento posterior. Em modalidades mais particulares, o fármaco para tratar um distúrbio do segmento posterior é um fármaco hidrofóbico. Por exemplo, o fármaco pode ser acetato de anecortave.

Uma classe preferida de agentes ativos inclui fármacos oftálmicos. Exemplos não-limitantes incluem: agentes antiglaucoma, agentes anti-angiogênese; agentes anti-infecciosos; agentes antiinflamatórios; fatores de crescimento; agentes imunossupressores; e agentes antialérgicos. Agentes anti-glaucoma incluem beta-bloqueadores, tais como timolol, betaxolol, levobetaxolol e carteolol; mióticos, tal como pilocarpina; inibidores de anidrase carbônica, tais como brinzolamida e dorzolamida; prostaglandinas, tais como travoprost, bimatoprost e latanoprost; seretonérgicos; muscarínicos; agonistas dopaminérgicos; e agonistas adrenérgicos, tais como apraclonidina e brimonidina. Agentes antiangiogênese incluem acetato de anecortave (RE-TAANE[®], Alcon[®] Laboratories, Inc. of Fort Worth, Tex.) e inibidores de quinase de tirosina de receptor. Agentes antiinfecciosos incluem quinolonas, tais como ciprofloxacina, moxifloxacina e gatifloxacina e aminoglicosídeos, tais como tobramicina e gentamicina. Agentes anti-inflamatórios incluem agentes anti-inflamatórios não esteroidais e esteroidais, tais como suprofen, diclofenac, cetorolac, nepafenac, rimexolona e tetra-hidroocortisol. Fatores de crescimento incluem EGF. Agentes antialérgicos incluem olopatadina e epinastina. O fármaco oftálmico pode estar presente na forma de um sal farmacologicamente aceitável, tal como maleato de timolol, tartrato de brimonidina ou diclofenac sódico.

Em modalidades particulares, o fármaco é um inibidor de quinase de tirosina de receptor (RTK), incluindo qualquer um daqueles inibidores de RTK específicos apresentados acima. Informação detalhada com relação a inibidores de RTK é conhecida e pode ser encontrada, por exemplo, na Publicação de Pedido de Patente U.S. No. 20060189608, aqui especificamente incorporada por referência.

Em outras modalidades particulares, o fármaco é uma prostaglandina ou um análogo de prostaglandina. Por exemplo, o análogo de prostaglandina pode ser latanoprost, bimatoprost ou travoprost.

Em modalidades particulares, o fármaco é um esteroide. Por exemplo, o esteroide pode ser um glicocorticoide, uma progestina, um mineralocorticoide ou um coticosteroide. Coticosteróides exemplificativos incluem

cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisona, triamcinolona, fluorometalona, dexametasona, medrisona, betametasona, loteprednol, fluocinolona, flumetasona ou mometasona. Outros exemplos de esteróides incluem androgênios, tais como testosterona, metiltestosterona ou danazol. Frequentemente, esteróides são administrados como pró-fármacos de éster, acetal ou cetel, muitos dos quais são insolúveis em água. Esses pró-fármacos também podem ser considerados como esteróides no contexto da presente invenção.

Em modalidades particulares, o fármaco é acetato de anecortave. O acetato de anecortave é um análogo de acetato de cortisol; dentre as modificações nos esteróides está a remoção do grupo 11 β -hidroxila e a adição de um grupo 21-acetato. Como um resultado dessas modificações, o acetato de anecortave carece das propriedades antiinflamatórias e imunossupressoras típicas dos glicocorticoides. O acetato de anecortave funciona como um agente antiangiogênico, inibindo do crescimento de vasos sanguíneos através de diminuição da expressão de protease extracelular e inibição da migração de células endoteliais. Ele é usado no tratamento de neovascularização em virtude de degeneração macular relacionada à idade.

2. Agentes ativos adicionais

Embora os fármacos oftálmicos sejam um agente ativo preferido da presente invenção, os inventores consideram que outros agentes ativos podem ser usados. O seguinte inclui exemplos não-limitantes desses outros agentes ativos e deverá ser reconhecido que alguns desses agentes ativos podem ser genéricos a ou idênticos aos fármacos oftálmicos identificados acima. Uma razão para isso é que alguns fármacos oftálmicos podem ser usados para tratar ou prevenir outras doenças ou condições. Ainda, é também possível que alguns dos agentes ativos a seguir que não são identificados na seção acima possam ser usados para tratar doenças ou condições oftálmicas.

Agentes ativos tais como ácidos nucleicos, proteínas e peptídeos, hormônios e esteróides, quimioterapêuticos, NSAIDs, componentes de vacina, analgésicos, antibióticos, antidepressivos, etc. são considerados co-

mo sendo úteis no contexto da presente invenção. Exemplos não-limitantes de ácidos nucleicos que podem ser usados incluem DNA, cDNA, RNA, iRNA, siRNA, ácidos nucleicos antissenso, ácidos nucleicos-peptídeo, oligonucleotídeos ou ácidos nucleicos que são modificados para melhorar a estabilidade (por exemplo, fosforotioatos, aminofosfonatos ou metilfosfonatos).

