

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 585**

51 Int. Cl.:

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2005 PCT/US2005/039177**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2006 WO06050221**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2005 E 05819498 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 1817003**

54 Título: **Micropartículas porosas de silicio para la entrega de fármaco para el ojo**

30 Prioridad:

29.10.2004 US 623409 P

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

28.05.2018

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)
12 Th Floor, 1111 Franklin Street
94607-5200 Oakland - California , US**

72 Inventor/es:

**FREEMAN, WILLIAM;
SAILOR, MICHAEL;
CHENG, LINGYUN;
CUNIN, FREDERIQUE;
ANGLIN, EMILY y
LI, YANG YANG**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 669 585 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

Micropartículas porosas de silicio para la entrega de fármaco para el ojo

5 Campo de la invención

Un campo de la invención es la síntesis de nanoestructura. Otros campos de la invención incluyen la entrega de fármaco, materiales para bioimplante y materiales con autorreporte, que pueden ser reabsorbidos por vía biológica.

10 Base de la invención

15 Las enfermedades de los ojos son numerosas y frecuentemente son difíciles de tratar de manera efectiva. Por ejemplo, algunas áreas del ojo son de difícil acceso con medicaciones sistémicas, mientras las medicaciones aplicadas por vía tópica tienden a ser transitorias y requieren numerosas y repetidas aplicaciones. El tratamiento quirúrgico de todavía otras enfermedades es invasivo y frecuentemente así mismo problemático, de modo que muchos pacientes no son elegibles para el tratamiento quirúrgico.

20 Por ejemplo, las enfermedades intraoculares, tales como la degeneración macular relacionada con la edad (ARMD) y neovascularización coroidal (CNV), son la causa líder de pérdida irreversible de la visión en los Estados Unidos, y todavía los tratamientos actualmente disponibles para CNV subfoveal, que comprende la mayoría de los casos de CNV, están asociados sólo con una mejora y resultados visuales marginales. Tan pocos como una cuarta parte de los pacientes con CNV asociada con ARMD son elegibles para el láser, y por lo menos la mitad de aquellos tratados experimentan recurrencia de la enfermedad, con pobres resultados visuales. De modo similar, la terapia fotodinámica que usa verteporfina es útil sólo para la pequeña minoría de pacientes con vasos que están
25 clasificados angiográficamente como "predominantemente clásicos" e incluso entonces los resultados visuales de tales tratamientos son desalentadores.

30 La terapia farmacológica usando entrega local de fármaco o entrega sistémica de fármaco están también siendo investigadas, usando fármacos que son antiangiogénicos. Tales fármacos incluyen esteroides angiostáticos, inhibidores de metaloproteinasa y fármacos que ligan VEGF. Sin embargo, el problema común para todos estos fármacos prometedores es que la naturaleza transitoria del nivel terapéutico requiere inyección intravítreal frecuente.

35 La uveítis no específica es otra devastadora enfermedad del ojo que afecta a millones de personas en el mundo. La uveítis produce un amplio espectro de inflamación de la mayoría de las partes del ojo y la uveítis crónica puede ser devastadora en adultos y niños. Los esteroides implantados por vía quirúrgica han mostrado que las dosificaciones intraoculares por tiempos sostenidos son extremadamente benéficas para pacientes con uveítis crónica, pero este implante tiene efectos laterales relacionados con la cirugía.

40 La inyección intravítreal está siendo usada en ensayos clínicos de agentes terapéuticos, pero plantea un riesgo de infección del que se estima es 0.5% por inyección. Debido a la corta semivida en el vítreo de la mayoría de las moléculas pequeñas después de la inyección intravítreal, se requiere una inyección frecuente, lo cual aumenta significativamente la posibilidad de infección intraocular.

45 La entrega de fármacos dentro del vítreo a través de liposomas o lenta liberación de profármacos lípidos cristalinos extiende la semivida del fármaco en el vítreo, pero los liposomas tradicionales o liposomas que se autoensamblan reducen frecuentemente la claridad del vítreo cuando son usados, no pueden ser personalizados fácilmente para liberar fármacos con diferentes propiedades fisicoquímicas, y no "reportan" información de liberación del fármaco.

50 Las enfermedades extraoculares son también de difícil tratamiento porque, por ejemplo, las gotas para los ojos aplicadas por vía tópica requieren dosificaciones repetidas y frecuentes.

El documento EP0251680 describe micropartículas que pueden erosionarse por vía biológica, para la liberación controlada de fármaco al ojo.

55 Resumen de la invención

60 La invención es como se expone en las reivindicaciones. La siguiente descripción describe sistemas controlados mínimamente invasivos de liberación de fármaco y métodos en relación con la invención, para uso en la entrega al ojo de un fármaco o fármacos particular(es), que incluye(n) película porosa o partículas porosas de película que tienen poros configurados y dimensionados para recibir allí por lo menos parcialmente por lo menos un fármaco. Se divulgan aquí dispositivos y métodos en relación con la invención para tratar enfermedades intraoculares, donde se configuran y dimensionan partículas porosas de película impregnadas con un fármaco particular, para permitir la inyección intraocular de las partículas porosas cargadas de película. También se divulgan aquí dispositivos y métodos en relación con la invención para tratar enfermedades extraoculares, donde una réplica de polímero
65 biodegradable de una película porosa, o compuesto poroso de polímero de Si impregnado con un fármaco particular son configurados para entrar en contacto con una porción del ojo, tal como la superficie ocular o superficie

retrobulbar, y liberar de manera controlada el fármaco para la entrega superficial del fármaco. De manera ventajosa, la liberación del fármaco puede ser seguida también de modo que puede cuantificarse exactamente la cantidad de fármaco remanente en el sustrato poroso.

5 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa una reacción química para la oxidación del Si poroso alrededor de una molécula candidato; la fig. 2 ilustra una reacción de modificación química, en la que una molécula candidato es unida a una pared interna de poro;

10 la fig. 3 es un diagrama esquemático que ilustra una síntesis modelada de cristales fotónicos de polímero, usando maestros porosos de Si; y

15 la fig. 4 es una gráfica que ilustra una correlación entre el espesor óptico de una película porosa alquilada de silicio y la concentración de fármaco que aparece en solución salina amortiguada con fosfato después de 2 horas.

Descripción detallada de la invención

20 La invención reconoce y maneja una necesidad médica importante y no lograda, por un sistema de entrega de fármaco, mínimamente invasivo, controlable y que pueda ser vigilado, y métodos de uso del sistema que habilitarían tratamiento local de larga actuación de enfermedades tanto extraoculares como intraoculares.

