

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 900 025**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2015 PCT/US2015/048795**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2016 WO16037169**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2015 E 15838075 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.11.2021 EP 3188688**

54 Título: **Procedimientos y composiciones biocompatibles para lograr la liberación mantenida de fármaco en el ojo**

30 Prioridad:

06.09.2014 US 201462046918 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2022

73 Titular/es:

**INTEGRAL BIOSYSTEMS LLC (100.0%)
23 Crosby Drive Suite 100A
Bedford, MA 01730, US**

72 Inventor/es:

**BARMAN, SHIKHA P.;
LIU, MOLI;
BARMAN, KOUSHIK;
WARD, KEVIN L. y
HACKETT, BRENDAN**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones:

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

ES 2 900 025 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos y composiciones biocompatibles para lograr la liberación mantenida de fármaco en el ojo

5 **Antecedentes****Campo**

10 La presente solicitud se refiere a composiciones para su administración a la superficie ocular, la cámara anterior y la cámara posterior del ojo para tratar enfermedades y trastornos oculares.

Información preliminar

15 Limitaciones de los tratamientos actuales para el ojo

Actualmente, la mayoría de los fármacos oftálmicos se administran en forma de colirios. Con un único colirio, solo aproximadamente un 5 % del fármaco administrado se absorbe por el tejido ocular; el resto se pierde a través del drenaje nasolagrimal. Adicionalmente, el drenaje rápido de las formulaciones de colirio del espacio ocular hace necesarias pautas de administración frecuentes. Esto da lugar al incumplimiento del paciente debido a su incomodidad, lo que da lugar a un menor valor terapéutico del tratamiento.

25 La mayoría de los fármacos oftálmicos son micromoléculas hidrófobas. Por este motivo, los colirios líquidos típicamente son suspensiones debido a la limitada solubilidad de los fármacos oftálmicos en agua. Para que las suspensiones de fármaco sean biodisponibles, el fármaco se debe solubilizar, en primer lugar, en el ojo antes de su absorción. La rápida velocidad de eliminación del líquido del ojo da como resultado bajas velocidades de absorción de fármaco y una administración ineficaz.

30 Por otra parte, las soluciones de colirio con fármaco completamente solubilizado dan lugar a picos en los niveles de concentración de fármaco, seguido de una rápida eliminación. Esto da lugar a altos niveles de fármaco posiblemente irritantes seguido de niveles menores a los terapéuticos del fármaco.

35 La mayoría de las formulaciones comerciales de prostaglandinas para el tratamiento de glaucoma contienen un conservante comúnmente usado, cloruro de benzalconio, que se ha correlacionado con toxicidad ocular en estudios *in vivo* e *in vitro*, incluyendo neurotoxicidad corneal. El uso prolongado de un conservante se ha correlacionado con apoptosis de las células conjuntivales e inducción de inflamación. Por tanto, las estrategias libres de conservantes para los tratamientos de glaucoma deben ser parte del espacio de diseño para las futuras pautas terapéuticas.

40 Históricamente, los sistemas de administración de liberación mantenida se diseñaron para proporcionar una liberación continua de un agente terapéutico para evitar los niveles máximos y mínimos de agente terapéutico que se producen en el humor acuoso con la dosificación tópica. Los sistemas de administración de liberación mantenida para administración ocular en la parte de adelante del ojo incluyen, por ejemplo, soluciones viscosas para potenciar el tiempo de residencia, tapones del punto lagrimal y lentes de contacto recubiertas con fármaco. Todos estos sistemas tienen ventajas sobre los colirios y distintas desventajas. Por ejemplo, además de los desafíos de fabricación, las lentes de contacto de elución de fármaco impactan en el campo de visión con alteraciones inherentes en la agudeza visual de la lente a medida que se reduce el fármaco, y los tapones del punto lagrimal requieren su instalación por un médico.

50 En cuanto al tratamiento para las enfermedades en la cámara posterior del ojo, los fármacos típicamente se inyectan en el humor vítreo, espacio tisular supracoroideo o subtenoniano. Múltiples inyecciones en la parte de atrás del ojo pueden incrementar el riesgo de infecciones y desprendimiento de retina. Por tanto, los sistemas de liberación mantenida se han convertido en la respuesta al tratamiento de los trastornos oculares crónicos, obviando la necesidad de inyecciones frecuentes.

55 Se han usado lo más comúnmente implantes y microesferas de poli(ácido láctico-con-glicólico) (PLGA) biodegradables para la administración de fármaco por liberación mantenida. En el caso de las microesferas, el procedimiento de fabricación genera microesferas que tienen una distribución de tamaños. Dependiendo del procedimiento, la distribución de tamaños del sistema de administración puede variar ampliamente, lo que da como resultado amplias variaciones en la liberación de fármaco. Las amplias distribuciones de tamaños pueden dar como resultado una velocidad de liberación que no sea precisa ni predecible, puesto que la velocidad de difusión de un fármaco a través de una matriz es dependiente de la longitud de recorrido. Otros factores que afectan la velocidad de liberación son la composición de polímero, la velocidad de hidratación de la matriz de microesferas y la erosión de la matriz debida a la biodegradación. Por tanto, las matrices con tamaños más pequeños tienen longitudes de recorrido de difusión más cortas y velocidades de degradación más rápidas, lo que da lugar a una liberación de fármaco más rápida.

Es difícil lograr una velocidad constante de liberación de fármaco por unidad de tiempo para microesferas de PLGA preparadas por técnicas estándar. Típicamente, lo que se observa es una "absorción rápida" de fármaco seguido de un "goteo" de fármaco a partir de las matrices, hasta que la matriz se desintegra completamente, lo que da lugar a una liberación repentina, impredecible y completa del fármaco encapsulado, es decir, una

descarga prematura de la dosis. La descarga prematura de la dosis puede dar lugar a efectos secundarios indeseables e imprevistos debido a la toxicidad del fármaco. Se ha conseguido un control más estricto del tamaño de las microesferas por procedimientos de tamizado, aunque esto, a menudo, da lugar a pérdidas significativas de fármaco encapsulado debido a la dificultad de tamizar intervalos de tamaño de partícula estrechos.

Adicionalmente, las microesferas tienden a agregarse en una masa cuando se inyectan en un tejido, lo que también da lugar a velocidades de liberación de fármaco impredecibles. Este es un problema importante, puesto que las microesferas agregadas se comportan como un sistema de administración mucho más grande, que tiene velocidades de liberación de fármaco dependientes de las dimensiones y características de las agregaciones. Puesto que la forma y las características internas de los agregados son impredecibles y pueden variar con cada inyección, la velocidad de liberación del fármaco variará con cada administración. Esto da lugar a variabilidad e imprevisibilidad de la farmacocinética del fármaco.

Como se menciona anteriormente, si los niveles de fármaco son demasiado bajos, el fármaco es ineficaz, y, si los niveles de fármaco son demasiado altos, se puede producir toxicidad. Por tanto, además de la liberación de fármaco precisa y predecible, existe una necesidad fundamental de mantener la forma farmacéutica de microesferas en un estado dispersado después de la administración *in vivo* para garantizar la consistencia en la biodisponibilidad del fármaco.

Técnica relacionada

La patente de Estados Unidos 8409606 describe una prótesis médica para bloquear o reducir el flujo de lágrimas a través de un conducto lagrimal de un ojo humano mientras se administra un fármaco al ojo. La prótesis contiene un polímero hidrófilo sintético reticulado deshidratado que contiene un agente terapéutico. La prótesis tiene un tamaño para insertarse fácilmente en el conducto lagrimal del paciente y se hincha rápidamente tras su inserción hasta al menos 1 mm de ancho en sección transversal para ajustarse de conformidad con el canalículo en el que se inserta. La prótesis requiere un instrumento especializado para permitir que un médico la inserte en el ojo del paciente.

La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2013/0090612 describe dispositivos que están diseñados para descansar sobre la superficie del ojo fuera del campo de visión, pero rodeando a la córnea a lo largo de al menos una parte del saco conjuntival de los párpados superior e inferior del ojo. Los dispositivos tienen depósitos que contienen medicamentos para el ojo. Algunos de los dispositivos descritos en la solicitud son completamente no bioerosionables y otros parcialmente bioerosionables.

La publicación de solicitud de patente internacional WO/2011/091205 describe implantes intracamerales que incluyen al menos un agente terapéutico para el tratamiento de una afección ocular. Los implantes no están anclados al tejido ocular, sino que se sujetan en su lugar por las corrientes y la gravedad presentes en la cámara anterior de un ojo. Los implantes biodegradables poliméricos descritos proporcionan una liberación mantenida de al menos un agente terapéutico tanto a la malla trabecular como al tejido ocular asociado y los líquidos dentro de la cámara anterior de un ojo. Los implantes intracamerales se deben inyectar por un médico y no se pueden extraer si se producen efectos adversos imprevistos sin intervención quirúrgica adicional.

La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2012/0276186 describe un implante de latanoprost intraocular de polietilenglicol (PEG) biodegradable de liberación mantenida para reducir la presión intraocular elevada. El implante se puede configurar como una película de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 500 μm de espesor y de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 mm de diámetro cuando se desenrolla, o un filamento extrudido con un diámetro de entre aproximadamente 500 μm a 1,5 mm y una longitud de entre aproximadamente 5 μm a aproximadamente 10 mm. Cualquier implante se inserta en el ojo de un individuo por medio de una aguja para proporcionar una liberación prolongada de latanoprost durante al menos 30 días. El implante requiere que un médico lo coloque en su lugar y no se puede extraer fácilmente en caso de reacción alérgica.

La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2004/0241207 describe una lente de contacto con nanopartículas de fármaco incluidas que tienen un tamaño de partícula menor de aproximadamente 200 nm. El fármaco incluido se puede difundir hacia y migrar a través de la lente de contacto y hacia la película lagrimal posterior a la lente cuando la lente de contacto se coloca en el ojo. La tecnología tiene desafíos significativos tanto en la fabricación como en el mantenimiento del poder de refracción de las lentes debido a la desviación de la luz que se produce como resultado de las partículas de fármaco incluido.

Los documentos US 2009/269391 A1 y US 2009/269392 A1 divulgan fibras electrohiladas que se utilizan como sistema de administración de fármaco, tanto a través del uso directo en el ojo como por inclusión de las fibras en una lente de contacto. Las fibras se cargan con fármacos terapéuticos por una variedad de procedimientos y se procesan recubriendo y reticulando las fibras.

Sumario

Para abordar los problemas expuestos anteriormente, se proporciona una oblea biocompatible nanoestructurada para su colocación en el fondo de saco conjuntival como se define en la reivindicación 1. La oblea comprende un polímero mucoadhesivo reactivo con el tejido y una malla formada de una pluralidad de fibras de polímero hidrófobo, en la que el polímero mucoadhesivo reactivo con el tejido está recubierto sobre la oblea o intercalado con las fibras hidrófobas; la oblea tiene un espesor de 0,05 mm a 0,5 mm, un módulo de flexión hidratado de menos de 25 MPa y una permeabilidad al oxígeno de 15 Dk a 30 Dk; la malla tiene un tamaño de poro de 50 nm a 1000 nm; y las fibras de polímero hidrófobo tienen un diámetro de 100 nm a 1500 nm, y en la que el polímero mucoadhesivo reactivo con el tejido es PEG-glutarato de succinimidilo, PEG-amina, polilisina, goma xantana, goma guar, poli(ácido acrílico), quitosano o ácido hialurónico.

También se proporciona la oblea biocompatible nanoestructurada anterior, que comprende además un primer fármaco, preferentemente, en la que el primer fármaco está contenido dentro de las fibras de polímero hidrófobo, o en la que el primer fármaco está contenido en micropartículas depositadas sobre las fibras de polímero hidrófobo, en la que el primer fármaco es travoprost, brinzolamida, latanoprost, unoprostona, bimatoprost, timolol, o combinaciones de los mismos, para su uso en un procedimiento para tratar glaucoma en un sujeto, en la que la oblea biocompatible nanoestructurada se va a colocar en un fondo de saco conjuntival del sujeto, y se va a mantener en el fondo de saco conjuntival durante un periodo de 2 semanas a 6 meses.

También se proporciona la oblea biocompatible nanoestructurada anterior, que comprende además un primer fármaco, preferentemente, en la que el primer fármaco está contenido dentro de las fibras de polímero hidrófobo, o en la que el primer fármaco está contenido en micropartículas depositadas sobre las fibras de polímero hidrófobo, en la que el primer fármaco es etabonato de loteprednol, dexametasona, acetónido de triamcinolona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, prednisolona, o combinaciones de los mismos, para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno de la superficie ocular en un sujeto, y en la que la oblea biocompatible nanoestructurada se va a colocar en un fondo de saco conjuntival del sujeto, preferentemente en la que el trastorno de la superficie ocular es xerofthalmia.

También se proporciona la oblea biocompatible nanoestructurada anterior, que comprende además un primer fármaco, preferentemente, en la que el primer fármaco está contenido dentro de las fibras de polímero hidrófobo, o en la que el primer fármaco está contenido en micropartículas depositadas sobre las fibras de polímero hidrófobo, en la que el primer fármaco es besifloxacin, netilmicina, acitromicina, ciclosporina, mupirocina, vancomicina, voriconazol, o combinaciones de los mismos, para su uso en un procedimiento para tratar una infección de la superficie ocular en un sujeto, en la que la oblea biocompatible nanoestructurada se va a colocar en un fondo de saco conjuntival del sujeto, y se va a mantener en el fondo de saco conjuntival durante un periodo de 1 a 2 meses, preferentemente en la que la infección de la superficie ocular está provocada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o en la que la infección de la superficie ocular está provocada por un hongo.

La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones solo se proporciona con propósitos informativos.

Los detalles de uno o más modos de realización de la invención se exponen en los dibujos y en la descripción a continuación. Otros rasgos característicos, objetivos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción, los dibujos, y a partir de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La descripción de la invención a continuación se refiere a los dibujos adjuntos, de los que:

la fig. 1A es una ilustración de un procedimiento para colocar una malla de liberación de fármaco en el ojo;

la fig. 1B es un esquema de un procedimiento para fabricar la malla mostrada en la fig. 1A;

la fig. 1C es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de una oblea biocompatible nanoestructurada que contiene travoprost producida por electrohilado (no de acuerdo con la invención);

la fig. 1D son SEM de obleas biocompatibles nanoestructuradas que contienen travoprost producidas usando tres condiciones de procedimiento ejemplares diferentes (no de acuerdo con la invención);

la fig. 1E es una SEM ampliada de una oblea biocompatible nanoestructurada que contiene travoprost que muestra conductos interconectados de la oblea de malla (no de acuerdo con la invención);

la fig. 2A es un gráfico de un perfil de liberación *in vitro* de travoprost de una oblea biocompatible nanoestructurada en tampón fosfato a 37 °C (no de acuerdo con la invención);

la fig. 2B es un gráfico de la cinética de liberación de travoprost de una oblea biocompatible nanoestructurada (no de acuerdo con la invención);

la fig. 2C es un gráfico de la cinética de liberación de travoprost de obleas biocompatibles nanoestructuradas de diferente composición (no de acuerdo con la invención);

la fig. 2D es un gráfico de la cantidad de travoprost que permanece en una oblea biocompatible nanoestructurada frente al tiempo en el tampón de liberación (no de acuerdo con la invención);

la fig. 3A es un gráfico de barras que muestra la permeabilidad corneal *ex vivo* de travoprost liberado de una oblea biocompatible nanoestructurada a lo largo del tiempo (no de acuerdo con la invención);

la fig. 3B es un gráfico que muestra el pH en superficie de la oblea biocompatible nanoestructurada a lo largo del tiempo durante un estudio de liberación de fármaco (no de acuerdo con la invención);

la fig. 3C es un gráfico de barras que muestra la cantidad de travoprost y ácido de travoprost en la córnea después de un ensayo de permeabilidad corneal *ex vivo* (no de acuerdo con la invención);

la fig. 4A es un gráfico de un perfil de liberación *in vitro* de etabonato de loteprednol de una oblea biocompatible nanoestructurada (no de acuerdo con la invención);

la fig. 4B es un gráfico de un perfil de liberación *in vitro* de etabonato de loteprednol de micropartículas de una formulación de liberación mantenida inyectable (no de acuerdo con la invención);

la fig. 4C es un gráfico de barras que muestra la cantidad de etabonato de loteprednol liberado de micropartículas de una formulación de liberación mantenida inyectable como una función del tamaño de micropartícula (no de acuerdo con la invención);

la fig. 4D es un gráfico de un perfil de liberación *in vitro* de brinzolamida de una oblea biocompatible nanoestructurada (no de acuerdo con la invención);

la fig. 5A es una vista en sección transversal de una fibra biaxial para la incorporación en una oblea biocompatible nanoestructurada y para la fabricación de micropartículas para una formulación de liberación mantenida inyectable (solo la incorporación en la oblea es de acuerdo con la invención);

la fig. 5B es una vista en sección transversal de una fibra trianular para la incorporación en una oblea biocompatible nanoestructurada y para la fabricación de micropartículas para una formulación de liberación mantenida inyectable (solo la incorporación en la oblea es de acuerdo con la invención); y

la fig. 5C es una vista en sección transversal de una fibra trianular alternativa para la incorporación en una oblea biocompatible nanoestructurada y para la fabricación de micropartículas para una formulación de liberación mantenida inyectable (solo la incorporación en la oblea es de acuerdo con la invención).