Proteínas e peptídeos que podem ser usados com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, hormônio de crescimento humano, hormônio de crescimento bovino, fator de crescimento endotelial vascular, fatores de crescimento de fibroblasto, proteína morfogênica óssea, fatores de necrose de tumor, eritropoietina, trombopoietina, ativador de plasminogênio tecidual e derivados, insulina, anticorpos monoclonais (por exemplo, antirreceptor2 de fator de crescimento epidérmico humano (Herceptin), anti-CD20 (Rituximab), anti-CD 18, antifator de crescimento endotelial vascular, anti-IgE, anti-CD 11a) e seus derivados, fragmentos de anticorpo com uma única cadeia, deóxiribonuclease 1 humana (domase alfa, Pulmozyme), interferon do tipo-1, fator de estimulação de colônia de granulócito, peptídeos inibidores de hormônio de liberação de hormônio de luteinização, acetato de leuprolida, endostatina, angiostatina, fator de coagulação VIII suíno, interferon alfacon-1 e pancrelipase (enzimas pancreáticas).

Exemplos não-limitantes de hormônios e esteróides que podem ser usados incluem acetato de noretindrona, etinil estradiol, progesterona, estrogênio, testosterona, prednisona e similares. Outros exemplos de esteróides incluem glicocorticoides, progestinas, mineralocorticóides e corticosteróides. Corticosteróides exemplificativos incluem cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisona, triamcinolona, fluorometalona, dexametasona, medrisona, betametasona, loteprednol, fluocinolona, flumetasona ou mometasona. Outros exemplos de esteróides incluem androgênios, tais como testosterona, metiltestosterona ou danazol. Frequentemente, esteróides são administrados como pró-fármacos de éster, acetal ou cetal, muitos dos quais são insolúveis em água. Esses pró-fármacos também são considerados como sendo esteróides no contexto da presente invenção.

Quimioterapêuticos que podem ser usados incluem, mas não

estão limitados a, taxol (Paclitaxel), vinblastina, cisplatina, carboplatina, tamoxifeno e similares.

Exemplos não-limitantes de NSAIDs incluem piroxicam, aspirina, salsalato (Amigesic), diflunisal (Dolobid), ibuprofeno (Motrin), cetoprofeno (Orudis), nabumetona (Relafen), piroxicam (Feldene), naproxeno (Aleve, Naprosyn), diclofenac (Voltaren), indometacina (Indocin), sulindac (Clinoril), tolmetina (Tolectin), etodolac (Lodine), ceterolac (Toradol), oxaprozina (Daypro) e celecoxib (Celebrex).

Antibióticos incluem, mas não estão limitados a, amoxicilina, penicilina, fármacos de sulfa, eritromicina, estreptomicina, tetraciclina, claritromicina, tobramicina, ciprofloxacina, terconazola, azitromicina e similares.

Exemplos não-limitantes de ingredientes ativos adicionais podem ser encontrados em Physician's Desk Reference 2000, 54ª Edição, ISBN: 1563633302, AHFS 99 Drug Information e Amer. Soc. of Health System, ISBN: 1879907917, os quais são incorporados por referência.

Em algumas modalidades dos presentes métodos, os dispositivos da presente invenção são criados para aplicação justa-escleral. Em outras modalidades, os dispositivos são colocados em um local subconjuntival, um local periocular, um local subtenon, um local intravitreal, um local intraocular ou um local sub-retinal.

E. Doenças a serem tratadas

Uma "doença" ou "condição relacionada à saúde" pode ser qualquer condição patológica de uma parte do corpo, órgão ou sistema de um indivíduo. Em determinados casos, a condição pode ser o resultado de qualquer causa incluindo, por exemplo, infecção, defeito genético e/ou estresse ambiental. A causa pode ou não ser conhecida.

"Tratamento" e "tratar" se referem à administração ou aplicação de um agente terapêutico a um indivíduo ou realização de um procedimento ou modalidade em um indivíduo para fins de obtenção de um benefício terapêutico de uma doença ou condição relacionada à saúde.

O termo "benefício terapêutico" ou "terapeuticamente eficaz", conforme usado por todo o presente pedido de patente, se refere a qualquer

coisa que promove ou intensifica o bem estar do indivíduo com relação ao tratamento médico dessa condição. Isso inclui, mas não está limitado a, redução na frequência ou gravidade dos sinais ou sintomas de uma doença.