25 Para enfermedades intraoculares, tales como glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad (ARMD), neovascularización corooidal (CNV), uveítis y otras, la entrega de fármaco al vítreo, retina, y corioide es una tarea desafiante, debido a los formidables obstáculos que presenta la barrera hematorretiniana y las estrechas uniones del epitelio de pigmento de la retina. Sólo pequeñas fracciones de fármaco administrado de modo sistémico alcanzan el objetivo, requiriendo dosificaciones grandes y potencialmente tóxicas, cuando son entregadas de manera sistémica. Otro desafío a la entrega de fármaco en la retina es el hecho de que los niveles de fármaco deberían ser sostenidos por periodos prolongados en el sitio objetivo. Esto es difícil usando inyecciones intravitreales, debido a la corta semivida de la mayoría de los fármacos inyectables de modo intravitreal. Los implantes intraoculares han suministrado niveles sostenidos de fármaco vitreoretinal, para tratar ciertas enfermedades de la retina. Sin embargo, esta ruta requiere cirugía intraocular, de la que se sabe causa complicaciones intraoculares cuando se coloca y reemplaza el implante.

35 Para enfermedades extraoculares, tales como queratitis viral, conjuntivitis alérgica crónica, y escleritis, persisten algunos de los mismos problemas. La administración sistémica de fármaco requiere dosificaciones potencialmente tóxicas, y los tratamientos tópicos tienen una corta semivida, requiriendo dosificaciones numerosas y frecuentes.

40 De modo separado, los cristales fotónicos tienen aplicación ampliamente difundida en optoelectrónica, sensores químicos y biológicos, discriminación de alto rendimiento, y aplicaciones de entrega de fármaco. Estos cristales fotónicos son especialmente ventajosos por la relativa facilidad con la cual pueden manipularse las propiedades ópticas, tamaño de poro y química de superficie. Además, puede controlarse la posición, ancho e intensidad de los picos de reflectividad espectral, mediante la forma de onda de densidad de corriente y composición de la solución usada en el grabado electroquímico, haciendo así posible la preparación de películas de cristales fotónicos porosos de Si, que despliegan cualquier color dentro de la banda de luz visible, con elevada saturación de color, lo cual es un rasgo deseable para el despliegue de información. Los métodos tradicionales de entrega intraocular de fármaco incluyen el uso de liposomas o liposomas que se autoensamblan, los cuales frecuentemente reducen la claridad del vítreo cuando son usados, no pueden ser personalizados fácilmente para liberar fármacos con diferentes propiedades fisicoquímicas, y no "reportan" información de liberación de fármaco.

50 De manera ventajosa, la invención suministra dispositivos y métodos para tratar tanto enfermedades intraoculares como extraoculares, que promueven la liberación sostenida de un candidato farmacológico, o fármaco, que está impregnado sobre silicio nanoestructurado, tal como Si, SiO₂, Si/polímero o material compuesto de SiO₂/ polímero.

55 Los dispositivos y métodos preferidos son también autorreportantes, de modo que la liberación y cantidad remanente de fármaco son susceptibles de seguimiento. Estos incluyen sistemas de entrega controlada mínimamente invasivos, que se autorreportan, para la entrega de un fármaco o fármacos a superficies de los ojos, tanto la superficie ocular (cornea y conjuntiva) como la superficie escleral, así como porciones intraoculares del ojo, incluyendo la retina, coroides, lente, cuerpos ciliares, cámara anterior y vítreo.

60 Un método incluye la inyección de partículas porosas microscópicas nanoestructuradas de silicio, impregnadas con un fármaco o fármacos particular(es). Mientras la invención contempla el uso de numerosas partículas microscópicas porosas, las partículas preferidas incluyen partículas porosas de silicio o de dióxido de silicio (denominado "polvo inteligente"), que son preparadas con una nanoestructura diseñada, que permiten el mantenimiento de niveles terapéuticos intraoculares sostenidos de fármaco, siendo mínimamente invasivas y con eliminación de efectos laterales sistémicos. En adición a la configuración de la nanoestructura para ajustarse a

aplicaciones individuales, la invención contempla también la modificación química de las partículas y el fármaco o fármacos particular(es) para afinar y controlar los perfiles de liberación de las partículas. La inyección intraocular permite el seguimiento de los niveles de fármaco, de manera no invasiva.

- 5 El silicio poroso es especialmente ventajoso en que las películas porosas de silicio tienen un volumen libre grande (típicamente 50-80%), y así una elevada capacidad para que un fármaco pueda ser diseñado de modo personalizado en la nanoescala, para entregar uno o más fármacos a una variedad de ratas de liberación personalizables con múltiples fármacos, y nunca se han probado en el ojo las propiedades fotónicas de un material nanoestructurado como un medio para determinar de manera no invasiva la rata y cantidad de fármaco entregado.
- 10 Las partículas porosas de cristal fotónico de silicio son impregnadas con un fármaco particular, y a continuación son introducidas en la retina, coroides, lente, cuerpos ciliares, cámara anterior y vítreo del ojo, vía inyección. Para detalles de partículas fotónicas codificadas y métodos de preparación de las mismas, véanse solicitud de documento de EE. UU. publicados números de serie: 20050101026 titulado, "Photoluminescent polymetalloles as chemical sensors," 20050042764 titulado, "Optically encoded particles," 20050009374 titulado, "Direct patterning of silicon by photoelectrochemical etching," 20040244889. titulado, "Porous silicon-based explosive," y 20030146109 titulado, "Porous thin film time-varying reflectivity analysis of samples".

Las partículas de cristal fotónico de "polvo inteligente" pueden ser optimizadas para entrega intravitreal de uno o más de un vasto arreglo de fármacos tales como, por ejemplo, factor derivado de pigmento de epitelio (PEDF), un fragmento de péptido octamérico de uroquinasa (uPA), dexametasona, y un anfitrión de otros fármacos, moléculas pequeñas, proteínas, péptidos y ácidos nucleicos. Estos cristales fotónicos de polvo inteligente pueden ser impregnados con fármacos bien sea atrapando uno o más de los fármacos en el polvo inteligente de Si poroso, o segundo, los poros en sí mismos pueden ser modificados químicamente para unir el fármaco candidato.

- 25 Los cristales fotónicos son producidos a partir de silicio poroso y compuestos de silicio poroso/polímero, o puede generarse película porosa de Si o réplica de polímero o compuesto de polímero de Si, como una lámina para una exoplanta. El grabado electroquímico pulsado de un chip de silicio produce una nanoestructura porosa de varias capas. Un rasgo conveniente del Si poroso es que el promedio de tamaño de poro puede ser controlado sobre un intervalo amplio mediante elección apropiada de corriente, concentración de HF, resistividad de la oblea, y configuración del electrodo usado en el grabado electroquímico. Esta posibilidad de ajuste de las dimensiones de poro, porosidad y área superficial es especialmente ventajosa.

La película porosa es despegada del sustrato de silicio, y es entonces rota hasta partículas del tamaño de micrones, que tienen un tamaño que conduce a la inyección intraocular. Por ejemplo, las partículas de tamaño de micrones son dimensionadas y configuradas de modo que pueden ser inyectadas dentro del ojo con una aguja de calibre 25 o 27. Las partículas actúan como cristales fotónicos unidimensionales, desplegando un espectro de reflectividad óptica que es determinado por la forma de la onda usada en el grabado electroquímico. Este espectro actúa como un código de barras óptico que puede ser observado a través de tejido humano usando, por ejemplo, un espectrómetro CCD barato y una fuente de luz blanca. Para los métodos y sistemas de entrega de fármaco de la invención, se impregna y atrapa un fármaco en los poros, y el código óptico puede ser usado para reportar la rata de liberación del fármaco en el vítreo. De este modo, puede cuantificarse la cantidad de fármaco para determinar qué tanto permanece dentro de las partículas, y si se requiere la administración de dosificaciones adicionales.