Descripción detallada

Definición de términos

"Polímero biodegradable" significa un polímero o polímeros que se degradan *in vivo*, y en el que la erosión del polímero o polímeros a lo largo del tiempo se produce de forma simultánea, o posterior, a la liberación del agente terapéutico. Los términos "biodegradable" y "bioerosionable" se usan de manera intercambiable en el presente documento. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero o un polímero que contenga más de dos unidades poliméricas diferentes. El polímero puede ser un polímero de tipo gel o hidrogel.

"Afección ocular" significa una enfermedad, dolencia o afección que afecta o implica a la región ocular. En términos generales, el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y líquidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares y la parte del nervio óptico que está dentro o es contigua al globo ocular.

Una afección ocular anterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o que implica a una región o sitio ocular anterior, es decir, la parte de adelante del ojo, tal como un músculo periocular, un párpado o un

tejido o líquido del globo ocular que se localiza anteriormente a la pared posterior de la cápsula del cristalino o de los músculos ciliares. Por tanto, una afección ocular anterior afecta principalmente o implica a la conjuntiva, la córnea, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (detrás de la retina, pero frente a la pared posterior de la cápsula del cristalino), el cristalino o la cápsula del cristalino y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular anterior. Por tanto, una afección ocular anterior puede incluir enfermedades como afaquia, pseudofaquia, astigmatismo, blefaroespasma, cataratas, enfermedades conjuntivales, conjuntivitis, enfermedades corneales, úlcera corneal, síndrome de xeroftalmia, enfermedades de los párpados, enfermedades del aparato lagrimal, obstrucción del conducto lagrimal, miopía, presbicia, trastornos de la pupila, trastornos refractivos y estrabismo.

Una afección ocular posterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta principalmente o implica a una región o sitio ocular posterior, tal como la coroides o esclerótica (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), humor vítreo, cámara vítrea, retina, nervio óptico, papila óptica y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior. Por tanto, una afección ocular posterior incluye enfermedades, tales como neurorretinopatía macular aguda, enfermedad de Behçet, neovascularización coroidea, uveítis diabética, histoplasmosis, infecciones, tales como infecciones fúngicas o víricas, degeneración macular (por ejemplo, degeneración macular aguda, degeneración macular senil no exudativa y degeneración macular senil exudativa), edema (por ejemplo, edema macular, edema macular cistoide y edema macular diabético), coroiditis multifocal, traumatismo ocular que afecta a un sitio o localización ocular posterior, tumores oculares, trastornos retinianos, tales como oclusión de la vena retiniana central, retinopatía diabética, retinopatía diabética proliferativa, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), enfermedad oclusiva arterial retiniana, desprendimiento de retina, enfermedad retiniana uveítica, oftalmia simpática, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), difusión uveal, una afección ocular posterior provocada por o influenciada por un tratamiento con láser, afecciones oculares posteriores provocadas por o influenciadas por un tratamiento fotodinámico, fotocoagulación, retinopatía por radiación, trastornos de la membrana epirretiniana, oclusión de la vena retiniana de rama, neuropatía óptica isquémica anterior, disfunción retiniana diabética sin retinopatía y retinitis pigmentosa.

"Región ocular" o "sitio ocular" significa cualquier área del globo ocular, incluyendo el segmento anterior y posterior del ojo.

El "fondo de saco conjuntival" es la región conjuntival en la órbita inferior que está expuesta cuando el párpado inferior se tira hacia abajo.

"Diseñados por ingeniería tisular" se refiere a polímeros que se integran por sí mismos en los tejidos con los que entran en contacto, incluyendo, de este modo, el agente terapéutico en los mismos en el tejido para una actividad de liberación mantenida.

"Liberación mantenida" o "liberación controlada" se refiere a la liberación de al menos un agente bioactivo terapéutico de un implante a una velocidad predeterminada. La liberación mantenida implica que el agente bioactivo terapéutico no se libere del implante esporádicamente de una manera impredecible y no se "absorba rápidamente" del implante tras entrar en contacto con un entorno biológico, a menos que se pretenda específicamente que así sea. Sin embargo, el término "liberación mantenida" como se usa en el presente documento no excluye ningún "fenómeno de absorción rápida" asociado con el suministro.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa el nivel o cantidad de agente necesario para tratar una afección ocular, o reducir o prevenir una lesión o daño ocular sin provocar efectos secundarios negativos o adversos significativos al ojo o a una región del ojo.

"Glaucoma" es una enfermedad de la cámara anterior. La variación de la presión intraocular (PIO) parece ser un factor de riesgo independiente de daño glaucomatoso.

"Electrohilado" se refiere a un procedimiento que genera fibras de polímero para generar un tejido o un material similar a malla. El electrohilado usa una carga eléctrica para extraer fibras muy finas (típicamente en una micro- o nanoescala) de un líquido.

"Microencapsulación" se refiere a un procedimiento que genera encapsulados poliméricos que contienen un fármaco.

Modos de realización

Se divulga una oblea de malla flexible, biocompatible, biodegradable y nanoestructurada que contiene fármaco que se puede colocar por un cuidador o un paciente en el fondo de saco conjuntival del paciente (véase la figura 1A) para administrar un medicamento a corto plazo o a largo plazo. La velocidad de liberación de fármaco se puede modular para lograr que las concentraciones de fármaco terapéutico en el tejido objetivo persistan durante al menos 1 semana, 1 mes, 2 meses, 3 meses o 6 meses. La oblea de nanomalla resultó de un enfoque

de bioingeniería para administrar medicamentos al ojo, a diferencia de la técnica relacionada analizada anteriormente. El espesor de la oblea de nanomalla, su módulo de flexión y su permeabilidad al oxígeno son aspectos importantes para la biocompatibilidad a largo plazo, además de su perfil de liberación mantenida y biodegradación oportuna. Adicionalmente, los poros de tamaño nanométrico interconectados y la estructura de malla de este sistema de administración de fármaco son conductos para líquidos que fluyen en, alrededor y a través de la oblea, al igual que una matriz extracelular. Esto permite que la oblea esté altamente hidratada, lo que reduce la reacción a un cuerpo extraño y el daño en la superficie conjuntival.

La oblea de nanomalla puede estar formada de fibras monolíticas, coaxiales o triaxiales, con un fármaco o múltiples fármacos, con composiciones variadas que controlan la biodegradación y la liberación de fármaco. Véanse las figuras 5A, 5B y 5C. Un aspecto importante de la oblea de nanomalla es la presencia de componentes en la malla que se reticulan con otros componentes en la malla, así como con el tejido para sujetar el dispositivo en su lugar a largo plazo. Otro aspecto importante de la malla es la inclusión de componentes compatibles con la membrana que hacen que la oblea de nanomalla sea altamente biocompatible con el tejido ocular.

La oblea de nanomalla resuelve las desventajas de la administración en colirio de los medicamentos oftálmicos descritos anteriormente. Es un sistema de administración de fármaco de liberación mantenida en plataforma y se puede usar para administrar fármacos para tratar trastornos de la cámara anterior y la superficie ocular. Estos incluyen, pero no se limitan a, queratitis corneal, conjuntivitis alérgica, inflamación posquirúrgica (cataratas, glaucoma, trasplante de córnea), blefaritis, desgarro/lesión de la córnea, xeroftalmia, infecciones fúngicas e infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) corneal y glaucoma.

En términos dimensionales, la oblea de nanomalla tiene el tamaño apropiado para ajustarse en el fondo de saco conjuntival. Es flexible y contiene ingredientes que confieren flexibilidad para hacer que sea biocompatible con la superficie tisular. Como tal, el módulo de elemento insertable es menor o igual al de la superficie tisular. La oblea de nanomalla se puede colocar en la superficie del ojo sobre la conjuntiva. No es ni un inyectable ni un implante. Es un elemento insertable que rápidamente se hidrata y se adhiere a la superficie ocular. La oblea de nanomalla no se coloca sobre la córnea y no altera el campo visual.

El tamaño de la oblea de nanomalla se puede tener el tamaño apropiado para ajustarse al espacio conjuntival del ojo humano. Preferentemente, el tamaño de la oblea de nanomalla es de $0,1 \pm 0,05$ mm de espesor, $5 \pm 0,5$ mm de ancho y $10 \pm 0,5$ mm de largo.

Estructuralmente, la oblea es una malla nanoestructurada que contiene fármaco que tiene poros de celdas abiertas en interconexión. Véanse las figuras 1C, 1D y 1E. El tamaño de malla de los poros en interconexión puede ser de 100-200 nm, 200-300 nm o 300-600 nm. De forma alternativa, el tamaño de malla es una combinación entre 100-600 nm. El espesor de la oblea de nanomalla está entre 0,05-0,5 mm, preferentemente entre 0,05-0,1 mm.

La oblea nanoestructurada puede ser biodegradable y puede estar formada de, pero sin limitarse a, los polímeros hidrófobos poli(láctida-co-glicólida) (PLGA), poli(ácido láctico) (PLA), policaprolactona (PCL) y poli(carbonato de trimetileno).

Preferentemente, los polímeros biodegradables están disponibles comercialmente y aprobados para uso en seres humanos.

En otro modo de realización, la oblea nanoestructurada no es biodegradable. Esta oblea puede estar formada de polímeros que tengan una alta permeabilidad al oxígeno. Por ejemplo, se pueden usar polisiloxanos y polímeros de poli(metacrilato de metilo) (PMMA) para formar la oblea nanoestructurada. La oblea no biodegradable se puede extraer intacta del fondo de saco conjuntival en cualquier momento durante o después del tratamiento.

En otro modo de realización, la oblea nanoestructurada está formada de una mezcla de polímeros biodegradables y no biodegradables. Los polímeros pueden ser cualquiera de los enumerados en los párrafos precedentes.

La oblea nanoestructurada se puede producir para que tenga un módulo de flexión hidratado similar al del tejido conjuntival. Preferentemente, el módulo de flexión hidratado de la oblea está entre 10 y menos de 25 MPa.

En otro aspecto, la oblea nanoestructurada puede tener una alta permeabilidad al oxígeno. La permeabilidad al oxígeno es de 15 Dk a 30 Dk (por ejemplo, 15, 20, 25 y 30). En un modo de realización particular, la permeabilidad al oxígeno de la oblea es de 25 Dk.

El fármaco incorporado en la nanomalla estará contenido en las partes biodegradables. Para la incorporación, el fármaco y el polímero hidrófobo biodegradable se disuelven en un disolvente orgánico adecuado, tal como

acetato de etilo, etanol o acetona y se electrohilan usando condiciones optimizadas sobre una placa de colector. El polímero biodegradable o combinación de polímeros libera fármaco a medida que la matriz se degrada y el fármaco encuentra trayectorias de difusión a través de la matriz. La velocidad de degradación está modulada por la composición de la oblea de nanomalla. Véanse las figuras 2A, 2B y 2C.

Otro aspecto de la oblea de nanomalla es que está diseñada para unirse a la conjuntiva ocular por enlace iónico o bien por complejación ligera de proteínas en la superficie tisular con restos en la nanomalla. Como tales, estos restos se pueden tiolar o aminorar.

La oblea de nanomalla puede contener componentes reactivos con el tejido mucoadhesivos que tienen grupos reactivos que reaccionan con la superficie tisular ocular. Se pueden incorporar propiedades mucoadhesivas por inclusión de un polímero cargado en la superficie o intercalar con las fibras cargadas de fármaco. El polímero cargado puede ser goma xantana, goma guar, quitosano, ácido hialurónico, poli(ácido acrílico) o polilisina.

La oblea de nanomalla se puede aplicar como un sistema seco que contiene fármaco, que rápidamente se hidratará y adherirá al tejido conjuntival. En otro modo de realización, la oblea se aplica húmeda en un estado completamente hidratado. El líquido hidratante puede ser, pero no se limita a, una solución de albúmina, una solución que contenga ácido hialurónico o solución salina.

En otro modo de realización, la nanomalla puede estar libre de fármaco y utilizarse como ayuda para la cicatrización.

Adicionalmente, la oblea de nanomalla puede contener más de una capa distinta, una sobre la otra, confiriendo cada capa propiedades funcionales específicas a la oblea. Las capas se pueden intercalar entre sí como un "tejido", confiriendo propiedades de resistencia mecánica, flexibilidad o biocompatibilidad. Por ejemplo, una capa puede contener un fármaco en una matriz de polímero y la otra capa puede contener el ingrediente reactivo con el tejido. Una capa puede contener un fármaco y otra puede contener otro fármaco. Por ejemplo, se pueden incorporar un antibiótico y un esteroide antiinflamatorio en capas separadas con diferentes velocidades de liberación diseñadas para cada fármaco.

La oblea de malla nanoestructurada descrita anteriormente se puede producir por hilado de fibras coaxiales. En este modo de realización, la fibra producida por este procedimiento, como se muestra en la figura 5A, será un filamento coaxial, siendo el núcleo (2) el polímero biodegradable que contiene fármaco y siendo la capa exterior (1) un polímero mucoadhesivo. En otro modo de realización ilustrado en la figura 5B, la fibra se puede producir como un filamento triaxial que tiene un polímero que contiene fármaco interior (5), un segundo polímero que contiene fármaco (4) que rodea al polímero que contiene fármaco interior (5), y una capa de polímero exterior (3) formada de un polímero mucoadhesivo. De forma alternativa, se puede preparar un filamento triaxial que contenga tres núcleos que contienen fármaco (7, 8, 9) incluidos en una capa (10) de un polímero mucoadhesivo que también puede contener un fármaco.

En otro modo de realización de la oblea de nanomalla, se pueden pulverizar microesferas que contienen fármacos biodegradables sobre la malla para crear un material compuesto de microesferas/malla, para lograr las propiedades de liberación de fármaco requeridas.

La oblea de nanomalla se puede preparar por diversos procedimientos de hilado de fibras. Por ejemplo, las fibras se pueden formar por electrohilado, electropulverización, extrusión en estado fundido, extrusión con disolvente, microtejido, hilado en estado fundido, hilado en húmedo, estiramiento de fibras, o una combinación de estas técnicas. La oblea de nanomalla se puede formar por una combinación de fundición en solución e hilado de fibras. Las capas se pueden formar usando una fina pulverización ultrasónica micronizada de una solución que contenga un polímero mucoadhesivo descrito anteriormente sobre una estera de nanomalla formada previamente. La pulverización ultrasónica formará una monocapa del polímero mucoadhesivo sobre la oblea de nanomalla. La malla también se puede producir por técnicas de impresión en 3D. La oblea de nanomalla se puede producir en rollos u hojas, secar a vacío y cortar a medida.

En el caso del tratamiento de glaucoma, la oblea de nanomalla se puede fabricar a partir de materiales poliméricos que se fusionan rápidamente con el tejido conjuntival del fondo de saco conjuntival. Tras su inserción, la oblea que contiene fármaco está diseñada para hidratarse y moldearse a la conjuntiva y comenzar la liberación mantenida de un medicamento antiglaucoma a través de la córnea y en la cámara anterior del ojo.