"Prevenção" e "prevenir" são usados de acordo com seu significado comum e significam "atuar antes". No contexto de uma doença ou condição relacionada à saúde em particular, esses termos se referem à administração ou aplicação de um agente, fármaco ou remédio a um indivíduo ou realização de um procedimento ou modalidade em um indivíduo para fins de bloquear o início de uma doença ou condição relacionada à saúde. Há uma série de distúrbios ou doenças dos olhos que ameaçam a visão de um mamífero incluindo, mas não limitado a, doenças da retina, epitélio do pigmento retinal (RPE) e coróide. Tais doenças que ameaçam a visão incluem, por exemplo, neovascularização ocular, inflamação ocular e degenerações retiniais. Exemplos específicos desses estados doentes incluem retinopatia diabética, glaucoma crônico, descolamento retinal, edema macular, retinopatia de células falsiformes, degeneração macular relacionada à idade, neovascularização retinal, neovascularização subretinal, neovascularização coroidal, rubeose írides, doenças inflamatórias, uveíte posterior crônica e pan uveíte, neoplasmas, retinoblastoma, pseudoglioma, glaucoma neovascular; neovascularização resultante após uma vitreotomia e cristalinectomia combinadas, doenças vasculares, isquemia retinal, insuficiência vascular coroidal, trombose coroidal, neovascularização do nervo óptico, edema macular diabético, edema macular cistoide, edema macular, retinite pigmentosa, oclusão da veia retinal, vítreo-retinopatia proliferativa, surtos angioides, oclusão da artéria retinal e neovascularização em virtude de lesão ocular.

Considera-se que os dispositivos e métodos da presente invenção podem ser aplicados no tratamento de doenças que afetam outras partes do olho, tais como olho seco, meibomite, glaucoma, conjuntivite (por exemplo, conjuntivite alérgica, conjuntivite vernal, conjuntivite papilar gigante, queratoconjuntivite atópica) e irite.

Em modalidades adicionais da invenção, métodos incluem a identificação de um paciente que precisa de tratamento. Um paciente pode

ser identificado, por exemplo, tomando a história do paciente ou baseado em achados quando de exame clínico. Para aumentar a efetividade de um tratamento com um dos dispositivos médicos da presente-invenção, pode ser desejável combinar estas composições com outras terapias efetivas no tratamento de uma doença particular ou composição. Tratamento usando os dispositivos da presente invenção, por exemplo, podem preceder ou seguir o tratamento com outro agente em intervalos oscilando de minutos a semanas. Considera-se que se pode administrar modalidades dentro de cerca de 12-24 h uma da outra e, mais preferivelmente, dentro de cerca de 6-12 h uma da outra. Em algumas situações, pode ser desejável estender o período de tempo para tratamento significativamente, onde vários dias (2, 3, 4, 5, 6 ou 7), várias semanas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8) ou mesmo vários meses (1, 2, 3, 4, 5, 6 ou mais) tenham decorrido entre os respectivos tratamentos.

F. Concentração de agente ativo

Uma modalidade da presente invenção inclui métodos de tratamento ou prevenção de uma doença ou condição relacionada à saúde que afeta o olho de um indivíduo que envolve contato do olho do indivíduo com um dispositivo para distribuição de fármaco oftálmico da presente invenção, em que o dispositivo é compreendido de uma matriz elastomérica de estireno e um fármaco em contato com a matriz, em que a liberação do fármaco do dispositivo ocorre ao longo do tempo após contato do dispositivo com o olho do indivíduo.

A concentração de agente ativo que é combinada com o elastômero de estireno na fabricação dos dispositivos da presente invenção é dependente de uma série de fatores, incluindo o tamanho do dispositivo, formato e natureza do fármaco. Qualquer uma de tais concentrações é considerada na fabricação dos dispositivos da presente invenção. Conforme usado aqui, "concentração de agente ativo" se refere ao percentual em peso do agente ativo com relação ao peso de todos os constituintes usados na fabricação dos dispositivos médicos apresentados aqui, incluindo o elastômero de estireno e quaisquer componentes adicionais.

Por exemplo, os dispositivos da presente invenção podem com-

preender pelo menos cerca de 0,001 % em peso de um ingrediente ativo. Em outras modalidades, o ingrediente ativo pode compreender entre cerca de 0,002 % a cerca de 50 % em peso das composições e qualquer faixa derivável da mesma. Em ainda outras modalidades, o ingrediente ativo pode compreender entre cerca de 0,5 % a cerca de 5 % das composições. Em outras modalidades, a concentração do agente ativo é cerca de 5 % a cerca de 30 %. Em ainda outras modalidades, a concentração de agente ativo no dispositivo é cerca de 10 % a cerca de 20 % em peso.

"Quantidades terapeuticamente eficazes" são aquelas quantidades eficazes para produzir resultados benéficos no recipiente. Tais quantidades podem ser inicialmente determinadas através de revisão da literatura publicada, conduzindo testes *in vitro* ou conduzindo estudos metabólicos em animais experimentais saudáveis. Antes de uso em um ambiente clínico, pode ser benéfico conduzir estudos confirmatórios em um modelo animal, de preferência um modelo animal amplamente aceito da doença a ser tratada em particular. Modelos animais preferidos para uso em determinadas modalidades são modelos com roedores, os quais são preferidos porque são econômicos de usar e particularmente porque os resultados obtidos são amplamente aceitos como prognóstico de valor clínico.