45 De manera ventajosa, el espectro de interferencia óptica usado en la identificación de partícula puede ser medido con instrumentación barata y portátil (un espectrómetro CCD o un interferómetro de láser de diodo). El retiro del fármaco de los poros es predicho para dar como resultado un cambio en el índice de refracción de la película porosa y será observado como un desplazamiento de longitud de onda en el código espectral de la partícula de polvo. Así, los cambios en el color característico son indicativos de la cantidad de fármaco remanente en los poros. Así, el término cristal fotónico es usado para la película que ha sido procesada en máquina y dimensionada hasta cristales pequeños para inyección intraocular.

Para la entrega intraocular de fármacos, un doctor o médico puede mirar a través del iris del ojo y dentro de la parte clara del ojo, para observar los colores de las partículas inyectadas. De esta forma, puede hacerse seguimiento a la cantidad de fármaco remanente o el grado en el cual las partículas se han disuelto, lo cual a su vez permite al doctor o médico predecir la longitud de tiempo antes de que las partículas se disuelvan completamente, y predecir cuando el paciente puede requerir inyecciones subsiguientes.

60 Solamente a modo de ejemplo, usando esta metodología se ha demostrado la unión y liberación de un 16-mero de ADN, IgG (usando un receptor de proteína A) y albúmina de suero fino biotinilado (usando un receptor de estreptavidina). La elevada área superficial y medios interferométricos ópticos de detección conducen a sensibilidad muy alta para muchos de estos sistemas, y el hecho de que los materiales están construidos a partir de sustratos de Si de cristal individual, indica que pueden ser preparados fácilmente usando tecnologías de microfabricación de Si.

65 En adición a tener características de poro (espesor, tamaño de poro y porosidad) que pueden ser controlados mediante la densidad de corriente, duración del ciclo de grabado, y composición de la solución que hace el grabado, la película de silicio porosa puede ser usada también como un modelo para generar una impresión de materiales

biológicamente compatibles o que pueden ser absorbidos nuevamente por vía biológica. Tanto la película porosa de silicio y/o su impresión poseen un gradiente de porosidad que varía de modo sinusoidal, suministrando rasgos agudos en el espectro de reflectividad óptica, que se ha usado para hacer seguimiento a la presencia o ausencia de sustancias químicas atrapadas en los poros. Se ha mostrado que las partículas (polvo inteligente) hechas de las películas porosas de silicio, mediante molienda mecánica o mediante fractura ultrasónica, todavía llevan el espectro de reflectividad óptica. Las partículas porosas de silicio pueden ser oxidadas para aumentar la estabilidad y ser inyectadas dentro de los ojos de los animales sin toxicidad para el tejido intraocular, dado que la sílice es un mineral requerido por el cuerpo para construir huesos y tejido conectivo. Los estudios previos han demostrado la compatibilidad biológica de Si poroso *in vitro* y en modelos animales.

Otros usos incluyen el uso de un silicio poroso o material compuesto de silicio poroso/polímero en una ubicación particular del ojo, o el uso de silicio poroso o del compuesto de silicio poroso/polímero, como un modelo para generar otros materiales biológicamente compatibles o materiales que pueden ser absorbidos nuevamente por vía biológica, para uso similar. Las impresiones de polímero biodegradable pueden ser hechas a partir de modelos de silicio poroso, que pueden ser usados como lentes de contacto o implantes para entrega de fármaco, en una ubicación apropiada del ojo, incluyendo la superficie ocular y la superficie retrobulbar.

Un segundo uso de la invención incluye fármacos impregnados en películas porosas configuradas para ser usadas o unidas en el frente del ojo. Por ejemplo, un lente de contacto formado por material de película delgada porosa, impregnado. Mientras el segundo uso abarca un lente de contacto, también contempla otros modelos sólidos curvos de modo similar, que tiene de modo correspondiente la forma de una superficie frontal del ojo, que así mismo son configurados para unirse al ojo en la esclera, como una placa epiescleral. El/los fármaco o fármacos particular(es) que van a ser usados con la impresión de polímero, pueden ser añadidos a la solución de impresión antes del fundido o dispuestos dentro de los poros de la impresión, después del fundido.

De acuerdo con ello, el segundo uso de la invención suministra un sistema y método de entrega de fármaco, en el que películas porosas de silicio pueden ser modificadas de diferente manera, para ser un vehículo de entrega intraocular de fármaco de larga duración, para llevar diferentes compuestos terapéuticos. Adicionalmente, las impresiones de polímero poroso biodegradable hechas de modelos de silicio poroso, pueden ser usadas como un implante de entrega de fármaco, que va a ser colocado en una ubicación apropiada en el ojo. El fármaco puede ser añadido a la solución de impresión antes del fundido, o dispuesto dentro de los poros después del fundido.

Para la entrega extraocular de fármaco, se reduce el énfasis en el reporte óptico. Con la placa epiescleral, por ejemplo, la entrega es retrobulbar, y no es tan fácil usar un instrumento óptico para "leer" estas películas. En esta entrega retrobulbar, la habilidad de la nanoestructura para ajustar la rata de disolución o liberación de fármaco. Dado que el proceso electroquímico usado para construir Si poroso, puede controlar la nanoestructura en un grado tan preciso, se confiere un control preciso del perfil de disolución y/o liberación de fármaco de las partículas o de los materiales compuestos.

Así, por ejemplo la invención contempla un lente de contacto configurado y dispuesto para cubrir una superficie frontal extraocular, donde un borde, o "vehículo" del lente de contacto sería una película de silicio o de material compuesto de silicio/polímero, impregnada con fármaco(s). El usuario recibiría una liberación de fármaco a través del lente de contacto, sostenida y que puede ser vigilada.

Otro uso preferido incluye la utilización de placas epiesclerales. Una placa epiescleral es una vía extraocular para entregar fármacos y la inyección intraocular de polvo promueve el seguimiento de los niveles de fármaco, de manera no invasiva. La invención contempla el uso de una película de silicio o de material compuesto de silicio/polímero impregnada con fármacos, que va a sujetarse o adherirse a una superficie retrobulbar del ojo. El paciente recibiría de ese modo una liberación sostenida y que puede ser vigilada, de fármaco a través de la placa epiescleral.

Mientras la invención es contemplada para uso con un número virtualmente ilimitado de candidatos farmacéuticos, aquí se discutirán varios ejemplos de fármacos.

