

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 359**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61M 5/14 (2006.01)

A61F 2/02 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008 E 08830451 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2207529**

54 Título: **Núcleos de fármaco para liberación sostenida de agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

07.09.2007 US 970699 P

07.09.2007 US 970709 P

07.09.2007 US 970820 P

30.04.2008 US 49317

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

09.04.2015

73 Titular/es:

MATI THERAPEUTICS INC. (100.0%)

4317 Dunning Lane

Austin, TX 78746, US

72 Inventor/es:

UTKHEDE, DEEPANK;

SHIMIZU, ROBERT W.;

JAIN, RACHNA;

BOYD, STEPHEN;

GIFFORD, HANSON S.;

DE JUAN JR., EUGENE y

REICH, CARY J.

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 533 359 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

Núcleos de fármaco para liberación sostenida de agentes terapéuticos

Antecedentes

- 5 Los pacientes y los médicos enfrentan una variedad de retos en el área de la administración de fármacos, por ejemplo, la administración de fármacos oculares. En particular, la naturaleza repetitiva de las terapias (inyecciones múltiples, instilación de múltiples regímenes de gotas oculares por día), los costes asociados, y la carencia/ falta de cumplimiento del paciente puede afectar significativamente la eficacia de las terapias disponibles, conduciendo a la reducción de la visión y muchas veces ceguera.
- 10 El cumplimiento del paciente en la toma de los medicamentos, por ejemplo, la instilación de las gotas oculares, puede ser errática, y en algunos casos, los pacientes pueden no seguir el régimen de tratamiento dirigido. La falta de cumplimiento puede incluir, falla en instilar las gotas, técnica inefectiva (instilando menos de lo requerido), uso excesivo de las gotas (que conducen a efectos secundarios sistémicos), y el uso de gotas no prescritas o falla en seguir régimen de tratamiento que requiere múltiples tipos de gotas. Muchos de los medicamentos pueden requerir que el paciente los instile hasta 4 veces al día.
- 15 Además del cumplimiento, el coste de al menos algunos de los medicamentos en gotas para los ojos es cada vez mayor, lo que lleva a algunos pacientes con ingresos limitados a enfrentarse a la opción de comprar artículos de primera necesidad o en vez de obtener sus prescripciones. Muchas veces el seguro no cubre el coste total de la medicación prescrita de gotas para los ojos, o en algunos casos las gotas para los ojos contienen múltiples medicaciones diferentes.
- 20 Además, en muchos casos, los medicamentos aplicados tópicamente tienen un efecto ocular con pico al cabo de aproximadamente dos horas, después de lo cual adicionales de los medicamentos se deben realizar las aplicaciones para mantener el beneficio terapéutico. Además, la inconsistencia en los regímenes de medicamentos autoadministrados o ingeridos puede dar como resultado una terapia subóptima. La publicación PCT WO 06/014434 (Lazar), puede ser relevante para estos y/u otros inconvenientes asociados con gotas para los ojos.
- 25 Una metodología prometedora para la administración de fármacos oculares es colocar un implante que libere un fármaco en el tejido cerca del ojo. Aunque esta metodología puede ofrecer alguna mejora sobre gotas para los ojos, algunos problemas potenciales de esta metodología pueden incluir la implantación del implante en el lugar de tejido deseado, la retención del implante en el lugar de tejido deseado, y la liberación sostenida del fármaco en el nivel terapéutico deseado durante un período extendido de tiempo. Por ejemplo, en el caso del tratamiento de glaucoma, las visitas al médico tratante pueden ser de meses de diferencia, y el agotamiento prematuro y/o la liberación prematura de un fármaco desde un implante pueden dar como resultado fármaco insuficiente administrado durante una porción del periodo de tratamiento. Esto puede dar como resultado en que el paciente potencialmente sufra una reducción de la visión o ceguera.
- 30 A la luz de lo anterior, sería deseable proveer la manufactura de implantes mejorados de administración de fármacos que superen al menos algunas de los inconvenientes antes mencionados.

Resumen

- 35 La presente invención está dirigida a un inserto de fármaco adaptado para disposición dentro de un implante lacrimal, estando adaptado el implante lacrimal para inserción a través de un punto lacrimal del ojo para residir dentro del canalículo del ojo, comprendiendo el inserto un núcleo de fármaco y un cuerpo de vaina que cubre parcialmente el núcleo de fármaco, comprendiendo el núcleo de fármaco un agente terapéutico y una matriz, siendo seleccionado el agente terapéutico del grupo que consiste de bimatoprost, latanoprost, y travoprost, comprendiendo la matriz un polímero de silicona, estando el cuerpo de vaina dispuesto sobre una porción del núcleo de fármaco para inhibir la liberación del agente a partir de dicha porción y de tal manera que define al menos una superficie expuesta del núcleo de fármaco adaptado para liberar el agente al ojo o a los tejidos circundantes o a ambos al entrar en contacto con el líquido lacrimal cuando el implante es insertado en un paciente, y en donde una cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica macroscópica del núcleo de fármaco varía de una cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica macroscópica igual del núcleo de fármaco por no más de 30%.
- 40
- 45

La presente invención también está dirigida a una pluralidad de los insertos de fármacos de la invención en donde cada una de la pluralidad de los insertos comprende una concentración del agente que varía no más del 30% a partir de concentraciones de los agentes en otros insertos de la pluralidad.

- 5 La presente invención también está dirigida a un método para manufacturar un inserto de fármaco de la presente invención, el método comprende inyectar en el cuerpo de vaina, a una temperatura de menos de 25 °C, una mezcla que comprende un precursor de matriz y el agente terapéutico de tal manera que el cuerpo de vaina se llena sustancialmente con el mismo; a continuación, luego, curar la mezcla dentro del cuerpo de vaina para formar el núcleo de fármaco dentro del cuerpo de vaina.
- 10 La presente invención también está dirigida a un agente terapéutico, siendo seleccionado el agente terapéutico del grupo que consiste de bimatoprost, latanoprost, y travoprost, para uso en el tratamiento de una mala condición en un paciente, estando comprendido dicho agente terapéutico en el inserto de fármaco de la invención, en donde el agente terapéutico está adaptado para tratar la mala condición, la mala condición comprende glaucoma, y en donde dicho implante es para ser dispuesto en el paciente, en o adyacente a un ojo del paciente de tal manera que el agente terapéutico es liberado en un tejido o fluido corporal.
- 15 La presente invención está dirigida a un uso de un inserto de fármaco de la presente invención, en la manufactura de un implante lacrimonal adaptado para el tratamiento de una mala condición en un paciente en necesidad del mismo.
- 20 Por ejemplo, el agente terapéutico puede ser dispersado uniformemente y homogéneamente a lo largo de la matriz, o el agente terapéutico al menos en parte forma inclusiones sólidas o líquidas dentro de la matriz. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico dentro de la porción volumétrica del núcleo de fármaco varía a partir la cantidad del agente terapéutico dentro de cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 20%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico dentro de la porción volumétrica del núcleo de fármaco varía a partir de la cantidad del agente terapéutico dentro de cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 10%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico dentro de la parte volumétrica del núcleo de fármaco varía a partir la cantidad del agente terapéutico dentro de cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 5%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico dentro de una porción volumétrica del núcleo de fármaco es la misma que la cantidad del agente terapéutico dentro de cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco. En diversas realizaciones, el inserto de fármaco puede ser adaptado para liberar el agente al ojo, los tejidos circundantes, sistémicamente, o cualquier combinación de los mismos, y/o para proveer la liberación sostenida de un agente terapéutico al ojo o a los tejidos circundantes, o sistémicamente, o cualquier combinación de los mismos.
- 25 En diversas realizaciones, la invención provee una pluralidad de los insertos de fármacos como se describieron anteriormente en donde cada una de la pluralidad de los insertos comprende una cantidad similar del agente dispersado, respectivamente, dentro de la misma. Por ejemplo, la cantidad similar de agente dispersado, respectivamente en la misma puede variar no más de aproximadamente 30% entre ellas. Por ejemplo, la cantidad similar de agente dispersado, respectivamente, en la misma puede variar no más de aproximadamente 20% entre ellas. Por ejemplo, la cantidad similar de agente dispersado, respectivamente, en la misma puede variar no más de aproximadamente 10% entre ellas. Por ejemplo, la cantidad similar de agente dispersado, respectivamente en la misma puede variar no más de aproximadamente 5% entre ellas.
- 30 En diversas realizaciones, se emplean los métodos anteriores para la manufactura de un implante para la administración sostenida de un agente terapéutico a un paciente, en donde el implante completo comprende un núcleo de fármaco que comprende un agente terapéutico y una matriz, en donde la matriz comprende un polímero.
- 35 En diversas realizaciones, la invención provee un inserto de fármaco hecho por un método de la invención.
- 40 En diversas realizaciones, la divulgación provee un método para tratar una mala condición en un paciente en necesidad del mismo, que comprende disponer un implante que comprende un inserto de fármaco de la invención donde el agente terapéutico está adaptado para tratar la mala condición, en o adyacente a un ojo del paciente de tal manera que el fármaco es liberado en un tejido o fluido corporal.
- 45 En diversas realizaciones, la invención provee el uso de un inserto de fármaco de la invención en la manufactura de un implante adaptado para el tratamiento de una mala condición en un paciente en necesidad del mismo.
- 50 En diversas realizaciones, la invención provee un inserto de fármaco adaptado para disposición dentro de un tapón del punto lacrimonal para proveer liberación sostenida de un latanoprost al ojo para el tratamiento de glaucoma, el inserto comprende un núcleo y un cuerpo de vaina que cubre parcialmente el núcleo, el núcleo que comprende el latanoprost y una matriz en donde la matriz comprende un polímero de silicona, estando el latanoprost contenido dentro de la silicona como gotitas del mismo, en donde una cantidad del latanoprost en una porción volumétrica del núcleo de fármaco es similar a una cantidad del latanoprost en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco, estando el cuerpo de vaina dispuesto sobre una porción del núcleo para inhibir la liberación del latanoprost desde dicha porción, estando adaptada una superficie expuesta del núcleo no cubierta por el cuerpo de vaina para liberar el latanoprost para el ojo.

Aunque no se pretende que sea una limitación de la invención, se cree que el agente terapéutico se transporta a través de la matriz a su superficie después de lo cual el agente es dispersado, disuelto o de otro modo arrastrado con el fluido corporal para la administración al tejido objetivo. El transporte puede ser el resultado de y/o influenciados por difusión, interacción molecular, la formación de dominio y el transporte, la infusión de fluido corporal en la matriz u otros mecanismos. Para la administración al ojo, las cantidades terapéuticas de agente se transportan a la superficie expuesta de la matriz en donde el líquido lacrimal barrerá el agente para la administración al tejido o tejidos objetivo.

Para ilustrar mejor la invención descrita aquí, una lista no limitante de aspectos de ejemplo y realizaciones de la invención se provee como sigue.

Breve descripción de los dibujos

10 La Figura 1A muestra una vista superior en sección transversal de un implante de liberación sostenida para el tratamiento de un defecto óptico de un ojo, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 1B muestra una vista en sección transversal lateral del implante de liberación sostenida de la Figura 1A.

La Figura 1C muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con una estructura de retención en espiral, de acuerdo con una realización de la presente invención.

15 La Figura 1D muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con una estructura de retención que comprende puntales, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 1E muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con una estructura de retención de jaula, de acuerdo con una realización de la presente invención.

20 La Figura 1F muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida que comprende un núcleo y la vaina, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 1G ilustra esquemáticamente un implante de liberación sostenida que comprende un elemento de retención de restricción de flujo, un núcleo y una vaina, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 2A muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida con núcleo que comprende un área de superficie expuesta ampliada, de acuerdo con una realización de la presente invención.

25 La Figura 2B muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un área de superficie expuesta ampliada, de acuerdo con una realización de la presente invención.

Las Figuras 2C y 2D muestran una vista en perspectiva y una vista en sección transversal, respectivamente, de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un área de superficie expuesta reducida, de acuerdo con una realización de la presente invención.

30 La Figura 2E muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un área de superficie expuesta ampliada con una indentación y almenado, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 2F muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida que comprende un núcleo con pliegues, de acuerdo con una realización de la presente invención.

35 La Figura 2G muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un canal con una superficie interna, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 2H muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende canales porosos para incrementar la migración de fármaco, de acuerdo con una realización de la invención.

40 La Figura 2I muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con una superficie de núcleo de fármaco expuesto convexo, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 2J muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un área de superficie expuesta con varios miembros similares a cepillos suaves que se extienden desde el mismo, de acuerdo con una realización de la presente invención.

- La Figura 2K muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida con un núcleo de fármaco que comprende una superficie expuesta convexa y una estructura de retención, de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 5 La Figura 2L muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida con un núcleo de fármaco que comprende una superficie indentada cóncava para incrementar el área de superficie expuesta del núcleo, de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La Figura 2M muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida con un núcleo de fármaco que comprende una superficie cóncava con un canal formado en el mismo para incrementar un área de superficie expuesta del núcleo, de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 10 Las Figuras 3A y 3B muestran un implante que comprende un cuerpo de silicona, un núcleo de fármaco y estructuras de retención, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.
- La Figura 3C muestra la inserción del implante como en la Figura 3A en un canalículo superior de un ojo.
- La Figura 3D muestra un implante como en la Figura 3A en una configuración de perfil expandido después de la implantación en el canalículo del ojo.
- 15 La Figura 4A muestra un inserto de núcleo de fármaco adecuado para uso con un implante, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.
- La Figura 4B muestra un implante adecuado para uso con un inserto del núcleo de fármaco, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.
- La Figura 4C muestra un inserto de núcleo de fármaco anular adecuado para uso con un implante para la administración sistémica de un agente terapéutico, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.
- 20 La Figura 4D muestra un implante adecuado para uso con un inserto de núcleo de fármaco como en la Figura 4C.
- Las Figuras 4E y 4F muestran una vista lateral en sección transversal y una vista de extremo, respectivamente, de un inserto de núcleo de fármaco con dos núcleos de fármaco, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.
- Las Figuras 5A a 5C ilustran esquemáticamente la sustitución de un núcleo de fármaco y un cuerpo de vaina, de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 25 Las Figuras 5D y 5E muestran un implante que comprende un filamento que se extiende desde un inserto de núcleo de fármaco para la eliminación del inserto de núcleo de fármaco desde el implante, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.
- La Figura 5F muestra un implante que comprende un filamento que se extiende a lo largo de un inserto de núcleo de fármaco unido a un extremo distal del inserto de núcleo de fármaco para la eliminación del inserto de núcleo de fármaco desde un cuerpo del implante, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.
- 30 La Figura 6A muestra un método de fabricación de un tapón del punto lacrimal, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.
- La Figura 6B muestra un método de fabricación de una barra de hidrogel de acuerdo con el método de la Figura 6A.
- La Figura 6C muestra un método para moldear un tapón de silicona de acuerdo con el método de la Figura 6A.
- 35 La Figura 6D muestra un método para ensamblar el componente de tapón del punto lacrimal de acuerdo con el método de la Figura 6A.
- La Figura 6E muestra un método para fabricar un inserto de núcleo de fármaco, de acuerdo con el método de la Figura 6A.
- La Figura 6F muestra un método 690 de ensamblaje final de acuerdo con el método 600 de la Figura 6A.
- 40 Las Figuras 7A y 7B muestran los datos de elución de latanoprost en el día 1 y en el día 14, respectivamente, para los tres diámetros de núcleo de 0.006, 0.012 y 0.025 pulgadas y tres concentraciones Latanoprost de aproximadamente del 5%, 11% y 18%, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La Figura 7C muestra los datos de elución para Latanoprost de 0.32 mm de diámetro, núcleos de fármaco de 0.95 mm de largo con concentraciones de 5, 10 y 20% y de pesos de fármaco de 3.5, 7 y 14 µg, respectivamente, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

5 Las Figuras 7D y 7E muestran la dependencia de la rata de elución en el área de superficie expuesta del núcleo de fármaco para los tres diámetros del núcleo y las tres concentraciones como en las Figuras 7A y 7B Latanoprost en el día 1 y en el día 14, respectivamente, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La Figura 8 muestra perfiles de elución de la ciclosporina a partir de núcleos de fármaco en una solución reguladora con un surfactante y una solución reguladora con surfactante, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

10 La Figura 9 muestra perfiles de elución normalizados en nano-gramos por dispositivo por día sobre 100 días para la muestra en volumen de silicona con 1% de Bimatoprost, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La Figura 10 muestra perfiles de elución de Latanoprost a partir de los núcleos para cuatro formulaciones de Latanoprost, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La Figura 11A muestra el efecto sobre la elución de material y el agente de entrecruzamiento sobre núcleos de fármaco con 20% de latanoprost, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

15 La Figura 11B muestra el efecto de la concentración de fármaco sobre la elución de latanoprost, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La Figura 11C muestra el efecto de cubrir uno de los extremos del inserto de núcleo de fármaco, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

20 La Figura 12 muestra la elución de la fluoresceína y el efecto de surfactante sobre la elución de fluoresceína, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La Figura La figura 13 muestra la elución de núcleos de fármaco esterilizados y no esterilizados, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La Figura 14 muestra el efecto de la sal en la elución de agente terapéutico, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

25 Las Figuras 15A-D muestran micrografías electrónicas de barrido de secciones longitudinales de un inserto de fármaco de silicona/latanoprost preparado por un método de la invención; A, B, = extrusión a temperaturas ambiente y superambiente; C, D = extrusión a temperaturas subambientes.

30 La Figura 16 muestra un gráfico del contenido de latanoprost por sección de 1 mm de una vaina precursora de llenado preparada por un método de extrusión que se llevó a cabo a aproximadamente 0°C, a aproximadamente -25°C, a aproximadamente 40°C, y a temperaturas ambiente.

La Figura 17 muestra un implante que comprende un cuerpo de silicona, un núcleo de fármaco y estructuras de retención, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

35 La Figura 18A muestra una vista en sección de un implante de liberación sostenida que tiene un primer núcleo de fármaco con un primer agente terapéutico y un segundo núcleo de fármaco con un segundo agente terapéutico para tratar un ojo, estando el primero y segundo núcleos de fármaco en una configuración concéntrica, de acuerdo con una realización de la presente invención.

Figura 18B muestra una vista lateral en sección transversal del implante de liberación sostenida de la Figura 18A.

40 La Figura 19A muestra una vista en sección de un implante de liberación sostenida que tiene un primer núcleo de fármaco con un primer agente terapéutico y un segundo núcleo de fármaco con un segundo agente terapéutico para tratar un ojo, estando el primero y segundo núcleos de fármaco en una configuración lado a lado, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 19B muestra una vista lateral en sección transversal del implante de liberación sostenida de la Figura 19A.

La Figura 20A muestra una vista en sección de un implante de liberación sostenida que tiene un primer núcleo de fármaco con un primer agente terapéutico y un segundo núcleo de fármaco con un segundo agente terapéutico para tratar un ojo,

estando el primero y segundo núcleos de fármaco en una configuración concéntrica con un centro hueco para permitir el flujo de fluido a través del implante, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 20B muestra una vista lateral en sección transversal del implante de liberación sostenida de la Figura 20A.

5 La Figura 21 ilustra esquemáticamente un inserto lacrimonal en la forma de un tapón del punto lacrimonal para uso en un implante terapéutico.

Figura 22 muestra una realización de un implante terapéutico para tratar un ojo que tiene un tapón del punto lacrimonal y un implante de liberación sostenida que tiene un núcleo de fármaco con un primer agente terapéutico y un segundo agente terapéutico.

10 Las Figuras 23-25 muestran diferentes realizaciones de implantes terapéuticos para tratar un ojo que tiene un tapón puntual lacrimonal y un implante de liberación sostenida que tiene un primer núcleo de fármaco con un primer agente terapéutico y un segundo núcleo de fármaco que tiene un segundo agente terapéutico.

Las Figuras 26A-26C muestran diferentes realizaciones de implantes terapéuticos para tratar un ojo que abarca tapones puntuales lacrimales hechos de un material poroso impregnable en medicación con dos agentes terapéuticos.

15 La Figura 27 muestra los implantes terapéuticos que contienen el primero y segundo agentes terapéuticos tal como se aplica al ojo.

La Figura 28 muestra diversos elementos de núcleo que son combinables en un núcleo de fármaco en forma cilíndrica.

Las Figuras 29A-29D muestran diferentes realizaciones de un núcleo de fármaco en forma cilíndrica que utilizan los elementos de núcleo de la Figura. 28.

20 Las Figuras 30A y 30B muestran otras realizaciones de un núcleo de fármaco en forma cilíndrica ensamblado a partir de los elementos de núcleo de diferentes formas.

La Figura 31 muestra una vista en sección de un implante de liberación sostenida que tiene un primer núcleo de fármaco con un primer agente terapéutico y un segundo núcleo de fármaco con un segundo agente terapéutico para tratar un ojo, estando el primero y segundo núcleos de fármaco en una configuración apilada, de acuerdo con una realización de la presente invención.

25 La Figura 32 muestra una realización de un implante terapéutico para tratar un ojo que tiene un tapón del punto lacrimonal y un implante de liberación sostenida que tiene un primer núcleo de fármaco con un primer agente terapéutico y un segundo núcleo de fármaco que tiene un segundo agente terapéutico, estando el primero y segundo núcleos de fármaco en una configuración apilada, de acuerdo con una realización de la presente invención.

30 Las Figuras 34 y 35 muestran estructuras de tejido anatómicas del ojo adecuado para uso con implantes, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La Figura 36 muestra una realización del implante que tiene el diseño doblado.

Descripción detallada

Definiciones

35 A menos que se indique lo contrario, las palabras y expresiones que se presentan en este documento tienen sus significados normales para un experto en la técnica. Tales significados normales se pueden obtener por referencia a sus usos en la técnica y por referencia a los diccionarios generales y científicos, por ejemplo, Webster's Third New International Dictionary, Merriam-Webster Inc, Springfield, MA, 1993, The American Heritage Dictionary of the English Language, Houghton Mifflin, Boston MA, 1981, y Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 14th edition, Wiley Europe, 2002.

40 Las siguientes explicaciones de ciertos términos están destinadas a ser ilustrativas en lugar de exhaustivas. Estos términos tienen sus significados normales dados por el uso en la técnica y, además, incluyen las siguientes explicaciones.

Tal como se utiliza aquí, el término "aproximadamente" se refiere a una variación del 10 por ciento del valor especificado; por ejemplo, aproximadamente 50 por ciento lleva a una variación de 45 a 55 por ciento.

Tal como se utiliza aquí, el término "y/o" se refiere a uno cualquiera de los ítems, cualquier combinación de los ítems, o todos los ítems con los que se asocia este término.

Tal como se utiliza aquí, las formas singulares "un", "una" y "el, la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

- 5 Tal como se utiliza aquí "sujeto" o "paciente", incluye mamíferos tales como humanos, primates no humanos, ratas, ratones, perros, gatos, caballos, vacas y cerdos.

Un "agente terapéutico" es un compuesto medicinal o mezcla del mismo que es efectivo e indicado médicamente para el tratamiento de un mala condición en un paciente.

- 10 "Tratar" o "tratamiento" dentro del significado aquí, se refiere a un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la inhibición de la progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno. Del mismo modo, tal como se utiliza aquí, una "cantidad efectiva" en el contexto de un agente terapéutico, o una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un agente terapéutico se refiere a una cantidad del agente que alivia, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con el trastorno o condición, o se detiene o ralentiza la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o previene o provee profilaxis para el trastorno o condición. En particular, una
15 "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, en dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente efectiva también es una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de los compuestos de la invención es superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Cuando se utiliza el término "cantidad efectiva" en el contexto de un material funcional, tal como una cantidad efectiva de un dispersante, lo que se entiende es que la cantidad del material funcional utilizado es efectivo para lograr el resultado deseado.

- 20 Por ejemplo, la inserción de un implante tal como un tapón del punto lacrimal a través del punto lacrimal en el canalículo del ojo de un paciente no necesita involucrar intervención quirúrgica, de manera similar con el emplazamiento de un dispositivo adaptado para ser mantenido bajo un párpado en contacto con el orbe de el ojo. Un implante está formado de materiales biocompatibles hasta el punto en que los materiales realmente entran en contacto con tejidos o fluidos corporales cuando
25 está dispuesto en su ubicación operativa. Tal como se define aquí, un implante está adaptado para recibir una "inserto de fármaco", esto es, una estructura que contiene el agente terapéutico a ser administrado al paciente en particular para el tratamiento de la condición particular, y que está adaptado para liberar el agente terapéutico a los tejidos u órganos objetivo durante un período de tiempo. La liberación de cantidades terapéuticas de un agente durante un período de tiempo se denomina como "liberación sostenida" o "liberación controlada", como es bien conocida en la técnica.

- 30 Por los términos "ojos y tejidos circundantes" se entiende no sólo el globo ocular, sino también las membranas conjuntivales que lo rodean, los conductos lacrimales, canalículos (conductos que drenan líquido lacrimal al seno), los párpados y las estructuras corporales asociadas.