A quantidade de dosagem real de um agente ativo, tal como um fármaco, pelos dispositivos da presente invenção pode ser determinada através de fatores físicos e fisiológicos, tais como peso corporal, gravidade da condição, o tipo de doença que está sendo tratada, intervenções terapêuticas prévias ou concorrentes, idiopatia do paciente e da via de administração. O praticante responsável pela administração, em qualquer caso, determinará a concentração de ingrediente(s) ativo(s) em uma composição e a(s) dose(s) apropriada(s) para o indivíduo em questão.

O dispositivo deverá ser estável sob as condições de fabricação e armazenamento. Esterilização após fabricação pode ser através de qualquer método conhecido por aqueles versados na técnica. Por exemplo, em algumas modalidades, esterilização é através de irradiação gama. O método selecionado geralmente dependerá de várias características, tais como as

propriedades de qualquer agente ou agentes ativos que são incorporados na matriz copolimérica.

G. Liberação controlada

Em determinadas modalidades da presente invenção, o dispositivo médico é criado para liberar, controlável ou sustentavelmente, o agente ativo a um local alvo. As frases "liberação controlada", "liberação sustentada" e termos e frases similares descrevem um modo de distribuição de agente ativo que ocorre quando o agente ativo é liberado do dispositivo de distribuição em uma taxa determinável e controlável durante um período de tempo, ao invés de disperso imediatamente quando de aplicação ou injeção.

Liberação controlada ou sustentada pode se estender durante horas, dias, meses ou anos e pode variar como uma função de numerosos fatores. Por exemplo, a taxa de liberação pode depender do tipo de polímero de estireno na matriz e da configuração do dispositivo médico.

H. Kits

Em outras modalidades da invenção, é proporcionado um kit. O kit pode incluir, em aspectos não-limitantes, um dispositivo médico da presente invenção em um recipiente adequado e instruções para inserção/colocação. Recipientes dos kits podem incluir uma embalagem ou compartimento. O recipiente pode incluir indícios sobre sua superfície. Os indícios, por exemplo, podem ser uma palavra, uma frase, uma abreviação, uma foto ou um símbolo.

Um kit também pode incluir instruções para emprego dos componentes do kit. Instruções podem incluir variações que podem ser implementadas. Por exemplo, as instruções podem incluir informação com relação à colocação e posicionamento do dispositivo médico e informação com relação ao agente ativo. Em algumas modalidades, o kit inclui mais de um dispositivo médico. Em outras modalidades, o kit inclui um fio guia para facilitar posicionamento apropriado do dispositivo médico em uma localização justaescleral.

Exemplos

Os exemplos a seguir são incluídos para demonstrar determina-

dos aspectos não-limitantes da invenção. Será apreciado por aqueles versados na técnica que as técnicas descritas nos exemplos representam técnicas descobertas pelo inventor para funcionar bem na prática da invenção. Contudo, aqueles versados na técnica apreciarão, à luz da presente divulgação, que muitas alterações podem ser feitas nas modalidades específicas as quais são descritas e ainda obter um resultado similar ou similar sem se desviar do espírito e escopo da invenção.

Exemplo 1

Processamento de dispositivos médicos

Os copolímeros termoplásticos podem ser processados através de métodos de processamento padrões conhecidos por aqueles versados na técnica. Exemplos das referidas técnicas incluem moldagem por injeção, moldagem a sopro, fiação, formação a vácuo, extrusão em tubos, extrusão em bastões, extrusão em fibras e/ou extrusão em folhas. Os dispositivos podem ser feitos usando técnicas baseadas em solvente, onde o polímero é dissolvido em um solvente e, então, o fármaco é adicionado, admitindo que o fármaco também é solúvel no solvente e fundido na geometria desejada através de eliminação do solvente. Sistemas baseados em solvente onde a matriz de fármaco é o revestimento do dispositivo são particularmente preferidos. Os dispositivos da presente invenção podem ser esterilizados através de métodos convencionais, tais como esterilização gama, esterilização térmica ou filtração estéril do fundido polimérico.

Os presentes métodos de dispositivos médicos podem ser feitos, usados e praticados sem experimentação indevida à luz da descrição. Os dispositivos médicos descritos acima não precisam ser feitos nas formas exatas descritas ou combinados com as configurações exatas descritas para cair dentro do escopo das reivindicações e seus equivalentes. Antes, é possível fazer substituições, modificações, adições e/ou reestruturações das características descritas acima sem se desviar de seu escopo, o qual é definido pelas reivindicações e seus equivalentes. Por exemplo, o flange do dispositivo médico 40 pode incluir um ou mais furos de sutura para proporcionar colocação por sutura a fim de prender um dos dispositivos da presente in-

venção a um local desejado.