Por ejemplo, para propósitos de ilustración se mostrará la entrega de fármaco para fármacos usados en el tratamiento de ARMD y uveítis. Estas enfermedades requieren niveles prolongados de fármaco terapéutico intraocular, para detener el progreso de la enfermedad y el deterioro de la vista. Sin embargo, los fármacos que son prometedores para tratamiento de estas enfermedades comparten todos un problema común, el cual es que el nivel terapéutico intraocular transitorio requiere inyecciones intravitreales frecuentes. Estos fármacos prometedores incluyen esteroides angiostáticos, inhibidores de metaloproteínasa, fármacos que se unen a VEGF, PEDF, un fragmento octamérico de péptido de uroquinasa (uPA) y dexametasona. En particular, PEDF, el fragmento octamérico de péptido de uPA y dexametasona tienen cortas semividas intravitreales.

Tanto el polvo inteligente de silicio como la impresión de polvo inteligente de silicio epiescleral que libera en una vía placa de polímero biodegradable, suministran un dispositivo y método para la entrega intravitreal de fármaco, que promueve niveles de fármaco terapéutico intraocular sostenido, siendo mínimamente invasivos y con eliminación de efectos laterales sistémicos.

La impregnación de material poroso puede ocurrir de varias formas. Primero, el fármaco puede estar atrapado "físicamente" dentro de los poros, o segundo, los poros exhibidos pueden estar modificados químicamente para unir el fármaco candidato.

5 Más específicamente, el "atrapamiento físico" es similar a la construcción de un buque dentro de una botella, donde el "buque" es el fármaco candidato y la "botella" son los poros en la escala de nanómetros en la matriz porosa de Si. Las moléculas pequeñas pueden ser atrapadas en la matriz porosa mediante oxidación del Si poroso alrededor de la molécula. La reacción relevante es ilustrada en la Fig. 1, donde "O" en la ecuación anterior es un oxidante molecular tal como O₂, dimetil sulfóxido, peróxido de hidrógeno o agua. Dado que la oxidación de silicio añade al material dos
10 átomos de oxígeno por átomo de Si, hay un aumento significativo en el volumen de la matriz, por oxidación. Esto tiene el efecto de hinchar las paredes del poro y encoger el volumen libre dentro de los poros, y bajo las condiciones apropiadas, las moléculas presentes en los poros durante la oxidación se tornan atrapadas en la matriz de óxido.

15 El volumen libre en una película porosa de Si está típicamente entre 50 y 80%. La oxidación debería reducir este valor en algo, pero se espera que el volumen libre permanezca bastante alto. La mayoría de los actuales materiales de entrega de fármaco son sólidos densos y pueden entregar sólo un pequeño porcentaje de fármaco por peso. Se espera que la cantidad de fármaco que puede ser cargada dentro del material poroso de Si sea mucho mayor que, por ejemplo, nanopartículas o polímeros de polilactida (PLA) con modificación superficial. Los experimentos pueden cuantificar la cantidad de cada uno de los fármacos que puede ser cargada dentro del vehículo de entrega de polvo
20 inteligente.

Durante la modificación química, se une una molécula a las paredes interiores del poro, vía enlaces covalentes. En el sistema poroso de Si, proteínas, ADN y diferentes moléculas pequeñas pueden ser unidas, siguiendo varios procedimientos diferentes. El uso preferido utiliza modificación electroquímica. Por ejemplo, la reducción de 1-yodo-
25 6-(trifluoroacetilamino) hexano en un cátodo de tipo p de silicio poroso conduce a la unión del grupo trifluoroacetamidohexilo. La subsiguiente hidrólisis catalizada por ácido debería conducir directamente a las especies de amina unidas a la superficie. Las reacciones son representadas por la ecuación ilustrada en la Fig. 2.

30 La amina superficial puede ser entonces funcionalizada con el fragmento octamérico de péptido de uPA, usando métodos estándar de acoplamiento de péptido.

Las réplicas de polímero pueden ser implantadas en la esclera para la liberación trans-escleral del fármaco. Se ha visto en ojos de conejo, que las réplicas de polímero son biocompatibles y pueden permanecer de manera segura y efectiva en el ojo, por varios meses, si no años. La medición del descenso en la intensidad de los picos en el
35 espectro de cristal fotónico debería suministrar una vigilancia de la tasa de liberación de fármaco, desde un polímero biocompatible implantado. Con objeto de probar la hipótesis anterior, pueden prepararse películas de poli(L-lactida) (PL), fundidas a partir de moldes de silicio poroso oxidados por vía térmica, impregnadas con fármaco, siguiendo un esquema, designado generalmente con 10, ilustrado en la Fig. 3. Específicamente, se suministra un molde (tal como PSi electropulido), generalmente en 12, que tiene poros 14 dimensionados para ajustarse a una aplicación particular.
40 Se carga un polímero, generalmente en 16, dentro de los poros 14 para formar un material compuesto de molde de polímero. A continuación, se retira el molde 12, dejando una película fotónica 16 a base de polímero.

45 La replicación del espectro óptico en el polímero biocompatible por retiro del molde de silicio poroso puede ser usada para confirmar el proceso de replicación. Pueden estudiarse las características de liberación de los polímeros.

La degradación de la estructura fotónica en estas películas puede ser caracterizada en soluciones acuosas amortiguadas a pH 7.4, *in vitro* e *in vivo*. En estudios acelerados de degradación, se estudiaron previamente impresiones de PL impregnadas con cafeína. Se halló que la intensidad de los picos rugosos despliega un descenso
50 aproximadamente exponencial, cuando el polímero es disuelto en amortiguador de pH 10. La medición simultánea del descenso del pico espectral y la aparición de cafeína en la solución (rasgo de absorción de cafeína a 274 nm) confirmó que el fármaco fue liberado en una escala de tiempo comparable a la degradación de polímero.

El uso de la invención también contempla liberación vectorial de fármaco. La película fotónica a base de polímero mostrada en la Fig. 3 contiene una "tapa" 18 de polímero sobre un lado de la película. Las películas preparadas de
55 esta forma lixiviarán preferencialmente fármaco fuera de un lado de la película, permitiendo mayor control de los parámetros de entrega de fármaco. Las variables de manufactura son tamaño del canal y empaque.

Dado que la invención contempla la inclusión de un número virtualmente ilimitado de fármacos, pueden usarse estudios farmacocinéticos *in vitro*, para determinar la configuración apropiada de la película porosa de silicio y su polvo para cada fármaco. La película porosa de silicio conjugada con fármaco y su polvo pueden ser tomadas como
60 alícuota dentro de muestras de vítreo en platos de cultivo celular. La intensidad de la luz reflejada desde la película porosa de silicio o su polvo, puede ser medida usando un espectrofotómetro de baja potencia, al mismo tiempo puede medirse fármaco libre en la muestra de vítreo, como una función del tiempo para la película porosa o polvo sumergido en la muestra de vítreo. Puede determinarse la correlación entre el cambio del espectrofotómetro y
65 concentración de fármaco en el vítreo, y usarse para estudios PK *in vivo*.

Para impresiones de polímero biocompatible de la película porosa de silicio, el fármaco puede ser impregnado en la solución de fundición de polímero. Luego la película porosa de polímero que permanece libre puede conjugarse adicionalmente con moléculas de fármaco, para llenar los poros. Pueden ejecutarse estudios PK *in vitro* de una manera similar que con la película porosa de silicio o su polvo.