- Un "polímero", como el término que se utiliza aquí, se refiere a una macromolécula orgánica que contiene una o más unidades que se repiten, como es bien conocido en la técnica. Un "copolímero" se refiere a un polímero en el que hay
35 incluidas al menos dos tipos de unidades repetitivas. Un copolímero puede ser un copolímero de bloque, en el que hay segmentos que contienen múltiples unidades repetitivas de un tipo, enlazadas a segmentos que contienen múltiples unidades repetitivas de un segundo tipo. Un "polímero" o "material polimérico" puede ser una silicona, un poliuretano, una poliamida, un poliéster, un polisacárido, una poliimida, o similares, o cualquier copolímero de los mismos. Cuando un material polimérico entra en contacto con un tejido o fluido corporal, el material polimérico es biocompatible.

- 40 Una "matriz" es un material que comprende un polímero orgánico en el cual se dispersa el agente terapéutico, cuya combinación de materiales, denominada "núcleo", sirve como el reservorio del agente a partir del cual se libera el agente durante un período de tiempo.

- El término "precursor" tal como se utiliza en el contexto de esta invención y tal como se aplica a cualquier ítem en particular, significa un producto intermedio o predecesor o artículo anterior, dispositivo, ítem, o compuesto que posteriormente
45 subsecuentemente es manipulado para formar un artículo, dispositivo, ítem o compuesto final, o similares. Por ejemplo, una "vainas precursora" es el tubo alargado que, cuando se llena con la matriz y luego se corta, forma la vaina del inserto. En otro ejemplo en el lenguaje utilizado aquí, un "precursor de matriz" es "curado" para formar la matriz. El precursor de matriz puede ser en sí mismo un polímero, y puede ser curado, por ejemplo, por entrecruzamiento. O bien, el precursor de matriz puede ser un polímero disuelto en un solvente, y el curado incluye la eliminación del solvente para proveer el material de la matriz polimérica. O bien, el precursor de matriz puede ser un monómero, y el curado puede involucrar la polimerización del
50 monómero, y también puede involucrar la eliminación de un solvente, y el entrecruzamiento de un polímero formado por polimerización. En un ejemplo adicional, un núcleo de fármaco precursor es una matriz curada que contiene el agente terapéutico que puede ser cortado en longitudes apropiadas para formar un núcleo de fármaco. Una aplicación típica del

núcleo de fármaco precursor es la vaina llena de precursor. La vaina llena de precursor es un cuerpo de vaina de precursor que contiene el núcleo de fármaco precursor que se puede cortar en longitudes apropiadas produciendo por lo tanto un inserto de fármaco de la invención.

5 La cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 20%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 10%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 5%. Además, la concentración del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede ser la misma que cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco, en ciertas realizaciones, incluyendo aquellas realizaciones en donde el agente está presente como una dispersión uniforme y homogénea y en realizaciones en donde el agente está presente en las inclusiones sólidas o líquidas a lo largo de la matriz.

15 En algunas realizaciones, el agente puede ser disuelto en la matriz, cuando las identidades químicas del agente y la matriz, y la concentración del agente en la matriz, son tales que se logra la disolución. Por ejemplo, como se conoce en la técnica, ciertos derivados de esteroides lipofílicos pueden disolverse en concentraciones significativas en siliconas. En este caso, el agente se conoce como siendo "disuelto" en el polímero, o como siendo dispersado uniformemente, homogéneamente a lo largo de la matriz o "dispersado a un nivel molecular" en el polímero, tal como un compuesto puede ser disuelto en un solvente, para formar una "solución sólida" del agente en el material polimérico de la matriz.

20 En otras realizaciones, el agente no se disuelve completamente en la matriz, pero está presente como dominios o "inclusiones" del agente dentro de la matriz polimérica. Las inclusiones pueden ser líquidas o sólidas a aproximadamente temperatura ambiente o a aproximadamente la temperatura del cuerpo humano. Después de que el precursor de matriz ha sido curado para formar la matriz, las inclusiones no son distribuidas uniformemente en la matriz ahora sólida o cercana a sólida, y así se evita al menos en cierta medida la recombinación de una con otra, tal como por acrecentamiento de gotitas de líquido. Esta forma se denomina como una distribución "heterogénea" del agente en la matriz. Cuando las inclusiones del agente están presentes, se cree que una cierta proporción del agente también se puede disolver en la matriz. Sin embargo, la disolución no es necesaria para la operación y función de la invención. Adicionalmente, la distribución heterogénea del agente con la matriz puede ser gestionada a nivel macroscópico como se discute en relación con la definición de los términos "concentración" y "similar" dados a continuación.

30 Una "concentración" de un agente terapéutico, tal como se utiliza el término aquí, se refiere a una concentración del agente dentro de una porción macroscópica del núcleo del agente de la matriz, que es controlada para tener un grado de reproducibilidad de muestra a muestra del núcleo. Una concentración del agente en una porción macroscópica del núcleo puede variar, pero solamente dentro de los límites, con relación a la de cualquier otra porción macroscópica igual del núcleo. El término no se refiere a concentraciones a nivel molecular, donde pueden estar presentes dominios o inclusiones del agente discontinuos y/o irregulares en forma concentrada, sino más bien se refiere a las concentraciones en volumen del agente en los volúmenes del núcleo que son mayores que en al menos aproximadamente 0.1 mm^3 , por ejemplo, una muestra cúbica del núcleo de aproximadamente $100 \mu\text{m}$ en un lado, o una tajada de 0.1 mm de espesor de un núcleo con área de sección transversal de aproximadamente 1 mm^2 .

40 El término "similar", como en una concentración "similar" de un agente terapéutico, significa que dentro de un margen definido, la cantidad, tal como la concentración del agente, por ejemplo en unidades de $\mu\text{g}/\text{mm}^3$, solamente varía dentro de un cierto grado de medición a medición. El grado de variación es controlado o regulado para proveer un grado de uniformidad del material del núcleo, de tal manera que pluralidades de núcleos o insertos son médicamente adecuados en cuanto la dosis del agente que pueden proveer al tejido está dentro de ciertos límites de muestra a muestra. Por ejemplo, una concentración "similar" entre dos volúmenes iguales de material de núcleo, o entre dos insertos preparados por una vaina llena de precursor, puede variar por no más de aproximadamente 30%, o puede variar por no más de aproximadamente 20%, o puede variar por no más de aproximadamente 10%, o puede variar por no más de aproximadamente 5%. El término "similar" también incluye soluciones sólidas y dispersiones uniformes homogéneas, definidas aquí. Estas situaciones se refieren donde la concentración del agente terapéutico es la misma en diferentes porciones del núcleo o entre una pluralidad de núcleos. Esta es una subcategoría de la categoría más general "similar".

50 Tal como se definen aquí las inclusiones pueden ser de diversos tamaños, y son posibles diversas distribuciones de tamaños de una pluralidad de las inclusiones. Cuando se establece que las inclusiones no son mayores de aproximadamente $100 \mu\text{m}$ de diámetro, lo que se entiende es que la mayor inclusión observada dentro de un inserto de fármaco de la invención tiene una dimensión mayor de no más de aproximadamente $100 \mu\text{m}$. Cuando es citada una distribución de tamaño particular de las inclusiones, lo que se quiere decir es que una proporción predominante de todas las inclusiones son de la dimensión establecida. Cuando se establece un tamaño promedio o "diámetro promedio" de

5 inclusiones dentro de una población de inclusiones, lo que se entiende es un promedio numérico de las mayores dimensiones de todas las inclusiones. Cuando se establece una "desviación estándar" de la distribución de diámetros de inclusión con una población de inclusiones, lo que se quiere decir es que la distribución de diámetros de inclusión es normal o casi normal, y que la desviación estándar es una medida de la dispersión de los valores, como es bien conocido en la técnica. Una pequeña desviación estándar relativa al diámetro promedio denota una distribución apretada de diámetros de inclusión, una característica de diversas realizaciones de la presente invención.

10 En diversas realizaciones, las inclusiones pueden tener un diámetro promedio de menos de aproximadamente 20 μm , y una desviación estándar de los diámetros de las inclusiones es menor que aproximadamente 8 μm . O bien, las inclusiones pueden tener un diámetro medio de menos de aproximadamente 15 μm , y una desviación estándar de los diámetros de las inclusiones es menor que aproximadamente 6 μm . O bien, las inclusiones pueden tener un diámetro promedio de menos de aproximadamente 10 μm , y una desviación estándar de los diámetros de las inclusiones es menor que aproximadamente 4 μm . Una uniformidad relativa de distribución del tamaño de la inclusión, y una uniformidad relativa de la cantidad de agente dispersado por unidad de volumen del núcleo dentro del inserto, son características de diversas realizaciones de acuerdo con la presente invención.

15 La distribución del tamaño de los diámetros de inclusión puede ser monodispersa, y puede ser apretadamente así. Por "monodisperso" se entiende aquí que la distribución del tamaño de los diámetros de la pluralidad de inclusiones está relativamente aglomerada apretadamente alrededor del diámetro promedio de la inclusión, incluso si la distribución no es una distribución normal. Por ejemplo, la distribución puede tener un límite de tamaño superior bastante agudo de inclusiones de más de diámetro promedio, pero puede desvanecerse en la distribución de las inclusiones de menos del diámetro medio. No obstante, la distribución del tamaño puede ser agrupada apretadamente, o monodispersa.

25 Un "poliuretano" se refiere a una variedad de polímero o copolímero que contiene unidades repetitivas enlazadas covalentemente a través de uretano, esto es, carbamato, enlaces, $-\text{NC}(\text{O})-\text{O}-$ en donde los átomos de N y de O están unidos a un radical orgánico. El radical orgánico puede ser alifático, aromático o mixto; puede contener otros grupos funcionales. Cada radical, diferente a los radicales en los extremos de las cadenas moleculares, está enlazado a través de dos (o más) grupos uretano con otros radicales. Un polímero de poliuretano contiene solamente grupos de tipo uretano que enlazan las unidades repetitivas. Un copolímero de poliuretano, tal como un copolímero de poliuretano-silicona o un copolímero de poliuretano-carbonato, contiene uretano y otros tipos de grupos que enlazan las unidades repetitivas, esto es, silicona y grupos de tipo carbonato, respectivamente.

30 Como es bien conocido en la técnica, un copolímero de poliuretano-silicona contiene segmentos de cadenas de poliuretano y segmentos de cadenas de silicona. Un copolímero de carbonato de poliuretano contiene segmentos de uretano y segmentos de carbonato ($-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$). Un ejemplo de un copolímero de poliuretano-carbonato es Carbothane TPU® (Lubrizol).

35 Un "hidrogel", tal como el término que se utiliza aquí, se refiere a un material polimérico que ha absorbido más del 100% en peso, por ejemplo de hasta 500-2000 % en peso, de agua dentro de la estructura polimérica y en consecuencia se han hinchado sustancialmente en tamaño físico. Un hidrogel posee integridad física, tiene resistencia a la tensión, y no es sustancialmente fluido. Un "polímero formador de hidrogel" es un material polimérico capaz de formar un hidrogel al contacto con el agua. Los ejemplos incluyen TG-500 y TG-2000.

40 Los "TG-500" y "TG-2000" son polímeros formadores de hidrogel de poliuretano fabricados por la división Thermedics Polymer Products de Lubrizol Advanced Materials, Inc., de Wilmington, MA. Son descritos por el fabricante como poliuretanos termoplásticos basados en poliéter, alifático, capaces de formar hidrogeles. Tales polímeros formadores de hidrogel pueden absorber más del 100% en peso, por ejemplo de hasta 500-2000% en peso de agua, y consecuentemente hincharse en dimensiones físicas.

45 Un "polímero hidrofílico" es un polímero que puede ser humedecido por el agua, esto es, no tiene una superficie repelente al agua. Un polímero hidrofílico puede absorber agua en un grado pequeño, por ejemplo aproximadamente 0-100% en peso de agua, pero no se hincha mucho en volumen como lo hace un polímero formador de hidrogel.

50 Un "perfil de liberación", tal como en un "perfil de liberación definida", se refiere a una rata de liberación como una función del tiempo del agente terapéutico a partir de un tapón de la invención en el ojo, que puede ser definido o determinado por la selección de un polímero o copolímero de poliuretano particular para un agente terapéutico particular. El perfil de liberación a su vez controlará tanto la concentración del agente en el ojo como en el tejido circundante durante el período de tiempo durante el cual el tapón libera el agente.

Descripción detallada

El inserto comprende un núcleo de fármaco y un cuerpo de vaina que cubre parcialmente el núcleo de fármaco. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico dentro de la porción volumétrica del núcleo de fármaco varía a partir de la cantidad del agente terapéutico dentro de cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco en menos de aproximadamente 30%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico dentro de la porción volumétrica del núcleo de fármaco varía a partir de la cantidad del agente terapéutico dentro de cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco en menos de aproximadamente 20%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico dentro de la porción volumétrica del núcleo de fármaco varía a partir de la cantidad del agente terapéutico dentro de cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco en menos de aproximadamente 10%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico dentro de la parte volumétrica del núcleo de fármaco varía a partir de la cantidad del agente terapéutico dentro de cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco en menos de aproximadamente 5%.

El cuerpo de vaina está dispuesto sobre una porción del núcleo de fármaco para inhibir la liberación del agente a partir de dicha porción y de tal manera que define al menos una superficie expuesta del núcleo de fármaco adaptado para liberar el agente en el ojo o tejidos circundantes, o ambos, cuando se inserta el implante en el paciente.

En diversas realizaciones, la invención provee una pluralidad de los insertos de fármaco como se describió anteriormente en donde cada una de la pluralidad de los insertos comprende una cantidad similar del agente dispersado, respectivamente, dentro de la misma. Por ejemplo, la cantidad similar de agente dispersado, respectivamente, en la misma puede variar no más de aproximadamente 30% entre la misma. Por ejemplo, la cantidad similar de agente dispersado, respectivamente, en la misma puede variar no más de aproximadamente 20% entre la misma. Por ejemplo, la cantidad similar de agente dispersado, respectivamente, en la misma puede variar no más de aproximadamente 10% entre la misma. Por ejemplo, la cantidad similar de agente dispersado, respectivamente, en la misma puede variar no más de aproximadamente 5% entre la misma.

La superficie expuesta del núcleo está adaptado para liberar cantidades terapéuticas del agente en los tejidos o fluidos corporales, por ejemplo en el líquido lacrimonal, durante un período de tiempo de al menos varios días en el líquido lacrimonal cuando el implante es insertado en el paciente. La vaina, que es impermeable al agente, sirve para bloquear, al menos en parte, la exposición al agente de los tejidos no objetivo. Por ejemplo, cuando el inserto de fármaco está dispuesto dentro de un implante insertado en el canalículo del ojo, la vaina actúa para inhibir la liberación del agente al objetivo terapéutico, por ejemplo, el ojo, mientras que bloquea la liberación al tejido no objetivo, tales como el interior del canalículo, o del seno nasal.

En una realización, el núcleo de fármaco puede ser sustancialmente de forma cilíndrica, que tiene un eje, en donde la superficie expuesta del núcleo de fármaco está dispuesta en un extremo de la forma cilíndrica y una superficie del núcleo de fármaco cubierto por el cuerpo de vaina constituye un resto de la superficie de la forma cilíndrica.

En una pluralidad de insertos de fármacos de la invención, la cantidad terapéutica del agente liberado por cada uno de los insertos de fármaco es similar a partir de un inserto a otro. Por ejemplo, entre una pluralidad de insertos de fármaco de la invención, la cantidad terapéutica del agente liberado por cada una de la pluralidad de los insertos puede variar por no más de aproximadamente 30% entre los mismos, o por no más de aproximadamente 20% entre los mismos, o por no más de aproximadamente 10% entre los mismos, o por no más de aproximadamente 5% entre los mismos. En algunas realizaciones, entre una pluralidad de insertos de fármaco de la invención, la cantidad terapéutica del agente liberado por cada una de la pluralidad de los insertos puede ser la misma.

El núcleo de fármaco o inserto de fármaco puede tener diversos contenidos con respecto al agente terapéutico en el mismo. Por ejemplo, el núcleo de fármaco puede incluir aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 50% en peso del agente. El agente se dispersa dentro de la matriz para formar un material compuesto que puede ser dispuesto dentro de la vaina. La vaina está formada de una sustancia sustancialmente impermeable al fármaco para bloquear la liberación del agente excepto a través de una superficie expuesta. Puede estar formada de cualquier material biocompatible adecuado, tal como un polímero que comprende al menos uno de poliimida, PMMA, o PET, en donde el polímero es extrudido o fundido; o un metal que comprende acero inoxidable o titanio.

El agente es latanoprost, bimatoprost, o travoprost, y la cantidad del agente en el inserto de fármaco puede ser de aproximadamente 10-50 µg.

El agente terapéutico está contenido en la matriz de tal manera que una cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco es similar a una cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco. La cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 30%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 20%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de

fármaco puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 10%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 5%. Además, la concentración del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede ser la misma que cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco, en ciertas realizaciones, incluyendo aquellas realizaciones en donde el agente está presente como una dispersión uniforme y homogénea y en realizaciones en donde el agente está presente en inclusiones sólidas o líquidas a lo largo de la matriz.

En diversas realizaciones, el agente puede ser disuelto en la matriz dentro del núcleo de fármaco, esto es, a una concentración efectiva para su uso como con un implante, en donde el agente es suficientemente soluble en el polímero de tal manera que no están presentes inclusiones o dominios concentrados del agente. Esto se conoce en la técnica como una solución sólida, esto es, una dispersión uniforme y homogénea en el nivel molecular, en donde el polímero sólido desempeña el papel de un solvente, y ningún solvente líquido está presente.

En diversas realizaciones, el agente es suficientemente soluble en la matriz para formar una solución sólida. En estas realizaciones, el agente puede ser distribuido al menos en parte como una pluralidad de inclusiones sólidas o líquidas en toda la matriz, comprendiendo las inclusiones, a una temperatura de aproximadamente 20°C, gotitas del agente de no más de aproximadamente 100 µm de diámetro cuando el agente es un líquido a aproximadamente 20°C, o partículas del agente de no más de aproximadamente 100 µm de diámetro cuando el agente es un sólido a aproximadamente 20°C; en donde las inclusiones de el agente se dispersan a lo largo de cada núcleo de fármaco.

Como se discutió anteriormente, el tamaño y la distribución de tamaño de las inclusiones pueden tener un efecto sobre una tasa de liberación del agente desde el núcleo de fármaco al paciente. Por ejemplo, inclusiones, más pequeñas, más uniformes pueden servir para infundir la matriz en volumen con el agente de forma más efectiva, a una tasa mayor, debido a un área de superficie más favorable con la relación de volumen. De acuerdo con lo anterior, los métodos inventivos proveen control o regulación del diámetro de inclusión promedio o la distribución de diámetros de inclusión. Por ejemplo, las inclusiones pueden tener un diámetro promedio de menos de aproximadamente 20 µm. Inclusiones de este diámetro promedio pueden tener una desviación estándar de diámetros de las inclusiones de menos de aproximadamente 8 µm. Por ejemplo, las inclusiones pueden tener un diámetro promedio de menos de aproximadamente 15 µm. Inclusiones de este diámetro promedio pueden tener una desviación estándar de diámetros de las inclusiones de menos de aproximadamente 6 µm. O bien, las inclusiones pueden tener un diámetro promedio de menos de aproximadamente 10 µm. Las inclusiones de este diámetro promedio pueden tener una desviación estándar de diámetros de las inclusiones de menos de aproximadamente 4 µm. En diversas realizaciones, la distribución de los diámetros de las inclusiones puede ser una distribución monodispersa. En diversas realizaciones, las inclusiones comprenden predominantemente un tamaño de sección transversal dentro de un rango de aproximadamente 0.1 µm a aproximadamente 50 µm. Se cree que las distribuciones apretadas, o monodispersas de diámetro de inclusión son favorables desde el punto de vista de los aspectos terapéuticos del núcleo de fármaco o un inserto de fármaco que contiene el núcleo.

Diversas realizaciones de la invención proveen también un núcleo de fármaco o un inserto que contiene un núcleo de fármaco en donde el agente forma inclusiones en la matriz que se encuentran en un estado físico líquido a aproximadamente 20°C. Por ejemplo, sustancialmente todas las inclusiones pueden ser gotitas del agente de menos de aproximadamente 30 µm de diámetro dentro de la matriz. Y, las gotitas pueden tener un diámetro promedio de menos de aproximadamente 10 µm, o pueden tener una desviación estándar de diámetros de las inclusiones de menos de aproximadamente 4 µm. Un ejemplo de un agente en un estado físico líquido a aproximadamente 20°C es latanoprost.

Diversas realizaciones de la invención proveen también un núcleo de fármaco o un inserto que contiene un núcleo de fármaco en donde el agente forma inclusiones en la matriz que se encuentran en un estado físico líquido a aproximadamente 20°C. Por ejemplo, sustancialmente todas las inclusiones pueden ser partículas del agente de menos de aproximadamente 30 µm en diámetro dentro de la matriz. Por ejemplo, un diámetro promedio de partícula dentro de la matriz puede ser de aproximadamente 5-50 µm. Ejemplos de agentes en un estado físico sólido a aproximadamente 20°C incluyen bimatoprost.

En diversas realizaciones el inserto de fármaco o núcleo de fármaco pueden comprender dos o más agentes terapéuticos, o pueden comprender una pluralidad de núcleos de fármaco. Tal pluralidad de núcleos de fármaco también puede ser denominada una pluralidad de subnúcleos de fármaco que en conjunto forman el núcleo de fármaco total. Para fines de claridad, en este contexto el primero y segundo núcleos de fármaco también se pueden denominar primero y segundo subnúcleos de fármaco. Por ejemplo, un inserto de fármaco de la invención puede incluir dos núcleos de fármaco dispuestos dentro del cuerpo de vaina, un primer núcleo de fármaco que comprende un primer agente y una primera matriz, y un segundo núcleo de fármaco que comprende un segundo agente y una segunda matriz, en donde el primer agente y el segundo agente son diferentes, y en donde la primera matriz y la segunda matriz son iguales o diferentes una de otra; el cuerpo del implante que comprende una abertura adaptada para recibir el primera y el segundo núcleos dispuestos dentro

del cuerpo de vaina, los núcleos de fármaco que están adaptados para ser dispuestos, dentro de la vaina, dentro de la abertura del cuerpo del implante. La primera matriz y la segunda matriz puede diferir entre sí con respecto a al menos una de una composición, un área de superficie expuesta, un surfactante, un agente de entrecruzamiento, un aditivo, un material de matriz, una formulación, un reactivo de modificación de la tasa de liberación, o una estabilidad. El primer núcleo de fármaco y el segundo núcleo de fármaco pueden estar dispuestos dentro del cuerpo de vaina de tal manera que el primer núcleo de fármaco tiene una superficie expuesta directamente al líquido lacrimal y el segundo núcleo de fármaco no tiene una superficie expuesta directamente al líquido lacrimal cuando el inserto de fármaco está dispuesto dentro del cuerpo del implante y el cuerpo del implante está dispuesto en o adyacente al ojo del paciente. O bien, el primer núcleo de fármaco y el segundo núcleo de fármaco pueden estar dispuestos lado a lado dentro del cuerpo de vaina. O bien, el primer núcleo de fármaco y el segundo núcleo de fármaco pueden ser cada uno de forma cilíndrica y estar dispuestos con el cuerpo de vaina, estando el primer núcleo de fármaco posicionado cerca de un extremo proximal de una abertura en el cuerpo del implante y estando el segundo núcleo de fármaco posicionado cerca a un extremo distal de la abertura, cuando el inserto de fármaco está dispuesto dentro del cuerpo del implante. O bien, el primer núcleo de fármaco y el segundo núcleo de fármaco pueden ser cada uno de forma cilíndrica, con la condición de que el primer núcleo de fármaco tiene una primera abertura central, estando los núcleos de fármaco posicionados concéntricamente dentro del cuerpo de vaina dentro de una abertura del cuerpo del implante adaptado para recibir el inserto de fármaco, y estando el segundo núcleo de fármaco configurada para encajar dentro de la primera abertura central del primer núcleo de fármaco. O bien, el primero y segundo núcleos de fármaco pueden ser posicionados concéntricamente dentro de la abertura del cuerpo del implante, teniendo el primer núcleo de fármaco una primera abertura central exponiendo una primera superficie interior y teniendo el segundo núcleo de fármaco una segunda abertura central exponiendo una segunda superficie interior, estando el segundo núcleo de fármaco configurado para encajar dentro de la primera abertura central del primer núcleo de fármaco, y en donde la abertura se extiende desde un extremo proximal hasta un extremo distal del cuerpo del implante por lo tanto está adaptado para permitir que el líquido lacrimal pase a través de la abertura y entre en contacto con las primera y segunda superficies interiores de las primera y segunda aberturas centrales y libere el primero y segundo agentes terapéuticos en un canalículo del paciente cuando el cuerpo del implante se inserta en un paciente.