La oblea de nanomalla descrita anteriormente puede estar libre de conservantes para evitar la toxicidad inducida por conservantes después de un uso a largo plazo. En un modo de realización alternativo, la oblea de nanomalla contiene un conservante.

La oblea se puede esterilizar y acondicionar en un acondicionamiento estéril de hoja de aluminio que sea impermeable a la humedad y a los gases. Por ejemplo, la oblea de nanomalla se puede esterilizar por óxido de

etileno, irradiación gamma o luz UV. En otro ejemplo, cada componente de la oblea antes de formar la fibra se filtra de forma estéril y la oblea de nanomalla se forma asépticamente.

El fármaco incorporado en la oblea de nanomalla puede ser una micromolécula o una macromolécula, tal como una proteína, un péptido y un ácido nucleico.

En un modo de realización particular, el fármaco incorporado en la oblea de nanomalla puede ser un fármaco para glaucoma. Por ejemplo, el fármaco puede ser, pero no se limita a, una prostaglandina, un análogo de prostaglandina y una prostamida.

En un aspecto, la prostaglandina incorporada en la nanomalla puede ser latanoprost, tafluprost, unoprostona o bimatoprost.

Además de los fármacos enumerados anteriormente, cualquier fármaco que reduzca la PIO se puede incorporar a la oblea de nanomalla. Por ejemplo, se pueden incorporar brinzolamida y timolol en la oblea de nanomalla.

La oblea de nanomalla puede contener una cantidad total de prostaglandina, por oblea, de 0,5-1000 µg, por ejemplo, 0,5-50 µg, 1-200 µg, 50-100 µg, 100-200 µg y 200-1000 µg. Preferentemente, la cantidad de prostaglandina en la oblea estará en el intervalo de 100-350 µg.

En un modo de realización específico, la oblea de nanomalla puede ser para su uso en un procedimiento para tratar glaucoma por la liberación mantenida de travoprost durante 30 días. Véanse las figuras 2A y 2B. En otro modo de realización, la oblea de nanomalla puede ser para su uso en el tratamiento de glaucoma por la liberación mantenida de brinzolamida durante 30 días. Véase la figura 4D. En otro modo de realización, el medicamento para glaucoma se puede liberar durante un periodo de tiempo más largo, por ejemplo, 60 días. En otro modo de realización, el medicamento para glaucoma se puede liberar durante 90 días, 120 días o 180 días. La oblea de nanomalla se puede fabricar para la liberación de travoprost modulada, de modo que una "absorción rápida" esté seguida de una liberación mantenida. En un modo de realización, se puede lograr una velocidad de liberación particular de travoprost cambiando la composición de la oblea. Véanse la figura 2A y el EJEMPLO 1 a continuación.

En otro modo de realización, la oblea puede contener dos fármacos antiglaucoma en combinación para lograr el efecto terapéutico requerido. Por ejemplo, los dos fármacos para glaucoma pueden ser brinzolamida y travoprost. En otro modo de realización, los dos fármacos son brinzolamida y tartrato de brimonidina.

En otro ejemplo, la oblea de nanomalla puede contener tanto un antiinflamatorio como un antimicrobiano. Preferentemente, la oblea de nanomalla contiene etabonato de loteprednol y tobramicina.

La duración de la liberación de fármaco se puede optimizar para liberar el fármaco en el intervalo entre, por ejemplo, 1-7 días, 1-15 días, 1-30 días, 1-45 días, 1-60 días, 1-75 días, 1-90 días y 1-180 días.

La cantidad absoluta de fármaco por oblea de nanomalla puede estar entre 0,001-0,1 µg, 0,01-0,1 µg, 0,1-0,5 µg, 0,5-1 µg, 1-10 µg, 10-100 µg, 100-500 µg, 500-1000 µg, 1000-2000 µg, 2000-5000 µg y 5000-10000 µg.

Como se menciona anteriormente, las obleas de nanomalla que contienen fármaco pueden ser para su uso en el tratamiento de infecciones del ojo y trastornos relacionados con infecciones microbianas, tales como conjuntivitis, queratitis, blefaritis y rosácea. Los antibióticos oftálmicos están disponibles de una variedad de clases de fármacos, incluyendo aminoglucósidos, macrólidos, polipéptidos, quinolonas y sulfonamidas. Además, muchos están disponibles como productos de combinación con otros antibióticos o corticoesteroides. Cualquiera de estos antibióticos oftálmicos aprobados existentes se puede cargar en la oblea de nanomalla descrita en el presente documento.

El antimicrobiano incorporado en la oblea de nanomalla descrita anteriormente puede ser, pero no se limita a, moxifloxacina, azitromicina, mupirocina, eritromicina, ciprofloxacina, netilmicina, besifloxacina, gatifloxacina, sulfato de gentamicina, levofloxacina, ofloxacina, sulfacetamida sódica, tobramicina, bacitracina cinc, sulfato de polimixina B, neomicina y sulfato de neomicina.

La oblea de nanomalla ofrece ventajas sobre las formulaciones antimicrobianas oculares actuales. Más específicamente, la oblea de nanomalla descrita anteriormente puede administrar eficazmente una pequeña dosis de antibiótico a los tejidos oculares a concentraciones mayores que la concentración bactericida mínima para eliminar eficazmente las bacterias. Las menores concentraciones de fármaco que son menores que la concentración bactericida mínima, tales como las dosis logradas por los colirios antibióticos, pueden dar lugar a que las bacterias evolucionen para volverse resistentes a fármacos. Este modo de administración puede

reducir la incidencia de SARM. En un modo de realización, la oblea de nanomalla contiene mupirocina, un fármaco utilizado para tratar SARM en la mucosa nasal.

En otro aspecto, la oblea de nanomalla puede contener un fármaco antivírico. El antivírico incorporado en la nanomalla, en un modo de realización particular, se puede usar para tratar el virus del herpes simple (VHS). El antivírico usado para tratar el VHS puede ser, por ejemplo, aciclovir, valaciclovir y famciclovir. El antivírico incorporado en la nanomalla se puede usar para tratar la conjuntivitis vírica.

El fármaco incorporado en la oblea de nanomalla puede ser para su uso en el tratamiento de rosácea ocular. Los pacientes que presentan síntomas clínicos de rosácea ocular típicamente también tienen rosácea dérmica. La rosácea ocular se caracteriza por enrojecimiento, formación de costras en el párpado, prurito e irritación. Actualmente, no existe ningún tratamiento. El fármaco puede ser un medicamento que se encuentre actualmente en prueba o bajo la aprobación de la FDA para la rosácea dérmica. El fármaco puede ser uno que se use para reducir la inflamación en los tejidos. El fármaco puede ser clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de cetirizina, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona. El fármaco que se usa para tratar la rosácea ocular puede ser un medicamento antialérgico.

El fármaco incorporado en la nanomalla puede ser para su uso en la prevención o tratamiento del dolor ocular. En este ejemplo, el fármaco incorporado en la nanomalla es un analgésico. El fármaco se selecciona entre bromfenaco sesquihidratado, amfenaco, nepafenaco, aspirina, ibuprofeno, cetorolaco trometamol o cualquier otro fármaco que tenga actividad analgésica y antiinflamatoria.

De forma alternativa, el fármaco incorporado en la nanomalla puede ser un anestésico. El fármaco puede ser, pero no se limita a, lidocaína y novocaína.

La nanomalla se puede formular para que contenga componentes de cicatrización. Específicamente, la nanomalla puede contener 1->3 betaglucano purificado, o 1->6 betaglucano. En un ejemplo, la nanomalla contiene polisacárido de semilla de tamarindo purificado. En otro ejemplo, la nanomalla contiene una combinación de albúmina, lecitina, colágeno, ácido hialurónico, betaglucano y polisacárido de semilla de tamarindo.

En otro ejemplo, la nanomalla puede contener componentes que lubricarán la superficie ocular. Los ejemplos de dichos componentes son goma xantana, ácido hialurónico y polisacárido de semilla de tamarindo, o combinaciones de los mismos. En otro ejemplo, la nanomalla puede contener lípidos y un mucoadhesivo.

En un ejemplo, la nanomalla puede ser para su uso en el tratamiento de xeroftalmia de manera mantenida. Además, la nanomalla puede contener un medicamento para xeroftalmia, tal como ciclosporina.

En otro modo de realización, la oblea de nanomalla puede contener un antiinflamatorio. El antiinflamatorio incorporado en la nanomalla incluye, pero no se limita a, etabonato de loteprednol, propionato de fluticasona, dexametasona, fosfato de dexametasona, prednisolona, fosfato de prednisolona, budesonida, acetónido de triamcinolona, indometacina, diclofenaco, nepafenaco, bromfenaco, pranoprofeno, y cualquier otro fármaco que pueda tener actividad antiinflamatoria.

En un modo de realización particular, la oblea de nanomalla puede ser para su uso en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica por la liberación mantenida de etabonato de loteprednol durante 20-60 días, tal como se muestra en la figura 4A.

En otro aspecto, la nanomalla contiene un medicamento antifúngico. Se pueden incorporar itraconazol, posaconazol, voriconazol y otros compuestos antifúngicos que se sabe que tienen actividad antifúngica en la oblea de nanomalla.

La oblea de nanomalla está diseñada para no ser irritante para la superficie del ojo. Se divulga una correlación novedosa del espesor de oblea con la irritación ocular. Véase el EJEMPLO 1 a continuación. Para que la oblea no sea irritante, debe ser de un espesor < 0,5 mm. La naturaleza no irritante de la oblea también es una función de su composición y flexibilidad.

Además de la oblea de nanomalla, se divulga una formulación de liberación mantenida inyectable que contiene encapsulados de fármaco de tamaño micro- o nanométrico para tratar trastornos oculares. La formulación de liberación mantenida inyectable no es de acuerdo con la invención y se puede usar para administrar tanto medicamentos en la parte de adelante del ojo como medicamentos en la parte de atrás del ojo. Para los trastornos de la parte de adelante del ojo, la formulación de liberación mantenida se inyecta en el tejido en el fondo de saco conjuntival por medio de una jeringuilla para obviar la necesidad de múltiples administraciones de colirio. Para los trastornos del segmento posterior, se inyectan encapsulados que contienen medicamento en el humor vítreo, espacio subretiniano, espacio supracoroideo, espacio subtenoniano o cualquier otro espacio conocido por el médico para acceder al espacio ocular posterior. La formulación no está limitada al tratamiento

de trastornos del ojo. La formulación se puede usar para tratar una multitud de afecciones y trastornos en diferentes tejidos, por ejemplo, ojo, piel, heridas, aparato genitourinario, cerebro, pulmones y nariz.

La formulación de liberación mantenida inyectable contiene encapsulados que están diseñados con precisión para un tamaño, forma y microestructura interna específica definidos. El tamaño, la forma y la microestructura se modulan para liberar un fármaco o múltiples fármacos de una matriz de múltiples capas a las velocidades requeridas para lograr un efecto terapéutico durante un periodo de tiempo especificado, por ejemplo, rápidamente y de forma mantenida, mientras se mantienen las concentraciones de fármaco por debajo de los niveles que se sabe que provocan síntomas tóxicos. La liberación de fármaco está controlada por la composición, el tamaño, y la distribución de tamaños y la microestructura interna de los encapsulados.

Los encapsulados inyectables son encapsulados de tamaño micro- o nanométrico que son (a) inyectables a través de una aguja con un diámetro exterior de 0,413-0,261 mm y un diámetro interior de 0,21-0,133 mm (27 G - 31 G), (b) permanecen dispersados en tejido o líquidos tisulares, tales como el humor vítreo, es decir, aglutinación mínima, y (c) presentan una liberación de fármaco mantenida y predecible.

La microestructura interna de los encapsulados está diseñada para que sea sólida con la velocidad de liberación controlada por una combinación de difusión y degradación. La superficie de los encapsulados se ha diseñado para que sea lisa, con un recubrimiento superficial que admite buenas características de flujo.

La microestructura interna de los encapsulados puede consistir en anillos concéntricos (secciones transversales mostradas en las figuras 5A y 5B), consistiendo cada anillo en una composición de polímero que esté diseñada para liberar un fármaco a una velocidad específica. La microestructura interna del sistema de administración puede ser biaxial, caracterizando dos anillos concéntricos a cada eje (véase la vista en sección transversal, figura 5A), creando una matriz de núcleo y una matriz de corona, conteniendo cada una un fármaco. De forma alternativa, la matriz puede ser monolítica, con una única composición homogénea con fármaco incorporado. Cada anillo concéntrico se puede formar por una matriz diferente. La microestructura también puede ser multiaxial, con tres o más anillos concéntricos, conteniendo cada uno diferentes fármacos y/o componentes de matriz. Véase un esquema en sección transversal en la figura 5B. La microestructura interna de los encapsulados puede ser coaxial con múltiples ejes dentro de un eje más grande (figura 5C). La forma de los encapsulados puede ser cilíndrica, similar a disco, esférica, cuadrada y rectangular, dependiendo del procedimiento utilizado para fabricar los encapsulados. La microestructura de la sección transversal interna de los encapsulados es de múltiples capas, con la arquitectura y espesor de cada capa específicos y definidos. La composición de cada capa se varía variando la composición de las combinaciones de polímeros usadas para fabricar cada capa. La composición de la combinación de polímeros en cada capa se puede variar para modular la liberación de fármaco.

La microestructura de los encapsulados puede consistir en regiones localizadas de una composición de polímero (fase discontinua) contenida en otra composición de polímero que comprenda la fase continua de la matriz (véase la figura 5C).

En un modo de realización, la primera capa consiste en un primer fármaco incorporado en una matriz polimérica, estando diseñada su composición para liberar el primer fármaco a una velocidad determinada (velocidad 1). La segunda capa consiste en un segundo fármaco incorporado en una matriz de polímero, estando diseñada su composición para liberar el segundo fármaco a otra velocidad (velocidad 2). En un ejemplo, la matriz en la capa 1 que contiene el primer fármaco puede liberar el fármaco en horas, semanas o meses, mientras que la matriz en la capa 2 que contiene el segundo fármaco también puede liberar el fármaco en horas, semanas o meses.

El fármaco puede ser el mismo en cada matriz. De forma alternativa, el fármaco puede ser diferente para cada matriz.

El tamaño de los encapsulados puede ser menor de 100 nm, entre 10-100 nm, 101-200 nm, 201-400 nm, 401-600 nm, 601-800 nm, 801-1000 nm, 1 micrómetro-10 micrómetros, 10-20 micrómetros, 20-30 micrómetros, 30-40 micrómetros, 40-50 micrómetros, 50-60 micrómetros, 60-70 micrómetros, 70-80 micrómetros, 80-100 micrómetros, 100-150 micrómetros, 150-300 micrómetros, 300 micrómetros-1000 micrómetros. Si tienen forma de barra, en un modo de realización, la proporción de aspecto de los encapsulados puede ser 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 y 1:10. La forma de los encapsulados puede ser en forma de barra, similar a oblea, discoide, cuboide, cilíndrica y rectangular.

Las matrices que forman los encapsulados pueden ser biodegradables, con la velocidad de biodegradación modulada combinando diversos polímeros biodegradables. Los polímeros biodegradables pueden ser, pero no se limitan a, polidioxanona, PLG, PCL, poli(caprolactona-co-glicólida), poli(esteramida), poli(carbonato de trimetileno), poli(óxido de etileno-con-láctida), polietilenglicol y combinaciones de los mismos. En otro modo de realización, las matrices se pueden combinar con polímeros y excipientes que presten biocompatibilidad, tales como PVA, ácidos hialurónicos de diferentes pesos moleculares, quitosanos de diferentes pesos moleculares,

PEG-colesteroles, albúminas, lecitinas, fosfatidilcolina, ácido fosfatídico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido mirístico, sorbitanos, PEG-aceites de ricino, ácido cáprico, vitamina E-PEG, PEG-ácidos grasos y combinaciones de estos ingredientes.

- 5 Para disminuir o prevenir la agregación *in vivo*, las características superficiales de los encapsulados se pueden optimizar para que no sean adherentes entre sí y con respecto al espacio tisular.