- As reivindicações em anexo não devem ser interpretadas como incluindo limitações de meio-mais-função, a menos que tal limitação seja explicitamente mencionada em uma determinada reivindicação usando a(s) frase(s) "meio para" e/ou "etapa para", respectivamente.

Referências

- As referências a seguir, até o ponto em que as mesmas proporcionam detalhes de procedimentos exemplificativos ou outros suplementares àqueles apresentados na presente especificação, são especificamente incorporadas por referência
- Patente U.S. 6.413.540
Patente U.S. 6.416.777
Patente U.S. 6.995.186
Publicação de Patente U.S. 2003/0055102
Publicação de Patente U.S. 2004/0133155
Publicação de Patente U.S. 2004/0219181
Publicação de Patente U.S. 2004/0219198
Publicação de Patente U.S. 2005/0158387
Publicação de Patente U.S. 2006/0189608
AHFS (American hospital Formulary Service) 99 Drug Information
Amer. Soc. of Health System, ISBN: 1879907917
Physician's Desk Reference, 54ª Ed., ISBN: 1563633302, 2000.
Sipos e outros, *Biomacromolecules*, 6(5): 2570-2582, 2005.

Fig. 1

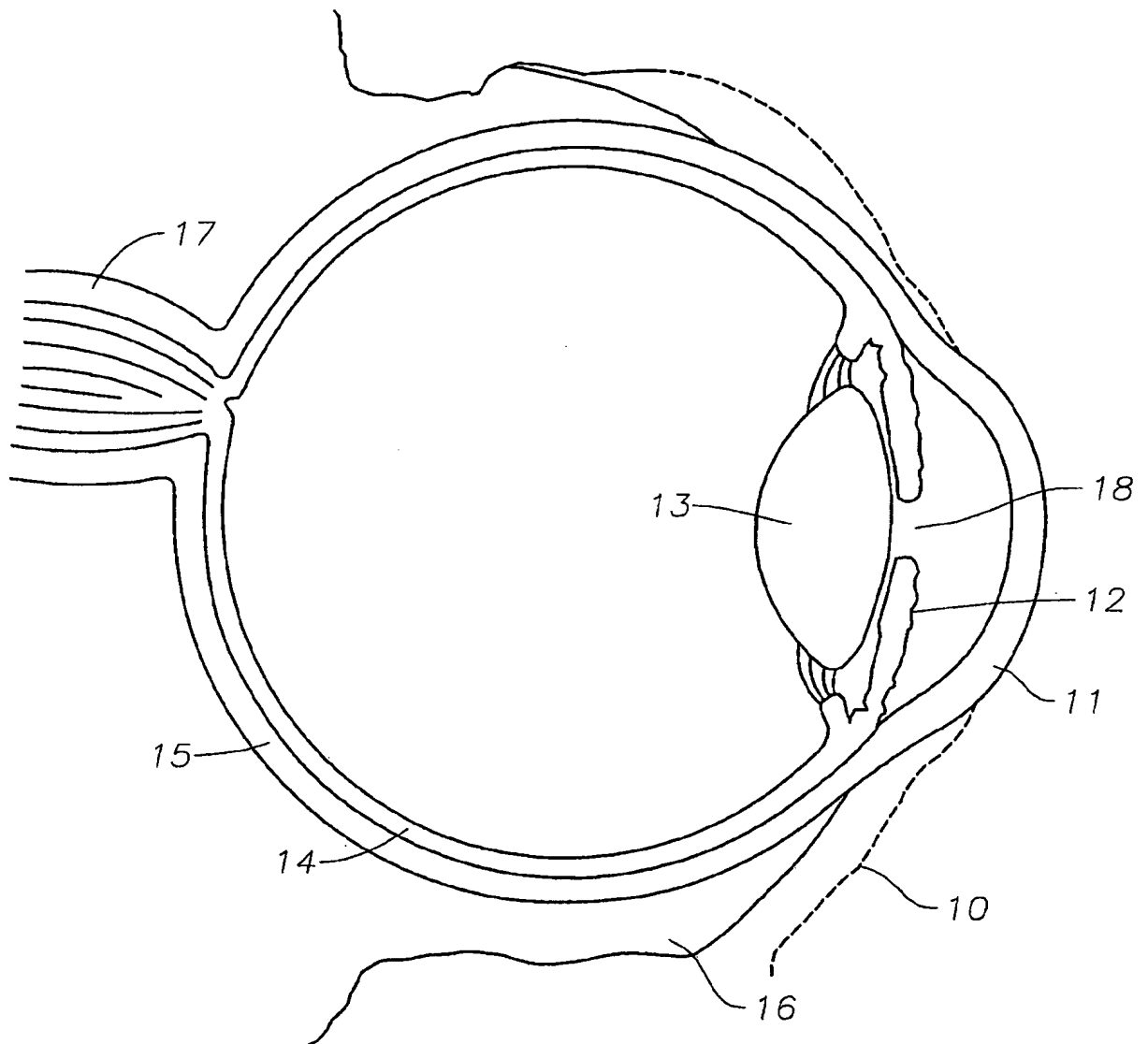
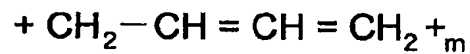