En diversas realizaciones, el primer agente terapéutico puede tener un perfil de liberación en donde el primer agente es liberado a niveles terapéuticos a lo largo de un primer período de tiempo y el segundo agente terapéutico puede tener un segundo perfil de liberación en donde el segundo agente es liberado a niveles terapéuticos a lo largo de un segundo período de tiempo. Por ejemplo, el primer período de tiempo y el segundo período de tiempo puede ser entre una semana y cinco años. El primer perfil de liberación y el segundo perfil de liberación puede ser sustancialmente el mismo, o pueden ser diferentes.

En diversas realizaciones, el primer agente puede proveer un primer efecto y un efecto colateral para el paciente, y el segundo agente puede proveer un segundo efecto que mitiga o contrarresta el efecto colateral del primer agente.

En diversas realizaciones, cualquier inclusión en el primer núcleo de fármaco y en el segundo núcleo de fármaco, respectivamente, tienen un diámetro promedio de menos de aproximadamente 20 μm , y pueden tener una desviación estándar de diámetros de menos de aproximadamente 8 μm .

En diversas realizaciones, el cuerpo del implante puede comprender un orificio central que se extiende desde un extremo proximal hasta un extremo distal del cuerpo del implante a fin de ser adaptado para permitir que un líquido lacrimal pase a través del cuerpo del implante de tal manera que el primero y segundo agentes terapéuticos son liberados en el líquido lacrimal en un canalículo del paciente cuando el cuerpo del implante está dispuesto en o adyacente al ojo.

En diversas realizaciones, el inserto de fármaco o el núcleo de fármaco pueden incluir además un material poroso impregnado con la medicación dentro de la primera matriz, la segunda matriz, o ambas, en donde el material poroso impregnado de medicación está adaptado a fin de permitir que el líquido lacrimal libere el primer agente, el segundo agente, o ambos, a partir del material poroso impregnado con la medicación a niveles terapéuticos durante un período sostenido cuando un implante que contiene el núcleo de fármaco está dispuesto dentro de un punto lacrimal o dentro de un canalículo lacrimal, y en donde el material poroso impregnado de medicación es un material de gel que pueden hincharse desde un primer diámetro hasta un segundo diámetro cuando está en contacto con el líquido lacrimal. El segundo diámetro puede ser de cantidad 50% mayor que el primer diámetro. Un ejemplo de un material adecuado para el material poroso impregnado con la medicación es un polímero hidrofílico de hidroxietilmetacrilato (HEMA).

En diversas realizaciones, la invención provee un núcleo de fármaco que comprende un agente terapéutico y una matriz en donde la matriz comprende un polímero, para la disposición en un inserto de fármaco o un implante. El inserto de fármaco o el implante están adaptados para su disposición dentro de o adyacente a un ojo de un paciente para proveer la liberación sostenida del agente terapéutico en el ojo o los tejidos circundantes o ambos. El agente terapéutico está contenido en la matriz de tal manera que una cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco es similar a una cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco. Por ejemplo, el

- agente terapéutico puede ser bien sea de manera uniforme homogéneamente a lo largo de la matriz tal como en una solución sólida, o el agente terapéutico al menos en parte forma inclusiones sólidas o líquidas dentro de la matriz. La cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 30%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 20%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 10%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 5%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede ser la misma que la cantidad de agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco.
- El implante puede ser un implante lacrimonal insertable en un canalículo lacrimonal, que se conoce comúnmente como un tapón del punto lacrimonal, esto es, un implante adaptado para su inserción a través de un punto lacrimonal del ojo para residir dentro del canalículo del ojo, en donde el inserto de fármaco puede entrar en contacto con el líquido lacrimonal y por lo tanto liberar el agente terapéutico para contacto con el ojo o tejidos circundantes o ambos.
- El núcleo del inserto que comprende el agente y una matriz, la matriz comprende un material polimérico, está rodeado por un cuerpo de vaina. El cuerpo de vaina es sustancialmente impermeable al agente, de tal manera que el agente es liberado al líquido lacrimonal solamente a través de una superficie expuesta del núcleo que entra en contacto con el líquido lacrimonal. El agente contenido en el núcleo sirve como un reservorio con el fin de liberar cantidades o concentraciones terapéuticas del agente durante un período de tiempo, que puede variar desde días a meses. Por ejemplo, en el tratamiento de glaucoma, el inserto de fármaco puede contener latanoprost.
- El núcleo de fármaco está adaptado para ser dispuesto dentro de una estructura más grande, un implante. En diversas realizaciones, el implante puede ser un tapón del punto lacrimonal adaptado para emplazarlo dentro del canalículo del ojo, es decir, dentro de los conductos que drenan las lágrimas desde la superficie del ojo.
- Por ejemplo, se pueden utilizar diversas realizaciones de los núcleos de fármaco en los implantes, tales como taponos lacrimales, adaptados para la colocación cerca del ojo para tratar un paciente que padece una mala condición del ojo a través de la liberación de uno o más fármacos desde el núcleo dentro del implante sobre la superficie del ojo, tales como por difusión en los fluidos lacrimales.
- El núcleo de fármaco que comprende un compuesto de un agente terapéutico y una matriz está parcialmente contenido dentro o rodeado por una vaina, siendo la vaina sustancialmente impermeable al agente. La vaina puede cubrir una parte, pero no toda, de la superficie del núcleo que comprende el fármaco y el material de matriz, el núcleo que tiene una superficie expuesta de tal manera que el agente terapéutico puede ser liberado a través del mismo. El núcleo de fármaco y su vaina juntos, están adaptados para su inclusión dentro de una estructura de implante que está a su vez adaptado para la implantación dentro de un cuerpo de un paciente. Por ejemplo, el implante puede ser un implante ocular, adaptado para su disposición en o alrededor del ojo, tal como un tapón del punto lacrimonal, adaptado a la disposición dentro del canalículo del ojo de tal manera que el agente puede ser liberado a través del punto lacrimonal del ojo para contactar el globo y los tejidos circundantes.
- La vaina puede estar compuesta de cualquier material biocompatible adecuado que sea sustancialmente impermeable al agente terapéutico. Por ejemplo, la vaina puede ser material polimérico impermeable tal como una poliimida, polimetilmetacrilato, o un poliéster tal como PET, o un metal biocompatible tal como acero inoxidable o titanio, o un cristal inorgánico, tal como formado a partir de óxido de silicio. La matriz puede comprender otros materiales, incluyendo, pero no limitado a otros tipos de polímeros tales como poliolefinas, poliamidas, poliésteres, alcohol o acetato de polivinilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, polisacáridos tales como celulosa o quitina, o similares, con la condición de que el material sea biocompatible. De acuerdo con lo anterior, la selección de un material para la matriz se puede hacer por lo menos en parte con base en el agente seleccionado para la aplicación particular que se pretende, de tal manera que puede lograrse un grado suficiente de solubilidad del agente en la matriz para que un nivel terapéutico del agente en el tejido objetivo se pueda mantener durante un período de tiempo.
- Otras sustancias, tales como sustancias modificadoras de la rata de liberación de tales como surfactantes, dispersantes, agentes de relleno, otros polímeros y oligómeros, y similares, pueden ser incluidos con la matriz en el núcleo.
- La vaina sustancialmente impermeable previene la difusión del agente a través de la misma. Por consiguiente, el agente se difunde en los fluidos corporales circundantes, tejidos, etc. En gran medida a través de esa porción del núcleo que no está

cubierta por la vaina. La rata de difusión del agente en los fluidos corporales circundantes, tejidos, etc., es controlada al menos en parte por la rata de difusión del agente a través de la matriz. Una vez que una molécula del agente alcanza la superficie expuesta del compuesto en contacto con el medio ambiente, se puede difundir en el tejido o fluido circundante. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico inicialmente puede ser liberado en una estructura de tejido adyacente al objetivo, por ejemplo en un punto lacrimonal de un paciente localizado cerca de los tejidos oculares objetivo, desde donde se puede difundir al sitio de acción.

En diversas realizaciones, el agente puede ser soluble o sustancialmente insoluble en el material de matriz polimérica. En realizaciones en las que el agente es soluble a la concentración utilizada en el material de matriz polimérica, el núcleo de fármaco comprende un compuesto homogéneo en donde el agente se dispersa a nivel molecular dentro del material de matriz polimérica. Por ejemplo, un agente altamente lipofílico tal como diacetato de etinodiol se puede disolver a concentraciones significativas en el polímero de silicona, de tal manera que un núcleo puede ser una dispersión homogénea del agente en la matriz en el nivel molecular. Cuando está presente una dispersión homogénea del agente en la matriz, la rata de liberación del agente desde la superficie expuesta del núcleo en el fluido o tejido corporal puede ser controlada por la rata de difusión o transporte del agente a través de la matriz. En realizaciones en donde el agente es soluble en el material de matriz polimérica, la rata de liberación del agente en el tejido o fluido corporal puede ser determinada al menos en parte por la concentración del agente disuelto en la matriz del núcleo. En diversas realizaciones, la concentración de agente terapéutico disuelto en la matriz puede ser una concentración de saturación. La cinética de tal liberación puede ser de orden cero, de primer orden, o una orden fraccional entre cero y el primer orden.

En realizaciones en donde el agente es solamente parcialmente o ligeramente soluble o insoluble en la matriz a la concentración utilizada, el núcleo comprende una composición heterogénea en donde la sustancia de fármaco es dispersada como inclusiones sólidas o líquidas a lo largo del material de matriz polimérica. Donde existe alguna solubilidad, sin embargo ligera, una cierta cantidad del fármaco se disolverá en la matriz. En diversas realizaciones, las inclusiones pueden variar en tamaño desde aproximadamente 0.1 μm a aproximadamente 100 μm . Cuando las inclusiones del agente en la matriz están presentes, el agente puede ser al menos ligeramente soluble en la matriz para permitir al menos alguna difusión del agente desde una inclusión a una superficie expuesta del núcleo de fármaco de tal manera que el agente pueda además difundirse hacia el fluido o tejido corporal, por ejemplo, el agente puede difundirse en el líquido lacrimonal. Cuando el agente es insoluble en la matriz, el agente formará dominios o inclusiones como una fase separada dentro de la matriz que pueden cooperar para permitir microcanales para el transporte del fármaco a la superficie de la matriz. En diversas realizaciones, el agente puede ser transportado a través de canales o poros en la matriz, que pueden ser permeados por el fluido corporal. En diversas realizaciones, el agente puede ser transportado a través de poros o canales presentes en la matriz.

El agente está presente en el núcleo, dispersado en la matriz, en una concentración. La concentración es una concentración del agente dentro de una porción macroscópica del núcleo del agente en la matriz, que se controla para que sea similar a partir de una muestra a otra del núcleo. Una concentración similar del agente en una porción macroscópica del núcleo puede variar, pero sólo dentro de los límites, con relación a la de cualquier otra porción macroscópica igual del núcleo. El término no se relaciona con concentraciones a nivel molecular, donde pueden estar presentes dominios o inclusiones del agente en forma concentrada, sino que se refiere a las concentraciones en volumen del agente en los volúmenes del núcleo que son mayores que al menos aproximadamente 0.1 mm^3 , por ejemplo, una muestra cúbica de núcleo de aproximadamente 100 μm en un lado, o una lonja de 0.1 mm de espesor de un núcleo con área de sección transversal de aproximadamente 1 mm^2 . La concentración puede variar dentro de no más de aproximadamente 30%, o no más de aproximadamente 20%, o no más de aproximadamente 10%, o no más de aproximadamente 5%.

En diversas realizaciones, las inclusiones pueden tener un diámetro promedio de menos de aproximadamente 20 μm , o menos de aproximadamente 15 μm , o menos de aproximadamente 10 μm . La distribución de los diámetros de las inclusiones puede ser monodispersas, es decir, relativamente agrupadas apretadamente alrededor del diámetro promedio. Si la distribución de diámetros de inclusión es una distribución normal o casi normal, y la monodispersidad se puede expresar en términos de una desviación estándar, una desviación estándar de diámetros de las inclusiones puede ser menos de aproximadamente 8 μm , o menos de aproximadamente 6 μm , o menos de aproximadamente 4 μm .

Aunque no se pretende que sea una limitación de la invención, se cree que los factores que controlan la rata de liberación del agente desde la matriz para el paciente, tales como la liberación de un fármaco ocular en el líquido lacrimonal, son complejos y dependen de muchas variables. Por ejemplo, un fármaco y un material de matriz pueden definir juntos una concentración de saturación del fármaco en esa matriz. Para algunas combinaciones de fármaco-matriz, las altas concentraciones del fármaco se pueden disolver en la matriz. Para otras, una concentración de saturación es inferior. Para todavía otras, no existe solubilidad, y con frecuencia las fases de dominio separadas gestionan la rata de liberación. Otro posible factor es la rata de transferencia de masa desde las inclusiones a la superficie de la matriz. Aún otro posible factor es la rata de difusión del agente desde la matriz en un fluido corporal, tal como líquido lacrimonal.

Una rata de liberación del agente terapéutico en cantidades terapéuticas se puede determinar al menos en parte por una concentración del agente terapéutico en la matriz del núcleo de fármaco. El agente terapéutico puede ser capaz de disolverse suficientemente en la matriz de las inclusiones, si está presente, a fin de mantener la concentración del agente terapéutico disuelto en la matriz de tal manera que la rata de liberación está dentro de una ventana terapéutica para el período extendido. Esto puede conducir a una rata deseable de orden cero de liberación del agente, puesto que los reservorios sustanciales del agente están presentes en las inclusiones, mientras que la limitada solubilidad del agente en la matriz es determinante de la rata en llevar el agente a la superficie expuesta de el núcleo, donde puede ser liberado en los fluidos lacrimales o en otros medios. En realizaciones en donde el agente es insoluble y forma inclusiones en el material de la matriz, la rata de liberación del agente en el tejido o fluido corporal puede ser determinada al menos en parte por la concentración del agente, ya que se difunde desde las inclusiones a través de dominios separados en el material de la matriz hasta el punto de la exposición al tejido o fluido corporal.

En diversas realizaciones, la matriz incluye materiales que varían la rata de liberación en una cantidad suficiente para liberar el agente terapéutico desde el núcleo de fármaco en las cantidades terapéuticas durante un período extendido cuando se implanta para su uso. El material que modifica la rata de liberación puede incluir un material inerte de relleno, una sal, un surfactante, un dispersante, un segundo polímero, un oligómero, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, el núcleo puede incluir un surfactante o un material dispersante, o un agente de relleno, un oligómero, otro polímero, o similares, además de los uno o más fármacos y el material de matriz polimérica. Ejemplos incluyen polímeros tales como polietilenglicoles (PEG), alginato de sodio, siliconas de bajo peso molecular o poliuretanos, etc. Aditivos no poliméricos pueden incluir disolventes hidrofílicos tales como etilen glicol o glicerol.

En diversas realizaciones, el núcleo comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% del fármaco. Dependiendo del fármaco, y la rata de liberación del fármaco a partir del polímero seleccionado por la matriz, la concentración puede controlar el período de tiempo durante el cual las cantidades terapéuticas del fármaco son liberadas en el fluido corporal, tal como el líquido lacrimal.

En diversas realizaciones, como se discutió anteriormente, el núcleo puede incluir dos o más fármacos. En ciertas realizaciones, ambos fármacos son sustancialmente soluble en el material de matriz. En otras realizaciones, un primer fármaco es sustancialmente soluble en el material de matriz y un segundo fármaco forma inclusiones dentro del material de matriz. En algunas realizaciones, el implante comprende un núcleo de fármaco individual con dos agentes terapéuticos mezclados dentro de una matriz. En otras realizaciones, el implante comprende dos núcleos de fármaco, cada uno con un agente terapéutico individual.

En algunas realizaciones, el segundo fármaco puede ser un agente contraactivo para evitar un efecto colateral del primer agente terapéutico. En un ejemplo, el primer fármaco puede ser un fármaco cicloplégico, esto es, uno que bloquea la acomodación (enfoque) del ojo, por ejemplo, atropina o escopolamina, y el segundo agente terapéutico puede ser al menos uno de un fármaco antiglaucoma o un fármaco miótico, seleccionado para reducir el efecto colateral conocido inductor de glaucoma de fármacos cicloplégicos o para causar la contracción de pupila que contrarresta los efectos midriáticos conocidos de la atropina o la escopolamina. El fármaco antiglaucoma puede comprender al menos un análogo de la prostaglandina.

En realizaciones específicas, el inserto de núcleo comprende un compuesto de matriz de fármaco individual que tiene dos fármacos contenidos en el mismo. En otras realizaciones, el inserto de núcleo comprende dos compuestos de matriz de fármaco separados ("subnúcleos" o primero y segundo núcleos), dispuestos adyacentes al otro dentro de la vaina. Los dos compuestos separados pueden estar dispuestos en una configuración espacial concéntrica, en una configuración de sector, o de otra forma, con la condición de que las superficies expuestas de ambos compuestos están expuestas al tejido o fluido corporal cuando se dispone dentro del tejido, cavidad, o conducto corporal del paciente.

En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos pueden ser liberados con un perfil que corresponde a un orden cinético de liberación de agentes terapéuticos y el orden puede estar dentro de un rango de aproximadamente cero a aproximadamente uno. En realizaciones específicas, el rango es de aproximadamente cero a aproximadamente un medio, por ejemplo de aproximadamente cero a aproximadamente un cuarto. Los agentes terapéuticos pueden ser liberados con un perfil que corresponde a un orden cinético de liberación de agentes terapéuticos y el orden está dentro de un rango de aproximadamente cero a aproximadamente un medio durante al menos aproximadamente un mes después de que se inserta la estructura, por ejemplo, el orden puede estar dentro del rango de al menos aproximadamente 3 meses después de que se inserta la estructura.

En diversas realizaciones, la invención provee una vaina llena de precursor adaptada para la fabricación de una pluralidad de insertos de fármacos a partir de esta por la división de la vaina llena de precursor, estando cada inserto de fármaco adaptado para ser dispuesto dentro de un implante respectivo, estando el implante adaptado para disposición dentro de o adyacente a un ojo de un paciente, para proveer liberación sostenida de un agente terapéutico al ojo o a los tejidos

circundantes o a ambos. La vaina llena de precursor comprende un cuerpo de vaina de precursor y un núcleo de fármaco precursor contenidos dentro del mismo, comprendiendo el núcleo de fármaco precursor un agente terapéutico y una matriz en donde la matriz comprende un polímero y un agente terapéutico. En los núcleos de fármaco precursores, una cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco precursor es similar a una cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco precursor. El cuerpo de vaina de precursor es sustancialmente impermeable al agente. Cada una de la pluralidad de insertos divididos de la misma está adaptada para liberar el agente en el ojo o tejidos circundantes, o ambos, cuando entra en contacto con el líquido lacrimal. Un cuerpo de vaina respectivo de cada uno de la pluralidad de insertos divididos de la vaina llena de precursor está dispuesta sobre una porción de un núcleo de fármaco respectivo de cada uno de la pluralidad de insertos para inhibir la liberación del agente desde dicha parte y con el fin de definir al menos una superficie expuesta del núcleo de fármaco adaptado para liberar el agente en el ojo o tejidos circundantes, o ambos, cuando el inserto está dispuesto en un implante y el implante está insertado en el paciente. Por ejemplo, una cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco precursor puede variar de una cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco precursor por no más de aproximadamente 30%. Por ejemplo, una cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco precursor puede variar de una cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco precursor por no más de aproximadamente 20%. Por ejemplo, una cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco precursor puede variar de una cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco precursor por no más de aproximadamente 10%. Por ejemplo, una cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco precursor puede variar de una cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco precursor por no más de aproximadamente 5%.

En diversas realizaciones, la vaina llena de precursor puede ser adaptada para proveer cualquiera de los insertos de fármaco discutidos anteriormente mediante la división de la vaina llena de precursor. En diversas realizaciones, la vaina de precursor se puede dividir por corte con una cuchilla o con un láser, o similares.

En diversas realizaciones, la invención provee un cuerpo de implante para su disposición en o adyacente a un ojo de un paciente para la liberación de un agente terapéutico durante un período de tiempo para el ojo o tejidos circundantes, o ambos. El cuerpo del implante comprende un canal en el mismo adaptado para recibir un inserto de fármaco de tal manera que una superficie expuesta del inserto estará expuesta al líquido lacrimal cuando el inserto está dispuesto dentro del implante y cuando el implante se dispone en o adyacente al ojo. El inserto de fármaco comprende un cuerpo de vaina que es sustancialmente impermeable al agente, que contiene dentro de ella un núcleo de fármaco que comprende un agente terapéutico y una matriz que comprende un polímero, en donde una cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco es similar a una cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco. El cuerpo del implante comprende un material biocompatible y estando adaptado para ser retenido dentro de o adyacente al ojo durante un período de tiempo. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 30%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 20%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 10%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco por no más de aproximadamente 5%.

En diversas realizaciones, una superficie expuesta del núcleo de fármaco contenida dentro del implante es capaz de liberar las cantidades terapéuticas en al menos uno de una esclerótica, una córnea o un vítreo cuando se dispone en o adyacente al ojo del paciente. Por ejemplo, el implante puede ser un tapón del punto lacrimal adaptado para su disposición dentro de un punto lacrimal de un paciente para la liberación del agente en el líquido lacrimal.

En diversas realizaciones de los métodos de la invención descritos anteriormente, la mezcla puede comprender además un disolvente en el que el precursor de matriz y el agente son solubles, y el curado puede comprender al menos la eliminación parcial del solvente después de la inyección en el cuerpo de vaina o cuerpo de vaina del precursor respectivamente. El curado puede involucrar calentamiento, tratamiento de vacío, o ambos. El solvente puede ser un hidrocarburo, un éster, un halocarbono, un alcohol, una amida, o una combinación de los mismos.

En diversas realizaciones, el curado de la mezcla puede comprender calentar la mezcla a una temperatura, a una humedad relativa, durante un período de tiempo. Por ejemplo, la temperatura puede incluir un rango de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, la humedad relativa puede incluir un rango de aproximadamente 40% a aproximadamente 100%, y el período de tiempo puede incluir un rango de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 48 horas. Más

- específicamente, la temperatura puede ser al menos aproximadamente 40°C, la humedad relativa puede ser al menos aproximadamente 80%, o ambas. En diversas realizaciones, el curado puede incluir una etapa de polimerización o entrecruzamiento, o ambas, de la matriz, el precursor de matriz, o ambos. Por ejemplo, la polimerización o entrecruzamiento, o ambos, se pueden llevar a cabo en presencia de un catalizador. Por ejemplo, el catalizador puede ser un compuesto de estaño o un compuesto de platino, tal como un platino con sistema catalizador de hidruro de vinilo o un estaño con sistema catalizador de alcoxi.
- 5
- En diversas realizaciones, la mezcla se puede preparar por un método que comprende la sonicación. El precursor de matriz y el agente se pueden mezclar para proveer un compuesto similar a una emulsión dispersa exhaustivamente, en donde el agente, si es insoluble o ligeramente soluble en el precursor de matriz, se dispersa en pequeñas partículas o gotitas.
- 10
- En diversas realizaciones, la etapa de inyectar la mezcla en la vaina puede llevarse a cabo bajo una presión de al menos aproximadamente 40 psi. La mezcla se puede inyectar de tal manera que el cuerpo de vaina o cuerpo de vaina de precursor, respectivamente, se llena a una rata de no más de aproximadamente 0.5 cm/seg.
- La inyección o extrusión de la mezcla incluyendo el agente y el precursor de matriz o la matriz pueden llevarse a cabo a menos de 25°C. . Por ejemplo, la inyección puede llevarse a cabo en donde la temperatura subambiente comprende una temperatura de -50°C a 20°C, o en donde la temperatura subambiente comprende una temperatura de -20°C a 0°C.
- 15
- Como se discute más adelante, las Figuras 15 y 16 proveen evidencia gráfica de las ventajas de la extrusión subambiente, tanto en términos de uniformidad de diámetro de inclusión, y en términos de uniformidad de distribución del agente terapéutico a lo largo de la longitud de una vaina llena de precursor. La Figura 15 muestra micrografías electrónicas de porciones de sección criogénicamente de un núcleo de fármaco en donde la extrusión se llevó a cabo a diversas temperaturas. Como puede verse, el diámetro promedio de las gotitas incluidas de latanoprost es menor cuando la extrusión se lleva a cabo a 0°C o -25°C que cuando la extrusión se lleva a cabo a 25°C o a 40°C.
- 20
- En un experimento paralelo, descrito en los Ejemplos 12 y 13, se determinaron los diámetros de inclusión promedio, y distribuciones de tamaño de diámetro, para extrusiones llevadas a cabo a temperatura ambiente y a -5°C para una mezcla de latanoprost - silicona:
- 25
- Extrusión en frío (-5°C): 0.006 ± 0.002 mm (n = 40 de inclusión),
 Temperatura ambiente (22°C): 0.019 ± 0.019 mm (n = 40 de inclusión),
- que muestra que la técnica de extrusión en frío produce inclusiones de diámetro promedio más pequeño y de tamaño más uniforme que cuando el extrusión se llevó a cabo a temperatura ambiente.
- La figura 16 muestra gráficamente el contenido de latanoprost en una vaina llena de precursor de 10 cm con la mezcla de latanoprost-silicona, como se discute en los Ejemplos 12 y 13. Como puede verse, la extrusión en frío a -25°C y 0°C (cuadrados) producen inesperadamente una distribución más uniforme del agente terapéutico latanoprost en la matriz de silicona, después del curado, a lo largo de toda la longitud de la vaina de precursor de 10 cm, que se dividió subsecuentemente en secciones de 1 mm, y el contenido de latanoprost de cada sección determinada (inserto de fármaco). Las extrusiones llevadas a cabo a temperatura ambiente (círculos) y a 40°C (triángulos) fueron significativamente más variables. Los resultados son significativos en términos de fabricación de dispositivos médicamente útiles, ya que es deseable mantener un contenido uniforme del agente terapéutico entre una pluralidad de insertos de fármaco fabricados por este método.
- 30
- 35
- En diversas realizaciones, cada inserto de fármaco puede ser sellado en un extremo del mismo, el segundo extremo que provee de este modo la superficie expuesta para la liberación del agente cuando el inserto está dispuesto dentro de un implante e insertado en un paciente. Cada inserto de fármaco puede ser sellado en un extremo del mismo usando un adhesivo curable por UV, un cianoacrilato, un epoxi, por pellizco, con una soldadura con calor, o con una tapa. Cuando se utiliza un adhesivo curable por UV, el curado se lleva a cabo mediante irradiación con luz UV.
- 40
- En diversas realizaciones, los métodos de la invención comprenden además, después de sellar un extremo del mismo, insertar cada inserto de fármaco en un canal de un cuerpo de implante respectivo adaptado para recibir el inserto en el mismo.
- 45
- En diversas realizaciones, cuando el núcleo de fármaco comprende dos núcleos de fármaco, un primer núcleo de fármaco que comprende un primer agente y una primera matriz, y un segundo núcleo de fármaco que comprende un segundo agente y una segunda matriz, en donde el primer agente y el segundo agente son diferentes, y en donde la primera matriz y la segunda matriz son iguales o diferentes entre sí, el cuerpo del implante que comprende una abertura adaptada para recibir

el inserto de fármaco que comprende el primero y el segundo núcleos de fármaco, el método puede comprender además disponer los núcleos de fármaco dentro del inserto antes de disponer el inserto que comprende los núcleos de fármaco dentro de la abertura del cuerpo del implante.