10 Una forma de potenciar la dispersión en los tejidos es optimizar la superficie de los encapsulados con recubrimientos que proporcionen un "deslizamiento" en las grietas de los tejidos. Para este fin, se pueden usar recubrimientos que estén basados en PEG, o basados en polisiloxano, entre otros. Con este propósito, también se pueden usar moléculas tales como siliconas, lecitinas, fosfatidilcolinas, albúminas y colágeno. La dispersión de los encapsulados en la formulación inyectable dará como resultado una dispersión eficaz del fármaco dentro del tejido.

- 15 Los encapsulados pueden prepararse por técnicas de extrusión en estado fundido o de hilado en estado fundido a través de agujas de tubo monoaxiales, diaxiales o triaxiales, seguido de corte a un tamaño preciso.

20 En otro modo de realización, las moléculas de fármaco que se liberan son idénticas, liberando cada capa de matriz el fármaco a una velocidad diferente, para lograr, por ejemplo, una liberación inicial de absorción rápida de fármaco de una capa, seguida de una liberación mantenida más lenta de fármaco de otra capa.

25 Otros procedimientos para fabricar los encapsulados son impresión en 3D, electrohilado a través de agujas coaxiales seguido de corte de los filamentos a medida y formación de microesferas de núcleo-cubierta por técnicas de agua-aceite-agua, aceite-agua o aceite/aceite.

- 30 Se pueden encapsular fármacos en microesferas biodegradables por disolución del fármaco y el polímero en un disolvente orgánico, generando, a continuación, "gotículas" uniformes por pulverización ultrasónica en un sistema disolvente que precipita el fármaco encapsulado en polímero en esferas. El tamaño se puede controlar controlando el tamaño de las gotículas. El baño de precipitación puede contener un polímero de silicona o un ingrediente que incorpore un excipiente que induzca el deslizamiento sobre la superficie de las microesferas. El baño de precipitación puede contener un poliuretano soluble en agua con propiedades emulsionantes.

35 [En otro ejemplo de dispersión eficaz y beneficiosa, los encapsulados que contienen fármaco se inyectan en el espacio subcoroideo del ojo. Los encapsulados están diseñados para dispersarse y distribuirse en este espacio que rodea a la retina. El fármaco de las matrices en los encapsulados se puede liberar en la retina en un flujo uniforme. En otro ejemplo donde la dispersión continua es beneficiosa, el encapsulado se puede fabricar para que permanezca discreto y puntiforme, liberando una cantidad prevista de fármaco por unidad de tiempo.

- 40 Los encapsulados en la formulación inyectable se pueden recubrir en superficie con excipientes que sean dispersantes de partículas conocidos para minimizar la aglutinación después de su administración. Estos excipientes incluyen, pero no se limitan a, PEG40-estearato, PEG-lecitina, polímeros de estructura PEO-PPO-PEO, ácido glicocólico y ácido cólico. El recubrimiento de los encapsulados puede estar cargado de forma positiva, cargado de forma negativa o ser neutro.

45 En otro ejemplo, los encapsulados se pueden recubrir en superficie con siliconas por pulverización ultrasónica. En otro procedimiento para preparar encapsulados inyectables "antiadherentes", se puede añadir un recubrimiento superficial por una etapa de lavado que contenga silicona inyectable y etanol, posibilitando el depósito de una capa muy fina de silicona. Solo se utilizan siliconas inyectables para este propósito. Las microesferas que se han recubierto con siliconas se "enrollarán" cuando se inyecten y se dispersarán inmediatamente.

50 En otro ejemplo, los encapsulados se pueden recubrir por pulverización con sílice, dióxido de titanio, albúmina o poli(alcohol vinílico).

- 55 En un ejemplo, los encapsulados se dispersan en un gel biocompatible, tal como ácido hialurónico, albúmina, colágeno o combinaciones de los mismos. En otro ejemplo, los encapsulados se dispersan en un líquido simulado sintético.

60 En otro ejemplo, los encapsulados se dispersan en un líquido biológico, tal como plasma sérico extraído de reservas de sangre, un líquido ocular simulado o aminoácidos y poliaminoácidos encontrados en sistemas biológicos.

65 La formulación de liberación mantenida inyectable se puede administrar por vía intravenosa, dirigida o bien no dirigida. A este respecto, los encapsulados en la formulación se pueden recubrir en superficie con un anticuerpo de selección como diana.

En otro modo de realización, las características superficiales de los encapsulados se pueden modificar para estimular la fagocitosis o para provocar una reacción inmunitaria apropiada. Por ejemplo, la formulación de liberación mantenida inyectable puede ser una vacuna, terapéutica o bien profiláctica. En ese caso, los encapsulados en la formulación se dirigirán a las células presentadoras de antígeno para provocar la respuesta inmunitaria deseada con respecto al antígeno en cuestión. Para lograr este objetivo, los encapsulados se pueden modificar en superficie para que tengan moléculas que provoquen la captación fagocítica por los monocitos y macrófagos. Por ejemplo, se pueden usar moléculas que tengan actividad adyuvante. Se pueden utilizar 1→4/1→6 betaglucano, zimosán, hidróxido de aluminio y otros adyuvantes conocidos por los expertos en la técnica. Para el tratamiento de la degeneración macular senil (DMS), los encapsulados en la formulación contienen betaglucano, no solo en la superficie, sino también en el interior del encapsulado como ingrediente activo o como con ingrediente activo con otro fármaco. En otro ejemplo, se puede unir amiloide β a betaglucano, actuando, por tanto, como una señal de retorno para que los encapsulados se unan a amiloide β . En otro modo de realización, las moléculas que se liberan de cada matriz distinta pueden ser una combinación de un medicamento y un adyuvante.

En otro modo de realización, las características superficiales de los encapsulados pueden estar cargadas de forma positiva para adherirse fácilmente a la superficie tisular o para potenciar la penetración en las células. La superficie de los encapsulados se puede optimizar para interaccionar con las proteínas en el espacio tisular.

Los encapsulados están recubiertos con polímeros conocidos por los expertos en la técnica por ser compatibles y no tóxicos para las células. En este sentido, los encapsulados se pueden recubrir con polímeros tales como albúmina, lecitina, fosfatidilcolina, PEG-diestearoilfosfatidilcolina (PEG2K/5K-DSPE), PEG-colesterol, PEG, PEG-ácido graso (PEG-estearato, PEG-laureato, etc.) para prevenir la macroencapsulación de los encapsulados a medida que liberan el fármaco durante un periodo de tiempo mantenido.

El fármaco contenido dentro de las matrices de los encapsulados puede ser hidrófilo o hidrófobo. El fármaco puede ser una micromolécula, una proteína, un péptido, un ácido peptidonucleico (APN), un oligonucleótido (ODN), un ADN, un aptámero o un ARN. En un modo de realización, las matrices pueden contener múltiples micromoléculas, cada una con una intención terapéutica distinta.

En un modo de realización, la formulación de liberación mantenida inyectable se inyecta en el fondo de saco conjuntival de cada ojo para tratar una afección ocular. Los encapsulados en la formulación de liberación mantenida inyectable liberan al menos 10 ng por día de un agente bioactivo durante un periodo mayor de 2 semanas. En otro ejemplo, los encapsulados liberan una cantidad eficaz del uno o más agentes activos durante un periodo mayor de 14 días *in vivo*, preferentemente mayor de 60 días *in vivo*, más preferentemente hasta 72 días *in vivo*, más preferentemente mayor de 90 días *in vivo*, incluso más preferentemente durante 100 días *in vivo*, y lo más preferentemente durante más de 120 días *in vivo*.

En un modo de realización, los encapsulados se inyectarán en el tejido ocular para tratar glaucoma. En un modo de realización, el fármaco es latanoprost, bimatoprost, travoprost o sus sales, ésteres y profármacos.

En otro modo de realización, las moléculas que se liberan de cada matriz distinta pueden ser una combinación de un medicamento y un inhibidor de p-glicoproteínas (PGP).

En otro modo de realización, las moléculas que se liberan son una micromolécula y un biofármaco, por ejemplo, una molécula anti-VEGF para tratar la DMS y un esteroide para tratar la inflamación. En un modo de realización ejemplar, el esteroide es acetónido de triamcinolona y la molécula anti-VEGF es avastin. En otro ejemplo, el esteroide es fluocinolona y la molécula anti-VEGF es PEGaptanib. En otro ejemplo, la molécula anti-VEGF es ranibizumab, bevacizumab o aflibercept.

En otro modo de realización, las moléculas que se liberan de las matrices son un antimicrobiano y un esteroide. En otro ejemplo, la molécula antineoplásica es un inhibidor de EGFR. En un ejemplo de este tipo, el inhibidor de EGFR es ertolinib. En un ejemplo, el esteroide es acetónido de triamcinolona y el antimicrobiano es tobramicina. Otros antimicrobianos que se pueden usar son cortisporina, eritromicina, ciclosporina y otros conocidos en esta clase por los expertos en la técnica.

Los ejemplos de corticoesteroides y AINE que se pueden incorporar en una de las matrices incluyen, pero no se limitan a, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona y difluprednato. En un ejemplo, uno de los fármacos es un antihistamínico. En otro ejemplo, uno de los fármacos es un medicamento antialérgico.

En un modo de realización, los encapsulados de fármaco se administran como un lavado intranasal o una pulverización intranasal. En un ejemplo, los encapsulados de fármaco administran un medicamento antialérgico y un descongestionante en la fosa nasal. En otro ejemplo, la matriz administrada por vía intranasal coadministra un fármaco antialérgico y un fármaco antiinflamatorio. En otro ejemplo, los encapsulados de fármaco se administran al pulmón como un polvo secado por pulverización formulado con excipientes adecuados para su

administración pulmonar. En otro ejemplo, los encapsulados de fármaco se nebulizan para su administración pulmonar.

5 En otro modo de realización, una de las capas de encapsulado contiene un resto de selección como diana, tal como un anticuerpo o una molécula que dirige los encapsulados a un receptor específico. En este caso, una segunda capa contendría un medicamento para tratar la enfermedad.

10 En otro modo de realización, una de las capas puede contener un bioadhesivo biocompatible que pueda sujetar el sistema de administración al tejido, mientras que la capa contiene un medicamento, ya sea una micromolécula o bien un biofármaco. En un ejemplo, la molécula bioadhesiva es poli(ácido acrílico) y el medicamento es un esteroide.

15 En otro modo de realización, una de las capas puede contener un componente de penetración celular, mientras que la otra capa contenía el medicamento. En un ejemplo, el componente de penetración celular es polisorbato 20, polisorbato 60 o polisorbato 80. En otro ejemplo, el componente de penetración celular es magainina, melitina o cualquier péptido de penetración celular conocido por los expertos en la técnica.

20 También se divulga, y no forma parte de la invención, un procedimiento para tratar la inflamación después de la cirugía de cataratas.

25 El procedimiento requiere inyectar la formulación de liberación mantenida que tiene microencapsulados que contienen loteprednol en el espacio conjuntival después de la cirugía de cataratas. Los microencapsulados liberarán etabonato de loteprednol durante un periodo de tres semanas a una velocidad mantenida de 1-5 µg/día.

Un aspecto de la farmacoterapia con éxito es la capacidad de tratar al paciente con múltiples fármacos, a menudo, con diversas pautas de liberación de fármaco. Esto da como resultado que el paciente tenga que recibir múltiples fármacos, a menudo, múltiples inyecciones o múltiples pastillas.

30 Los tratamientos oncológicos implican, a menudo, una pauta farmacológica combinada donde se utilizan combinados de múltiples fármacos para desarrollar un tratamiento eficaz para el paciente. Un ejemplo de una pauta combinada es en el tratamiento de retinoblastoma, en el que la pauta farmacológica podría ser la liberación mantenida de dos fármacos antineoplásicos diferentes. Otro ejemplo de una pauta farmacológica combinada podría ser en la liberación de dos fármacos diferentes para el tratamiento de glioblastoma. En este ejemplo, la pauta farmacológica combinada podría ser la liberación precisa y controlada de un esteroide y un fármaco antineoplásico. En otro ejemplo, la pauta farmacológica combinada podría ser la liberación precisa y controlada de un fármaco antimicrobiano y antineoplásico.

40 En un ejemplo, los encapsulados que contienen fármaco son lo suficientemente pequeños en dimensiones como para filtrarse de forma estéril. Los encapsulados que contienen fármaco pueden tener un tamaño menor de 0,22 micrómetros, un tamaño de entre 0,2-0,5 micrómetros, un tamaño de 0,5-1 micrómetros, un tamaño de 1-2 micrómetros, un tamaño de 2-10 micrómetros, un tamaño de 10-20 micrómetros, un tamaño de 20-40 micrómetros, un tamaño de 40-60 micrómetros, un tamaño de 60-100, un tamaño de 100-200 micrómetros o un tamaño de 200-500 micrómetros.

45 El fármaco encapsulado en cualquier matriz dada se puede liberar en un 100 % en menos de un día, o liberar de manera mantenida hasta 14 días, o liberar de manera mantenida hasta 14-30 días, o liberar de manera mantenida hasta 30-150 días, o liberar de manera mantenida hasta 150-180 días, o hasta un año.

50 Los agentes terapéuticos utilizados con los encapsulados que contienen fármaco pueden incluir uno o más fármacos expuestos a continuación, solos o bien en combinación. Los fármacos utilizados también pueden ser equivalentes de, derivados de o análogos de uno o más de los fármacos enumerados a continuación. Los fármacos pueden incluir, pero no se limitan a, agentes farmacéuticos, incluyendo medicamentos antiglaucoma, agentes oculares, agentes antimicrobianos (por ejemplo, agentes antibióticos, antivíricos, antiparasitarios, antifúngicos), agentes antiinflamatorios (incluyendo esteroides o antiinflamatorios no esteroideos), agentes biológicos, incluyendo hormonas, enzimas o componentes relacionados con enzimas, anticuerpos o componentes relacionados con anticuerpos, oligonucleótidos (incluyendo ADN, ARN, ARN interferente pequeño, oligonucleótidos antisentido y similares), vectores de ADN/ARN, virus (naturales o bien modificados genéticamente) o vectores víricos, péptidos, proteínas, enzimas, componentes de la matriz extracelular y células vivas configuradas para producir uno o más componentes biológicos.

65 Otro ejemplo de una pauta combinada sería en el tratamiento de edema macular provocado por retinopatía diabética (RD), o DMS, entre otras enfermedades de la parte posterior del ojo. Puesto que el edema macular está provocado por factores inflamatorios, es, a menudo, necesario recetar esteroides o medicamentos antiinflamatorios, también administrados por inyecciones. El sistema de administración mantenida de fármaco inyectable, que puede liberar velocidades constantes y mantenidas de múltiples fármacos simultáneamente,

podría alterar significativamente el panorama de los tratamientos disponibles para estas enfermedades oculares. De forma similar, las enfermedades de la parte de adelante del ojo se pueden tratar por una única formulación de administración de fármaco por liberación mantenida inyectable que podría liberar velocidades constantes y mantenidas de múltiples fármacos.

Otro ejemplo de una pauta de combinación de fármacos que se puede conseguir usando la formulación de liberación mantenida inyectable descrita anteriormente es la liberación mantenida de un antibiótico y un antiinflamatorio después de la cirugía. Los ejemplos de antiinflamatorios y analgésicos usados después de cirugía de cataratas son bromfenaco, nevanac, durezol, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, dexametasona, acetónido de triamcinolona, cetorolaco trometamol, flurbiprofeno, morfina y codeína.

Un modo de realización de una pauta de combinación de dos fármacos es la liberación mantenida de un agente antimicrobiano y un antiinflamatorio para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la dermis. En un ejemplo, el antimicrobiano es una molécula antifúngica. Un modo de realización del tratamiento farmacológico combinado podría ser en el tratamiento de enfermedades urológicas, con una administración simultánea de un antimicrobiano y un antiinflamatorio. En otro modo de realización, la pauta combinada es la administración de un agente de formación de imágenes y un medicamento.

En otros modos de realización, la formulación de liberación mantenida inyectable se puede usar para tratar trastornos dérmicos, trastornos del SNC, trastornos GI, enfermedad de Alzheimer u otra enfermedad del cerebro, cardiovasculopatías, enfermedades rectales y enfermedades vaginales.