5 El polvo inteligente poroso optimizado de silicio adaptado al fármaco candidato no será tóxico después de inyección intravítrea y la semivida en el vítreo estará en el intervalo de semanas y el nivel de fármaco se sostendrá por encima del EC por meses.

10 Un método preferido incluye la preparación de partículas porosas de cristal fotónico de Si, la carga de los poros con aquellas partículas de cristal con uno o más fármacos, y la inyección de las partículas dentro del vítreo mediante una jeringa. Puede entonces hacerse seguimiento a la cantidad de fármaco cargada en las partículas, mediante uno o más de una pluralidad de métodos, tales como inspección visual, formación de imagen digital, barrido láser del ojo, u observación espectroscópica. Cualquiera de estos cuatro métodos es no invasivo, permitiendo al facultativo o clínico observar las partículas a través de la pupila del ojo.

15 Más en particular, un método preferido de la invención ocurre como sigue. Los cristales fotónicos porosos de Si son formados a partir de una película porosa de silicio que está grabada por vía electroquímica en un sustrato de cristal individual de Si, mediante aplicación de una forma de onda sinusoidal de corriente de densidad-tiempo. La forma de la onda varía entre 15 y 45 mA/cm², con 70 repeticiones y una periodicidad de 12.5 segundos. El cristal fotónico unidimensional que resulta tiene un color que depende de los parámetros de la forma de onda. Las condiciones descritas anteriormente producen una película que tiene un fuerte máximo de reflectividad en la región verde del espectro. Este es un color conveniente para la observación visual en el ojo, aunque dentro de las películas puede incorporarse cualquier color o patrón de colores (picos espectrales múltiples). Los rasgos espectrales pueden variar en longitud de onda de 300 nm a 10,000 nm. La película es retirada del sustrato de Si usando un pulso de corriente. Mediante aplicación de ultrasonido se generan partículas con dimensiones en el intervalo de 1 µm a 270 µm.

20 Los cristales fotónicos son entonces cargados con un fármaco o fármacos. Los poros de los cristales fotónicos son suficientemente grandes para permitir la infiltración de fármacos pequeños tales como dexametasona. El fármaco puede ser cargado dentro de la película o partículas mediante infiltración desde la solución. En una preparación típica, la solución de carga de fármaco consistió en dexametasona 6x10⁻² M en metanol. Se transfirieron con pipeta 25 µL de la solución a la película porosa de Si y se permitió que el solvente se evaporara al aire. Se enjuagó brevemente la película con agua desionizada, para retirar cualquier exceso de fármaco remanente sobre la superficie, que no se hubiera infiltrado en los poros.

35 Una vez el fármaco está cargado dentro de los poros de los cristales fotónicos, se inyectan entonces al paciente los cristales fotónicos. Los cristales cargados con fármaco son colocados en un excipiente apropiado e inyectados dentro del vítreo. Después de la inyección intravítrea, las partículas porosas de silicio flotan en el vítreo permitiendo una vista oftalmoscópicamente clara del fondo, sin ninguna toxicidad observada. Las partículas pueden tardar en el vítreo por hasta cuatro meses, sin ninguna anomalía detectable.

40 El espectro de interferencia óptica usado en la identificación de partículas puede ser medido fácilmente con instrumentación barata y portátil tal como un espectrómetro CCD o un interferómetro de láser de diodos. El retiro del fármaco de la nanoestructura porosa da como resultado un cambio en el índice de refracción de la película porosa y es observado como un desplazamiento de longitud de onda en el espectro, o un desplazamiento en el código de la partícula de polvo. La elevada área superficial y medios de detección ópticos interferométricos conducen a sensibilidad muy alta para este sistema. Además, las partículas pueden ser codificadas para reflejar luz infrarroja que puede penetrar los tejidos vivos y habilitar la detección no invasiva a través del tejido opaco.

50 Datos experimentales y resultados:

Se inyectó polvo poroso de silicio dentro de vítreo de conejo y no se halló toxicidad, comparado con los ojos similares que recibieron el mismo volumen de inyección salina amortiguada de fosfato (PBS). La película porosa de silicio fue grabada usando una corriente sinusoidal que variaba entre 15 y 45 mA/cm², con 70 repeticiones y una periodicidad de 12.5 segundos. Se aplicó ultrasonido a la película hasta un polvo que variaba de 1 µm a 270 µm. Después de inyección intravítrea, las partículas porosas de silicio flotaron en el vítreo permitiendo una vista oftalmoscópicamente clara del fondo, sin ninguna toxicidad observada. Las partículas duraron en el vítreo por una semana sin ninguna anomalía observable.

60 También se inyectó dentro del vítreo de cuatro conejos, polvo de silicio oxidado por vía térmica. Esta modificación química de la película porosa de silicio fue propuesta como uno de los métodos alternativos para aumentar el tiempo de residencia del polvo poroso de silicio en el vítreo. Esta aproximación demostró un gran incremento en el tiempo de residencia de las partículas en el ojo del conejo, comparado con el polvo inteligente anterior, hidrosilado de manera incompleta (desde menos de 7 días hasta más de 3 semanas). Adicionalmente, mediante el aumento del tiempo de aplicación de ultrasonido durante la preparación, se produjeron partículas de polvo inteligente más

pequeñas y más uniformes, que pueden ser entregadas dentro del vítreo mediante la aguja de calibre 25 o 27 que es usada comúnmente para la inyección intravítrea en la clínica.

5 Datos adicionales soportan el uso de cristales fotónicos porosos de Si completamente hidrosilados, que no tienen toxicidad por examen clínico o electroretinogramas o histología a 31/2 meses después de la inyección, inclusive de tiempos más cortos. Por ejemplo, se inyectaron 100 microlitros del material, y el color característico de los cristales es visto haciendo claro que puede usarse esta característica para la vigilancia de la liberación de fármaco en el ojo.

10 Se ejecutó la inyección intravítrea de 100 μ l de partículas de cristal fotónico poroso de Si oxidado, en 5% de dextrosa. El tamaño medido del polvo inteligente varió de 10 a 45 μ m con un promedio de 30 μ m; se inyectaron aproximadamente 30,000 partículas en cada ojo de conejo. Las partículas inyectadas aparecieron verde púrpura flotando en el vítreo. Desde el segundo día, algunas de las partículas formaron agregados y se hundieron en la retina inferior. No se vio toxicidad y las partículas de polvo inteligente eran todavía visibles en el último examen, 34 semanas después, con un remanente de por lo menos la mitad del material inyectado originalmente, según se evaluó mediante oftalmoscopia. Por ello se anticipa que las partículas serían seguras y efectivas durante por lo menos un año, si no dos años. Así, esta modificación preliminar por oxidación térmica ha extendido ampliamente el tiempo de residencia intravítrea, comparado con el polvo inteligente previo hidrosilado de manera incompleta.