5 En algunas realizaciones, la matriz comprende un material de relleno inerte mezclado con el agente terapéutico de tal manera que la superficie expuesta libera el agente terapéutico en cantidades terapéuticas durante un periodo sostenido de tiempo.

En algunas realizaciones, una sal se mezcla con el precursor de matriz de tal manera que la superficie expuesta de la matriz, después del curado, libera el agente terapéutico en cantidades terapéuticas durante un periodo sostenido de tiempo.

10 En algunas realizaciones, un agente surfactante se mezcla con el precursor de matriz de tal manera que la superficie expuesta de la matriz, después del curado, libera el agente terapéutico en cantidades terapéuticas durante un periodo sostenido de tiempo.

En algunas realizaciones, un segundo polímero o un oligómero se mezclan con el precursor de matriz, y después del curado para formar la matriz, la presencia del segundo polímero u oligómero puede servir para variar la rata de liberación del agente terapéutico.

15 El tapón incluye además una vaina sustancialmente impermeable, para limitar la zona o región de liberación del agente terapéutico a la al menos una superficie expuesta del núcleo de fármaco, dispuesta inmediatamente adyacente al punto lacrimonal del ojo de tal manera que el agente terapéutico se pone en contacto fácilmente por el fluido lacrimonal y puede así difundirse sobre la superficie del ojo. La vaina también se puede adaptar para proveer una segunda superficie expuesta del núcleo de fármaco que está localizado cerca del extremo distal del tapón para liberar el agente terapéutico en el canal del punto lacrimonal, si así se desea. Por ejemplo, puede ser incluido un segundo agente terapéutico, tal como un antibiótico para el tratamiento de las infecciones del canal del punto lacrimonal.

20 La vaina puede ser de elasticidad o flexibilidad suficientes de modo que, cuando el núcleo está adaptado para hincharse entre en contacto con un medio acuoso. La hinchazón está adaptada para ayudar a retener el tapón dentro del canal del punto lacrimonal.

25 El núcleo puede contener además un segundo agente bioactivo, tal como se listan a continuación, tal como para el tratamiento de una condición secundaria o para ayudar en el tratamiento de la condición.

30 El implante lacrimonal puede ser cualquier forma adecuada adaptada para la inserción en el canal del punto lacrimonal del ojo. Por ejemplo, el implante puede ser sustancialmente cilíndrico en el momento de la inserción en el canal, antes de la hinchazón de cualquier núcleo formador de hidrogel del tapón. O bien, el implante puede ser de una forma cónica, o puede ser doblado en forma de "L", o puede tener cualquier otra forma que pueda ser dispuesta dentro del canal del conducto lacrimonal del ojo de un paciente de tal forma que el agente terapéutico puede ser liberado desde el núcleo en el líquido lacrimonal bañando el ojo. De acuerdo con lo anterior, el núcleo del implante, cuando el implante está dispuesto dentro del canal del punto lacrimonal, tiene acceso a la abertura del punto lacrimonal de tal manera que el agente puede difundirse en el fluido lacrimonal y, por lo tanto bañar la superficie del ojo. En diversas realizaciones, el núcleo tiene acceso al interior del canal del punto lacrimonal para la liberación del agente en el mismo.

35 Por ejemplo, el implante puede ser una forma denominada el "diseño doblado" como se divulga en una solicitud de patente presentada simultáneamente con esta solicitud. O bien, el implante puede ser un diseño denominado como el "diseño H", como se divulga en una solicitud de patente presentada simultáneamente con la solicitud. O, el implante puede ser lo que se denomina el diseño "esqueleto" como se divulga en una solicitud de patente presentada simultáneamente con esta solicitud.

40 Así, los procesos de mezcla por fusión pueden ser vaciados para formar un implante inventivo. Por ejemplo, el fundido mezclado se puede vaciar en un molde ya forrado con un material de la vaina de punto de fusión más alto. De esta manera se puede preparar el implante envainado. Alternativamente, el núcleo se puede vaciar en un molde, luego el material de la vaina es recubierto o vaciado en la superficie del implante, a excepción de las regiones donde el material del núcleo se va a dejar expuesto. O bien, el material de la vaina puede ser vaciado para cubrir todo el implante, luego una porción es eliminada exponiendo el material de núcleo en al menos una ubicación cerca del extremo proximal.

45 El implante de la invención puede utilizarse para tratar una mala condición del ojo o del tejido circundante. El agente terapéutico puede ser liberado en el ojo, así como en el tejido circundante, tales como el interior del canal del punto lacrimonal, durante un período de tiempo. El período de tiempo puede ser de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 6 meses.

En diversas realizaciones, la invención provee un inserto de fármaco hecho por un método de la invención.

En diversas realizaciones, la divulgación provee un método para tratar una mala condición en un paciente en necesidad del mismo, que comprende disponer un implante que comprende un inserto de fármaco de la invención, o un núcleo de fármaco de la invención, o un núcleo de fármaco obtenido por la división de una vaina llena de precursor de la invención, o un implante de fármaco de la invención o un inserto de fármaco preparada por el método de la invención, en donde el agente terapéutico está adaptado para tratar la mala condición, en o adyacente a un ojo del paciente de tal forma que el fármaco es liberado en un tejido o fluido corporal.

En diversas realizaciones, la divulgación provee el uso de un inserto de fármaco de la invención, o un núcleo de fármaco de la invención, o un núcleo de fármaco obtenido por la división de una vaina llena de precursor de la invención, o un implante de fármaco de la invención, o un inserto de fármaco preparada por el método de la invención, en la fabricación de un implante adaptado para el tratamiento de una mala condición incluyendo glaucoma en un paciente en necesidad del mismo.

En diversas realizaciones, la invención provee un inserto de fármaco adaptado para su disposición dentro de un tapón del punto lacrimal para proveer liberación sostenida de un latanoprost al ojo para el tratamiento de glaucoma, el inserto que comprende un núcleo y un cuerpo de vaina que recubre parcialmente el núcleo, el núcleo que comprende el latanoprost y una matriz en donde la matriz comprende un polímero de silicona, el latanoprost es dispersado dentro de la silicona en forma de gotitas de la misma, en donde una cantidad del latanoprost en una porción volumétrica del núcleo de fármaco es similar a una cantidad del latanoprost en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco, el cuerpo de vaina está dispuesta sobre una porción del núcleo para inhibir la liberación del latanoprost desde dicha porción, una superficie expuesta del núcleo no cubierta por el cuerpo de vaina se adapta para liberar el latanoprost para el ojo.

Discusión de las Figuras

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la Figura 1A muestra una vista superior en sección transversal de un implante de liberación sostenida 100 para tratar un defecto óptico de un ojo. El implante 100 incluye un núcleo de fármaco 110. El núcleo de fármaco 110 es una estructura implantable que retiene un agente terapéutico. El núcleo de fármaco 110 comprende una matriz 170 que contiene inclusiones 160 del agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de: bimatoprost, latanoprost, y travoprost. Las Inclusiones 160 frecuentemente comprenderán una forma concentrada del agente terapéutico, por ejemplo, una forma cristalina del agente terapéutico, y el agente terapéutico con el tiempo puede disolverse en la matriz 170 del núcleo de fármaco 110. La matriz 170 puede comprender una matriz de silicona o similar, y la mezcla del agente terapéutico dentro de la matriz 170 puede ser no homogénea. En muchas realizaciones, la mezcla no homogénea comprende una porción de matriz de silicona que está saturada con el agente terapéutico y una porción de inclusiones que comprende inclusiones del agente terapéutico, de tal manera que la mezcla no homogénea comprende una mezcla multifase no homogénea. En algunas realizaciones, las inclusiones 160 comprenden gotitas de un aceite del agente terapéutico, por ejemplo aceite de Latanoprost. En algunas realizaciones, las inclusiones 160 pueden comprender partículas del agente terapéutico, por ejemplo, partículas sólidas de Bimatoprost en forma cristalina. En muchas realizaciones, la matriz 170 encapsula inclusiones 160, y las inclusiones 160 pueden comprender micropartículas que tienen dimensiones de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 100 μm . Las inclusiones encapsuladas disueltas en la matriz sólida circundante, por ejemplo de silicona, que encapsula las micropartículas de tal manera que la matriz 170 está sustancialmente saturada con el agente terapéutico, mientras que el agente terapéutico es liberado desde el núcleo.

El núcleo de fármaco 110 está rodeado por un cuerpo de vaina 120. El cuerpo de vaina 120 puede ser sustancialmente impermeable al agente terapéutico, de tal manera que los agentes terapéuticos a menudo se liberan de una superficie expuesta en un extremo del núcleo de fármaco 110 que no está cubierto con el cuerpo de vaina 120. Una estructura de retención 130 está conectada al núcleo de fármaco 110 y el cuerpo de vaina 120. La estructura de retención 130 está formada para retener el implante en una estructura de tejido hueco, por ejemplo, un punto lacrimal de un canalículo como se describió anteriormente.

Un elemento oclusivo 140 está dispuesto en y alrededor de la estructura de retención 130. El elemento oclusivo 140 es impermeable al flujo lacrimal y ocluye la estructura de tejido hueco y también puede servir para proteger los tejidos de la estructura del tejido de la estructura de retención 130, proveyendo una superficie de enganche de tejido más benigno. El cuerpo de vaina 120 incluye una porción del cuerpo de vaina 150 que conecta la estructura de retención 130 para retener el cuerpo de vaina 120 y el núcleo de fármaco 110. La porción del cuerpo de vaina 150 puede incluir un tope para limitar el movimiento del cuerpo de vaina 120 y el núcleo de fármaco 110. En muchas realizaciones, la porción del cuerpo de vaina 150 puede estar formada con una punta bulbosa 150B. La punta bulbosa 150B puede comprender una porción externa redondeada convexa que provee una entrada atraumática tras la introducción en el canalículo. En muchas realizaciones, la porción de cuerpo de vaina 150B puede ser integral con el elemento oclusivo 140.

La Figura 1B muestra una vista en sección transversal lateral del implante de liberación sostenida de la Figura 1A. El núcleo de fármaco 110 es cilíndrico y se muestra con una sección transversal circular. El cuerpo de vaina 120 comprende una porción anular dispuesta en el núcleo de fármaco 110. La estructura de retención 130 comprende varios puntales longitudinales 131. Los puntales longitudinales 131 están conectados entre sí cerca de los extremos de la estructura de retención. Aunque los puntales longitudinales se muestran, también se pueden utilizar puntales circunferenciales. El elemento oclusivo 140 es soportado por y dispuesto sobre puntales longitudinales 131 de la estructura de retención 130 y puede comprender una membrana radialmente expansible o similar.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 1C muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida 102 con una estructura de retención en espiral 132. La estructura de retención 132 comprende una espiral y retiene un núcleo de fármaco 112. Un lumen, por ejemplo, el canal 112C, puede extenderse a través del núcleo de fármaco 112 para permitir el flujo de lágrimas a través del lumen para la administración del agente terapéutico para aplicaciones nasales y sistémicas del agente terapéutico. Además o en combinación con el canal 112C, la estructura de retención 132 y el núcleo 112 pueden ser dimensionados para permitir el flujo de lágrima alrededor del núcleo de fármaco y el cuerpo de vaina, mientras que el elemento de retención mantiene el tejido del canalículo lejos del núcleo de fármaco. El núcleo de fármaco 112 puede estar parcialmente cubierto. El cuerpo de vaina comprende un primer componente 122A que cubre un primer extremo del núcleo de fármaco 112 y un segundo componente 122B que cubre un segundo extremo del núcleo de fármaco. Un elemento oclusivo se puede colocar sobre la estructura de retención y/o la estructura de retención se puede recubrir por inmersión como se describió anteriormente.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 1D muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida 104 con una estructura de retención 134 que comprende puntales. La estructura de retención 134 comprende puntales longitudinales y retiene un núcleo de fármaco 114. El núcleo de fármaco 114 está cubierto con un cuerpo de vaina 124 sobre la mayor parte de núcleo de fármaco 114. El núcleo de fármaco libera el agente terapéutico a través de un extremo expuesto y el cuerpo de vaina 124 es anular sobre la mayor parte del núcleo de fármaco como se describió anteriormente. Un elemento oclusivo se puede colocar sobre la estructura de retención o la estructura de retención se puede recubrir por inmersión como se describió anteriormente. Una protusión que se puede acoplar con un instrumento, por ejemplo un gancho, un bucle, una sutura, o anillo 124R, se puede extender desde el cuerpo de vaina 124 para permitir la remoción del núcleo de fármaco y el cuerpo de vaina juntos con el fin de facilitar la sustitución del cuerpo de vaina y el núcleo de fármaco, mientras que la estructura de retención permanece implantada en el canalículo. En algunas realizaciones, una protusión que se puede acoplar con un instrumento que comprende un gancho, un bucle, una sutura o un anillo, puede extenderse desde la estructura de retención 134 para permitir la remoción del implante de liberación sostenida mediante la remoción de la estructura de retención con la protusión, el núcleo de fármaco y el cuerpo de vaina.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 1E muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida 106 con una estructura de retención de jaula 136. La estructura de retención 136 comprende varias hebras conectadas de metal y retiene un núcleo de fármaco 116. El núcleo de fármaco 116 está cubierto con un cuerpo de vaina 126 sobre la mayor parte del núcleo de fármaco 116. El núcleo de fármaco libera el agente terapéutico a través de un extremo expuesto y el cuerpo de vaina 126 es anular sobre la mayor parte del núcleo de fármaco como se describió anteriormente. Un elemento oclusivo se puede colocar sobre la estructura de retención o la estructura de retención se puede recubrir por inmersión como se describió anteriormente.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 1F muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida que comprende un núcleo y la vaina. El núcleo de fármaco 118 está cubierto con un cuerpo de vaina 128 sobre la mayor parte del núcleo de fármaco 118. El núcleo de fármaco libera el agente terapéutico a través de un extremo expuesto y el cuerpo de vaina es anular sobre la mayor parte del núcleo de fármaco como se describió anteriormente. La tasa de liberación del agente terapéutico es controlada por el área de superficie del núcleo de fármaco expuesto y los materiales incluidos en el núcleo de fármaco 118. En muchas realizaciones, la tasa de elución del agente terapéutico está fuertemente y sustancialmente relacionado con el área de superficie expuesta del núcleo de fármaco y débilmente dependiente de la concentración de fármaco dispuesto en las inclusiones en el núcleo de fármaco. Para las superficies circulares expuestas la tasa de elución es fuertemente dependiente del diámetro de la superficie expuesta, por ejemplo el diámetro de una superficie del núcleo de fármaco expuesta cerca de un extremo de un núcleo de fármaco cilíndrico. Tal implante puede ser implantado en los tejidos oculares, por ejemplo debajo de la capa de tejido conjuntival 9 del ojo y, o bien por encima de la capa de tejido escleral 8, como se muestra en la figura 1F, o sólo parcialmente dentro de la capa de tejido escleral a fin de no penetrar en el tejido escleral. Debe anotarse que el núcleo de fármaco 118 se puede utilizar con cualquiera de las estructuras de retención y elementos oclusivos como se describe aquí.

En una realización, el núcleo de fármaco se implanta entre la esclera 8 y la conjuntiva 9 sin cuerpo de vaina 128. En esta realización sin el cuerpo de vaina, las características físicas del núcleo de fármaco se pueden ajustar para compensar por el incremento de la superficie expuesta del núcleo de fármaco, por ejemplo mediante la reducción de la concentración del agente terapéutico disuelto en la matriz de núcleo de fármaco como se describe aquí.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 1G ilustra esquemáticamente un implante de liberación sostenida 180 que comprende una estructura de retención que restringe el flujo 186, un núcleo 182 y una vaina 184. La vaina del cuerpo 184 puede cubrir al menos parcialmente el núcleo de fármaco 182. El núcleo de fármaco 182 puede contener inclusiones del agente terapéutico en el mismo para proveer una liberación sostenida del agente terapéutico. El núcleo de fármaco 182 puede incluir un área de superficie convexa expuesta 182A. El área de superficie convexa expuesta 182A puede proveer una mayor área de superficie para liberar el agente terapéutico. Un elemento oclusivo 188 puede estar dispuesto sobre la estructura de retención 186 para bloquear el flujo de lágrimas a través del canalículo. En muchas realizaciones, la estructura de retención 186 puede estar localizada dentro de la estructura oclusiva 188 para proveer el elemento oclusivo integrado con la estructura de retención. La estructura de retención que restringe el flujo 186 y el elemento oclusivo 188 pueden estar dimensionados para bloquear el flujo de lágrimas a través del canalículo.

Los núcleos y los cuerpos de vaina descritos aquí pueden ser implantados en una variedad de tejidos de varias maneras. Muchos de los núcleos y vainas descritos aquí, en particular, las estructuras descritas con referencia a las Figuras 2A a 2J puede implantarse solos como tapones lacrimales. Alternativamente, muchos de los núcleos y cuerpos de vaina descritos aquí pueden comprender un núcleo de fármaco, cuerpo de vaina, y/o similares con el fin de ser implantado con las estructuras de retención y elementos oclusivos descritos aquí.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 2A muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida 200 con núcleo que comprende un área de superficie expuesta agrandada. Un núcleo de fármaco 210 se cubre con un cuerpo de vaina 220. El cuerpo de vaina 220 incluye una abertura 220A. La abertura 220 tiene un diámetro que se aproxima al diámetro de la sección transversal máxima del núcleo de fármaco 210. El núcleo de fármaco 210 incluye una superficie expuesta 210E, también denominada como una superficie activa. La superficie expuesta 210E incluye 3 superficies: una superficie anular 210A, una superficie cilíndrica 210B y una superficie extrema 210C. La superficie anular 210A tiene un diámetro exterior que se aproxima al diámetro máximo de la sección transversal del núcleo 210 y un diámetro interior que se aproxima al diámetro exterior de la superficie cilíndrica 210B. La superficie extrema 210C tiene un diámetro que coincide con el diámetro de la superficie cilíndrica 210B. El área de la superficie de la superficie expuesta 210E es la suma de las áreas de la superficie anular 210A, la superficie cilíndrica 210B y la superficie extrema 210C. El área de superficie se puede incrementar por el tamaño del área de la superficie cilíndrica 210B que se extiende longitudinalmente a lo largo de un eje del núcleo 210.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 2B muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida 202 con un núcleo 212 que comprende un área de superficie expuesta agrandada 212A. Un cuerpo de vaina 222 se extiende sobre el núcleo 212. El agente de tratamiento puede ser liberado desde el núcleo como se describió anteriormente. El área de superficie expuesta 212A es aproximadamente cónica, puede ser elipsoidal o esférica, y se extiende hacia afuera desde el cuerpo de vaina para incrementar el área de superficie expuesta del núcleo de fármaco 212.

De acuerdo con una realización de la presente invención, las Figuras 2C y 2D muestran vistas en perspectiva y en sección transversal, respectivamente, de un implante de liberación sostenida 204 con un núcleo de fármaco 214 que comprende un área de superficie expuesta reducida 214A. El núcleo de fármaco 214 está encerrado dentro de un cuerpo de vaina 224. El cuerpo de vaina 224 incluye una porción extrema anular 224A que define una abertura a través de la cual se extiende núcleo de fármaco 214. El núcleo de fármaco 214 incluye una superficie expuesta 214A que libera el agente terapéutico. La superficie expuesta 214A tiene un diámetro 214D que es menor que una dimensión máxima, por ejemplo un diámetro máximo, a través del núcleo de fármaco 214.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 2E muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida 206 con un núcleo de fármaco 216 que comprende un área de superficie expuesta agrandada 216A con un almenado que se extiende del mismo. El almenado incluye varios dedos separados espaciados 216F para proveer el área de superficie incrementada de la superficie expuesta 216A. Además de un área de superficie incrementada provista por el almenado, el núcleo de fármaco 216 puede incluir también una indentación 216I. La indentación 216I puede tener la forma de un cono invertido. El núcleo 216 está cubierto con una vaina de cuerpo 226. La vaina de cuerpo 226 está abierto en un extremo para proveer una superficie expuesta 216A en el núcleo de fármaco 216. La vaina de cuerpo 226 también incluye dedos y tiene un patrón almenado que coincide con el núcleo 216.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 2F muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida 250 que comprende un núcleo con pliegues. El implante 250 incluye un núcleo 260 y un cuerpo de vaina 270. El núcleo 260 tiene una superficie expuesta 260A en el extremo del núcleo que permite la migración de fármaco al lacrimal circundante o al fluido de la película lacrimal. El núcleo 260 también incluye pliegues 260F. Los pliegues 260F incrementan el área de superficie del núcleo que está expuesto al fluido circundante lacrimal o fluido de la película lacrimal. Con este incremento en el área de superficie expuesta, los pliegues 260F incrementan la migración del agente terapéutico desde el núcleo 260 en el lacrimal o el fluido de la película lacrimal y el área de tratamiento objetivo. Los pliegues 260F

están formadas de tal manera que se forma un canal 260C en el núcleo 260. El canal 260C se conecta con el extremo del núcleo a una abertura en la superficie expuesta 260A y provee la migración del agente de tratamiento. Así, el área de superficie total expuesta del núcleo 260 incluye la superficie expuesta 260A que está expuesta directamente al lacrimal o al fluido de la película lacrimal y las superficies de los pliegues 260F que están expuestos a al lacrimal o a los fluidos de la película lacrimal a través de la conexión del canal 260C con la superficie expuesta 260A y el lacrimal o el fluido de la película lacrimal.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 2G muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un canal con una superficie interna,. El Implante 252 incluye un núcleo 262 y el cuerpo de vaina 272. El núcleo 262 tiene una superficie expuesta 262A en el extremo del núcleo que permite la migración del fármaco al lacrimal circundante o fluido de la película lacrimal. El núcleo 262 también incluye un canal 262C. El canal 262C incrementa el área de superficie del canal con una superficie interna 262P formada en el interior del canal contra el núcleo. En alguna realización, la superficie expuesta interna también puede ser porosa. El canal 262C se extiende hasta el extremo del núcleo cerca de la superficie expuesta 262A del núcleo. El área superficial del núcleo que está expuesta al lacrimal circundante o al fluido de la película lacrimal puede incluir el interior del núcleo 262 que está expuesta al canal 262C. Este incremento en el área de superficie expuesta puede incrementar la migración del agente terapéutico desde el núcleo 262 en el lacrimal o el fluido de la película lacrimal y al área de tratamiento objetivo. Así, el área de la superficie total expuesta del núcleo 262 puede incluir la superficie expuesta 260A que está directamente expuesta al lacrimal o al fluido de la película lacrimal y la superficie interna 262P que está expuesta al lacrimal o al fluido de la película lacrimal a través de la conexión del canal 262C con la superficie expuesta 262A y el lacrimal o el fluido de la película lacrimal.