En otro modo de realización, la formulación de liberación mantenida inyectable se puede usar para el diagnóstico. En otro modo de realización, la formulación de liberación mantenida inyectable se puede usar para administrar cosméticos o sustancias para mejorar el aspecto de la piel. En otro ejemplo, la formulación de liberación mantenida inyectable se puede utilizar para administrar un medicamento y un cosmético.

La formulación de liberación mantenida inyectable se puede incorporar en apósitos para heridas.

Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica puede, en base a la descripción anterior, utilizar la presente invención en su máxima extensión. Los ejemplos específicos a continuación se deben interpretar como meramente ilustrativos y no limitativos del resto de la divulgación de ninguna manera.

Ejemplos

Ejemplo 1: fabricación y caracterización de oblea de nanomalla que contiene travoprost (no de acuerdo con la invención)

Fabricación

En este ejemplo, se prepararon obleas de nanomalla cargadas con fármaco por electrohilado. Este procedimiento hace uso de fuerza electrostática y mecánica para hilar fibras desde la punta de una hilera fina (véase la figura 1B). La hilera se mantiene con carga positiva o negativa por una fuente de alimentación de CC. Cuando la fuerza de repulsión electrostática supera la fuerza de tensión superficial de la solución de polímero, el líquido se derrama fuera de la hilera y forma un filamento continuo extremadamente fino. La malla seca producida, por tanto, es porosa y flexible, lo que permite cortarla a un tamaño deseado. Las materias primas fueron travoprost (Cayman Chemicals), PLGA RG503H (Evonik), PEG40-estearato (Sigma-Aldrich), PEG3.35K (Carbowax), F127 (Spectrum) y PVP (Plastone, ISP).

Los factores que controlan las propiedades de la malla son las condiciones de procedimiento, peso molecular, conductividad de la solución, pH de la solución, distancia desde la punta al colector y viscosidad de la solución. El porcentaje de hinchamiento de la malla se controla por la composición de la malla; una malla con alto contenido soluble en agua tenía mayor hidratación. Para el propósito de un elemento insertable ocular, la rápida hidratación de la malla provoca la formación de una matriz compatible con el tejido.

TABLA 1. Soluciones para preparar oblea de nanomalla con travoprost

Lote n.º	Composición de la solución en la jeringuilla antes del electrohilado							
	% (p/p) en solución							
	Travoprost	PEG3.33K	F127	PEG40-estearato	RG503H	Acetato de etilo	Etanol	DMSO
ML-ES-06-5	3,00	0	0	3,15	26,87	61,77	7,27	/
ML-ES-06-7	3,04	0	0	6,95	27,13	61,03	3,82	/
ML-ES-06-8	3,04	0	3,13	0	27,05	61,65	0,07	/

Lote n.º	Composición de la solución en la jeringuilla antes del electrohilado							
	% (p/p) en solución							
	Travoprost	PEG3.33K	F127	PEG40-estearato	RG503H	Acetato de etilo	Etanol	DMSO
ML-ES-06-11	2,96	0	6,95	0	27,38	60,97	0,04	/
ML-ES-06-12	2,99	3,16	0	0	26,93	61,47	0,07	/
ML-ES-06-16	3,02	3,04	0	0	27,16	61,30	27,43	0,05
ML-ES-06-21	2,97	0	0,75	0,75	27,17	61,78	8,67	/
ML-ES-06-31	2,93	0	1,50	0,77	27,6	62,10	7,14	/

TABLA 2. Composición teórica de los ingredientes en la oblea de nanomalla

Lote n.º			Composición de cada ingrediente				
	Visual	Travoprost	% (p/p) en nanomalla				
			PEG3.33K	F127	PVP	PEG40-estearato	RG503H
ML-ES-06-5	Uniforme flexible	3,00	0	0	0	10,17	86,78
ML-ES-06-7	Uniforme flexible	3,04	0	0	0	19,78	77,19
ML-ES-06-8	Uniforme flexible	3,04	0	10,06	0	0	86,90
ML-ES-06-11	Uniforme flexible	2,96	0	19,64	0	0	77,40
ML-ES-06-12	Uniforme flexible	2,99	10,20	0	0	0	86,81
ML-ES-06-16	Uniforme flexible	3,02	0	0	9,76	0	87,21
ML-ES-06-21	Uniforme flexible	2,97	0	2,54		2,54	91,95
ML-ES-06-31	Uniforme flexible	2,93	0	4,91		2,49	89,69

- 5 TABLA 3. Condiciones de electrohilado de nanofibras (3,25 pulgadas corresponden a 8,255 cm; una aguja de 22 G tiene un diámetro exterior de 0,718 mm y un diámetro interior de 0,413 mm)

Lote n.º	Caudal (ml/hora)	Voltaje (kV)	Aguja (calibre)	Distancia desde la punta al colector (pulgadas)	Ciclo
ML-ES-06-5	0,8	20	22	3,25	15
ML-ES-06-7	0,8	20	22	3,25	15
ML-ES-06-8	1,5	22	22	3,25	15
ML-ES-06-11	1,5	22	22	3,25	15
ML-ES-06-12	1,5	22	22	3,25	15
ML-ES-06-16	2	16	22	3,25	15
ML-ES-06-21	2	16	22	3,25	15
ML-ES-06-31	2	16	22	3,25	15

- 10 El contenido de travoprost estimado es de 0,1575 mg para un prototipo que es de 10 mm x 1,5 mm x 0,22 mm (largo x ancho x espesor). En un perfil de liberación de 30 días, esto proporcionaría aproximadamente 5,25 µg/día liberados en la superficie ocular para su absorción. Se estima que se necesitan 1,5 µg/día para un tratamiento de glaucoma eficaz.

- 15 El espesor de la nanomatriz se midió con un calibre de husillo micrométrico (n=3). Los resultados se muestran en la tabla 4 a continuación.

TABLA 4. Espesor de los prototipos de oblea de nanomalla

muestra	n=1 ^a	n=2 ^a	n=3 ^a	PROMEDIO ^a	DE	DER
ML-06-5	0,07	0,07	0,07	0,07	0,000	0,00 %
ML-06-7	0,06	0,06	0,05	0,06	0,006	10,19 %
ML-06-8	0,09	0,08	0,08	0,08	0,006	6,93 %
ML-06-11	0,08	0,09	0,09	0,09	0,006	6,66 %
ML-06-12	0,06	0,06	0,06	0,06	0,000	0,00 %

muestra	n=1 ^a	n=2 ^a	n=3 ^a	PROMEDIO ^a	DE	DER
ML-06-16	0,08	0,09	0,08	0,08	0,006	6,93 %
ML-06-21	0,10	0,10	0,11	0,10	0,006	5,59 %
ML-06-31	0,08	0,08	0,08	0,08	0,000	0,00 %
ML-06-74	0,16	0,15	0,14	0,15	0,010	6,67 %
ML-06-77	0,13	0,15	0,16	0,15	0,015	10,41 %
ML-06-81	0,20	0,22	0,23	0,22	0,015	7,05 %
ML-06-84	0,17	0,16	0,17	0,17	0,006	3,46 %
ML-06-88	0,31	0,30	0,28	0,30	0,015	5,15 %
ML-07-07	0,07	0,07	0,09	0,08	0,012	15,06 %
ML-07-08	0,48	0,44	0,45	0,46	0,021	4,56 %
^a valores son el espesor en mm						

Encapsulación

- 5 Para determinar el porcentaje de encapsulación de fármaco, en primer lugar, se disolvió travoprost encapsulado en una nanomalla en acetonitrilo. El polímero se precipita en una fase acuosa y el sobrenadante se analiza por HPLC. La encapsulación se calcula por la siguiente fórmula:

$$\text{encapsulación de travoprost } \left(\frac{\text{mg}}{\text{g}} \right) = \frac{\text{travoprost } \left(\frac{\text{mg de travoprost}}{\text{g de solución de extracción}} \right) \times \text{masa total de extracción (g)}}{\text{masa de nanomalla (g)}}$$

- 10 La cantidad de travoprost en las muestras se determinó por HPLC. Para este análisis, se preparó de forma gravimétrica una solución madre pesando 9,5 mg de travoprost y disolviéndolo en 0,9416 g de metanol en un tubo de centrifugadora de 1,5 ml. Esto proporcionó una solución madre de travoprost de 9,9884 mg/g. Se prepararon patrones con concentraciones entre 0,007 y 142 µg/g, diluidos en serie a partir de la solución madre de travoprost de 9,9884 mg/g original. Los patrones preparados tenían un intervalo de 0,00692 y 14,79 µg/ml.
- 15 Se llevó a cabo el análisis usando un programa de gradiente y una columna Zorbax RP C-18 de 4,6 x 150 mm, con un caudal de 1 ml/min, 37 °C, 220 nm, 20 minutos, 40 µl. Travoprost tiene un tiempo de retención de 19 minutos.
- 20 Como se muestra a continuación en la TABLA 5 a continuación, el porcentaje de encapsulación de los prototipos varió entre un 79-85 %.

TABLA 5. Encapsulación de travoprost en nanomalla

Lote n.º	Encapsulación (mg de travoprost/g de malla)	% de encapsulación
ML-ES-06-5	25,07	82,20
ML-ES-06-7	25,84	85,28
ML-ES-06-8	24,14	79,41
ML-ES-06-11	25,43	85,62
ML-ES-06-12	27,00	90,30
ML-ES-06-16	24,96	82,65
ML-ES-06-21	26,16	88,08
ML-ES-06-31	25,73	87,82

- 25 Hidratación

- Se midió la velocidad de absorción de agua por las obleas de nanomalla como una función del tiempo. La hidratación se realizó usando obleas secas incubadas en tampón a 37 °C. Los resultados, mostrados en la tabla 6 a continuación, indicaron que el porcentaje de hidratación era alto cuando el componente hidrófilo de la oblea era alto. Para las obleas que tenían un alto contenido hidrófobo (por ejemplo, ML-ES-06-7), la hidratación fue relativamente menor. Se pueden usar estudios *in vivo* para demostrar si la rápida cinética de hidratación da como resultado la deslaminación de la oblea del tejido ocular.
- 30

TABLA 6: cinética de hidratación de los prototipos de nanoblea

Lote n.º	Composición final en oblea de nanomalla seca	T=10 m	T=20 m	T=30 m	T=40 m	Aspecto después de la hidratación
ML-ES-06-5	PEG40-estearato al 10,17 %/TP al 3 %/	149,32	146,58	154,79	154,79	Intacto, flexible
ML-ES-06-7	PEG-estearato al 19,78 %/	44,90	75,51	32,65	51,02	Intacto, flexible
ML-ES-06-8	Pluronic F127 al 10 %	147,06	155,88	151,96	148,04	Intacto, flexible
ML-ES-06-11	Pluronic F127 al 20 %	56,38	57,45	59,57	56,38	Intacto, flexible
ML-ES-06-12	PEG3.35k al 10 %	76,62	90,91	94,16	90,91	Intacto, flexible
ML-ES-06-16	PVP al 10 %	43,71	55,09	53,89	55,09	Intacto, flexible
ML-ES-06-21	PEG-E al 2,5 % y F127 al 2,5 %	192,23	195,15	200	185,44	Intacto, flexible
ML-ES-06-31	PEG-E al 2,5 % y F127 al 5 %	251,16	258,14	265,12	267,44	Intacto, flexible

Microscopia electrónica de barrido

Las micrografías electrónicas de barrido (SEM) de los prototipos mostraron una nanoestructura de malla finamente dividida, con una estructura de celdas abiertas con fibras individuales entre 200 nm y 5 micrómetros de diámetro. Véase la figura 1C. La estructura de celda abierta permite el flujo libre de líquidos a través de la oblea de nanomalla, un rasgo característico fundamental para un elemento insertable biocompatible.

Liberación *in vitro*

Se llevaron a cabo experimentos de liberación *in vitro* con obleas de nanomalla con 100 mg de oblea colocada en Float-y-lyzer y se incubaron en soluciones tampón a pH 7,4 y 37 °C. El tampón contenía hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPCD) al 1 % en solución salina tamponada con fosfato (PBS). Como se muestra en las figuras 2A a 2D, la liberación *in vitro* de travoprost se podría modular por cambios en la composición de nanomalla.

Biodegradación y posibilidad de irritación local:

El posible riesgo de irritación en un producto ocular es siempre una preocupación. Para abordar esto, se llevó a cabo un estudio *in vitro* para averiguar el pH en superficie del sistema de administración de fármaco a medida que se biodegradaba y liberaba el fármaco en el medio tampón. Se utilizó una microsonda a pH sensible para medir el pH en superficie del sistema, en un prototipo de oblea de nanomalla (ML-ES-06-31). El pH en superficie del sistema de administración de fármaco nunca cayó drásticamente; el pH fluctuó en el intervalo de 6,9 a 7,2 durante la duración del estudio. Véase la figura 3B. Se prevé que el recambio de líquidos en un escenario *in vivo* eliminará los bajos niveles molares de ácido láctico y/o ácido glicólico liberados de la oblea de nanomalla a medida que se biodegrada.

Agresión por fotooxidación:

Se sometieron a prueba obleas de nanomalla (ML-ES-06-31) para determinar la degradación fotooxidativa por luz UV de alta intensidad (254 nm, durante 24 horas). Los datos demostraron que > 98 % del travoprost encapsulado estaba intacto, lo que indicaba la protección del fármaco frente a la exposición a luz UV durante su uso. Por el contrario, un 50 % del travoprost en tampón solo se degradó en estas condiciones.

Estudio de permeabilidad corneal:

Se realizaron estudios de permeabilidad corneal en celdas de Franz en obleas de nanomalla que contenían travoprost (ML-ES-06-31). Se cargaron córneas bovinas de ternero recién obtenidas en las celdas de difusión de Franz. Se cortaron con punzón muestras de nanomalla para que tuvieran un diámetro de 5,28 mm y se colocaron sobre las córneas. Las muestras se humedecieron con 20 µl de tampón. Las cámaras receptoras se llenaron con tampón HPCD al 1 % recién preparado. Los puntos de tiempo fueron una vez cada hora durante 8 horas y una vez después de 18 horas. Se analizaron las muestras usando un procedimiento de HPLC de fase inversa. Las córneas se recuperaron de las cámaras y se extrajeron para determinar el contenido de fármaco. La figura 3A demuestra que el travoprost encapsulado se difunde con éxito a través de la córnea bovina para convertirse en ácido de travoprost, la forma activa del fármaco.

Ejemplo 2: cribado de biocompatibilidad de los prototipos (no de acuerdo con la invención)

Se sometieron a prueba las pruebas de irritación en el ojo *in vitro* de tres prototipos de oblea de nanomalla para determinar la irritación en el ojo usando construcciones de tejido corneal tridimensionales adquiridas de Mattek Corporation, MA. Se expusieron por contacto tres prototipos de oblea de nanomalla a las construcciones de tejido corneal usando un protocolo publicado. Véase Kandarova *et al.*, Toxicology Letters 211, suplemento, 17 de junio de 2012, páginas S111-S112.

Más de un 60 % de la viabilidad celular se clasifica como "NI" (no irritante). Se observó que el espesor máximo de una oblea no debe ser más de 0,5 mm para que no sea irritante.

Ejemplo 3: irritación ocular en ojos de conejo (no de acuerdo con la invención)

Se llevan a cabo estudios *in vivo* con las obleas de nanomalla en conejos blancos de Nueva Inglaterra normotensos en Toxikon Corp, Bedford, MA. Se insertan mallas estériles (nanomatriz blanco en un ojo, nanomalla de travoprost en el ojo opuesto, n=6 conejos) en el fondo de saco conjuntival de cada ojo del conejo. Cada ojo se examina de acuerdo con la clasificación de McDonald-Shattuck para categorizar las lesiones oculares antes de, y en puntos de tiempo específicos después de, la colocación de una oblea de nanomalla que contiene travoprost en un ojo y una oblea de nanomalla blanco en el ojo opuesto. Se evalúan los siguientes parámetros: examen con lámpara de hendidura para incluir signos de irritación de la superficie ocular (hiperemia conjuntival, quemosis, secreción, opacidad corneal y tinción con fluoresceína), inflamación (células de la cámara anterior y reflejo flamígero, iritis), diámetro de la pupila (calibradores) y PIO (tonómetro de rebote TonoVet). Se recogen muestras de lágrimas usando tiras de Schirmer para el bioanálisis de travoprost y ácido de travoprost. El día 1, las evaluaciones se llevan a cabo en el inicio del estudio, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 y 8 horas después de la colocación de la nanomalla, seguidas de evaluaciones dos veces al día los días 2 y 3, a continuación, semanalmente durante un total de 4 semanas. Si en algún momento se observa irritación o inflamación severa, por ejemplo, enrojecimiento persistente, secreción, quemosis, tinción corneal o células y reflejo flamígero de grado 2 o mayor, se extrae la nanomalla y se permite que el animal se recupere. Se observa una irritación mínima o nula durante la duración del estudio para todos los grupos de nanomallas.