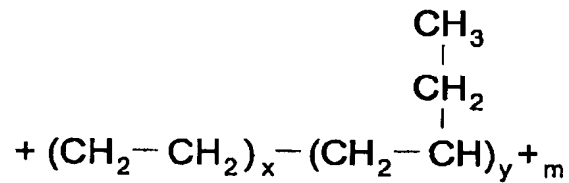
Fig. 2A



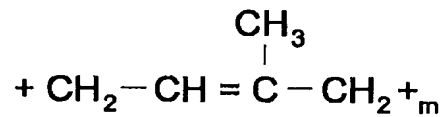
Fig. 2B



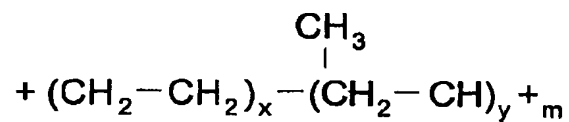
Copolímero em bloco de polibutadieno SBS



Copolímero em bloco de polietileno-butileno SEBS



Copolímero em bloco de poliisopreno SIS



Copolímero em bloco de polietileno-polipropileno SEP

Fig. 3

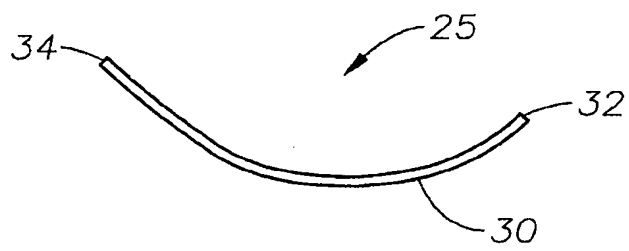
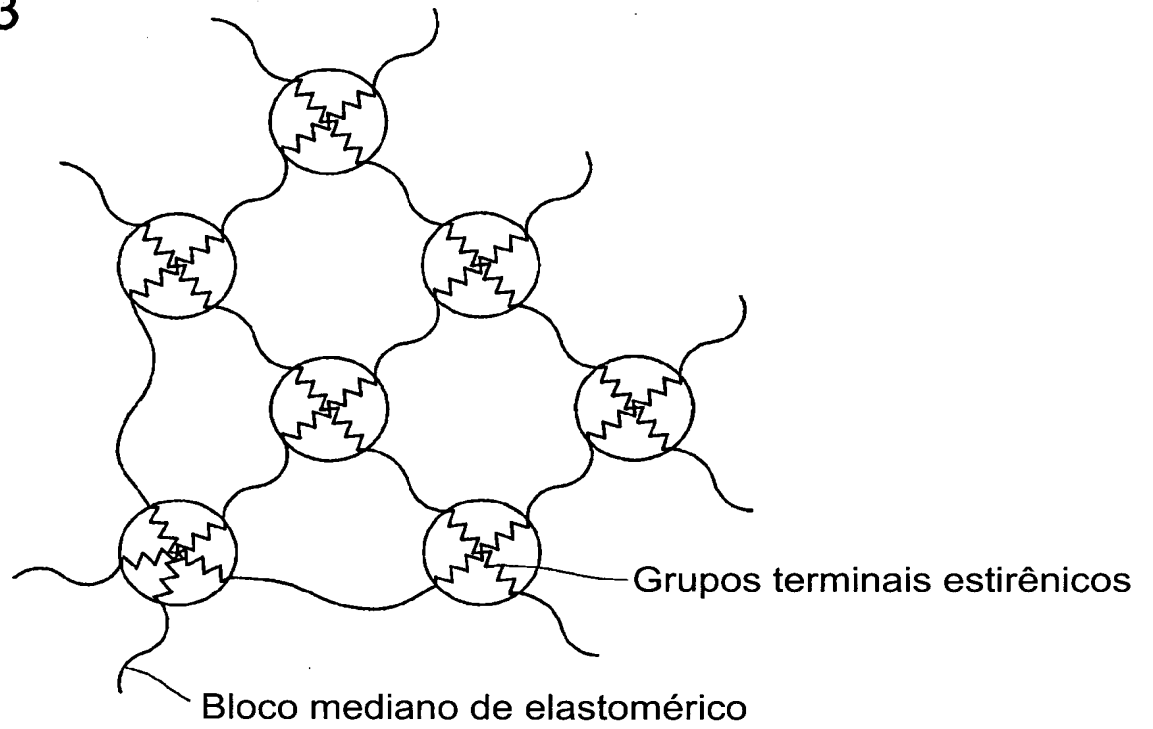