De acuerdo con una realización de la invención, la Figura 2H muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida 254 con un núcleo 264 que comprende canales para incrementar la migración de fármaco. El Implante 254 incluye el núcleo 264 y el cuerpo de vaina 274. La superficie expuesta 264A está localizada en el extremo del núcleo 264, aunque la superficie expuesta puede estar posicionada en otras localizaciones. La superficie expuesta 264 A permite la migración de fármaco al lacrimal circundante o al fluido de la película lacrimal. El núcleo 264 también incluye los canales 264C. Los canales 264C se extienden a la superficie expuesta 264. Los Canales 264C son lo suficientemente grandes que el lacrimal o el fluido de la película lacrimal pueden entrar en los canales y por lo tanto incrementar el área de superficie del núcleo 264 que está en contacto con el lacrimal o el fluido de la película lacrimal. El área de superficie del núcleo que está expuesto al fluido circundante lacrimal o al fluido de la película lacrimal incluye las superficies interiores 264P del núcleo 262 que definen los canales 264C. Con este incremento en el área de superficie expuesta, los canales 264C incrementan la migración del agente terapéutico desde el núcleo 264 en el lacrimal o el fluido de la película lacrimal y el área de tratamiento objetivo. Así, el área de superficie total expuesta del núcleo 264 incluye la superficie expuesta 264A que está directamente expuesta al lacrimal o al fluido de la película lacrimal y la superficie interna 264P que está expuesta al lacrimal o a los fluido de la película lacrimal a través de conexión de los canales 262C con la superficie expuesta 264A y el lacrimal o el fluido de la película lacrimal.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 2I muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida 256 con un núcleo de fármaco 266 que comprende una superficie convexa expuesta 266A. El núcleo de fármaco 266 está parcialmente cubierto con un cuerpo de vaina 276 que se extiende al menos parcialmente sobre núcleo de fármaco 266 para definir la superficie convexa expuesta 266A. El cuerpo de vaina 276 comprende una porción de eje 276S. La superficie convexa expuesta 266A provee un área de superficie expuesta incrementada por encima del cuerpo de vaina. Un área de la sección transversal de la superficie convexa expuesta 266A es mayor que un área de la sección transversal de la porción de eje 276S del cuerpo de vaina 276. Además del área de la sección transversal mayor, la superficie convexa expuesta 266A tiene un área de superficie más grande debido a la forma convexa que se extiende hacia el exterior desde el núcleo. El cuerpo de vaina 276 comprende varios dedos 276F que soportan el núcleo de fármaco 266 en el cuerpo de vaina y proveen soporte al núcleo de fármaco para mantener el núcleo de fármaco 266 en su lugar en el cuerpo de la vaina 276. Los dedos 276F están separados espaciados para permitir la migración de fármaco desde el núcleo hasta el lacrimal o el fluido de la película lacrimal entre los dedos. Las protrusiones 276P se extienden hacia afuera en el cuerpo de vaina 276. Las protrusiones 276P pueden ser presionadas hacia el interior para eyectar el núcleo de fármaco 266 del cuerpo de vaina 276. El núcleo de fármaco 266 puede ser reemplazado con otro núcleo de fármaco después de un tiempo apropiado, por ejemplo después de que el núcleo de fármaco 266 ha liberado la mayor parte del agente terapéutico.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 2J muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida 258 con un núcleo 268 que comprende un área de superficie expuesta con varios miembros similares a cepillos suaves 268F. El núcleo de fármaco 268 está parcialmente cubierto con un cuerpo de vaina 278 que se extiende al menos parcialmente sobre núcleo de fármaco 268 para definir la superficie expuesta 268A. El cuerpo de vaina 278 comprende una porción de eje 278S. Los miembros similares a cepillos suaves 268F se extienden hacia fuera desde el núcleo de fármaco 268 y proveen un área de superficie expuesta incrementada al núcleo de fármaco 268. Los miembros similares a cepillos suaves 268F también son suaves y elásticos y fácilmente desviables de tal manera que estos miembros no causan irritación en el tejido vecino. Aunque el núcleo de fármaco 268 se puede hacer de muchos materiales como se explicó anteriormente,

la silicona es un material adecuado para la fabricación del núcleo de fármaco 268, también comprende los miembros similares a cepillos suaves 268F. La superficie expuesta 268A del núcleo de fármaco 268 también incluye una indentación 268I de tal manera que al menos una porción de la superficie expuesta 268A es cóncava.

5 De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 2K muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida 259 con un núcleo de fármaco 269 que comprende una superficie convexa expuesta 269A. El núcleo de fármaco 269 está parcialmente cubierto con un cuerpo de vaina 279 que se extiende al menos parcialmente sobre núcleo de fármaco 269 para definir la superficie convexa expuesta 269A. El cuerpo de vaina 279 comprende una porción de eje 279S. La superficie convexa expuesta 269 provee un área de superficie expuesta incrementada por encima del cuerpo de vaina. Un área de la sección transversal de la superficie convexa expuesta 269A es mayor que un área de la sección transversal de la porción de eje 279S del cuerpo de vaina 279. Además del área de la sección transversal mayor, la superficie convexa expuesta 269A tiene un área de superficie más grande debido a la forma convexa que se extiende hacia el exterior sobre el núcleo. Una estructura de retención 289 se puede conectar a la vaina de cuerpo 279. La estructura de retención 289 puede comprender cualquiera de las estructuras de retención como se describe aquí, por ejemplo una espiral que comprende una aleación con memoria de forma súper elástica, tal como Nitinol™. La estructura de retención 289 se puede recubrir por inmersión para hacer la estructura de retención 289 biocompatible.

La Figura 2L muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida 230 con un núcleo de fármaco 232 que comprende una superficie cóncava indentada 232A para incrementar el área de superficie expuesta del núcleo, de acuerdo con una realización de la presente invención. Un cuerpo de vaina 234 se extiende al menos parcialmente sobre núcleo de fármaco 232. La superficie cóncava indentada 232A está formada en un extremo expuesto del núcleo de fármaco 232 para proveer un área de superficie expuesta incrementada del núcleo de fármaco.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 2M muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida 240 con un núcleo de fármaco 242 que comprende una superficie cóncava 242A con un canal 242C formado en el mismo para incrementar un área de superficie expuesta del núcleo. Un cuerpo de vaina 244 se extiende al menos parcialmente sobre núcleo de fármaco 242. La superficie cóncava indentada 242A está formada en un extremo expuesto del núcleo de fármaco 232 para proveer un área de superficie expuesta incrementada del núcleo de fármaco. El canal 242C formado en núcleo de fármaco 242 provee un área de superficie expuesta incrementada del núcleo de fármaco. El canal 242C puede extenderse a la superficie cóncava indentada 242A de tal manera que el canal 242C provee un incremento en el área de superficie del núcleo expuesto al lacrimal o a la película lacrimal.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, con referencia ahora a las Figuras 3A y 3B, se muestra un implante, por ejemplo un tapón de punto lacrimal 300, que comprende un cuerpo de silicona 310, un núcleo de fármaco 320 y unas estructuras de retención 330. El cuerpo 310 comprende un canal proximal 314 dimensionado para recibir el inserto de núcleo de fármaco 320. El cuerpo 310 comprende un canal distal 318. El canal distal 318 puede dimensionarse para recibir una barra de hidrogel 332. Una partición 319 puede separar el canal proximal del canal distal. Un filamento 334 puede ser embebido en el cuerpo 310 y envuelto alrededor de la barra de hidrogel 332 para fijar la barra de hidrogel 332 al cuerpo 310.

El inserto del núcleo de fármaco 320 puede comprender una vaina 322, que es sustancialmente impermeable al fármaco a fin de dirigir el fármaco hacia una superficie expuesta 326 del núcleo de fármaco. El núcleo de fármaco 320 puede comprender una matriz de silicona 328 con inclusiones 324 del fármaco encapsulado en el mismo. El inserto del núcleo de fármaco y la fabricación del inserto del núcleo de fármaco se describen en los números de publicación de los Estados Unidos US 2007-0269487 y US 2007-0243230. En algunas realizaciones, el cuerpo 310 puede comprender un reborde anular 315 cerca de la superficie expuesta 326, que se extiende en el canal proximal 314 y presiona sobre el cuerpo de vaina 322 de tal manera que indenta el cuerpo de vaina y disminuye el área de superficie expuesta del núcleo de fármaco cerca del extremo proximal del cuerpo. En algunas realizaciones, el reborde anular opcional 315 puede presionar sobre el cuerpo de vaina para retener el núcleo de fármaco en el canal sin indentación del cuerpo de vaina.

Las estructuras de retención 330 pueden comprender barra de hidrogel 332, recubrimiento de hidrogel 336, protrusiones 312 y protrusión 316. La barra de hidrogel 332 puede ser insertada a través del punto lacrimal en un lumen canalicular en una configuración de perfil estrecho. Después de la inserción en el lumen, la barra de hidrogel 332 y el recubrimiento de hidrogel 336 se pueden hidratar y expandir a una configuración de perfil amplio. Las protrusiones 312 y la protrusión 316 pueden retener y/o estabilizar el implante 300 en el lumen, por ejemplo, mientras se expanden el recubrimiento de hidrogel y la barra.

La Figura 3C muestra la inserción del tapón del punto lacrimal 300 como en la Figura 3A en un canaliculo superior de un ojo. El tapón lacrimal 300 puede ser orientado con la barra de hidrogel 332 alineado para la colocación en el canaliculo superior. El tapón del punto lacrimal 300 puede ser avanzado hacia la porción vertical 10V. del canaliculo de tal manera que la superficie expuesta del núcleo de fármaco y el extremo proximal del implante, son alineados sustancialmente con el exterior de la abertura del punto lacrimal.

La Figura 3D muestra un tapón lacrimal como en la Figura 3A en una configuración de perfil expandido después de la implantación en el canalículo del ojo. La barra de hidrogel 332 y el recubrimiento de hidrogel 336 se muestran en una configuración de perfil expandido.

5 De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la Figura 4 muestra un inserto de núcleo de fármaco 400 adecuado para uso con un implante. El inserto de núcleo de fármaco comprende un primer extremo proximal 402 y un extremo distal 404. El inserto del núcleo de fármaco 400 comprende un cuerpo de vaina 410, por ejemplo un tubo de poliimida. El cuerpo de vaina 410 puede comprender un material que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico de tal manera que el flujo del agente terapéutico puede ser inhibido por el cuerpo de vaina. Ejemplos de materiales que pueden ser sustancialmente impermeables al agente terapéutico incluyen poliimida, polimetilmetacrilato (PMMA) y el tereftalato de polietileno (PET). El cuerpo de vaina 410 comprende un primer extremo proximal 412 y un segundo extremo distal 414. El inserto del núcleo de fármaco 400 comprende un núcleo de fármaco 420 que comprende inclusiones 424 encapsuladas en un material de matriz 426. Una superficie expuesta 422 que comprende un área en el extremo proximal del núcleo de fármaco es capaz de liberación sostenida del agente terapéutico a niveles terapéuticos, por ejemplo, cantidades. En muchas realizaciones, el agente terapéutico es al menos parcialmente soluble en el material de matriz 426 de tal manera que el agente terapéutico a partir de las inclusiones puede penetrar el material de matriz, por ejemplo a través de la difusión, y ser liberado desde el material de matriz en una superficie de tejido y/o fluido corporal en contacto con la superficie expuesta 422. Un material 430 comprende el extremo distal 404 del inserto del núcleo de fármaco. En muchas realizaciones, el tubo de poliimida comprende una longitud de corte de tubo en el que ambos extremos del tubo se han cortado para exponer el núcleo de fármaco. El material 430 se puede adherir en el extremo distal del núcleo de fármaco insertado para inhibir el flujo del agente terapéutico. En muchas realizaciones, el material 430 comprende un material adhesivo que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico, por ejemplo acrílico, cianoacrilato, epoxi, uretano, adhesivos de fusión en caliente y loctite™ con curado UV.

El cuerpo de vaina 410 está dimensionado para encajar dentro de un canal de un implante. El extremo distal del inserto del núcleo de fármaco 404 puede ser insertado en el implante de tal manera que la superficie expuesta 422 permanece expuesto cuando el inserto del núcleo de fármaco es insertado en el implante.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención la Figura 4B muestra un ejemplo de implante 450 adecuado para uso con un inserto del núcleo de fármaco 400 como en la Figura 4A. El implante 450 comprende un extremo proximal 452 y un extremo distal 454. El implante 450 comprende una estructura de retención 460 que incluye una indentación para retener el implante 450 en el punto lacrimal del ojo. El implante 450 comprende un canal 456 que se extiende desde dentro del implante a una abertura formada en el extremo proximal 452. El canal 456 puede ser dimensionado para recibir el inserto del núcleo de fármaco 400. El inserto del núcleo de fármaco 400 puede ser insertado en el canal 456 de tal manera que el extremo distal 404 del inserto del núcleo de fármaco 400 sea embebido dentro del implante 450 mientras que el extremo proximal 402 que comprende la superficie 422 es expuesta. Cuando el implante 450 es colocado en el punto lacrimal, la superficie 422 es expuesta al fluido lacrimal del ojo de tal manera que el agente terapéutico puede ser administrado al ojo. En muchas realizaciones, el tapón puntual lacrimal tiene una longitud de aproximadamente 2 mm y una anchura de aproximadamente 1 mm.

Muchos implantes pueden ser utilizados con el inserto del núcleo de fármaco 400. Algunas realizaciones pueden emplear un implante comercialmente disponible, por ejemplo, el tapón de punto lacrimal de silicona Soft Plug comercialmente disponible de Oasis Medical of Glendora California, The Tear Pool Punctal Plug comercialmente disponible de Medtronic, el "Parasol Punctal Occluder System" disponible de Odyssey of Memphis, TN, y/o el Eagle Vision Plug disponible de Eagle Vision of Memphis, TN. En algunas realizaciones, el tapón puntual lacrimal puede comprender un tapón puntual lacrimal personalizado, por ejemplo, tapones de tamaño personalizado que son seleccionados en respuesta a las mediciones de los pacientes. En algunas realizaciones, el implante utilizado con el inserto del núcleo de fármaco puede comprender implantes como se describen en la US 2007-0269487; US 2207-0243230; WO 2008/08311; y US 2005/0232972.

45 La inserción del implante a través del punto lacrimal y en el canalículo asociado puede permitir uno o más de: inhibición o bloqueo del flujo lacrimal a través del mismo (por ejemplo, para tratar los ojos secos) o la liberación sostenida de un fármaco u otro agente terapéutico a un ojo (por ejemplo, para tratar una infección, inflamación, glaucoma u otra enfermedad o trastorno ocular), un pasaje nasal (por ejemplo, para tratar el trastorno de un seno o alergia) o un sistema del oído interno (por ejemplo, para tratar vértigo o una migraña). El implante puede comprender un cuerpo de implante incluyendo las primera y segunda porciones, y se puede extender desde un extremo proximal de la primera porción hasta un extremo distal de la segunda porción. En diversos ejemplos; el extremo proximal puede definir un eje proximal longitudinal y el extremo distal puede definir un eje distal longitudinal. El cuerpo del implante puede ser configurado de tal manera que, cuando se implanta dentro del punto lacrimal y el canalículo asociado, exista una intersección en ángulo de al menos 45 grados entre el eje proximal y el eje distal para inclinar al menos una porción del cuerpo del implante contra al menos una porción de un canalículo lacrimal localizado en o más distal a una curvatura del canalículo. En algunos ejemplos, el cuerpo del implante puede ser configurado de tal manera que la intersección en ángulo está entre aproximadamente 45 grados y

aproximadamente 135 grados. En este ejemplo, el cuerpo del implante está configurado de tal manera que la intersección en ángulo es de aproximadamente 90 grados (esto es, la intersección es aproximadamente perpendicular). En diversos ejemplos, un extremo distal de la primera porción puede ser integral con la segunda porción en o cerca de un extremo proximal de la segunda porción.

5 En ciertos ejemplos, el cuerpo del implante puede incluir estructuras similares a cilíndricas dispuesta angularmente que comprenden una o ambas de una primera cavidad dispuesta cerca del extremo proximal o una segunda cavidad dispuesta cerca del extremo distal. En este ejemplo, la primera cavidad se extiende hacia dentro desde el extremo proximal de la primera porción, y la segunda cavidad se extiende hacia dentro desde el extremo distal de la segunda porción. Un primer liberador de fármaco u otro inserto de núcleo de fármaco que libera el agente pueden ser dispuesto en la primera cavidad para proveer una liberación de fármaco sostenida u otro agente terapéutico a un ojo, mientras que un segundo inserto del núcleo de fármaco puede estar dispuesto en la segunda cavidad para proveer una liberación de fármaco sostenida u otro agente terapéutico a un paso nasal o sistema del oído interno, por ejemplo. Se puede colocar un septum del cuerpo del implante entre la primera cavidad y la segunda cavidad, y se puede utilizar para inhibir o impedir la comunicación de un material (por ejemplo, agente) entre el primer inserto del núcleo de fármaco y el segundo inserto del núcleo de fármaco. En algunos ejemplos, el cuerpo del implante es sólido y no incluye una o más cavidades u otros vacíos.

La Figura 4C muestra un inserto del núcleo de fármaco anular 470 adecuado para uso con un implante para administración sistémica de un agente terapéutico. El inserto del núcleo de fármaco 470 comprende un cuerpo de vaina 472 que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico a fin de inhibir el flujo del agente terapéutico a través del cuerpo de vaina. El inserto del núcleo de fármaco 470 comprende un núcleo de fármaco sólido 474. El núcleo de fármaco 474 comprende un material de matriz con inclusiones del agente terapéutico dispersado en el mismo, como se describió anteriormente. El núcleo de fármaco 474 comprende una superficie expuesta 478. El núcleo de fármaco 474 comprende una forma generalmente anular con un canal 476 formado en el mismo, de tal manera que la superficie expuesta 478 está dirigida hacia el interior y se expone a los fluidos corporales en el canal, por ejemplo el líquido lacrimal cuando se implanta en el canal. Cantidades terapéuticas o niveles del agente terapéutico pueden ser liberados desde la superficie expuesta interior 478 para el fluido corporal dentro del canal.

La Figura 4D muestra un implante 480 adecuado para uso con un inserto del núcleo de fármaco como en la Figura 4C. El implante 480 comprende un cuerpo 484, por ejemplo un cuerpo de silicona moldeado, y estructuras de retención 482. Un canal 486 dentro del cuerpo 484 está dimensionado para recibir el inserto del núcleo de fármaco 470. El implante 480 puede comprender un recubrimiento de hidrogel 488 en el exterior. El recubrimiento de hidrogel 488 puede estar localizado cerca de la estructura de retención 488. En algunas realizaciones, el recubrimiento de hidrogel 488 puede estar localizado lejos de los extremos del implante 480, de tal manera que el hidrogel no inhibe el flujo a través del canal 476 del inserto del núcleo de fármaco cuando se implanta en el paciente. En algunas realizaciones, la estructura de retención puede comprender una espiral expandible o estructura similar a una cánula con una porción proximal embebida en el cuerpo 484 y una porción distal expuesta que se expande para permitir el flujo a través de la espiral entre el punto lacrimal y el saco lacrimal, por ejemplo una memoria de la forma capaz de expansión para anclar el implante en el canalículo.

Las Figuras 4E y 4F muestran una vista lateral en sección transversal y una vista de extremo, respectivamente, de un inserto del núcleo de fármaco 490 que comprende un primer núcleo de fármaco 494 y un segundo núcleo de fármaco 496. El primer núcleo de fármaco 494 comprende inclusiones 4941 de un primer agente terapéutico, y el segundo núcleo de fármaco 496 comprende inclusiones 4961 de un segundo agente terapéutico. Cantidades terapéuticas del primer agente terapéutico se liberan a través de una superficie expuesta de 494S del primer núcleo de fármaco 494, y las cantidades terapéuticas de un segundo agente terapéutico se liberan a través de una superficie expuesta 496S del segundo núcleo de fármaco 496.

El inserto 490 comprende un cuerpo de vaina exterior 492 alrededor del núcleo de fármaco 496 y un cuerpo de vaina interior 498 dispuesto entre el núcleo de fármaco 494 y núcleo de fármaco 496, a fin de inhibir la liberación de un núcleo de fármaco al otro núcleo de fármaco. El cuerpo de vaina 492 y el cuerpo de vaina 498 pueden comprender materiales sustancialmente impermeables al agente terapéutico, a fin de inhibir la liberación del agente terapéutico de las superficies expuestas. En algunas realizaciones, los cuerpos de vaina pueden comprender tubos de paredes delgadas.

En algunas realizaciones, el inserto del núcleo de fármaco se puede utilizar con un implante para la inserción en los tejidos en o cerca del ojo, por ejemplo la esclera, la conjuntiva, el cul-de-sac del párpado, la malla trabecular, el cuerpo ciliar, la córnea, la coroides, el espacio supracoroideo, la esclerótica, el humor vítreo, el humor acuoso y la retina.

De acuerdo con una realización de la presente invención, las Figuras 5A a 5C ilustran esquemáticamente el reemplazo de un núcleo de fármaco 510 y un cuerpo de vaina 520. Un implante 500 comprende el núcleo de fármaco 510, el cuerpo de vaina 520 y una estructura de retención 530. El implante 500 puede incluir un elemento oclusivo soportado por y movable con la estructura de retención 530. Frecuentemente, la estructura de retención 530 puede asumir una primera pequeña

configuración de perfil antes de la implantación y una segunda gran configuración de perfil mientras se implanta. La estructura de retención 530 se muestra en la gran configuración del perfil y se implanta en el lumen canalicular. El cuerpo de vaina 520 incluye la extensión 525A y la extensión 525B para sujetar el cuerpo de vaina y el núcleo de fármaco a la estructura de retención 530 de tal manera que el cuerpo de vaina y el núcleo de fármaco son retenidos por la estructura de retención 530. El núcleo de fármaco 510 y cuerpo de vaina 520 pueden ser removidos juntos tirando del núcleo de fármaco 510 de manera proximal como se muestra por la flecha 530. La estructura de retención 530 puede permanecer implantada en el tejido canalicular después de que el núcleo de fármaco 510 y el cuerpo de vaina 520 han sido removidos, como se muestra en la Figura 5B. Un núcleo de reemplazo 560 y el cuerpo de vaina de reemplazo 570 se pueden insertar juntos como se muestra en la Figura 5C. Tal reemplazo puede ser deseable después de que el núcleo de fármaco 510 ha liberado cantidades efectivas del agente terapéutico de tal manera que el suministro del agente terapéutico en el núcleo de fármaco ha disminuido y la rata de agente terapéutico liberado está cerca del nivel mínimo efectivo. El cuerpo de vaina de reemplazo 570 incluye la extensión 575A y la extensión 575B. El núcleo de fármaco de reemplazo 560 y el cuerpo de vaina de reemplazo 570 pueden ser avanzados de forma distal como se muestra por la flecha 590 para insertar el núcleo de fármaco de reemplazo 560 y el cuerpo de vaina de reemplazo 570 en la estructura de retención 530. La estructura de retención 530 permanece sustancialmente en la misma localización mientras que núcleo de fármaco de reemplazo 560 y el cuerpo de vaina de reemplazo 570 se insertan en el miembro elástico 530.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, las Figuras 5D y 5E muestran un implante 800 que comprende un filamento 810 que se extiende desde un inserto del núcleo de fármaco 808 para remover el inserto del núcleo de fármaco 808 del implante 800. El implante 800 comprende un cuerpo 805 y la estructura de retención expandible 820, como se describió anteriormente. El cuerpo 810 comprende un extremo proximal 802 y un extremo distal 803. El implante 800 se extiende desde el extremo proximal 802 a un extremo distal 804 de la estructura de retención 820. El Implante 800 comprende un canal para recibir el inserto del núcleo de fármaco, como se describió anteriormente. El filamento 810 se extiende desde un extremo proximal del inserto del núcleo de fármaco a un extremo distal del inserto del núcleo de fármaco. El filamento 810 puede ser moldeado en el inserto del núcleo de fármaco. El filamento 810 puede comprender muchos de los filamentos descritos anteriormente, por ejemplo una sutura, un polímero termoestable, una aleación con memoria de forma, y similares.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención la Figura 5F muestra un implante 830 que comprende un filamento 840 que se extiende a lo largo de un inserto del núcleo de fármaco 831 unido a un extremo distal del inserto del núcleo de fármaco para la remoción del inserto del núcleo de fármaco a partir de un cuerpo 832 del implante. El implante 830 comprende un extremo proximal 833. El filamento 840 puede estar unido al extremo distal del inserto del núcleo de fármaco 831 con un adhesivo 842. El filamento 840 puede estar unido al extremo distal del inserto del núcleo de fármaco 831 de muchas maneras, por ejemplo, con cianoacrilato, acrílico, epoxi, uretano y adhesivos de fusión en caliente y similares.