Ejemplo 4: correlación de biocompatibilidad con el módulo (no de acuerdo con la invención)

Los prototipos de nanomalla están optimizados para adaptarse al módulo de flexión hidratado de la conjuntiva ocular. El intervalo de módulos óptimo para una oblea de nanomalla es idealmente < 25 MPa para que sea biocompatible.

Ejemplo 5: correlación de la permeabilidad al oxígeno con la biocompatibilidad (no de acuerdo con la invención)

La permeabilidad al oxígeno se correlaciona con la irritación en los tejidos oculares. El intervalo de permeabilidad al oxígeno óptimo para las obleas de nanomalla está en el intervalo de 20-30 Dk.

Ejemplo 6: fabricación y caracterización de nanomalla con etabonato de loteprednol (no de acuerdo con la invención)

Tabla 7: preparación de solución para nanomalla de etabonato de loteprednol

	Composición				
	% en malla		% en solución		
Lote n.º	IFA	20	RG503H	Acetato de etilo	Etanol
ML-ES-03-48	6,53	0,74	26,56	59,56	11,19
ML-ES-03-50	10,15	0,71	26,74	59,20	10,25

Tabla 8: etabonato de loteprednol en condiciones de electrohilado de nanofibras (3,25 pulgadas corresponden a 8,255 cm; una aguja de 22 G tiene un diámetro exterior de 0,718 mm y un diámetro interior de 0,413 mm)

Lote n.º	Caudal (ml/hora)	Voltaje (kV)	Aguja (calibre)	Distancia de la punta al colector (pulgadas)	Ciclo
ML-ES-03-48	0,8	20	22	3,25	20
ML-ES-03-50	0,8	20	22	3,25	15

Tabla 9: caracterización de etabonato de loteprednol en nanomalla

Lote n.º	Encapsulación (mg/g)	Absorción rápida (%)	% de liberación (40 días)	% de hidratación	Espesor (mm)	Resistencia a la flexión ^a	Uniformidad visual ^b
ML-ES-03-48	61,77	0	99,08	80,0	0,15	1	1
ML-ES-03-50	96,27	0	55,09	89,3	0,10	1	1
^a Resistencia a la flexión clasificada como excelente (1), buena (2), necesita mejorar (3), se desmorona (4); ^b Uniformidad visual clasificada como excelente (1), no uniforme en algunos lugares (2) y aleatoria/no uniforme (3).							

Se midieron tres veces los espesores para estas dos obleas de nanomalla en tres áreas aleatorias. La desviación estándar por debajo de 0,01 reveló la uniformidad de las obleas de nanomalla de etabonato de loteprednol.

La cantidad total de travoprost encapsulado en cada oblea de nanomalla se midió por HPLC. La encapsulación para ML-ES-03-48 fue de 61,77 mg/g, que estaba cerca del 6 % objetivo en la malla, y la encapsulación para ML-ES-03-50 fue de un 96,27 mg/g, que también estuvo cerca del 10 % objetivo en la malla.

Ninguno de estos prototipos de nanomalla liberó fármaco en 1 hora. Para la liberación *in vitro*, ML-ES-03-48 liberó un 99,08 % en 40 días, lo que estuvo cerca del objetivo deseado de liberación de un 100 % en 30 días, mientras que la liberación acumulada de ML-ES-03-50 en 40 días fue comparativamente lenta, lo que puede haber resultado de un menor PEG.E que ML-ES-03-48. La resistencia a la flexión de estos dos prototipos de oblea de nanomalla fue excelente. Ambos se pueden doblar y flexionar entre el pulgar y el índice. Se observó que ML-ES-03-48 y ML-ES-03-50 se prepararon uniformemente.

Ejemplo 7: fabricación de nanomalla con restos reactivos con la superficie

Se pueden preparar obleas de nanomalla incorporando PEG3K-succinimidil glutarato (SG) de 4 brazos al 5 % y PEG-NH₂ de 4 brazos al 5 % con PLGA al 26 % (RG503H), PEG-estearato al 0,7 % en la solución de electrohilado en los mismos disolventes mostrado en la tabla 7 anterior, con un acetato de etilo al 49 % y etanol al 11 % y el ingrediente farmacéutico activo (IFA), en este caso, etabonato de loteprednol. Las condiciones del electrohilado se muestran en la tabla 8 anterior.

Ejemplo 8: fabricación y caracterización de etabonato de loteprednol en microencapsulados de PLG (no de acuerdo con la invención)

El etabonato de loteprednol es un esteroide "blando" que se convierte rápidamente en metabolitos inactivos por esterasas inespecíficas en el tejido ocular. Se divulga una formulación de liberación mantenida inyectable de etabonato de loteprednol microencapsulado que se puede inyectar en el saco conjuntival inmediatamente después de la cirugía. Para el control de la inflamación después de la cirugía de cataratas, la formulación de liberación mantenida inyectable está diseñada para liberar un fármaco durante un periodo de 2 a 3 semanas con una única inyección.

Se usó PLG como microencapsulado de polímero biodegradable. Se investigaron las funciones del peso molecular, la estructura y el tamaño de los microencapsulados en el perfil de liberación de etabonato de loteprednol, así como la inyectabilidad, como una función del tamaño.

Preparación de microencapsulados:

Se prepararon microencapsulados de PLG por un procedimiento de emulsión para lograr una distribución de tamaños estrecha, tamaño óptimo e inyectabilidad. Se adquirió etabonato de loteprednol de Sigma, Inc. Se utilizaron PLG (50:50 L:G) de diferentes pesos moleculares para evaluar el efecto sobre la liberación *in vitro*. Se preparó una combinación de PLG terminado con grupos de extremo de ácido y grupos de extremo de éster para evaluar el efecto sobre la liberación de fármaco *in vitro*. Los microencapsulados se prepararon como sigue:

a. Se preparó una solución madre de poli(alcohol vinílico) (PVA) al 8 % añadiendo PVA sólido a agua destilada mientras se agitaba y, a continuación, calentando a 80 °C. Cuando se disolvió completamente, la solución se dejó enfriar de nuevo a 25 °C y, a continuación, se dividieron en alícuotas 53 g de la solución para la preparación de la fase II. Se preparó una solución de cloruro de sodio al 9,46 % por separado del PVA al 8 %. El cloruro de sodio se vertió lentamente en la solución de PVA, mientras se agitaba la solución de PVA. Se añadieron 3,6 gramos de acetato de etilo a la fase II. A continuación, la fase II se cubrió y

refrigeró a 4 °C. Antes de la homogeneización, la fase II se vertió en un recipiente con camisa cuando hubo alcanzado los 0 °C.

b. Se preparó una mezcla 50/50 v/v de etanol y acetato de etilo. Se obtuvieron y registraron los pesos. Se disolvió etabonato de loteprednol en esta mezcla para crear una solución de 30 mg/ml de etabonato de loteprednol. En la formulación ejemplar, KB-ES-02-55, la solución de loteprednol también contenía un 5 % p/p de PE/F-127.

c. Se disolvió PLG en acetato de etilo para crear una solución al 5,2 %. Se dividió en alícuotas 1 ml de la solución madre de etabonato de loteprednol en la solución de PLG mientras se agitaba. La fase I completada se recogió en una jeringuilla Hamilton n.º 1010 estanca a gases equipada con un tubo de 2,1 mm (14 ga). La fase I se usó inmediatamente después de la preparación. No se debe dejar a temperatura ambiente, ni tampoco se debe refrigerar. Se inició la tanda de homogeneización y se inyectó la fase I en la fase II para generar una emulsión, es decir, la fase III. Inmediatamente después, la fase III se vertió en H₂O adicional para crear la suspensión de microesferas final.

d. Después de 6 minutos de homogeneización, se trasladó el recipiente con camisa a un mezclador de paletas y se agitó durante 3 h a 450 RPM. Durante esta etapa, la primera hora de agitación se llevó a cabo a 0 °C. A continuación, la temperatura se elevó a 17 °C durante 20 min, a continuación, a 27 °C durante 20 min. Y, a continuación, a 35 °C durante el tiempo restante. Después de 3 h, la suspensión se enfrió a 10 °C y se pipeteó en tubos de centrifugadora de 50 ml. Las muestras se centrifugaron 3 veces a 10000 RPM, 10 °C.

e. El primer ciclo de centrifugación da como resultado un sedimento de microesferas y un sobrenadante compuesto por la mayor parte del PVA, NaCl y acetato de etilo restante.

f. Los microencapsulados se lavaron cuatro veces con agua destilada a 4 °C y los sedimentos se combinaron en uno. Los microencapsulados se pulverizaron con dimeticona en isopropanol para proporcionar una superficie sin agregación.

g. El sedimento combinado se resuspendió y se lavó con 5-10 ml de agua destilada fría, en un vaso de precipitados de 100 ml. El vaso de precipitados se cubrió con un papel sin pelusas y, a continuación, se colocó en un liofilizador para el secado.

Caracterización de microencapsulados:

Distribución de tamaños de partícula (DTP):

Se suspendieron las muestras a 20 mg/ml en un diluyente, diluidas con un volumen equivalente de agua. Se dispersaron 500 µl de la suspensión en un medio de dispersión (una dilución treinta veces mayor del diluyente en agua destilada). El tamaño de partícula se midió en un analizador de partículas por difracción láser Horiba LA-950.

Formación de imágenes:

Los encapsulados secos se caracterizaron por microscopia electrónica de barrido. Encapsulación (mg/G): Se disolvieron 20 mg del microencapsulado en 1 ml de acetonitrilo y se añadieron gota a gota 10 ml de isopropanol mientras se mezclaba. Se centrifugó 1 ml de la suspensión (5 min; 6000 RPM) y se extrajo el sobrenadante para su análisis por HPLC. El análisis por HPLC se realizó en una columna RP C18.

Compatibilidad:

La compatibilidad de PLG y etabonato de loteprednol se evaluó por comparación de sus perfiles de HPLC.

Absorción rápida *in vitro* (%):

Se reconstituyeron 30 mg de los microencapsulados en 1 ml de PBS, pH 7,4 y se hicieron rotar a 37 °C en un tubo de centrifugadora de polipropileno de 2 ml. En el punto de tiempo de 1 hora, los tubos de centrifugadora se centrifugaron a 15.000 RPM. Se extrajo un ml del sobrenadante para su análisis por HPLC.

Liberación *in vitro*:

Se pesaron 200-300 mg de microencapsulados en casetes SpectraPor de 1 ml (membranas de celulosa, VCPM de 1000 kDa). Los casetes que contenían los microencapsulados se colocaron en 45 ml de PBS y se incubaron a 50 °C. Se obtuvieron muestras en puntos de tiempo después de 1 hora y diariamente durante el transcurso de 20 días. Las muestras se analizaron por HPLC.

Inyectabilidad:

Se sometió a prueba la inyectabilidad de los microencapsulados suspendidos en el líquido reconstituyente tanto a través de agujas con un diámetro exterior de 0,642 mm y un diámetro interior de 0,337 mm (23 G) como con un diámetro exterior de 0,413 mm y un diámetro interior de 0,21 mm (27 G).

Los resultados del análisis se presentan en la tabla 10 a continuación. Los datos demostraron que etabonato de loteprednol se podría encapsular con éxito en microencapsulados basados en PLG. La distribución de tamaños de los microencapsulados se puede modular por el control de las condiciones de procedimiento, con un intervalo de tamaños entre 9,3-40,4 micrómetros (d_{50}). Se desarrolló una prueba de liberación *in vitro* acelerada para posibilitar el cribado rápido de prototipos para evaluar la diferencia en la liberación *in vitro* de fármaco producida como una función del tamaño, la estructura del polímero y el peso molecular. A través de esta prueba, se averiguó que PLG de mayor peso molecular y tamaño más grande (KB-05-01) liberaba el fármaco muy lentamente, a diferencia de un prototipo de combinación de PLG de extremo de éster y extremo de ácido (50:50 L:G) (KB-05-34). De forma sorprendente, la velocidad de liberación de fármaco de los microencapsulados de PLG con grupo de extremo de éster (KB-05-25B) fue mayor que la velocidad de los microencapsulados de PLG con grupo de extremo de ácido (KB-05-28) al mismo PM (0,21 dl/g).

Todos los lotes fueron inyectables a través de agujas con un diámetro exterior de 0,413 mm y un diámetro interior de 0,21 mm (27 G) para todo el intervalo de tamaño de los prototipos, lo que lo hace factible para su inyección en el tejido ocular. Los polímeros de PLG y etabonato de loteprednol se consideraron compatibles. Todos los microencapsulados de PLG se diseñaron para que tuvieran una microestructura sólida.

Tabla 10: caracterización de microencapsulados que contienen etabonato de loteprednol

Lote n.º	Nombre del polímero	Viscosidad intrínseca	Encap.	DTP (d_{50}/d_{90})
KB-05-01	Purasorb 5002; 50/50 L:G	0,39 dl/g	187,9 mg/g	40,4/67
KB-05-25A	Purasorb 5002; 50/50 L:G	0,2 dl/g	19,8 mg/g	15/41,9
KB-05-25B	Purasorb 5002; 50/50 L: G	0,2 dl/g	29,4 mg/g	16,7/37,2
KB-05-28	Purasorb 5002A; 50/50 L: G	0,21 dl/g	47,5 mg/g	11,6/24,3
KB-05-34	Mezcla: una combinación 50/50 de Purasorb 5002 y 5002A; ambos 50/50 L:G	0,21 dl/g	14,9 mg/g	9,3/21