20 Los datos demostraron que la partícula porosa de silicio era segura como un vehículo de entrega intravítrea de fármaco. Pueden usarse modificaciones tales como oxidación y conjugación de cadena silicio-carbono, para aumentar adicionalmente la estabilidad del polvo de silicio y pueden hacerlo un sistema de entrega intravítrea de fármaco de liberación lenta duradera.

25 Se ejecutó un estudio preliminar sobre un modelo de CNV de rata, usando administración sistémica de un derivado octamérico de péptido desde activador de plasminógeno uroquinasa (uPA) para bloquear la interacción de receptor de activador de plasminógeno uroquinasa-uPA (uPAR). Este péptido octamérico fue administrado por vía subcutánea dos veces al día a 200 mg/kg/d, comenzando en el momento de inducción de CNV (con láser) para introducir CNV en rata marrón de Noruega. Dos semanas después del tratamiento con láser, se ejecutó de manera simultánea FA e ICG usando angiografía de barrido con láser, para identificar las quemaduras por láser que tenían fuga. Los resultados mostraron que este péptido octamérico redujo el CNV inducido por láser, en 70% comparado con el grupo de control (44.7% de fugas por quemadura con láser en el grupo de control versus 13.4% en el grupo tratado, $p < 0.001$). [55] La administración del fármaco por vía intravítrea usando un polvo inteligente poroso de silicio propuesto debería mantener el nivel de fármaco intraocular deseado.

35 Oxidación térmica de partículas porosas de Si

Estudios preliminares de partículas porosas de Si oxidadas y recocidas a 300 °C por 2 horas en aire muestran que el material es estable en amortiguador acuoso de pH 11 por varios días, y resultados recientes indican que esta aproximación puede aumentar dramáticamente el tiempo de residencia de las partículas en el ojo de conejo. Adicionalmente, mediante el aumento del tiempo de aplicación de ultrasonido durante la preparación, se produjeron partículas de polvo inteligente más pequeñas y más uniformes, que pueden ser entregadas dentro del vítreo mediante la aguja de calibre 28.5 que es usada comúnmente para inyección intravítrea en la clínica. Se ejecutó inyección intravítrea de 100 μ l de partículas de cristal fotónico poroso de Si oxidado en 5% de dextrosa. El tamaño medido del polvo inteligente varió de 10 a 45 μ m con un promedio de 30 μ m; se inyectaron aproximadamente 30,000 partículas dentro de cada ojo de conejo. El color de las partículas inyectadas flotando en el vítreo era claramente visible, lo cual es un indicativo de la liberación de fármaco y degradación por hidrólisis. La degradación por hidrólisis es especialmente ventajosa en que no se requieren enzimas para degradar las partículas. Desde el segundo día, algunas de las partículas formaron agregados y se hundieron en la retina inferior. No se notó toxicidad y las partículas de polvo inteligente eran todavía visibles hasta el último examen, lo cual indica que esta oxidación térmica preliminar tiene más del triple de tiempo de residencia intravítrea, comparado con el polvo inteligente previo hidrosilado de manera incompleta. Pueden ejecutarse experimentos para cuantificar el tiempo de residencia y tener una correlación del mismo con las condiciones de modificación química, tales como tiempo de oxidación térmica, temperatura y atmósfera ambiente.

55 Injerto electroquímico de reactivos orgánicos

La superficie terminada en hidruro de silicio poroso de tipo p o p⁺⁺ puede ser estabilizada mediante reducción electroquímica de soluciones de acetonitrilo de diferentes organohaluros. La reducción de 6-yodo-etilhexanoato, t-yodo-6-yodometano, 1-bromohexano, o etil 4-bromobutirato en un cátodo de Si poroso da como resultado el retiro del halógeno y la unión del fragmento orgánico a la superficie porosa de Si, a través de un enlace Si-C. Se diseñó un procedimiento en dos pasos, que involucra la unión del grupo funcional de interés, seguida por la unión de grupos metilo (mediante reducción de yodometano) a sitios residuales, estéricamente más inaccesibles sobre la superficie porosa de Si y se halló que la alquilación electroquímica aumenta de manera importante la estabilidad de Si poroso contra la oxidación y corrosión en diferentes medios acuosos corrosivos, y que el procedimiento de bloqueo con metilo suministra el material poroso de Si más estable nunca reportado. Esta química permite también la unión covalente de los fármacos candidato para los estudios de liberación.

Hidrosililación térmica de organoalquenos

Esta aproximación suministra un material poroso de Si que es estable incluso en soluciones acuosas de pH 10 en ebullición. Esta química se extendió a las partículas de polvo y encuentra niveles similares de estabilidad. Los parámetros de la reacción pueden ser ajustados con objeto de identificar los parámetros clave que conducen a esta inestabilidad. En particular, pueden investigarse la cobertura de la superficie (esencialmente la eficiencia de la reacción química), el tipo de especies orgánicas injertas a la superficie (alquil carboxilatos, alquil ésteres, y haluros de alquilo), y la longitud de cadena de las especies de alquilo. Pueden explorarse las condiciones de reacción, tales como la presencia de iniciadores por radical añadidos, catalizadores de metal de transición, e hidrosililación fotoasistida.

Para cada película porosa de silicio modificada, su polvo sometido a ultrasonido puede ser inyectado por vía intravitreal dentro de 3 ojos de conejo, con los ojos compañeros usados para control. Después de la inyección, puede hacerse seguimiento a la toxicidad mediante lámpara de rendija, oftalmoscopia indirecta, ERG, y patología. Adicionalmente, puede usarse una sonda remota de espectrómetro, para determinar la rata de despeje del polvo de sílice en el vítreo, sobre animales vivos a través de la pupila dilatada. Se cree que la sonda de espectrómetro da información más exacta, dado que las partículas pequeñas pueden no ser vistas usando oftalmoscopia indirecta.

Se investigó también un método espectrométrico de detección del "polvo inteligente" oxidado inyectado dentro del ojo de conejo. Se conectó un ocular del microscopio quirúrgico a la entrada de un espectrofotómetro a base de fibra óptica y esto permite enfocar de manera exacta la luz de detección sobre las partículas intraoculares de "polvo inteligente". Los datos preliminares mostraron una factibilidad de esta aproximación y se detectó la longitud de onda específica de una película fotónica porosa de Si, con una resolución espectral de 1 nm. Esta resolución es suficiente para determinar la concentración de una especie tal como una proteína grande en la película porosa de Si a niveles de concentración micromolar. Como una alternativa, la sonda puede ser adaptada a una cámara de fondo que es usada para formar imágenes clínicas de la retina. Para los ojos de conejo o roedores, el fondo puede ser fotografiado usando una cámara de fondo, sin anestesia.