Cuerpo de vaina

El cuerpo de vaina comprende formas y materiales apropiados para controlar la migración del agente terapéutico desde el núcleo de fármaco. El cuerpo de vaina alberga el núcleo y se puede ajustar perfectamente contra el núcleo. El cuerpo de vaina está hecho de un material que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico de tal forma que la rata de migración del agente terapéutico puede ser controlada en gran medida por el área de la superficie expuesta del núcleo de fármaco que no está cubierta por el cuerpo de vaina. En muchas realizaciones, la migración del agente terapéutico a través del cuerpo de vaina puede ser de aproximadamente una décima de la migración del agente terapéutico a través de la superficie expuesta del núcleo de fármaco, o menos, siendo frecuentemente una centésima o menos. En otras palabras, la migración del agente terapéutico a través del cuerpo de vaina es al menos aproximadamente de un orden de magnitud menor que la migración del agente terapéutico a través de la superficie expuesta del núcleo de fármaco. Materiales adecuados para el cuerpo de vaina incluyen poliamida, tereftalato de polietileno "(de aquí en adelante "PET"), polimetilmetacrilato ("PMMA"), acero inoxidable (por ejemplo, acero inoxidable tipo 316, tamaño de la tubería 25XX) o titanio. El cuerpo de vaina tiene un espesor de pared desde aproximadamente 0.00025" hasta aproximadamente 0.0015". En algunas realizaciones, el espesor de pared se puede definir como la distancia desde la superficie de la vaina adyacente al núcleo hasta la superficie de la vaina opuesta desde el núcleo. El diámetro total de la vaina que se extiende a través del núcleo varía desde aproximadamente 0.2 mm hasta aproximadamente 1.2 mm. El núcleo puede estar formado por recubrimiento por inmersión del núcleo en el material de la vaina. Alternativamente o en combinación, el cuerpo de la vaina puede comprender un tubo y el núcleo introducido en la vaina, por ejemplo como un líquido o sólido que se puede deslizar, inyecta y/o extrudir en el tubo del cuerpo de vaina. El cuerpo de vaina también se puede recubrir por inmersión alrededor del núcleo, por ejemplo recubierto por inmersión alrededor de un núcleo preformado.

El cuerpo de vaina puede estar provisto con características adicionales para facilitar el uso clínico del implante. Por ejemplo, la vaina puede recibir un núcleo de fármaco que es intercambiable, mientras que la estructura de retención y cuerpo de vaina permanecen implantados en el paciente. El cuerpo de vaina puede estar unido rígidamente a la estructura de retención como se describió anteriormente, y el núcleo es intercambiable, mientras que la estructura de retención retiene

el cuerpo de vaina. En realizaciones específicas, el cuerpo de vaina puede estar provisto con proyecciones externas que aplican fuerza al cuerpo de vaina cuando se aprieta y expulsa el núcleo desde el cuerpo de vaina. Entonces otro núcleo de fármaco puede ser posicionado en el cuerpo de vaina. En muchas realizaciones, el cuerpo de vaina y/o la estructura de retención pueden tener una característica distintiva, por ejemplo un color distintivo, para mostrar la colocación de tal manera que la colocación del cuerpo de vaina y/o la estructura de retención en el canalículo o en otra estructura de tejido corporal puede ser fácilmente detectado por el paciente. El elemento de retención y/o el cuerpo de vaina pueden comprender al menos una marca para indicar la profundidad de la colocación en el canalículo de tal manera que el elemento de retención y/o el cuerpo de vaina pueden ser posicionados a una profundidad deseada en el canalículo con base en al menos una marca.

10 Estructura de retención

La estructura de retención comprende un material apropiado que está dimensionado y conformado de tal manera que el implante puede ser posicionado fácilmente en la localización de tejido deseada, por ejemplo, el canalículo. La estructura de retención es desplegable mecánicamente y típicamente se expande a una forma de seccional transversal deseada, por ejemplo con la estructura de retención que comprende una aleación con memoria de forma súper elástica, tal como Nitinol™. Para proveer la expansión deseada, se pueden utilizar otros materiales además del Nitinol™, por ejemplo metales o polímeros elásticos, metales o polímeros deformables de manera plástica, polímeros con memoria de forma, y similares. En algunas realizaciones, se pueden utilizar polímeros y fibras recubiertas disponibles de Biogeneral, Inc. de San Diego, California. Se pueden utilizar muchos metales tales como aceros inoxidables y aleaciones sin memoria de forma, y proveen la expansión deseada. Esta capacidad de expansión permite que el implante quepa en estructuras de tejidos huecos de tamaños variables, por ejemplo los canalículos varían desde mínimo 0.3 hasta 1.2 mm (esto es, un tamaño se ajusta a todos). Aunque una estructura de retención individual puede estar hecha para adaptarse a los canalículos entre 0.3 y 1.2 mm de sección, si se desea, se puede utilizar una pluralidad de estructuras de retención alternativamente seleccionables para adaptarse a este rango, por ejemplo, una primera estructura de retención para canalículos desde 0.3 hasta aproximadamente 0.9 mm y una segunda estructura de retención para canalículos desde aproximadamente 0.9 hasta 1.2 mm. La estructura de retención tiene una longitud apropiada a la estructura anatómica a la cual se une la estructura de retención, por ejemplo una longitud de aproximadamente 3 mm para una estructura de retención posicionada cerca de la punta lacrimal del canalículo. Para diferentes estructuras anatómicas, la longitud puede ser apropiada para proveer una fuerza de retención adecuada, por ejemplo, 1 mm a 15 mm de longitud, según sea apropiado.

Aunque el cuerpo de vaina y núcleo de fármaco se pueden unir a un extremo de la estructura de retención como se describió anteriormente, en muchas realizaciones el otro extremo de la estructura de retención no está unido al núcleo de fármaco y el cuerpo vaina de tal manera que la estructura de retención puede deslizarse sobre el cuerpo de vaina y el núcleo de fármaco, mientras que la estructura de retención se expande. Esta capacidad de deslizamiento en un extremo es deseable, puesto que la estructura de retención se puede encoger en longitud mientras que la estructura de retención se expande en anchura para asumir el ancho de la sección transversal deseada. Sin embargo, debe anotarse que muchas realizaciones pueden emplear un cuerpo de vaina que no se desliza en relación con el núcleo.

En muchas realizaciones, la estructura de retención puede ser recuperada a partir del tejido. Una proyección, por ejemplo un gancho, un bucle, o un anillo, puede extenderse desde la estructura de retención para facilitar la remoción de la estructura de retención.

Elemento oclusivo

El elemento oclusivo comprende un material apropiado que está dimensionada y conformado de tal manera que el implante puede inhibir al menos parcialmente, incluso bloquear, el flujo de fluido a través de la estructura del tejido hueco, por ejemplo, fluido lacrimal a través del canalículo. El material oclusivo que se muestra es una membrana de pared delgada de un material biocompatible, por ejemplo de silicona, que puede expandirse y contraerse con la estructura de retención. El elemento oclusivo está formado como un tubo delgado separado del material que se desliza sobre el extremo de la estructura de retención y anclado a un extremo de la estructura de retención como se describió anteriormente. Alternativamente, el elemento oclusivo puede ser formado recubriendo por inmersión la estructura de retención en un polímero biocompatible, por ejemplo de polímero de silicona. El espesor del elemento oclusivo puede estar en un rango de aproximadamente 0.01 mm a aproximadamente 0.15 mm, y frecuentemente de aproximadamente 0.05 mm a 0.1 mm.

Agentes terapéuticos

La cantidad de fármaco asociada con el dispositivo de administración de fármaco puede variar dependiendo del agente particular, el beneficio terapéutico deseado y el tiempo durante el cual se pretende que el dispositivo administre la terapia. Dado que los dispositivos de la presente invención presentan una variedad de formas, tamaños y mecanismos de administración, la cantidad de fármaco asociada con el dispositivo dependerá de la enfermedad o condición particular a

tratar, y la dosificación y la duración que se desea para lograr el efecto terapéutico. En general, la cantidad de fármaco es al menos la cantidad de fármaco que tras la liberación desde el dispositivo, es efectiva para alcanzar los efectos fisiológicos o farmacológicos deseados.

5 Las realizaciones de los dispositivos de administración de fármacos de la presente invención se pueden adaptar para proveer la administración de fármaco a una rata diaria que está sustancialmente por debajo de la forma de gotas terapéuticamente efectiva de tratamiento a fin de proveer un gran rango terapéutica con un amplio margen de seguridad. Por ejemplo, muchas realizaciones tratan el ojo con niveles terapéuticos durante períodos prolongados que son no más del 5 o 10 por ciento de la dosificación diaria en gotas. Consecuentemente, durante un período inicial de aproximadamente siete días, más típicamente de aproximadamente uno a tres días, el implante puede eluir el agente terapéutico a una rata que es sustancialmente más alta que los niveles de liberación sostenida, pero todavía por debajo de la dosificación diaria en forma de gotas. Por ejemplo, con un nivel promedio de liberación sostenida de 100 ng por día, y una rata de liberación inicial de 1000 a 1500 ng por día, la cantidad de fármaco liberada inicialmente es menor que 2.500 ng de fármaco que puede estar presente en una gota de fármaco suministrado al ojo. Este uso de los niveles de liberación sostenida sustancialmente por debajo de la cantidad de fármaco en una gota y/o gotas administrada diariamente permite que el dispositivo libere una cantidad terapéuticamente beneficiosa del fármaco para lograr el beneficio terapéutico deseado con un amplio margen de seguridad, evitando al mismo tiempo una cantidad inadecuada o excesiva de fármaco en el sitio o región que se pretende.

Un período extendido de tiempo puede significar un período de tiempo relativamente corto, por ejemplo minutos u horas (tales como con el uso de un anestésico), a través de días o semanas, o más largos, por ejemplo meses o años (sobre una base recurrente de uso del dispositivo).

20 Por ejemplo, en el caso de Latanoprost (Xalatan), un análogo de prostaglandina F2 α , esta medicación para glaucoma tiene concentraciones que son aproximadamente 1/50 que la de Timolol. Por lo tanto, la cantidad de fármaco en el dispositivo implantable, dependiendo de la biodisponibilidad, sería significativamente menor - aproximadamente 5-135 μ g y típicamente 10-50 μ g - para Latanoprost y otros análogos de prostaglandinas. Esto también se traduce a un dispositivo que, o bien, puede ser más pequeño que uno requerido para administración de un bloqueador beta o puede albergar más fármaco durante un período más largo de liberación.

25 Una gota de Xalatan contiene aproximadamente 2.5 μ g de Latanoprost, asumiendo un volumen de la gota de 50 μ L. Por lo tanto, asumiendo que aproximadamente el 8% de 2.5 μ g está presente 5 minutos después de la instilación, solo aproximadamente 200 ng de fármaco permanece en el ojo. Con base en los ensayos clínicos de Latanoprost, esta cantidad es efectiva en la reducción de IOP durante al menos 24 horas. Pfizer/Pharmacia realizó varios estudios de respuesta a la dosis en apoyo de la NDA para Xalatan. Las dosis variaron de 12.5 μ g/ml a 115 μ g/ml de Latanoprost. La dosis actual de Latanoprost, 50 μ g/ml, dada una vez por día, ha demostrado ser óptima. Sin embargo, incluso las dosis más bajas de QD de 12.5 μ g/ml o BID de 15 μ g/ml dieron de forma consistente aproximadamente 60-75% de la reducción de IOP de la dosis QD de 50 μ g. Con base en las suposiciones anteriores, una concentración de 12.5 μ g/ml provee 0.625 μ g de Latanoprost en una gota de 50 μ L, lo que da como resultado sólo aproximadamente 50 ng (8%) de fármaco remanente en el ojo después de 5 minutos.

30 En muchas realizaciones, las concentraciones de Latanoprost son de aproximadamente 1/100, o un 1 por ciento, que la de Timolol, y en realizaciones específicas las concentraciones de Latanoprost pueden ser de aproximadamente 1/50^a, o 2 por ciento, que la de Timolol. Por ejemplo, las preparaciones de soluciones comercialmente disponibles de Latanoprost están disponibles en concentraciones de 0.005%, administradas frecuentemente con una gota por día. En muchas realizaciones, la concentración terapéuticamente efectiva de fármaco liberado desde el dispositivo por día puede ser de aproximadamente 1/100 de Timolol, aproximadamente de 30 a 150 ng por día, por ejemplo de aproximadamente 80 ng, suponiendo lavado lacrimonal y biodisponibilidad similar al Timolol. Por ejemplo, la cantidad de fármaco en el dispositivo implantable, puede ser significativamente menos - aproximadamente 1% a 2% de Timolol, por ejemplo 2.7 a 13.5 μ g, y también puede ser de aproximadamente 3 a 20 μ g, para Latanoprost y otros análogos de prostaglandinas. Aunque la cantidad de liberación sostenida de Latanoprost liberada cada día puede variar, una liberación sostenida de 80 ng por día corresponde a aproximadamente el 3.2% de los 2,5 μ g de Latanoprost aplicados con una gota única de una solución de 0.005%

35 Por ejemplo, en el caso de Bimatoprost (Lumigan), un análogo sintético de prostaglandina prostamida, esta medicación para glaucoma puede tener concentraciones que son 1/20 o menos que la de Timolol. Por lo tanto, la cantidad de fármaco cargado en el dispositivo de liberación extendida para una liberación extendida de 3 a 6 meses, dependiendo de la biodisponibilidad, puede ser significativamente menor, aproximadamente de 5 - 30 μ g y típicamente 10- 20 μ g - para Bimatoprost y análogos y derivados del mismo. En muchas realizaciones, el implante puede albergar más fármaco durante un periodo más largo de liberación sostenida, por ejemplo 20-40 μ g para un periodo de liberación sostenida de 6 a 12 meses con Bimatoprost y sus derivados. Esta disminución en la concentración de fármaco también se puede traducir en un dispositivo que puede ser más pequeño que uno requerido para una administración de bloqueador beta.

Concentraciones de solución comercialmente disponibles de Bimatoprost son 0.03% en peso, frecuentemente administrado una vez por día. Aunque la cantidad de liberación sostenida de Bimatoprost liberado cada día puede variar, una liberación sostenida de 300 ng por día corresponde a aproximadamente el 2% de los 15 µg de Bimatoprost aplicado con una gota única de una solución de 0.03%. El trabajo en relación con la presente invención sugiere que incluso dosis inferiores de liberación sostenida de Bimatoprost pueden proveer al menos alguna reducción en la presión intraocular, por ejemplo 20 a 200 ng de Bimatoprost y dosificaciones de liberación sostenida diaria de 0.2 a 2% de la dosificación de gota diaria.

Por ejemplo, en el caso de Travoprost (Travatan), un análogo de prostaglandina F2α, esta medicación para glaucoma puede tener concentraciones que son 2% o menos que la de Timolol. Por ejemplo, concentraciones de la solución comercialmente disponibles son 0.004%, frecuentemente administradas una vez por día. En muchas realizaciones, la concentración terapéuticamente efectiva de fármaco liberado desde el dispositivo por día puede ser de aproximadamente 65 ng, asumiendo lavado lacrimal y biodisponibilidad similar al Timolol. Por lo tanto, la cantidad de fármaco en el dispositivo implantable, dependiendo de la biodisponibilidad, sería significativamente menor. Esto también se traduce en un dispositivo que, o bien puede ser menor que uno requerido para una administración de bloqueador beta o puede albergar fármaco durante un período más largo de liberación. Por ejemplo, la cantidad de fármaco en el dispositivo implantable, puede ser significativamente menor - aproximadamente 1/100 de Timolol, por ejemplo 2.7 a 13.5 µg, y típicamente de aproximadamente 3 a 20 µg, para Travoprost, Latanoprost y otros análogos de prostaglandina F2α. Aunque la cantidad de liberación sostenida de Latanoprost liberado cada día puede variar, una liberación sostenida de 65 ng por día corresponde a aproximadamente 3.2% de los 2.0 µg de Travoprost aplicado con una gota única de una solución de 0.004%.

También está dentro del alcance de esta invención modificar o adaptar los dispositivos para administrar una alta rata de liberación, una baja rata de liberación, una liberación por bolus, una liberación por explosión, o combinaciones de los mismos. Un bolus del fármaco puede ser liberado mediante la formación de una tapa de polímero erosionable que se disuelve inmediatamente en el lacrimal o la película lacrimal. A medida que la tapa de polímero entra en contacto con el lacrimal o la película lacrimal, las propiedades de solubilidad del polímero le permiten a la tapa erosionarse y el fármaco se libera todo de una vez. Una liberación por explosión de un medicamento se puede realizar usando un polímero que también se erosiona en el lacrimal o la película lacrimal con base en la solubilidad del polímero. En este ejemplo, el fármaco y el polímero pueden ser estratificados a lo largo de la longitud del dispositivo de tal manera que a medida que la capa exterior de polímero se disuelve, el fármaco se libera inmediatamente. Una alta o baja rata de liberación de fármaco podría lograrse cambiando la solubilidad de la capa de polímero erosionable de tal manera que la capa de fármaco es liberada rápidamente o lentamente. Otros métodos para liberar el fármaco se podría lograr a través de membranas porosas, geles solubles (tales como aquellos en soluciones oftálmicas típicas), encapsulaciones de micropartículas del fármaco, o encapsulación de nanopartículas, dependiendo del tamaño de la molécula de fármaco.

Núcleo de fármaco

El núcleo de fármaco comprende los materiales de agente terapéutico y de la matriz para proveer liberación sostenida del agente terapéutico. El material de matriz puede incluir un polímero, tal como silicona o poliuretano. El agente terapéutico migra desde el núcleo de fármaco al tejido objetivo, por ejemplo, el cuerpo ciliar del ojo. El agente terapéutico puede ser opcionalmente sólo ligeramente soluble en la matriz de tal manera que se disuelve una pequeña cantidad de agente terapéutico en la matriz y disponible para liberación desde la superficie del núcleo de fármaco 110, estando presente agente adicional en forma de inclusiones, que pueden estar en estado físico sólido o líquido dentro de la matriz. A medida que el agente terapéutico se difunde desde la superficie expuesta del núcleo al lacrimal o a la película lacrimal, la rata de migración desde el núcleo hasta el lacrimal o la película lacrimal o puede estar relacionada con la concentración del agente terapéutico disuelto en la matriz. Además o en combinación, la rata de migración del agente terapéutico desde el núcleo hasta el lacrimal o la película lacrimal puede estar relacionada con las propiedades de la matriz en las que el agente terapéutico se disuelve. En realizaciones específicas, la rata de migración desde el núcleo de fármaco al lacrimal o la película lacrimal puede basarse en una formulación de silicona. En algunas realizaciones, la concentración de agente terapéutico disuelto en el núcleo de fármaco puede ser controlada para proveer la rata deseada de liberación del agente terapéutico. El agente terapéutico incluido en el núcleo puede incluir formas líquidas, sólidas, de gel sólido, cristalinas sólidas, amorfas sólidas, de partículas sólidas, y/o disueltas del agente terapéutico. En una realización, el núcleo de fármaco comprende una matriz de silicona que contiene el agente terapéutico. El agente terapéutico puede comprender inclusiones líquidas o sólidas, por ejemplo, gotitas de latanoprost líquido o partículas sólidas de bimatoprost, respectivamente, dispersas en la matriz de silicona. El diámetro promedio, y la distribución de diámetros a lo largo de toda la población de gotitas o partículas, pueden ser utilizados para controlar la rata de elución del agente desde el núcleo de fármaco en, por ejemplo, el líquido lacrimal en el ojo.

En otra realización, el agente terapéutico puede ser soluble a niveles relativamente altos en la matriz, de tal manera que no se forman inclusiones cuando el agente está presente en concentraciones terapéuticamente útiles.

- Cuando la inclusión es sólida, se pueden utilizar diversas formas conminutas del material sólido para lograr un diámetro de partícula promedio particular y distribución de tamaño de diámetros. Tales polvos sólidos se pueden obtener por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, las máquinas fabricadas por la industria farmacéutica por Glatt GmbH, en http://www.glatt.com/e/00_home/00.htm. En el proceso de molienda se puede generar un rango de tamaños.
- 5 Los lechos fluidizados y recubridores pueden utilizarse para incrementar el tamaño de partícula a una dimensión deseada. El tamaño de partícula influirá el área de superficie y puede afectar la disolución. El tamaño de inclusión y la distribución de tamaño asociado se pueden utilizar para controlar una rata de elución del agente desde el núcleo de fármaco, tanto en la situación donde las inclusiones son sólidas, tales como bimatoprost, y donde las inclusiones son líquidas, tales como aceite de latanoprost.
- 10 El núcleo de fármaco puede comprender uno o más materiales biocompatibles capaces de proveer una liberación sostenida del agente terapéutico. Aunque el núcleo de fármaco está descrito anteriormente con respecto a una realización que comprende una matriz con una matriz de silicona sustancialmente no biodegradable con inclusiones del fármaco localizadas en la misma que se disuelven, el núcleo de fármaco puede incluir estructuras que proveen liberación sostenida del agente terapéutico, por ejemplo una matriz biodegradable, un núcleo de fármaco poroso, núcleos de fármaco líquidos y núcleos de fármaco sólidos. Una matriz que contiene el agente terapéutico se puede formar de cualquiera de polímeros biodegradables o no biodegradables. Un núcleo de fármaco no biodegradable puede incluir silicona, acrilatos, polietilenos, poliuretano, poliuretano, hidrogel, poliéster (por ejemplo, DACRON® de E. I. Du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DE), polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE), PTFE expandido (ePTFE), poliéter éter cetona (PEEK), nailon, colágeno extruido, espuma de polímero, goma de silicona, tereftalato de polietileno, polietileno de ultra alto peso molecular, uretano de policarbonato, poliuretano, poliimidas, acero inoxidable, aleación de níquel-titanio (por ejemplo, Nitinol), titanio, acero inoxidable, aleación de cobalto-cromo (por ejemplo, ELGILOY® m Elgin Specialty Metals, Elgin, IL; CONICHROME® de Carpenter Metals Corp., Wyomissing, PA). Un núcleo de fármaco biodegradable puede comprender uno o más polímeros biodegradables, tales como proteína, hidrogel, ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), poli ácido L-láctico (PLLA), poli(ácido L-glicólico) (PLGA), poliglicólido, poli-L-lactida, poli-D-lactida, poli(aminoácidos), polidioxanona, policaprolactona, poligluconato, copolímeros de ácido poliláctico-óxido de polietileno, celulosa modificada, colágeno, poliortoésteres, polihidroxi butirato, polianhídrido, polifosfoéster, poli(alfa-hidroxiácido) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el núcleo de fármaco puede comprender al menos uno de polímero de hidrogel.

Liberación de agente terapéutico a niveles efectivos

- 30 La rata de liberación del agente terapéutico puede estar relacionada con la concentración del agente terapéutico en el núcleo de fármaco. En muchas realizaciones, el núcleo de fármaco comprende agentes no terapéuticos que son seleccionados para proveer una solubilidad deseada del agente terapéutico en el núcleo de fármaco. El agente no terapéutico del núcleo de fármaco puede comprender polímeros como se describe aquí y aditivos. Un polímero del núcleo puede ser seleccionado para proveer la solubilidad y/o dispersabilidad deseada del agente terapéutico en la matriz. Por ejemplo, el núcleo puede comprender hidrogel que pueden promover la solubilidad o dispersabilidad del agente de tratamiento hidrofílico. En algunas realizaciones, los grupos funcionales pueden ser añadidos al polímero para proveer la solubilidad o dispersabilidad deseada del agente terapéutico en la matriz. Por ejemplo, los grupos funcionales pueden estar unidos a polímero de silicona.

- 40 En algunas realizaciones, los aditivos que modifican la rata de liberación pueden ser usados para controlar la cinética de liberación del agente terapéutico. Por ejemplo, los aditivos se pueden usar para controlar la concentración de agente terapéutico incrementando o disminuyendo la solubilidad del agente terapéutico en el núcleo de fármaco a fin de controlar la cinética de liberación del agente terapéutico. La solubilidad puede ser controlada proveyendo moléculas y/o sustancias apropiadas que incrementan y/o disminuyen la solubilidad del agente terapéutico a la matriz. La solubilidad del agente terapéutico puede estar relacionado con las propiedades hidrófobas y/o hidrofílicas de la matriz y el agente terapéutico. Por ejemplo, se pueden agregar surfactantes, Tinuvin, sales y agua a la matriz y pueden incrementar la solubilidad del agente terapéutico hidrofílico en la matriz. Las sales pueden ser solubles en agua, tales como cloruro de sodio, o insolubles en agua, tales como dióxido de titanio. Además, se pueden agregar aceites y moléculas hidrófobas y a la matriz y pueden incrementar la solubilidad del agente de tratamiento hidrófobo en la matriz. Alternativamente, se pueden agregar diversos oligómeros y polímeros, por ejemplo polisacáridos tales como alginatos, o proteínas tales como albúmina. Solventes tales como glicerol también se pueden utilizar para modificar la rata de liberación del agente desde la matriz en el líquido lacrimal.