REIVINDICACIONES

1. Una oblea biocompatible nanoestructurada para su colocación en el fondo de saco conjuntival, comprendiendo la oblea un polímero mucoadhesivo reactivo con el tejido y una malla formada de una pluralidad de fibras de polímero hidrófobo, en la que el polímero mucoadhesivo reactivo con el tejido está recubierto sobre la oblea o intercalado con las fibras hidrófobas; la oblea tiene un espesor de 0,05 mm a 0,5 mm, un módulo de flexión hidratado de menos de 25 MPa y una permeabilidad al oxígeno de 15 Dk a 30 Dk; la malla tiene un tamaño de poro de 50 nm a 1000 nm; y las fibras de polímero hidrófobo tienen un diámetro de 100 nm a 1500 nm, y en la que el polímero mucoadhesivo reactivo con el tejido es PEG-glutarato de succinimidilo, PEG-amina, polilisina, goma xantana, goma guar, poli(ácido acrílico), quitosano o ácido hialurónico.
2. La oblea biocompatible nanoestructurada de la reivindicación 1, en la que todas las fibras de polímero hidrófobo son biodegradables o en la que todas las fibras de polímero hidrófobo son no biodegradables.
3. La oblea biocompatible nanoestructurada de la reivindicación 2, en la que todas las fibras de polímero hidrófobo son biodegradables y en la que las fibras de polímero hidrófobo se seleccionan del grupo que consiste en poli(láctida-co-glicólida), poli(ácido láctico), policaprolactona y poli(carbonato de trimetileno).
4. La oblea biocompatible nanoestructurada de la reivindicación 2, en la que todas las fibras de polímero hidrófobo son no biodegradables y en la que las fibras de polímero hidrófobo son polisiloxano o poli(metacrilato de metilo).
5. La oblea biocompatible nanoestructurada de la reivindicación 1, que comprende además un primer fármaco para tratar un trastorno ocular, preferentemente, en la que el primer fármaco está contenido dentro de las fibras de polímero hidrófobo, o en la que el primer fármaco está contenido en micropartículas depositadas sobre las fibras de polímero hidrófobo, preferentemente, en la que el primer fármaco es una prostaglandina, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un corticoesteroide o un fármaco antimicrobiano, opcionalmente, travoprost, brinzolamida, latanoprost, unoprostona, bimatoprost, timolol, o combinaciones de los mismos, o nepafenaco, bromfenaco, amfenaco, o combinaciones de los mismos, o etabonato de loteprednol, dexametasona, acetónido de triamcinolona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, prednisolona, o combinaciones de los mismos, o besifloxacin, netilmicina, acitromicina, ciclosporina, mupirocina, vancomicina, voriconazol, o combinaciones de los mismos.
6. La oblea biocompatible nanoestructurada de la reivindicación 5, en la que el primer fármaco está contenido dentro de las fibras de polímero hidrófobo y comprende además un segundo fármaco diferente del primer fármaco, en la que las fibras de polímero hidrófobo son fibras coaxiales que tienen una capa interior formada de un primer polímero hidrófobo y una capa exterior formada de un segundo polímero hidrófobo, estando contenido el primer fármaco dentro de la capa interior y estando contenido el segundo fármaco dentro de la capa exterior, preferentemente en la que el primer polímero hidrófobo es diferente del segundo polímero hidrófobo.
7. La oblea biocompatible nanoestructurada de la reivindicación 6, en la que las fibras de polímero hidrófobo están formuladas para liberar el primer fármaco y el segundo fármaco a velocidades diferentes.
8. La oblea biocompatible nanoestructurada de la reivindicación 5, en la que el primer fármaco es travoprost, brinzolamida, latanoprost, unoprostona, bimatoprost, timolol, o combinaciones de los mismos, para su uso en un procedimiento para tratar glaucoma en un sujeto, en la que la oblea biocompatible nanoestructurada se va a colocar en un fondo de saco conjuntival del sujeto, y se va a mantener en el fondo de saco conjuntival durante un periodo de 2 semanas a 6 meses.
9. La oblea biocompatible nanoestructurada de la reivindicación 5, en la que el primer fármaco es etabonato de loteprednol, dexametasona, acetónido de triamcinolona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, prednisolona, o combinaciones de los mismos, para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno de la superficie ocular en un sujeto, y en la que la oblea biocompatible nanoestructurada se va a colocar en un fondo de saco conjuntival del sujeto, preferentemente en la que el trastorno de la superficie ocular es xeroftalmia.
10. La oblea biocompatible nanoestructurada de la reivindicación 5, en la que el primer fármaco es besifloxacin, netilmicina, acitromicina, ciclosporina, mupirocina, vancomicina, voriconazol, o combinaciones de los mismos, para su uso en un procedimiento para tratar una infección de la superficie ocular en un sujeto, en la que la oblea biocompatible nanoestructurada se va a colocar en un fondo de saco conjuntival del sujeto, y se va a mantener en el fondo de saco conjuntival durante un periodo de 1 a 2 meses, preferentemente en la que la infección de la superficie ocular está provocada por

Staphylococcus aureus resistente a meticilina o en la que la infección de la superficie ocular está provocada por un hongo.