En experimentos *in vitro*, los códigos ópticos de las partículas porosas de cristal fotónico de Si pueden ser leídos usando cámaras de formación de imágenes digitales. Dado que el color de las partículas suministra una medida indirecta de la cantidad de fármaco cargado, se obtiene la medida más exacta usando un espectrómetro. Sin embargo, la resolución de color en una cámara digital es suficiente para medir la carga con una exactitud de 10%, lo cual es suficiente para el presente documento. Con objeto de medir el grado de carga en "polvo inteligente" poroso de Si, el color de las partículas puede ser registrado usando una cámara digital a color conectada con la cámara de fondo. El software para procesar las imágenes digitales y extraer información sobre la concentración, puede ser obtenido con modificaciones menores a software disponible comercialmente. La ventaja de esta aproximación es que requiere sólo modificación menor al equipo médico fácilmente disponible existente, y permite la adquisición de datos a partir de gran número de partículas simultáneamente. Si se requiere mayor información sobre concentración de resolución, puede filtrarse en la luz de iluminación usando un monocromador o filtros de paso de banda, suministrando resolución espectral equivalente a aquella que puede ser obtenida con un espectrómetro.

La película porosa de silicio de larga duración y su impresión pueden ser optimizadas adicionalmente, para la entrega de tres fármacos candidatos (PEDF, un fragmento octamérico de péptido de uPA, y dexametasona) mediante el control del tamaño de poro y morfología. Estos parámetros son controlados fácilmente usando la densidad de corriente de grabado electroquímico anódico, duración del ciclo de grabado, y composición de la solución de grabado apropiadas. Dado que la impresión y su molde poroso de silicio comparten las nanoestructuras similares, se asume que las impresiones de silicio poroso optimizadas pueden ser apropiadas también para entrega de aquellos candidatos de fármaco.

Los datos adicionales *in vivo* respecto al material de "polvo inteligente" después de la inyección intraocular y nuevos datos *in vitro* respecto a la liberación de dexametasona a partir de formulaciones de "polvo inteligente" son como sigue.

Estudios *in vivo*

La nueva formulación de partículas de "polvo inteligente" que contienen una concha de dióxido de silicio han sido observadas en el vítreo de conejos vivos por 16 semanas y muestran evidencia de disolución sin ninguna evidencia de toxicidad, mediante la lámpara de rendija, exámenes indirectos oftalmoscópicos o mediante microscopía de luz o electrones. Más de la mitad de las partículas parecen estar presentes en este momento, implicando excelente potencial como un sistema de larga acción de entrega de fármaco. La inyección de partículas de "polvo inteligente" que contienen una concha de alquilo hidrosililado dentro del ojo de conejo vivo, no ha mostrado evidencia de toxicidad por hasta cinco semanas de examen continuado.

Estudios adicionales *in vivo* demostraron el aumento en estabilidad de partículas de "polvo inteligente" que contienen una concha de alquilo hidrosililada. Estas partículas modificadas por vía química exhiben también menores ratas de

liberación para un fármaco. La liberación de dexametasona a partir de la matriz porosa modificada de silicio es más lenta en un factor de 20, comparada con silicio poroso no modificado.

5 Se han desarrollado químicas también para expandir los poros, con objeto de acomodar moléculas más grandes dentro de los poros, tales como un fragmento Fab modificado de IgG humano. El procedimiento de expansión de poros involucra el agrandamiento de los poros mediante tratamiento con dimetilsulfóxido (DMSO) que contiene ácido fluorhídrico (HF). La porosidad aumenta aproximadamente 10% después del tratamiento de expansión, y se halló que esta química permite la admisión de moléculas grandes tales como IgG humano (150 kDa) y albúmina de suero bovino (67 kDa).

10 Como será claro para los trabajadores entrenados, la invención hace uso de las propiedades ópticas de cristales fotónicos porosos de silicio, para vigilar las tasas de entrega de fármaco. El desplazamiento en el espectro de reflectividad de la película coincide con la liberación de un fármaco. Las mediciones ópticas fueron llevadas a cabo mientras se obtuvieron mediciones simultáneas de absorbancia, a medida que la película porosa de silicio infundida con fármaco fue introducida en soluciones acuosas amortiguadas. Existe una correlación lineal entre el aumento de la concentración de fármaco en solución (es decir el fármaco que se difunde desde los poros) y un cambio en el espesor óptico de la película porosa de silicio.

15
20 En las reivindicaciones anexas se exponen diferentes rasgos de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para entrega de fármaco, para el uso en la entrega controlada de un fármaco o fármacos particular(es) a una ubicación particular del ojo, donde el dispositivo comprende:
- 5 partículas porosas de silicio o dióxido de silicio con tamaño de micrones, que tienen poros configurados y dimensionados para recibir por lo menos parcialmente por lo menos un fármaco dentro de ellos; y
- 10 en el que las partículas son adecuadas para ser entregadas dentro o sobre el ojo.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que las paredes interiores de los poros están modificadas de manera covalente, de modo que la eficacia de unión del por lo menos un fármaco es aumentada y/o los perfiles de liberación de fármaco de dichos poros, han sido afinados.
- 15 3. El dispositivo de la reivindicación 2 en el que la modificación covalente de las paredes internas es seleccionada de entre el grupo que comprende alquenos funcionales, óxido de silicio, organohaluros funcionales, y metales.
4. El dispositivo de la reivindicación 1 en el que las partículas son oxidadas de modo que atrapan el fármaco o fármacos en los poros.
- 20 5. El dispositivo de la reivindicación 1 en el que las partículas son adecuadas para inyección intraocular.
6. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dichas partículas tienen un código óptico que puede ser vigilado.
- 25 7. El dispositivo de la reivindicación 1 en el que dicho fármaco o fármacos comprenden uno del grupo consistente en esteroides angiostáticos, inhibidores de metaloproteinasa, un fármaco que liga VEGF, factor derivado del epitelio de pigmento, un fragmento octamérico de péptido de uroquinasa, y dexametasona.
- 30 8. Un método para la preparación de un dispositivo para entrega controlada de fármaco, a una ubicación en el ojo, que comprende:
- suministro de un molde poroso nanoestructurado que contiene silicio, que tiene poros configurados para recibir un fármaco particular,
- 35 fractura del molde hasta partículas con el tamaño de micrones, en el que dichas partículas son dimensionadas configuradas para ser entregadas dentro o sobre una superficie del ojo;
- y carga del molde de las partículas dimensionadas a micrones, con el fármaco.
- 40 9. El método de la reivindicación 8 en el que las partículas son adecuadas para ser inyectadas por vía intraocular.
10. El método de la reivindicación 9 en el que las partículas tienen una respuesta que puede ser vigilada de modo óptico, dependiendo de la cantidad de fármaco dispuesto los poros.
- 45 11. El método de la reivindicación 9 en el que las partículas tienen una respuesta que puede ser vigilada de modo óptico, dependiendo de la cantidad de material poroso presente.
12. El método de la reivindicación 8 que comprende además el atrapamiento del fármaco o fármacos en los poros, mediante oxidación del molde poroso alrededor del fármaco o fármacos.
- 50 13. El método de la reivindicación 8 que comprende además la modificación covalente de las paredes interiores de los poros, para aumentar la eficacia de unión del por lo menos un fármaco y afinar los perfiles de liberación de dichos poros.
- 55 14. Una partícula porosa de silicio o dióxido de silicio con tamaño de micrones, que tiene poros configurados y dimensionados para recibir allí por lo menos parcialmente por lo menos un fármaco; y en el que la partícula es adecuada para ser entregada dentro o sobre el ojo.
- 60 15. La partícula de la reivindicación 14, en la que las paredes interiores de los poros están modificadas de manera covalente, de modo que la eficacia de unión del por lo menos un fármaco es modificada y/o se han afinado los perfiles de liberación de fármaco desde dichos poros.
- 65 16. La partícula de la reivindicación 14, en la que dicho fármaco es seleccionado de entre el grupo consistente en esteroides angiostáticos, inhibidores de metaloproteinasa, un fármaco que liga VEGF, factor derivado del epitelio de pigmento, un fragmento octamérico de péptido de uroquinasa, y dexametasona.