- 50 En lugar de o además de controlar la tasa de migración basada en la concentración del agente terapéutico disuelto en la matriz, el área de superficie del núcleo de fármaco también puede ser controlada para alcanzar la rata deseada de la migración fármaco desde el núcleo al sitio objetivo. Por ejemplo, un área más grande de superficie expuesta del núcleo incrementará la rata de migración del agente de tratamiento desde el núcleo de fármaco al sitio objetivo, y un área más pequeña de superficie expuesta del núcleo de fármaco reducirá la rata de migración del agente terapéutico desde el núcleo de fármaco al sitio objetivo. El área de superficie expuesta del núcleo de fármaco puede ser incrementada por cualquiera de los almenados de la superficie expuesta, una superficie que tiene canales expuestos conectados con el lacrimal o la película

lacrimal, la indentación de la superficie expuesta, la protrusión de la superficie expuesta. La superficie expuesta se puede incrementar mediante la adición de sales que se disuelven y dejan las cavidades una vez que la sal se disuelve. También se pueden utilizar los hidrogeles, y se pueden hinchar en tamaño para proveer un área más grande de superficie expuesta.

5 Además, se pueden usar materiales porosos impregnados de fármaco, tales como mallas, tales como las divulgadas en la
Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2002/0055701 o formación de capas de polímeros bioestables como se
describe en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2005/0129731. Se pueden utilizar ciertos procesos de
polímero para incorporar fármaco en los dispositivos de la presente invención, tales como, los así llamados "fármacos de
10 auto administración " o PolymerDrugs (Polymerix Corporation, Piscataway, NJ) están diseñados para degradar moléculas de
enlace solamente en compuestos terapéuticamente útiles y fisiológicamente inertes, como se detalla adicionalmente en la
Publicación de Patente de los Estados Unidos N° 2005/0048121 (Este). Tales polímeros de administración pueden ser
empleados en los dispositivos de la presente invención para proveer una rata de liberación que es igual a la rata de erosión
y degradación del polímero y es constante a lo largo del curso de la terapia. Tales polímeros de administración pueden ser
15 utilizados como recubrimientos de dispositivos o en la forma de microesferas para un depósito de fármaco inyectable (tal
como un reservorio de la presente invención). Una tecnología adicional de administración de polímero también puede ser
adaptada para los dispositivos de la presente invención, tales como la descrita en la Publicación de Patente de los Estados
Unidos No. 2004/0170685 (Carpenter), y las tecnologías disponibles de MediVas (San Diego, CA).

En realizaciones específicas, la matriz del núcleo de fármaco comprende un material sólido, por ejemplo silicona, que
encapsula inclusiones del fármaco. El fármaco comprende moléculas que son muy insoluble en agua y ligeramente solubles
20 en la matriz de núcleo de fármaco de encapsulamiento. Las inclusiones encapsuladas por el núcleo de fármaco pueden ser
micro-partículas que tienen dimensiones de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 100 μm de sección. Las inclusiones
de fármaco pueden comprender cristales, por ejemplo cristales de bimatoprost, y/o gotitas de aceite, por ejemplo con aceite
de latanoprost. Las inclusiones de fármacos se pueden disolver en la matriz de núcleo de fármaco sólido y saturar
sustancialmente la matriz de núcleo de fármaco con el fármaco, por ejemplo disolución de aceite de latanoprost en la matriz
25 del núcleo de fármaco sólido. El fármaco disuelto en la matriz del núcleo de fármaco es transportado, frecuentemente por
difusión, desde la superficie expuesta del núcleo de fármaco en la película lacrimal. A medida que el núcleo de fármaco es
sustancialmente saturado con el fármaco, en muchas realizaciones la etapa que limita la rata de la administración de
fármaco es el transporte del fármaco desde la superficie de la matriz de núcleo de fármaco expuesta a la película lacrimal. A
medida que la matriz del núcleo de fármaco es saturada sustancialmente con el fármaco, los gradientes en la concentración
30 del fármaco dentro de la matriz son mínimos y no contribuyen de manera significativa a la rata de administración de
fármaco. En tanto el área de superficie del núcleo de fármaco expuesto a la película lacrimal sea casi constante, la rata de
transporte de fármaco desde el núcleo de fármaco en la película lacrimal puede ser sustancialmente constante. El trabajo en
relación con la presente invención sugiere que la solubilidad del agente terapéutico en el agua y el peso molecular del
fármaco pueden afectar el transporte del fármaco desde la matriz sólida al lacrimal. En muchas realizaciones, el agente
35 terapéutico es casi insoluble en agua y tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 0.03% a 0.002% en peso y un
peso molecular de aproximadamente 400 gramos/mol a aproximadamente 1200 gramos/mol.

En muchas realizaciones el agente terapéutico tiene una muy baja solubilidad en agua, por ejemplo de aproximadamente
0.03% en peso a aproximadamente 0.002% en peso, un peso molecular de aproximadamente 400 gramos por mol (g/mol.) a
aproximadamente 1.200 g/mol y es fácilmente soluble en un solvente orgánico. El Latanoprost (Xalatan) es un análogo de
40 prostaglandina F₂ α , un aceite líquido a temperatura ambiente, y tiene una solubilidad acuosa de 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en agua a 25°C,
o aproximadamente 0.005% en peso y un peso molecular de 432.6 g/mol.

El Bimatoprost (Lumigan) es un análogo de prostamida sintética, un sólido a temperatura ambiente, solubilidad en agua de
300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en agua a 25°C, o 0.03% en peso, y tiene un peso molecular de 415.6 g / mol.

El trabajo en relación con la presente invención indica que los surfactantes de origen natural en la película lacrimal, por
ejemplo el surfactante D y fosfolípidos, puede afectar el transporte del fármaco disuelto en la matriz sólida desde el núcleo
45 hasta la película lacrimal. El núcleo de fármaco se puede adaptar en respuesta al surfactante en la película lacrimal para
proveer la administración sostenida del fármaco en la película lacrimal a niveles terapéuticos. Por ejemplo, los datos
empíricos pueden ser generados a partir de una población de pacientes, por ejemplo 10 pacientes cuyas lágrimas son
recolectadas y analizadas para el contenido de surfactante. Los perfiles de elución en las lágrimas recogidas para un
fármaco que es escasamente soluble en agua también pueden medirse y compararse con los perfiles de elución en
50 regulador y surfactante de tal manera que se desarrolla un modelo *in vitro* de surfactante lacrimal. Se puede utilizar una
solución *in vitro* con surfactante basado en estos datos empíricos para ajustar el núcleo de fármaco en respuesta al
surfactante de la película lacrimal.

Los núcleos de fármaco también se pueden modificar para utilizar vehículos portadores tales como nanopartículas o
micropartículas, que dependen del tamaño de la molécula a ser administrada tales como composiciones de nanofibras de
55 reactivos latentes para compuestos y superficies nanotexturadas (Innovative Surface Technologies, LLC, St. Paul, MN),

silicio poroso nanoestructurado, conocida como BioSilicon®, incluyendo partículas de tamaño micrométrico, membranas, fibras tejidas o dispositivos de implante micromecanizados (pSividia, Limited, Reino Unido) y los sistemas de nanojaula de proteína que apuntan a células selectivas para administrar un fármaco (Chimeracore).

5 En muchas realizaciones, el inserto de fármaco comprende de una vaina en tubo de poliimida de pared delgada con un núcleo de fármaco que comprende latanoprost dispersado en Nusil 6385 (MAF 970), una silicona sólida de grado médico que sirve como la matriz para la administración de fármaco. El extremo distal del inserto de fármaco se sella con una película curada de un adhesivo sólido de grado médico Loctite 4305. El inserto de fármaco puede ser colocado dentro del orificio del tapón de punto lagrimal, el adhesivo Loctite 4305 no entra en contacto ni con el tejido ni con la película lacrimal. El diámetro interior del inserto de fármaco puede ser 0.32 mm; y la longitud puede ser 0.95 mm. Se pueden probar clínicamente tres concentraciones de latanoprost en el producto fármaco terminado. Los núcleos de fármaco pueden comprender 3.5, 7 o 14 µg de latanoprost, con porcentaje en peso de concentraciones de 5, 10 y 20%, respectivamente. Suponiendo una tasa de elución global de aproximadamente 100 ng/día, el núcleo de fármaco que comprende 14 µg de latanoprost está adaptado para administrar fármaco a partir de aproximadamente al menos 100 días, por ejemplo de 120 días. El peso global del núcleo de fármaco, incluyendo latanoprost, puede ser ~ 70 µg. El peso del inserto de fármaco, incluyendo el manguito de poliimida puede ser de aproximadamente 100 µg.

20 En muchas realizaciones, el núcleo de fármaco puede eluir con un elevado nivel inicial de agente terapéutico seguido por elución sustancialmente constante del agente terapéutico. En muchos casos, una cantidad de agente terapéutico liberado diariamente desde el núcleo puede estar por debajo de los niveles encontrados en gotas y todavía proveer un beneficio para el paciente. Un nivel elevado de agente terapéutico eluido puede resultar en una cantidad residual de agente terapéutico y/o efecto residual del agente terapéutico para proveer alivio al paciente. En realizaciones donde el nivel terapéutico es aproximadamente 80 ng por día, el dispositivo puede administrar aproximadamente 100 ng por día para un período de administración inicial. La administración de 20 ng adicional por día puede tener un efecto inmediato beneficioso. Como la cantidad de fármaco administrado puede ser controlada con precisión, una dosis inicial elevada no puede dar como resultado complicaciones y/o eventos adversos para el paciente.

25 Además, se puede usar un implante que incluya la capacidad de liberar dos o más fármacos en combinación, tal como la estructura divulgada en la Patente de los Estados Unidos No. 4,281,654 (Shell). Por ejemplo, en el caso del tratamiento de glaucoma, puede ser deseable tratar a un paciente con múltiples prostaglandinas o una prostaglandina y un agente colinérgico o un antagonista adrenérgico (bloqueador beta), tales como Alphagan®, o prostaglandina y un inhibidor de la anhidrasa carbónica.

30 En diversas realizaciones, el implante puede tener al menos una superficie y liberar una cantidad terapéutica de dos agentes terapéuticos en el lacrimal o en el fluido de la película lacrimal del ojo a lo largo de un período de tiempo de al menos una semana cuando el implante se implanta con la al menos una superficie expuesta al lacrimal o al fluido de la película lacrimal. Por ejemplo, el implante puede ser adaptado para liberar los agentes terapéuticos en cantidades terapéuticas durante un período de tiempo de aproximadamente de uno a doce meses. La tasa de liberación de cada uno de los agentes terapéuticos puede ser la misma o cada uno de los agentes terapéuticos puede tener diferentes tasas de liberación.

35 En algunas realizaciones, el implante comprende un núcleo de fármaco individual con dos agentes terapéuticos mezclados dentro de una matriz. En otras realizaciones, el implante comprende dos núcleos de fármaco, cada uno con un agente terapéutico individual.

40 En realizaciones específicas, al menos una porción del implante puede ser bioerosionable, y los agentes terapéuticos pueden ser liberados mientras que la porción del implante se erosiona.

45 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico puede comprender un agente contraactivo para evitar un efecto colateral del primer agente terapéutico. En un ejemplo, el segundo agente terapéutico puede comprender al menos uno de un fármaco antiglaucoma o un fármaco miótico. El fármaco antiglaucoma puede comprender al menos uno de un simpaticomimético, un parasimpaticomimético, un agente bloqueador beta, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, o análogo de prostaglandina. En otro ejemplo, el primer agente terapéutico pueden ser esteroides y el segundo agente terapéutico pueden ser antibióticos, donde los esteroides comprenden la respuesta inmune, pero los antibióticos proveen cobertura para la infección. En otro ejemplo, el primer agente terapéutico puede ser pilocarpina y el segundo agente terapéutico puede ser fármaco antiinflamatorio no esterooidal (NSAID). Un analgésico puede ser un buen complemento para el tratamiento.

50 En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos pueden ser liberados con un perfil que corresponde a una orden cinética de liberación de agentes terapéuticos y el orden puede estar dentro de un rango de aproximadamente cero a aproximadamente uno. En realizaciones específicas, el rango es de aproximadamente cero a aproximadamente un medio, por ejemplo de aproximadamente cero a aproximadamente un cuarto. Los agentes terapéuticos pueden ser liberados con un perfil que corresponde a una orden cinética de liberación de agentes terapéuticos y el orden está dentro de un rango de

aproximadamente cero a aproximadamente un medio durante al menos aproximadamente un mes después de que se inserta la estructura, por ejemplo, el orden puede estar dentro del rango de al menos aproximadamente 3 meses después de que se inserta la estructura.

5 Con referencia ahora a la Figura 17, un implante, por ejemplo un tapón del punto lacrimal 1700, se muestra que comprende un cuerpo de silicona 1710, un núcleo de fármaco 1720 y estructuras de retención 1730, de acuerdo con realizaciones de la presente invención, el cuerpo 1710 comprende un canal proximal 1714 dimensionado para recibir el inserto del núcleo de fármaco 1720. Un filamento 1734 puede ser embebido en el cuerpo 1710 y envuelto alrededor de la barra de hidrogel 1732 para fijar la barra hidrogel 1732 al cuerpo 1710. El inserto del núcleo de fármaco y la producción del inserto del núcleo de fármaco se describen en la US 2007-0269487 y la US 2007-0243230. Aunque se muestra un inserto del núcleo de fármaco, algunas realizaciones pueden comprender un reservorio de fármaco, una membrana semipermeable, un recubrimiento de fármaco o similares, como se describe en la patente de los Estados Unidos No.6,196,993 (Cohan) y la US 2006-0020248, US 2006-0020253, US 2004-0175410, US 2004-0208910, US 2009-0118702 y US 2005-0232972. En algunas realizaciones, el implante comprende un tapón del punto lacrimal sin fármaco cargado en el implante, por ejemplo un implante similar al tapón del punto lacrimal 1700 sin canal de 1714 y el inserto del núcleo de fármaco 1720.

15 Estructuras de retención 1730 pueden comprender barra de hidrogel, recubrimiento de hidrogel, y protrusiones. La barra de hidrogel 1732 puede ser insertada a través del punto lacrimal en un lumen canalicular en una configuración de perfil estrecho. Después de la inserción en el lumen, la barra de hidrogel, el recubrimiento de hidrogel, o ambos, se pueden hidratar y expandir a una configuración de perfil amplia.

20 De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la Figura 18A muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida 1800 que tiene dos agentes terapéuticos para el tratamiento de un ojo. El implante 1800 tiene un extremo proximal 1812 en el que los agentes terapéuticos son liberados y un extremo distal 1814. El implante 1800 incluye dos núcleos de fármaco concéntricos 1810, 1815. El primer núcleo de fármaco 1810 es una estructura en forma cilíndrica con una abertura central que incluye un primer agente terapéutico y el segundo núcleo de fármaco 1815 es una estructura en forma cilíndrica que incluye un segundo agente terapéutico. El segundo núcleo de fármaco 1815 está configurado para encajar dentro de la abertura central del primer núcleo de fármaco 1810, como se muestra en las figuras. El primer núcleo de fármaco 1810 comprende una primera matriz 1870 que contiene las primeras inclusiones 1860 del primer agente terapéutico, y el segundo núcleo de fármaco 1815 comprende una segunda matriz 1875 que contiene las segundas inclusiones 1865 del segundo agente terapéutico. Las primera y segunda inclusiones 1860, 1865, frecuentemente comprenderán una forma concentrada del primero y segundo agentes terapéuticos, por ejemplo una forma líquida o sólida de los agentes terapéuticos y los agentes terapéuticos con el tiempo pueden disolverse en la primera matriz 1870 del primer núcleo de fármaco 1810 y la segunda matriz 1875 del segundo núcleo de fármaco 1815. Las primera y segunda matrices 1870, 1875, pueden comprender una matriz de silicona o similar, y la mezcla de agentes terapéuticos dentro de las matrices puede ser no homogénea. En muchas realizaciones, la mezcla no homogénea comprende una porción de matriz de silicona que está saturada con los agentes terapéuticos y una porción de inclusiones que comprende inclusiones de los agentes terapéuticos, de tal manera que la mezcla no homogénea comprende una mezcla no homogénea multifase. La primera matriz puede diferir de la segunda matriz, incluyendo, por ejemplo, un área de superficie expuesta, un surfactante, un entrecruzamiento, un aditivo, y/o materiales de matriz, que incluyen formulación y/o solubilidad. En algunas realizaciones, las primera y segunda inclusiones 1860, 1865, comprenden gotitas de un aceite del agente terapéutico, por ejemplo aceite de Latanoprost. En algunas realizaciones, las primera y segunda inclusiones 1860, 1865, pueden comprender partículas de los agentes terapéuticos, por ejemplo partículas sólidas de bimatoprost. En muchas realizaciones, la primera matriz 1870 contiene las primeras inclusiones 1860 y la segunda matriz 1875 contiene las segundas inclusiones 1865. Las primera y segunda inclusiones 1860, 1865, pueden comprender micropartículas que tienen dimensiones de aproximadamente 0.1 μm a aproximadamente 100 μm , o 200 μm . Las inclusiones contenidas disueltas al menos parcialmente en la matriz sólida circundante, por ejemplo de silicona, que contiene las micropartículas de tal manera que las primera y segunda matrices 1870, 1875, están sustancialmente saturadas con el agente terapéutico, mientras que el agente terapéutico es liberado desde el núcleo.

50 El primero y segundo núcleos de fármaco 1810, 1815, están rodeados por un cuerpo de vaina 1820, excepto en una superficie expuesta donde los agentes terapéuticos son liberados, en este caso en el extremo proximal 1812. El cuerpo de vaina 1820 es sustancialmente impermeable a los agentes terapéuticos, de tal manera que los agentes terapéuticos son liberados desde la superficie expuesta en el extremo abierto del primero y segundo núcleos de fármaco 1810, 1815, que no están cubiertos con el cuerpo de vaina 1820. En algunas realizaciones, el implante puede estar incorporado en una estructura diferente, tal como un tapón del punto lacrimal.

55 La Figura 18B muestra una vista en sección transversal lateral del implante de liberación sostenida de la Figura 18A. El primer núcleo de fármaco 1810 con un primer agente terapéutico es una estructura en forma cilíndrica y se muestra con una sección transversal circular con un centro abierto. El segundo núcleo de fármaco 1815 con un segundo agente terapéutico es una estructura en forma cilíndrica y se muestra con una sección transversal circular y está configurada para encajar

dentro del primer núcleo de fármaco 1810, como se muestra en las figuras. El cuerpo de vaina 1820 comprende una porción anular dispuesta en el primer núcleo de fármaco 310.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la Figura 19A muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida 1900 que tiene agentes terapéuticos para el tratamiento de un ojo. El implante 1900 tiene un extremo proximal 1912 en el que los agentes terapéuticos son liberados, y un extremo distal 1914. El implante 1900 incluye el primero y segundo núcleos de fármaco 1910, 1915, que están posicionados en una configuración lado a lado. El primer núcleo de fármaco 1910 es una estructura en forma cilíndrica que incluye el primer agente terapéutico, y el segundo núcleo de fármaco 1915 es una estructura en forma cilíndrica que incluye el segundo agente terapéutico. El primero y segundo núcleos de fármaco 1910 y 1915, se colocan adyacentes uno a otro y pueden tener la misma longitud, o diferentes longitudes, como se muestra en la figura. El primer núcleo de fármaco 1910 comprende una primera matriz 1970 que contiene las primeras inclusiones 1960 del primer agente terapéutico, y el segundo núcleo de fármaco 1915 comprende una segunda matriz 1975 que contiene las segundas inclusiones 1965 del segundo agente terapéutico. Las primera y segunda inclusiones 1960, 1965, frecuentemente comprenderán una forma concentrada del primero y segundo agentes terapéuticos, por ejemplo una forma líquida o sólida de los agentes terapéuticos y los agentes terapéuticos con el tiempo pueden disolverse en la primera matriz 1970 del primer núcleo de fármaco 1910 y la segunda matriz 1975 de núcleo segundo fármaco 1915. Las primera y segunda matrices 1970, 1975, pueden comprender una matriz de silicona o similar, y la mezcla de agentes terapéuticos dentro de las matrices puede ser no homogénea. En muchas realizaciones, la mezcla no homogénea comprende una porción de matriz de silicona que está saturada con los agentes terapéuticos y una porción de inclusiones que comprende inclusiones de los agentes terapéuticos, de tal forma que la mezcla no homogénea comprende una mezcla no homogénea multifase. La primera matriz puede diferir de la segunda matriz, incluyendo, por ejemplo, un área de superficie expuesta, un surfactante, un entrecruzamiento, un aditivo, y/o materiales de matriz, incluyendo la formulación y/o solubilidad. En algunas realizaciones, las primera y segunda inclusiones 1960, 1965, comprenden gotitas de un aceite del agente terapéutico, por ejemplo aceite de Latanoprost. En algunas realizaciones, las inclusiones pueden comprender partículas del agente terapéutico, por ejemplo partículas sólidas de bimatoprost. Las primera y segunda inclusiones 1960, 1965 pueden comprender micropartículas que tienen dimensiones de aproximadamente 0.1 μm a aproximadamente 100 μm , o 200 μm . Las inclusiones contenidas disueltas al menos parcialmente en la matriz sólida circundante, por ejemplo de silicona, que contiene las micropartículas de tal forma que las primera y segunda matrices 1970, 1975, están saturadas sustancialmente con el agente terapéutico, mientras que el agente terapéutico es liberado desde el núcleo.

El primero y segundo núcleos de fármaco 1910, 1915, están rodeados por un cuerpo de vaina 1920, excepto en una superficie expuesta, donde se liberan los agentes terapéuticos, en este caso en el extremo proximal 1912. El cuerpo de vaina 1920 es sustancialmente impermeable al primero y segundo agentes terapéuticos, de tal manera que el primero y segundo agentes terapéuticos son liberados desde la superficie expuesta en el extremo abierto del primero y segundo núcleos de fármaco 1910, 1915, que no están cubiertos con el cuerpo de vaina 1920. En algunas realizaciones, el implante puede estar incorporado en una estructura diferente, tal como un tapón del punto lacrimal.

La Figura 19B muestra una vista en sección transversal lateral del implante de liberación sostenida de la Figura 19A. El primer núcleo de fármaco 1910 con el primer agente terapéutico es una estructura en forma cilíndrica y se muestra con una sección transversal circular. El segundo núcleo de fármaco 1915 con el segundo agente terapéutico es también una estructura en forma cilíndrica y se muestra con una sección transversal circular. El primero y segundo núcleos de fármaco 1910, 1915, pueden tener diferentes diámetros o el mismo diámetro, como se muestra en las figuras. El cuerpo de vaina 1920 comprende una porción anular dispuesta alrededor del primero y segundo núcleos de fármaco 1910, 1915.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la Figura 20A muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida 2000 que tiene agentes terapéuticos para el tratamiento de un ojo. El implante 2000 tiene un extremo proximal 2012 y un extremo distal 2014. El implante 2000 incluye dos núcleos de fármaco concéntricos 2010, 2015 con centros huecos para permitir el flujo de fluido a través del implante 2000. El primer núcleo de fármaco 2010 es una estructura en forma de cilindro hueca que incluye un primer agente terapéutico y el segundo núcleo de fármaco 2015 es una estructura en forma cilíndrica hueca que incluye un segundo agente terapéutico. El segundo de fármaco 2015 está configurado para encajar dentro de una abertura central del primer núcleo de fármaco 2010, como se muestra en las figuras. El primero y segundo núcleos de fármaco 2010, 2015 pueden tener la misma longitud, o diferentes longitudes, como se muestra en las figuras. El primer núcleo de fármaco 2010 comprende una primera matriz 2070 que contiene las primeras inclusiones 2060 del primer agente terapéutico y el segundo núcleo de fármaco 2015 comprende una segunda matriz 2075 que contiene las segundas inclusiones 2065 del segundo agente terapéutico. Las primera y segunda inclusiones 2060, 2065, frecuentemente comprenderán una forma concentrada del primero y segundo agentes terapéuticos, por ejemplo una forma líquida o sólida de los agentes terapéuticos y los agentes terapéuticos pueden se pueden disolver en el tiempo en una primera matriz 2070 del primer núcleo de fármaco 2010 y una segunda matriz 2075 del segundo núcleo de fármaco 2015, respectivamente. Las primera y segunda matrices 2070, 2075 pueden comprender una matriz de silicona o similar, y la mezcla de agentes terapéuticos dentro de las matrices puede ser no homogénea. En muchas realizaciones, la mezcla no homogénea comprende una porción de matriz de silicona que está saturada con los agentes terapéuticos y una porción de

inclusiones que comprende inclusiones de los agentes terapéuticos, de tal forma que la mezcla no homogénea comprende una mezcla no homogénea multifase. La primera matriz puede diferir de la segunda matriz, incluyendo, por ejemplo, un área de superficie expuesta, un surfactante, un entrecruzamiento, un aditivo, y/o materiales de matriz, incluyendo la formulación y/o solubilidad. En algunas realizaciones, Las primera y segunda inclusiones 2060, 2065 comprenden gotitas de un aceite del agente terapéutico, por ejemplo aceite de latanoprost. En algunas realizaciones, las inclusiones pueden comprender partículas del agente terapéutico, por ejemplo partículas sólidas de bimatoprost. Las primera y segunda inclusiones 2060, 2065 pueden comprender micropartículas que tienen dimensiones de aproximadamente 0.1 μm a aproximadamente 100 μm , o aproximadamente 200 μm . Las inclusiones contenidas disueltas al menos parcialmente en la matriz sólida circundante, por ejemplo de silicona, que contiene las micropartículas de tal forma que las primera y segunda matrices 2070, 2075 están saturadas sustancialmente con el agente terapéutico, mientras que el agente terapéutico es liberado desde el núcleo.