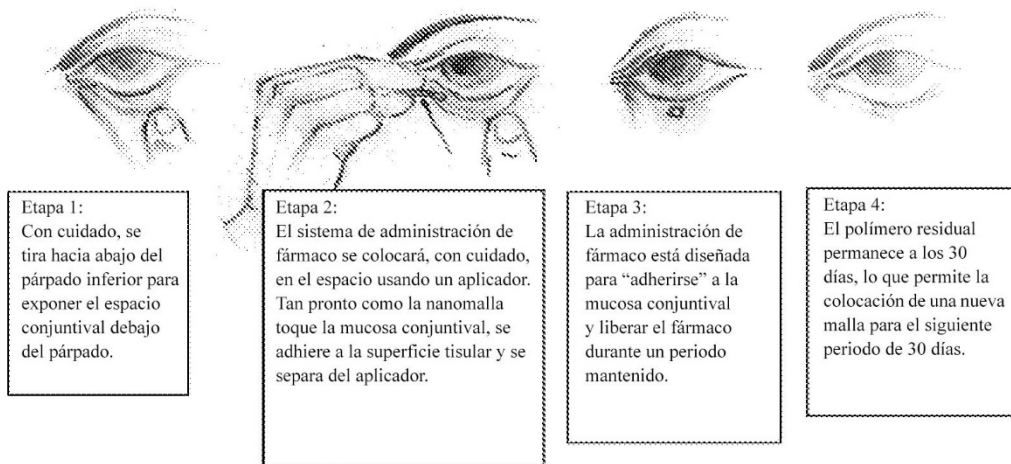


FIG. 1A

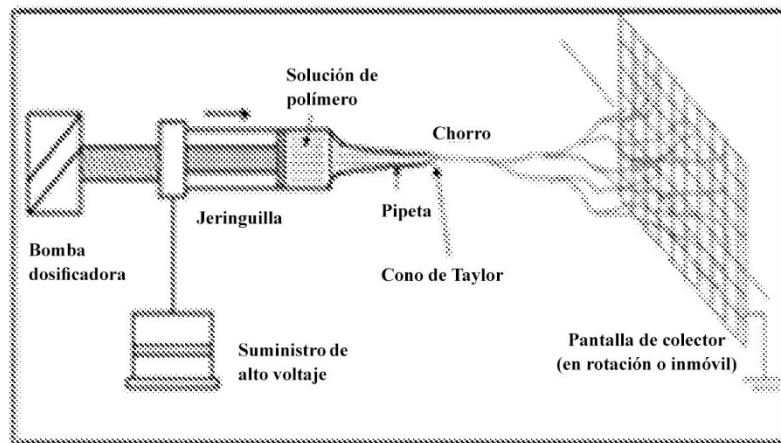


FIG. 1B

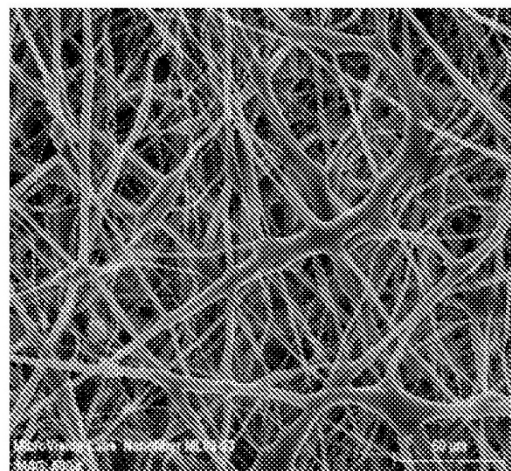


FIG. 1C

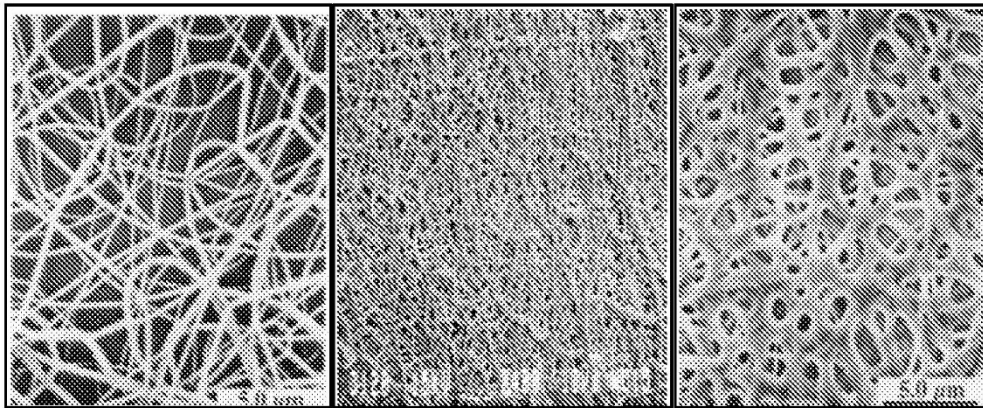


FIG. 1D

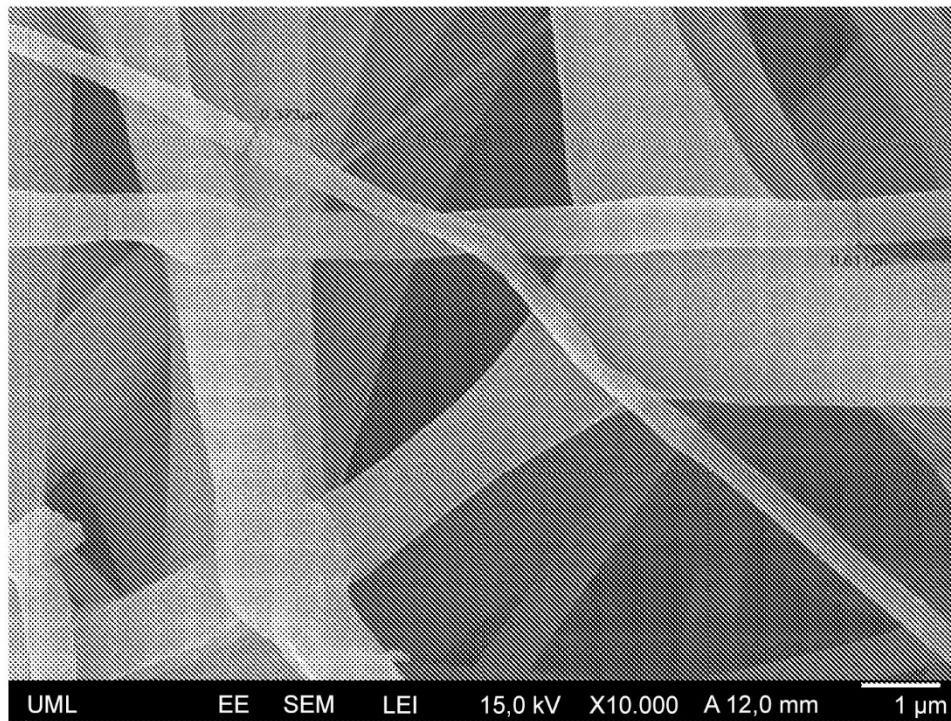


FIG. 1E

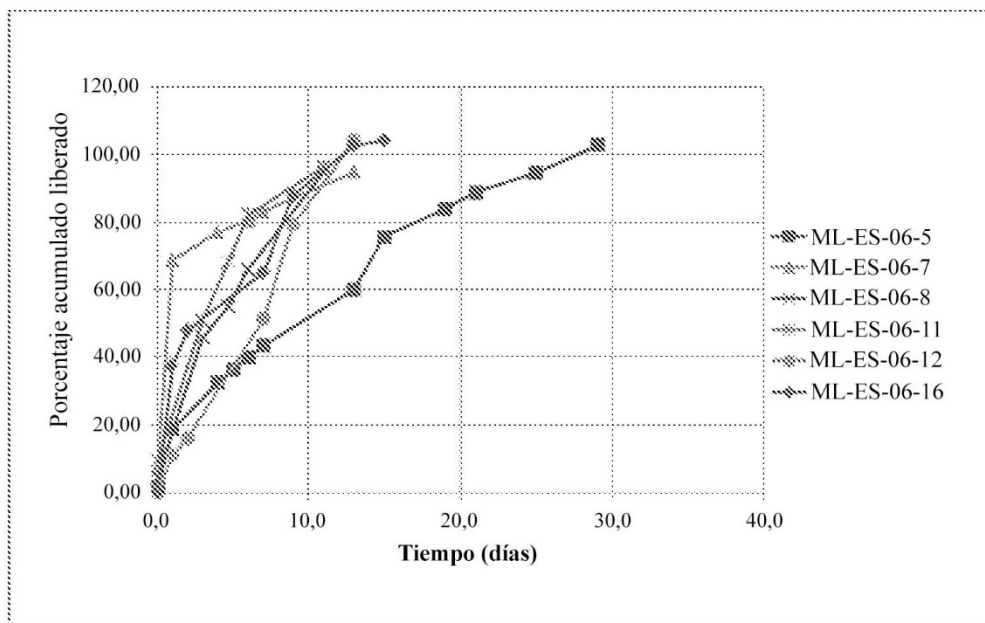


FIG. 2A

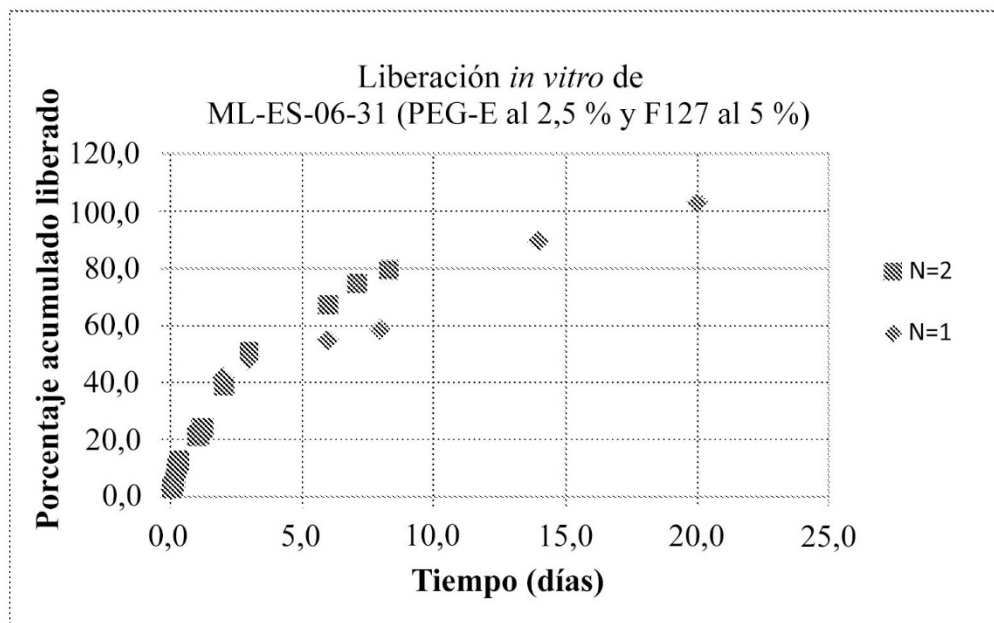


FIG. 2B

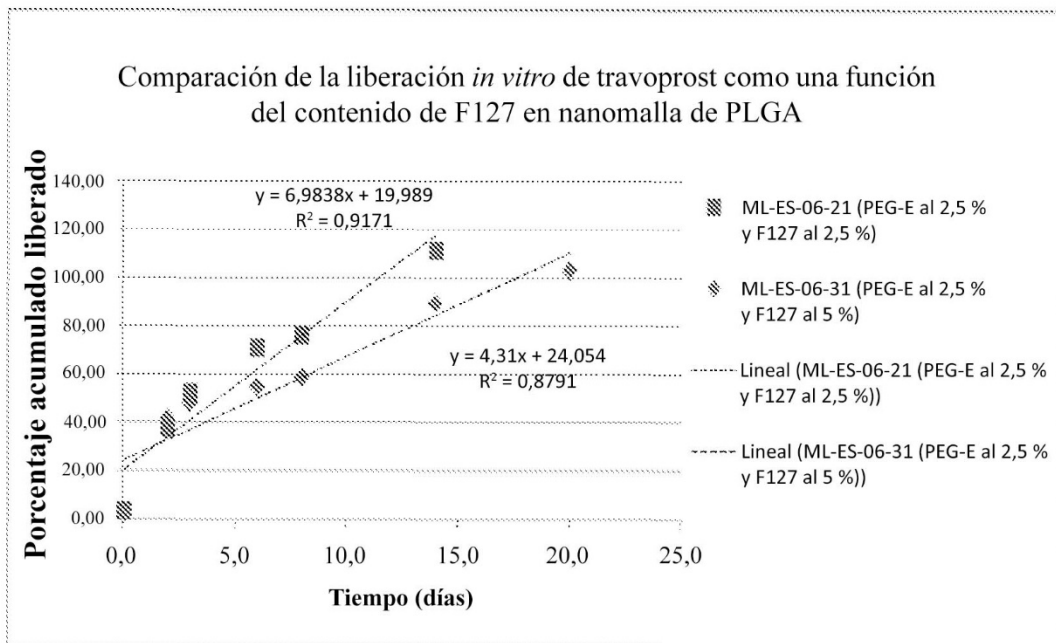


FIG. 2C

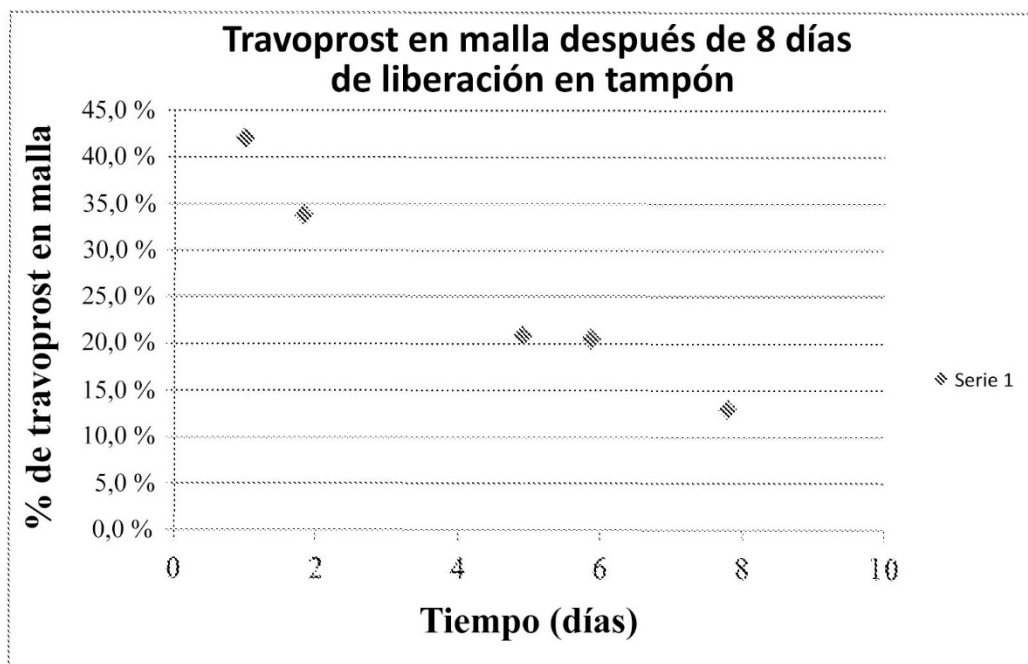


FIG. 2D

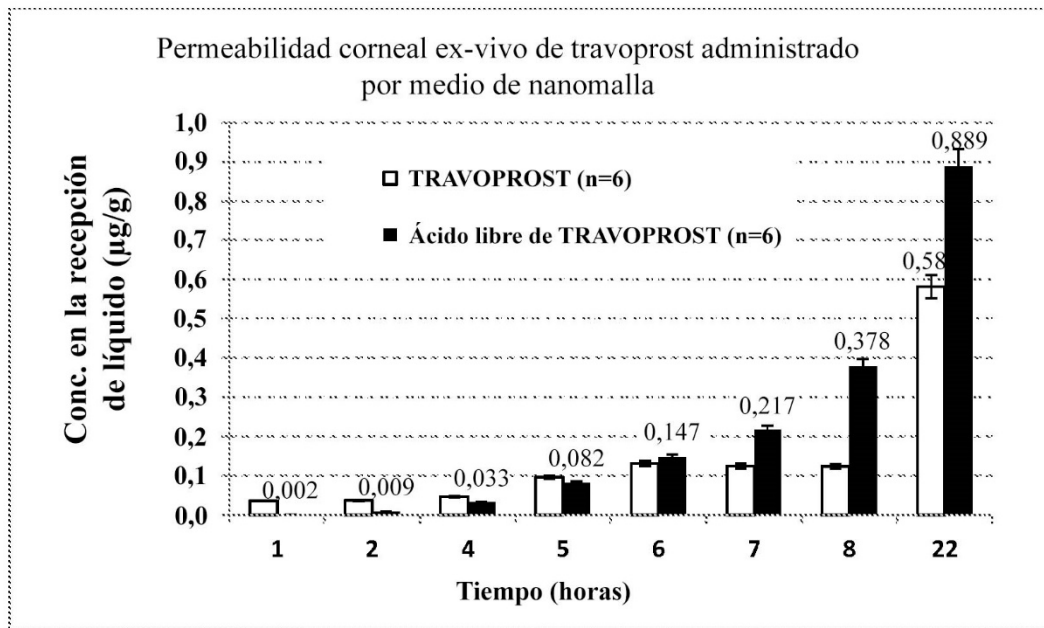


FIG. 3A

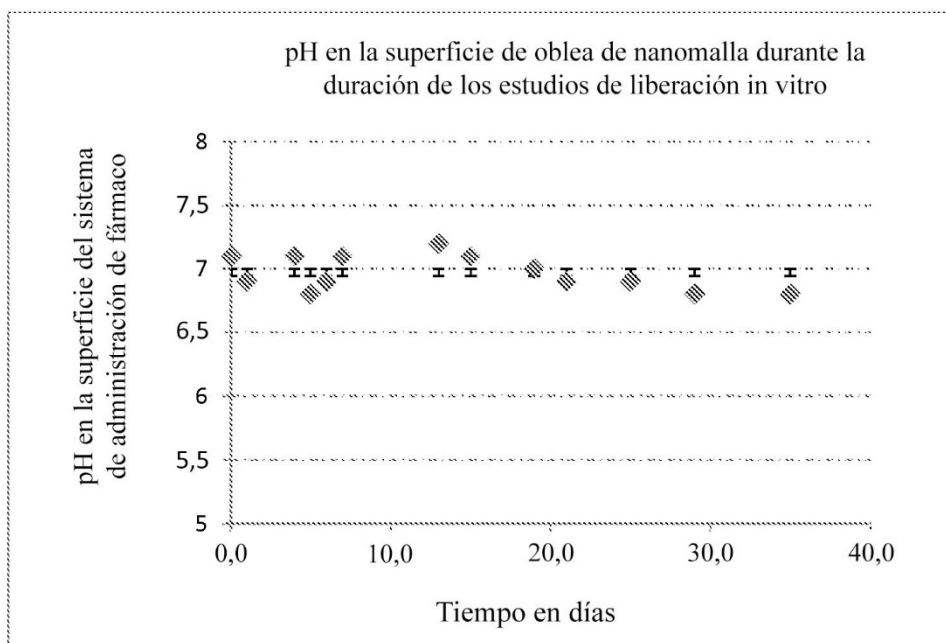


FIG. 3B

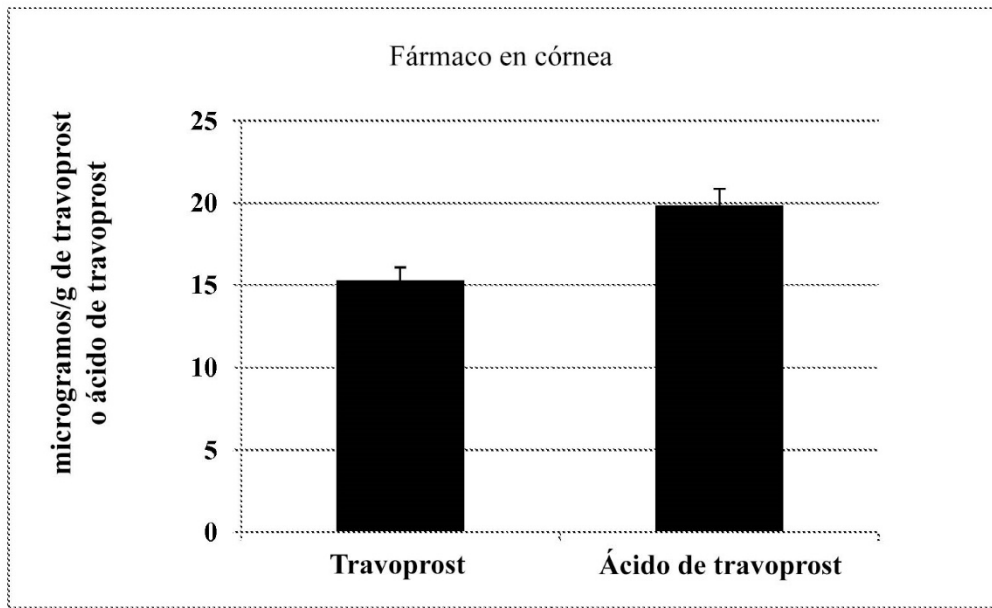


FIG. 3C

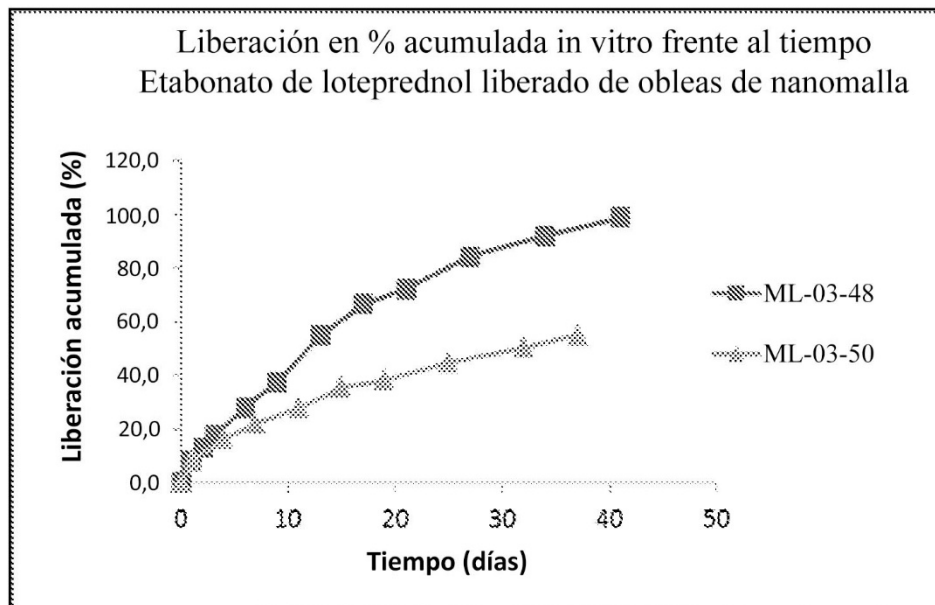


FIG. 4A

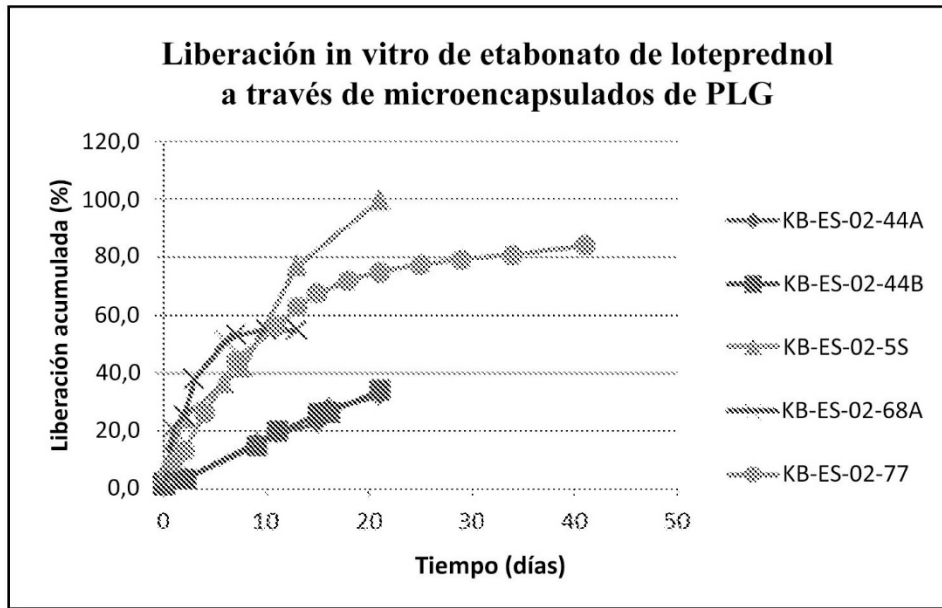


FIG. 4B

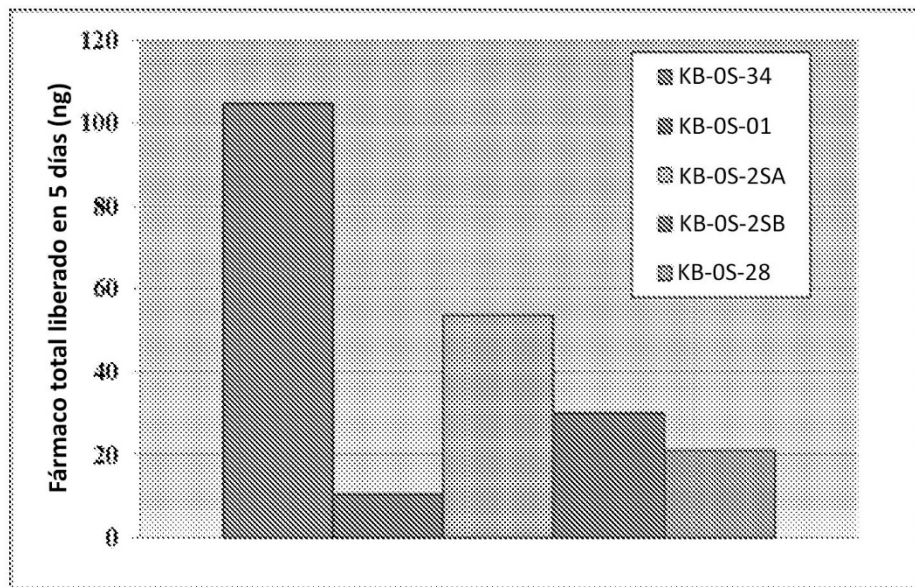


FIG. 4C

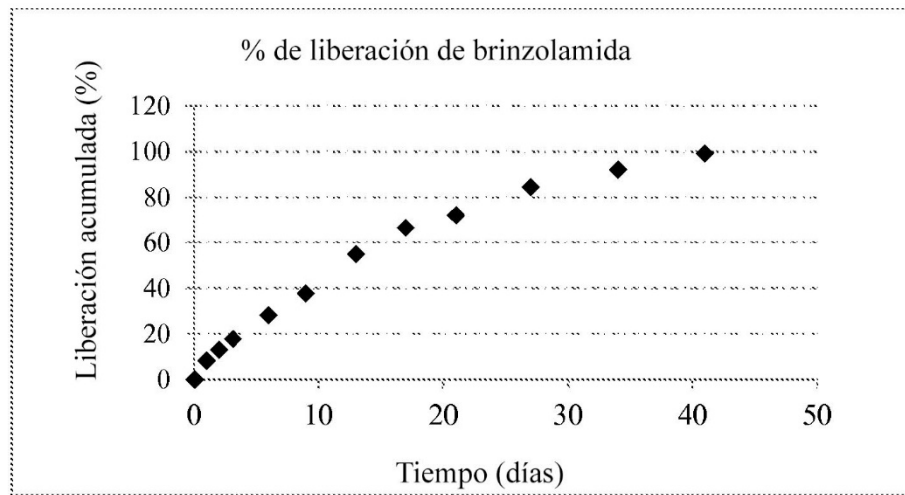


FIG. 4D

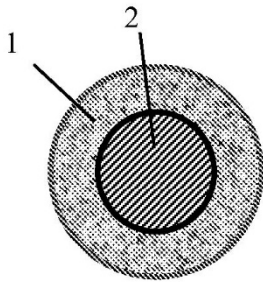


FIG. 5A

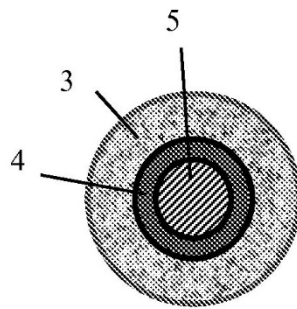


FIG. 5B

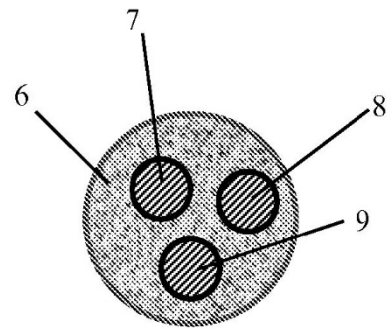


FIG. 5C