Fig. 4

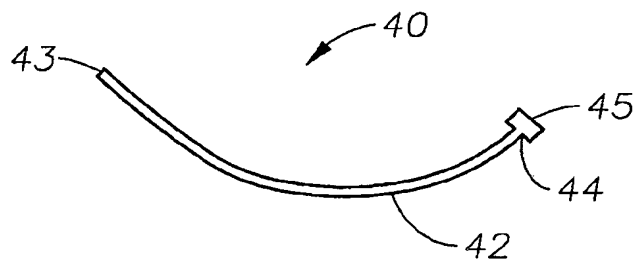
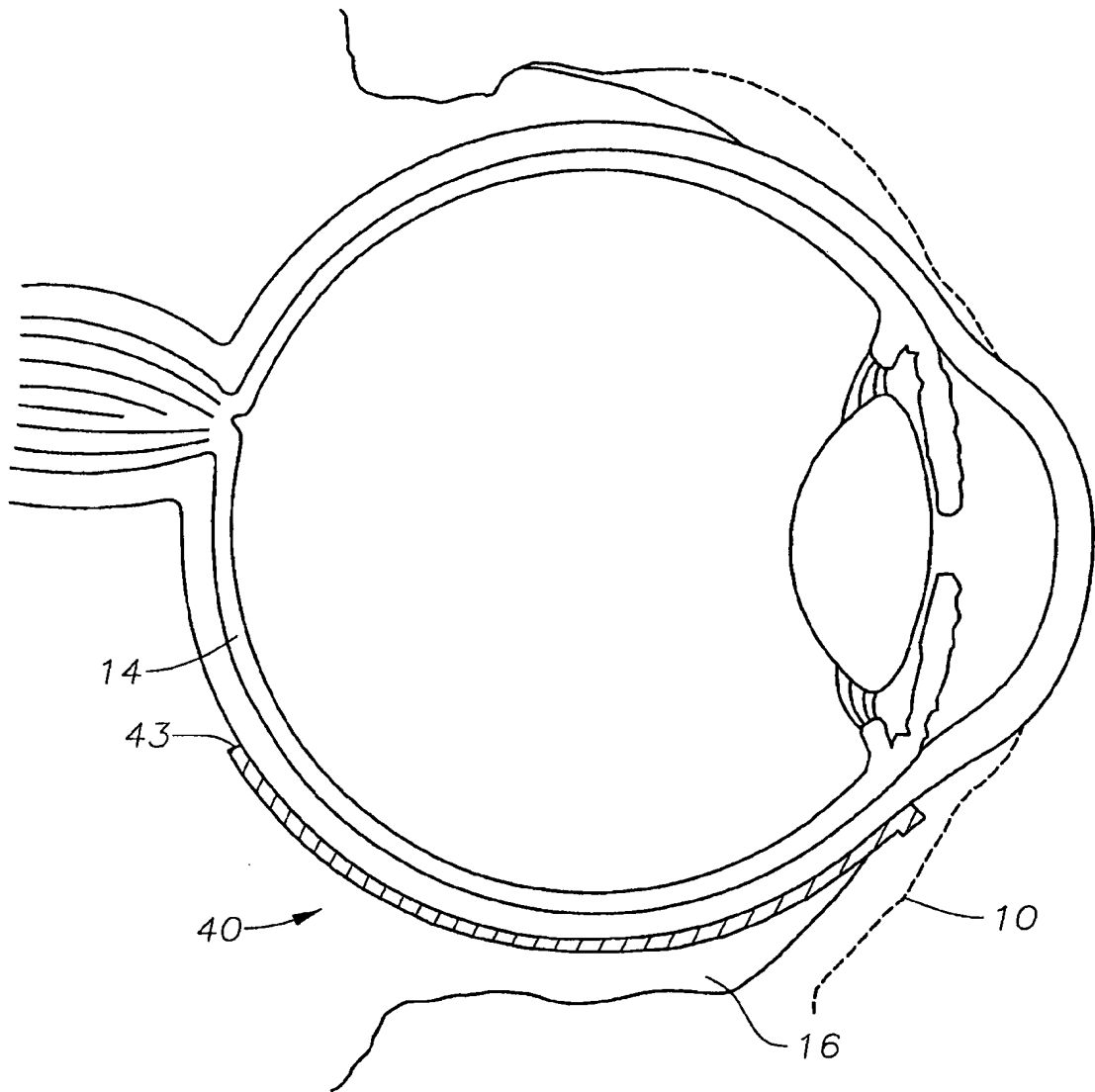


Fig. 5

Fig. 6



RESUMO

Patente de Invenção: **"DISPOSITIVOS E MÉTODOS PARA A DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACO OFTÁLMICO"**.