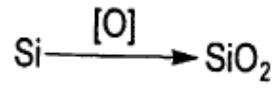


FIG. 1

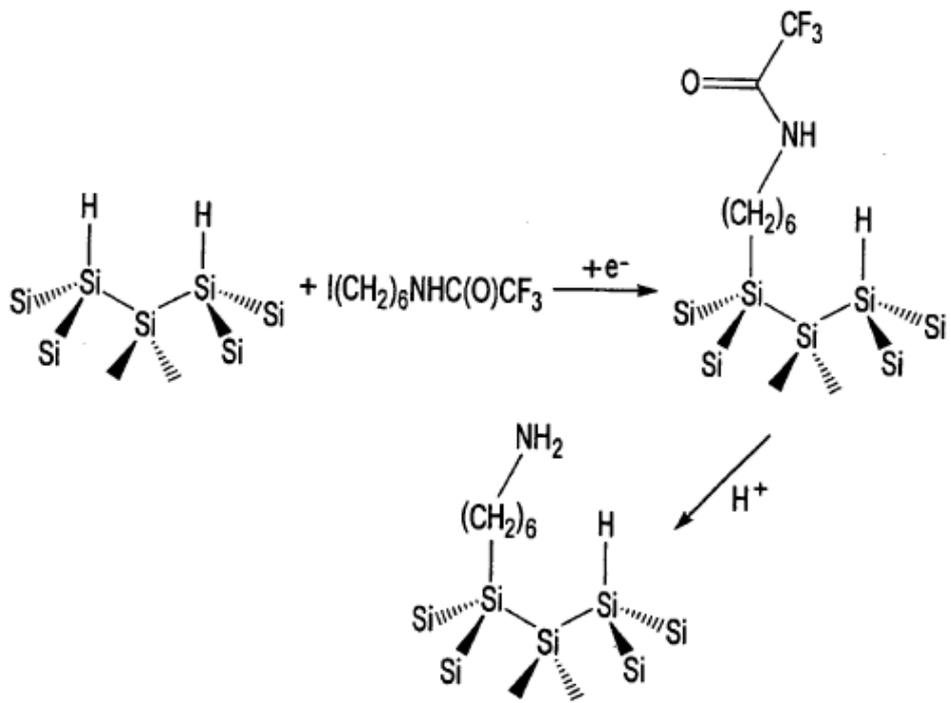
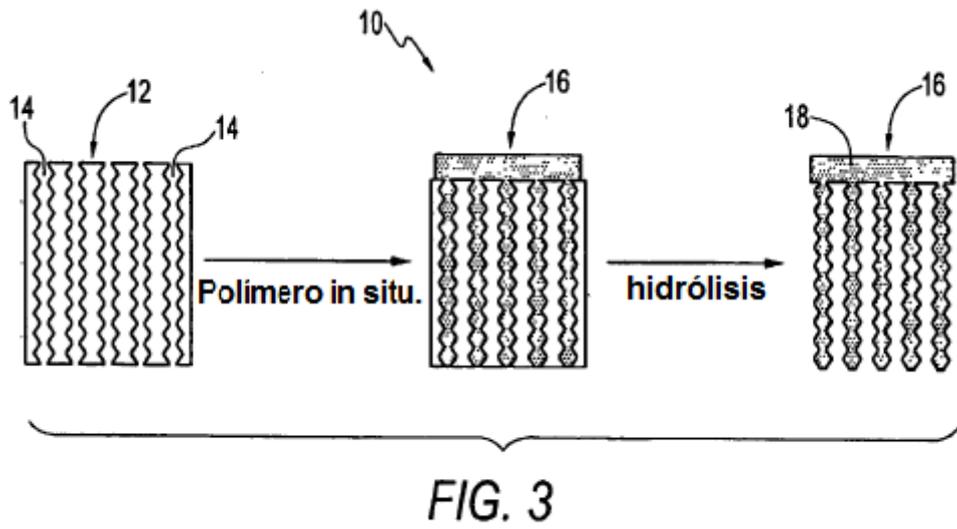


FIG. 2



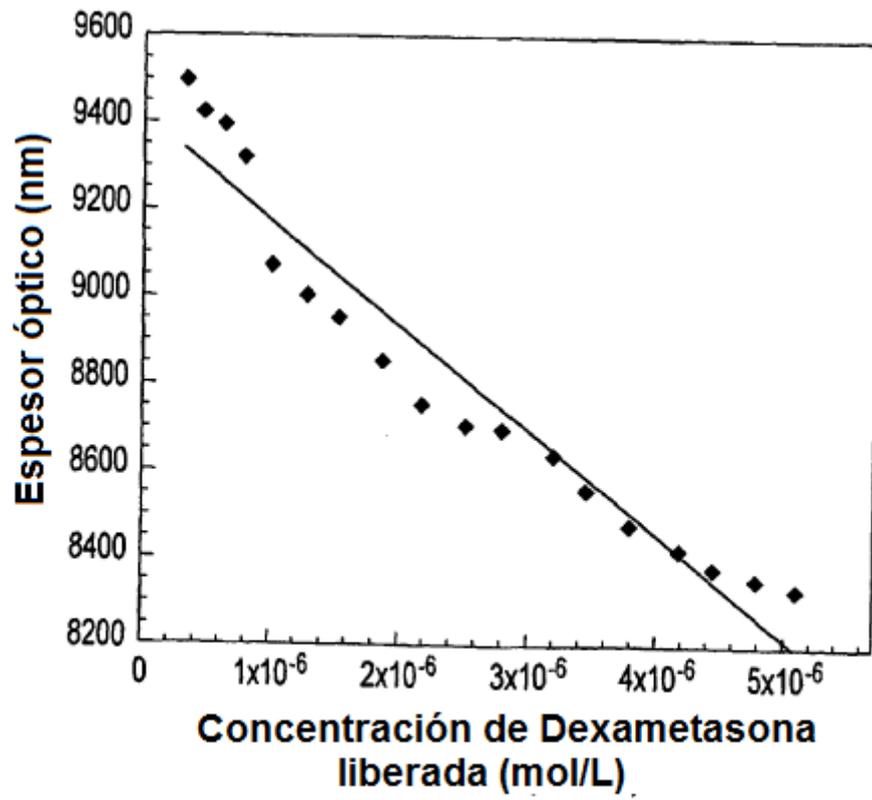


FIG. 4