5 A presente invenção refere-se a dispositivos de exibição de fármacos oftálmicos compreendendo um corpo tendo uma extremidade proximal e uma extremidade distal, em que o corpo inclui uma matriz elastomérica de estireno e um fármaco em contato com a matriz. Também descritos são métodos de tratamento ou prevenção de uma doença ocular em um indivíduo, que envolvem contato de um olho do indivíduo com um dispositivo
10 para liberação de fármaco oftálmico compreendendo um corpo tendo uma extremidade proximal e uma extremidade distal, em que o corpo compreende uma matriz elastomérica de estireno e um fármaco em contato com a matriz, em que liberação do fármaco do dispositivo ocorre ao longo do tempo após contato do dispositivo com o olho do indivíduo.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo para distribuição de fármaco oftálmico compreendendo:

5 um corpo configurado para ser inserido em um indivíduo na proximidade de um olho do indivíduo, o corpo incluindo uma matriz elastomérica de estireno; e

um fármaco que é disposto dentro da matriz com a fabricação do corpo do dispositivo.

10 2. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que o corpo inclui uma porção linearmente formatada.

3. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que o corpo tem um formato não-linear.

4. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que o corpo inclui uma extremidade proximal em formato de flange.

15 5. Dispositivo de acordo com a reivindicação 4 em que a extremidade proximal em formato de flange inclui um ou mais furos para sutura do dispositivo ao olho.

6. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que o corpo tem um comprimento de cerca de 5 mm a cerca de 40 mm.

20 7. Dispositivo de acordo com a reivindicação 5, em que o corpo tem um comprimento de cerca de 10 mm a cerca de 30 mm.

8. Dispositivo de acordo com a reivindicação 6, em que o corpo tem um diâmetro de cerca de 0,1 mm a cerca de 5 mm.

25 9. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que a matriz elastomérica de estireno compreende um copolímero selecionado do grupo consistindo em copolímero em bloco de estireno-isopreno-estireno (SIS), copolímero em bloco de estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímero de estireno-isopreno-butadieno-estireno (SIBS), copolímero de estireno-etileno-butileno-estireno (SEBS) e copolímero em bloco de estireno-etileno-propileno-estireno (SEPS).

30 10. Dispositivo de acordo com a reivindicação 9, em que a matriz elastomérica é SIBS.

11. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que o fármaco é selecionado do grupo consistindo em um agente antiangiogênese, um agente antiglaucoma, um agente anti-infeccioso, um agente anti-inflamatório não-esteroidal, um fator de crescimento, um agente imunossupressor e um agente antialérgico.

12. Dispositivo de acordo com a reivindicação 11, em que o agente ativo é um agente antiangiogênese.

13. Dispositivo de acordo com a reivindicação 12, em que o agente anti-angiogênese é acetato de anecortave, 4,9(11)-pregnadien-17 α .,21-diol-3,20 diona, bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib ou um inibidor de quinase de tirosina de receptor (RTKi).

14. Método de tratamento ou prevenção de uma doença ocular em um indivíduo compreendendo:

contato de um olho do indivíduo com um dispositivo para distribuição de fármaco oftálmico compreendendo:

um corpo configurado para ser inserido em um indivíduo na proximidade de um olho do indivíduo, o corpo incluindo uma matriz elastomérica de estireno; e

um fármaco em contato com a matriz;

em que o fármaco é liberado do dispositivo ao longo do tempo após o contato.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, em que a matriz elastomérica de estireno compreende um copolímero selecionado do grupo consistindo em copolímero em bloco de estireno-isopreno-estireno (SIS), copolímero em bloco de estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímero de estireno-isopreno-butadieno-estireno (SIBS), copolímero de estireno-etileno-butileno-estireno (SEBS) e copolímero em bloco de estireno-etileno-propileno-estireno (SEPS).

16. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o indivíduo é um ser humano.

17. Método de acordo com a reivindicação 14, em que a doença ocular é selecionada do grupo consistindo em degeneração macular relacio-

nada à idade, retinopatia diabética, glaucoma crônico, descolamento retinal, retinopatia de células falsiformes, neovascularização retinal, neovascularização subretinal, rubeose irides, retinite, coroidite, uveíte posterior, neoplasmas, retinoblastoma, pseudoglioma, glaucoma neovascular, neovascularização resultante após uma vitreotomia e cristalinectomia combinadas, doenças vasculares, isquemia retinal, insuficiência vascular coroidal, trombose coroidal, neovascularização do nervo óptico, edema macular diabético, edema macular cistóide, edema macular, retinite pigmentosa, oclusão da veia retinal, vítreo-retinopatia proliferativa, surtos angióides, oclusão da artéria retinal e neovascularização em virtude de lesão ocular.

18. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o contato compreende implante do dispositivo em uma localização subconjuntival e sub-Tenon no indivíduo.

19. Método de acordo com a reivindicação 14, em que a doença é degeneração macular relacionada à idade.

20. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o fármaco é acetato de anecortave, 4,9(11)-pregnadien-17 α .,21-diol-3,20 diona, bevacizumab, ranibizumab ou pegaptanib.