El primer núcleo de fármaco 2010 está rodeado en su superficie exterior por un cuerpo de vaina 2020, que tiene el primer núcleo de fármaco 2010 con una superficie interior abierta 2085 y superficies de extremo proximal y distal expuestas. El cuerpo de vaina 2020 es sustancialmente impermeable a los primeros agentes terapéuticos en el primer núcleo de fármaco 2010, de tal manera que los primeros agentes terapéuticos son liberados de las superficies expuestas del núcleo de fármaco 2010. El segundo núcleo de fármaco 2015 está rodeado en su superficie exterior por el primer núcleo de fármaco 2010, con una superficie interior abierta 2080 y superficies de extremo proximal y distal expuestas. El segundo núcleo de fármaco 2015 es más corto que el primer núcleo de fármaco 2010 de tal forma que las porciones de la superficie interior 2085 están expuestas. Los primeros agentes terapéuticos son liberadas desde las superficies expuestas del primer núcleo de fármaco 2010 que no están cubiertas por el cuerpo de vaina 2020 y el segundo núcleo de fármaco 2015, y los segundos agentes terapéuticos son liberados desde las superficies expuestas del segundo núcleo de fármaco 2015 que no están cubiertas con el primer núcleo de fármaco 2010. En algunas realizaciones, el implante puede ser incorporado en una estructura diferente, tal como un tapón del punto lacrimal.

La Figura 20B muestra una vista en sección transversal lateral del implante de liberación sostenida de la Figura 20A con núcleos de fármaco concéntricos. El primer núcleo de fármaco 510 con el primer agente terapéutico se muestra con una sección transversal circular con una primera porción de centro abierto. El segundo núcleo de fármaco 2015 con el segundo agente terapéutico se muestra con una sección transversal circular con un segundo centro abierto y está configurada para encajar dentro de la primera porción de centro abierto del primera núcleo de fármaco 2010, mientras que permite fluir a través del centro del segundo núcleo de fármaco 2015, como se muestra en las figuras. El cuerpo de vaina 2020 comprende una porción anular dispuesta en el primer núcleo de fármaco 2010.

Los núcleos de fármacos divulgados anteriormente comprenden el primero y segundo agentes terapéuticos y materiales para proveer liberación sostenida del primero y segundo agentes terapéuticos. El primero y segundo agentes terapéuticos migran desde el núcleo de fármaco al tejido objetivo, por ejemplo el cuerpo ciliar del ojo. El primero y segundo agentes terapéuticos pueden opcionalmente ser sólo ligeramente solubles en la matriz de tal forma que la rata de liberación permanece en "orden cero" para el tiempo de vida de la liberación del primero y segundo agentes terapéuticos cuando se disuelven en la matriz y disponible para liberación desde las superficies expuestas de los núcleos de fármaco. Puesto que el primero y segundo agentes terapéuticos difieren de las superficies expuestas de los núcleos de fármaco al lacrimal o la película lacrimal, la rata de migración desde los núcleos de fármaco al lacrimal o la película lacrimal está relacionada con la concentración del primero y segundo agentes terapéuticos disueltos en las matrices. En algunas realizaciones, la concentración del primero y segundo agentes terapéuticos disueltos en los núcleos de fármaco puede controlarse para proveer la rata deseada de liberación del primero y segundo agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, la rata deseada de liberación del primer agente terapéutico puede ser la misma que la rata de liberación deseada del segundo agente terapéutico. En algunas realizaciones, la rata deseada de liberación del primer agente terapéutico puede ser diferente que la rata de liberación deseada del segundo agente terapéutico. El primero y segundo agentes terapéuticos incluidos en los núcleos de fármaco pueden incluir formas líquidas, sólidas, de gel sólido, cristalinas sólidas, amorfas sólidas, de partículas sólidas, y/o disueltas de los agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, los núcleos de fármaco comprenden una matriz de silicona que contiene el primero y segundo agentes terapéuticos.

Los núcleos de fármaco se pueden hacer de cualquier material biocompatible capaz de proveer una liberación sostenida de los agentes terapéuticos. Aunque los núcleos de fármaco son descritos anteriormente con respecto a realizaciones que comprenden una matriz con una matriz de silicona sustancialmente no biodegradable con partículas de los fármacos localizados en la misma que al menos disuelve parcialmente, los núcleos de fármaco pueden incluir cualquier estructura que provea liberación sostenida del primero segundo agentes terapéuticos, por ejemplo, matriz biodegradable, un núcleo de fármaco poroso, núcleos de fármaco líquido y núcleos de fármaco sólidos. En algunas realizaciones, los núcleos de fármaco tienen la misma estructura, mientras que en otras realizaciones, los núcleos de fármaco tienen diferentes estructuras. Las estructuras se pueden adaptar para liberar el primero y segundo agentes terapéuticos en cantidades terapéuticas durante un período de tiempo de aproximadamente uno a doce meses después de que la estructura es insertada en el ojo. En algunas realizaciones la rata de liberación para el primero y segundo agentes terapéuticos puede ser la misma o similar. En otras realizaciones la rata de liberación para el primero y segundo agentes terapéuticos puede ser diferente, con un agente

5 terapéutico siendo liberado a una rata más alta que el otro agente terapéutico. Una matriz que contiene el primero y segundo agentes terapéuticos se puede formar bien sea de polímeros biodegradables o no biodegradables. Ejemplos de polímeros biodegradables pueden incluir poli(L, ácido láctico) (PLLA), poli(ácido L-glicólico) (PLGA), poliglicólido, poli-L-láctido, poli-D-láctido, poli(aminoácidos), polidioxanona, policaprolactona, poligluconato, copolímeros de ácido poliláctico-óxido de polietileno, celulosa modificada, colágeno, poliortoésteres, polihidroxibutirato, polianhídrido, polifosfoéster, poli(alfa hidroxilácido), matrices de colágeno y combinaciones de los mismos. Los dispositivos de la presente invención pueden ser total o parcialmente biodegradables o no biodegradables. Ejemplos de materiales no biodegradables son diversos polímeros biocompatibles disponibles comercialmente incluyendo pero no limitándose a silicona, tereftalato de polietileno, acrilatos, polietilenos, poliolefinas, incluyendo polietileno de ultra alto peso molecular, politetrafluoroetileno expandido, polipropileno, uretano de policarbonato, poliuretanos, poliamidas, colágeno envainado. Ejemplos adicionales de polímeros pueden incluir ciclodextranos, quitanos, ácido hialurónico, sulfato de condroitina y cualquier derivado limitado por cruce de estos polímeros. En algunas realizaciones, los núcleos de fármaco pueden comprender un polímero de hidrogel, bien sea degradable o no degradable. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos pueden estar comprendidos en un material de elución de fármaco utilizado como un recubrimiento, tal como los disponibles comercialmente de Surmodics de Eden Prairie, Minnesota, y Angiotech Pharmaceuticals de British Columbia, Canadá, y similares.

20 En algunas realizaciones, el primer y segundo agentes terapéuticos trabajan juntos en el tratamiento del ojo. En otras realizaciones, el primer agente terapéutico puede contrarrestar los posibles efectos secundarios del segundo agente terapéutico. El agente terapéutico adicional contraactivo puede estar comprendido dentro del núcleo que libera el agente terapéutico que trata el ojo, tal como se muestra en la Figura 2A, o núcleos de fármaco separados se pueden proveer para liberar separadamente el agente terapéutico contraactivo adicional, tal como se muestra en las Figs. 3A, 4A y 5A.

25 Por ejemplo, un posible efecto colateral de un agente terapéutico cicloplégica es dilatación de la pupila que puede dar como resultado la fotofobia. Por lo tanto, un agente terapéutico miótico es liberado en el ojo para contrarrestar la dilatación de la pupila causada por el cicloplégico. Agentes terapéuticos cicloplégicos pueden incluir atropina, ciclopentolato, succinilcolina, homatropina, escopolamina y tropicamida. Agentes terapéuticos mióticos pueden incluir ecotiofato, pilocarpina, salicilato de fisostigmina, diisopropilfluorofosfato, carbacol, metacolina, betanecol, epinefrina, dipivefrina, neostigmina, ecotiopatoyoduro y bromuro de demecio. Otros agentes terapéuticos adecuados incluyen midriáticos tales como hidroxianfetamina, efedrina, cocaína, tropicamida, fenilefrina, ciclopentolato, oxifenonio y eucatropina. Además, se pueden emplear anticolinérgicos tal como, pirenzepina. Ejemplos de agentes terapéuticos aplicables pueden encontrarse en las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos 20060188576 y 20030096831.

30 Otro potencial efecto colateral de los agentes terapéuticos ciclopéjicos es el glaucoma, posiblemente relacionado con la dilatación de la pupila. Por lo tanto, el segundo agente terapéutico es un agente antiglaucoma liberado para contrarrestar un posible glaucoma induciendo el efecto colateral del primer agente terapéutico utilizado para tratar el ojo. Agentes terapéuticos antiglaucoma adecuados incluyen: simpaticomiméticos tales como Apraclonidina, Brimonidina, Clonidina, Dipivefrina y Epinefrina; parasimpaticomiméticos tales como Aceclidina, Acetilcolina, Carbacol, Demecario, Ecotiopato, Fluostigmina, Neostigmina, Paraoxón, Fisostigmina, y Pilocarpina; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como Acetazolamida, Brinzolamide, Diclofenamida, Dorzolamida y Metazolamida, agentes bloqueadores beta tales como Befunolol, Betaxolol, Carteolol, Levobunolol, Metipranolol y Timolol; análogos de prostaglandina tales como Bimatoprost, Latanoprost, Travoprost, y Unoprostone; y otros agentes tales como Dapiprazol y Guanetidina. En una realización preferida, la atropina es liberada como un primer agente terapéutico para tratar la miopía del desarrollo en los niños, y el bimatoprost y/o latanoprost se libera como un segundo agente terapéutico para el tratamiento antiglaucoma.

35 Otros ejemplos no limitantes de los agentes activos o medicaciones que son apropiados para su uso con la invención incluyen, solamente de ejemplo: derivados de prostaglandina tópica tales como latanoprost, travaprost y bimatoprost utilizados para el tratamiento tópico del glaucoma. También un tratamiento para infecciones de la córnea es apropiado el uso de ciprofloxacina, moxifloxacina o gatifloxacina. Las medicaciones sistémicas útiles para esta invención son las utilizadas para la hipertensión tales como atenolol, nifedipina o hidroclorotiazida. Cualquier otra enfermedad crónica que requiere medicación crónica podría ser utilizada. Los agentes activos o medicaciones pueden por agentes antiinfecciosos. Por ejemplo para las bacterias usar fluoroquinolonas, β lactan, aminoglicósidos o cefalosporinas. Para los agentes antivirales usar antimicóticos. Para los agentes antiinflamatorios utilizar esteroides gluco corticoides, los NSAID y otros analgésicos.

50 El tratamiento de la conjuntivitis alérgica y la rinitis son también aplicaciones para la invención, por ejemplo, usando medicaciones antihistamínicas y antialérgicas, tales como olopatadina y sodio cromalina en o sobre el implante.

55 Esta lista de agentes activos no es exhaustiva porque muchos otros agentes se puede utilizar con la presente invención. Por ejemplo, un tratamiento para el ojo seco por ciclosporina tópica es particularmente interesante para la administración por la presente invención, en el que una cantidad terapéutica de ciclosporina puede ser administrada cada día que es menor que la cantidad administrada en gota diariamente, por ejemplo, la cantidad terapéutica puede ser de 5 a 10% de la cantidad

administrada en gota de ciclosporina o Restasis®, comercialmente disponible de Allergan. Hay muchos otros agentes activos que también pueden administrarse utilizando el método y aparato de la invención. Los agentes activos pueden ser lubricantes y emolientes como PVA, PVP, moléculas de celulosa modificada como carboximetil celulosa e hidroxipropil metil celulosa, ácido hialurónico y también estimuladores de mucina.

5 Debe anotarse que algunos agentes terapéuticos tendrán más de un efecto sobre el ojo. Por ejemplo, los agentes terapéuticos antiglaucoma también pueden causar constricción de la pupila. Así, en algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico puede contrarrestar más de un efecto colateral del primer agente terapéutico que es liberado para tratar el ojo.

10 El primero y segundo agentes terapéuticos son liberados a niveles terapéuticos para proveer una respuesta de tratamiento deseada cuando los implantes divulgados anteriormente son implantados en un tejido o cerca del ojo. El primero y segundo agentes terapéuticos son liberados preferiblemente a una rata uniforme, por ejemplo una rata que corresponde a cinéticas de orden cero, aunque los agentes terapéuticos pueden ser liberados a ratas que corresponden a otros órdenes de la cinética de reacción, por ejemplo de primer orden. En muchas realizaciones, el orden cinético de la reacción puede variar de orden cero hasta el primer orden a medida que el primero y segundo agentes terapéuticos son liberados. Así, el primero y segundo agentes terapéuticos son liberados con un perfil que corresponde a un rango de órdenes cinéticos que varían desde aproximadamente cero a aproximadamente uno. Idealmente, los núcleos de fármaco son removidos antes de que la rata a la que el primero y segundo agentes terapéuticos son liberados, cambie de manera significativa con el fin de proveer una administración uniforme del primero y segundo agentes terapéuticos. Dado que se desea una rata uniforme de administración, puede ser deseable remover y/o reemplazar los núcleos de fármaco antes de la transición de la cinética de reacción enteramente a primer orden. En otras realizaciones, la cinética de liberación de primer orden o mayor puede ser deseable durante una parte o todo el tratamiento, siempre que el perfil de liberación del primero y segundo agentes terapéuticos permanezca dentro de un rango seguro y efectivo. En algunas realizaciones, los núcleos de fármaco pueden liberar el primero y segundo agentes terapéuticos a una rata efectiva durante el periodo de 1 semana a 5 años, más particularmente en el rango de 3-24 meses. Como se señaló anteriormente, en algunas realizaciones, puede ser deseable para los núcleos de fármaco tener similares ratas de liberación para el primero y segundo agentes terapéuticos. En otras realizaciones, puede ser deseable para los núcleos de fármaco tener diferentes ratas de liberación para el primero y segundo agentes terapéuticos, dependiendo de los agentes terapéuticos utilizados.

30 La rata de liberación del primero y segundo agentes terapéuticos puede estar relacionada con la concentración del primero y segundo agentes terapéuticos disueltos en los núcleos de fármaco. En muchas realizaciones, los núcleos de fármaco comprenden agentes no terapéuticos adicionales que son seleccionados para proveer una solubilidad deseada del primero y segundo agentes terapéuticos en los núcleos de fármaco. El agente no terapéutico de los núcleos de fármaco puede comprender polímeros como se describió anteriormente y aditivos. Un polímero del núcleo de fármaco puede ser seleccionado para proveer la solubilidad deseada del primero y segundo agentes terapéuticos en la matriz. Por ejemplo, el núcleo de fármaco puede comprender hidrogel que puede promover la solubilidad de los agentes de tratamiento hidrofílico. En algunas realizaciones, los grupos funcionales pueden ser añadidos al polímero para modular la cinética de liberación de uno o ambos de los agentes terapéuticos. Por ejemplo, los grupos funcionales pueden estar unidos al polímero de silicona. En algunas realizaciones diferentes pueden generar sales diferentes con diferente solubilidad.

40 En algunas realizaciones, los aditivos se pueden usar para controlar la concentración del primero y segundo agentes terapéuticos incrementando o disminuyendo la solubilidad de los agentes terapéuticos en los núcleos de fármaco. La solubilidad puede ser controlada proveyendo moléculas y/o sustancias apropiadas que incrementan y/o disminuyen la solubilidad de la forma disuelta de los agentes terapéuticos a las matrices. La solubilidad de la forma disuelta de los agentes terapéuticos puede estar relacionada con las propiedades hidrófobas y/o hidrofílicas de la matriz y agentes terapéuticos. Por ejemplo, se pueden agregar surfactante, sales, polímeros hidrofílicos a la matriz para modular la cinética de liberación. Además, se pueden agregar aceites y moléculas hidrófobas a la matriz para modular la cinética de liberación de la matriz.

45 En lugar de o además de controlar la rata de migración basada en la concentración del primero y segundo agentes terapéuticos disueltos en la matriz, el área de superficie de los núcleos de fármaco también se puede controlar para alcanzar la rata deseada de migración de fármaco desde el núcleo al sitio objetivo. Por ejemplo, una mayor área de superficie expuesta de los núcleos de fármaco incrementará la rata de migración del primero y segundo agentes terapéuticos desde el núcleo de fármaco al sitio objetivo, y una más pequeña área de superficie expuesta del núcleo de fármaco disminuirá la rata de migración del primero y segundo agentes terapéuticos desde el núcleo de fármaco al sitio objetivo. El área de superficie expuesta de los núcleos de fármaco puede ser incrementada en un cierto número de maneras, por ejemplo, haciendo la superficie expuesta tortuosa o porosa, incrementando así el área de superficie disponible para los núcleos de fármaco.

55 El cuerpo de vaina de los implantes divulgados anteriormente comprenden formas y materiales apropiados para el control de la migración del primero y segundo agentes terapéuticos desde los núcleos de fármaco. El cuerpo de vaina alberga los núcleos de fármaco y se puede ajustar perfectamente contra los núcleos. El cuerpo de vaina está hecho de un material que

es sustancialmente impermeable a los agentes terapéuticos de tal manera que la rata de migración de los agentes terapéuticos puede ser controlada en gran medida por el área de superficie expuesta de los núcleos de fármaco que no están cubiertos por el cuerpo de vaina. Típicamente, la migración de los agentes terapéuticos a través del cuerpo de vaina será de aproximadamente un décimo de la migración de los agentes terapéuticos a través de la superficie expuesta de los núcleos de fármaco, o menos, siendo frecuentemente una centésima o menos. En otras palabras, la migración de los agentes terapéuticos a través del cuerpo de vaina es al menos aproximadamente de un orden de magnitud menor que la migración de los agentes terapéuticos a través de las áreas superficiales expuestas de los núcleos de fármaco. Materiales adecuados del cuerpo de la vaina incluyen poliamida, tereftalato de polietileno "(de aquí en adelante "PET"). El cuerpo de vaina tiene un espesor de pared de aproximadamente 0.00025" a aproximadamente 0.0015". El diámetro total de la vaina que se extiende a través de los núcleos de fármaco varía desde aproximadamente 0.2 mm a aproximadamente 1.2 mm. Los núcleos de fármaco pueden formarse por inmersión recubriendo los núcleos de fármaco en el material de la vaina. Alternativamente, el cuerpo de vaina puede ser un tubo y los núcleos de fármaco se introducen en la vaina como un líquido o se deslizan dentro del tubo del cuerpo de vaina,

El cuerpo de vaina puede estar provisto con características adicionales para facilitar el uso clínico del implante. Por ejemplo, la vaina puede recibir de forma reemplazable núcleos de fármaco que son intercambiables, mientras que el elemento de retención y cuerpo de vaina permanecen implantados en el paciente. El cuerpo de vaina es frecuentemente unido de manera rígida al elemento de retención como se describió anteriormente, y los núcleos de fármaco son intercambiables, mientras que el elemento de retención retiene el cuerpo de vaina. Por ejemplo, el cuerpo de vaina puede estar provisto con protuberancias externas que aplican fuerza al cuerpo de vaina cuando se aprieta y expulsan los núcleos de fármaco desde el cuerpo de vaina. Otro núcleo de fármaco puede ser entonces posicionado en el cuerpo de vaina.

En otra realización, el implante terapéutico incluye un cuerpo implantable que está dimensionada y conformada para su inserción en el cuerpo del paciente. El cuerpo implantable tiene un primer receptáculo y un segundo receptáculo. El primer receptáculo incluye un primer agente terapéutico y una primera superficie para liberar el primer agente terapéutico. El segundo receptáculo incluye un segundo agente terapéutico y una segunda superficie para liberar el segundo agente terapéutico. El primero y segundo agentes terapéuticos pueden ser cualquier agente terapéutico descrito aquí. El primero y segundo agentes terapéuticos pueden ser liberados a niveles terapéuticos a través de la primera y segunda superficies del primero y segundo receptáculos durante un período sostenido cuando el implante se implanta para su uso. Como se divulgó aquí, la rata de liberación y/o el período de liberación del primero y segundo agentes terapéuticos pueden ser iguales o diferentes. En otras realizaciones, el primero y segundo receptáculos están conformados y posicionados dentro de los implantes de liberación sostenida e implantes terapéuticos descritos en la presente solicitud.

La Figura 21 ilustra esquemáticamente una realización de un inserto de lacrimal en la forma de un tapón del punto lacrimal 2100 para uso en un implante terapéutico configurado para contener un implante de liberación sostenida con al menos un núcleo de fármaco que contiene el primero y segundo agentes terapéuticos. El tapón del punto lacrimal 2100 incluye un collarete 2110 en un extremo proximal que descansa sobre el exterior del punto lacrimal 11, 13 (véase la Figura 34), un bulbo 2120 con una porción ahusada 2125 que termina en una punta 2135 en un extremo distal que se proyecta con bloqueo en los canalículos 10, 12 (véase la Figura 34), y una porción de cuerpo 2130 que conecta el collarete 2110 y el bulbo 2120. El tapón del punto lacrimal 2100 es de aproximadamente 2.0 mm de longitud. El bulbo 2120 está diseñado para prevenir que el tapón del punto lacrimal 2100 sea fácilmente desalojado de los canalículos 10, 12, y puede ser ahusado para facilitar la inserción en los puntos lacrimales 11, 13. El collarete 2110 está diseñado para tener un diámetro para prevenir que el tapón del punto lacrimal 2100 entre por completo a los canalículo 10, 12, y es preferiblemente liso para minimizar la irritación del ojo. Las porciones de cuerpo 2130 del tapón de del punto lacrimal 2100 es esencialmente una conexión no funcional entre el collarete 2110 y las porciones del bulbo bulbo 2120. El collarete 2110 incluye una abertura 2140 que se extiende dentro de la porción de cuerpo 2130 en la que es colocado un implante 2145. El tamaño de la abertura 2140 es seleccionada para mantener el implante en su lugar durante el tratamiento. En algunas realizaciones, un cuerpo de vaina del implante puede ser omitido y el (los) núcleo(s) de fármaco puede(n) ser insertado(s) directamente en la abertura 2140 del tapón del punto lacrimal 2100. En algunas realizaciones, la punta 2135 está cerrada, en otras realizaciones, una abertura 2150 en la punta 2135 en el extremo distal permite el acceso a la abertura 2140, lo que permite el flujo de fluido a través del tapón del punto lacrimal. En algunas realizaciones, una cabeza no porosa opcional 2115 se provee sobre el collarete 2110 para encerrar la abertura 2140. De acuerdo con un aspecto de la invención, el cuerpo 2110 y la cabeza 2115 están hechos de diferentes materiales, con el cuerpo 2110 puede ser moldeado o formado de otra manera a partir de un material flexible, tal como silicona, que es impermeable a los agentes terapéuticos, y la cabeza 2115 está hecha de un segundo material biocompatible, preferiblemente suave y flexible que es permeable a la medicación. Cuando el tapón lacrimal 2100 está en su lugar, los agentes terapéuticos se despliegan desde el(los) núcleo(s) de fármaco en los lacrimales del lago lacrimal donde se mezclan los agentes terapéuticos, como lo hacen las gotas para los ojos, con los lacrimales y penetra en el ojo para tener el efecto farmacológico que se pretende. El tamaño de la abertura 2140 es seleccionada para mantener el implante en su lugar durante el tratamiento.

Las Figuras 22-25 muestran diferentes realizaciones de implantes terapéuticos que tienen una estructura, tal como un tapón del punto lacrimal 2100. Otras estructuras adecuadas para incorporación con la presente invención se describen en las Publicaciones de Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Nos. 2006/0020253, titulado "Implantable device having controlled release of medication and method of manufacturing the same", publicada en el nombre de Prescott el 26 de enero de 2006; y la patente de los Estados Unidos No. 7,117,870, titulada "Lacrimal insert having reservoir with controlled release of medication and method of manufacturing the same", otorgada el 10 de octubre de 2006 a nombre de Prescott. El reservorio puede incluir cualquiera de los agentes terapéuticos descritos aquí para tratar el ojo, por ejemplo, medicaciones para tratar defectos ópticos del ojo.

La Figura 22 ilustra esquemáticamente una realización de un implante terapéutico 2200 que tiene un tapón del punto lacrimal 2100 y un implante de liberación sostenida que contiene el primero y segundo agentes terapéuticos. En la realización mostrada, el implante de liberación sostenida es el implante de liberación sostenida 2200 discutido anteriormente que tiene núcleo de fármaco 2210 con las primeras inclusiones 2260 de un primer agente terapéutico y unas segundas inclusiones 2265 de un segundo agente terapéutico. Esta realización del implante terapéutico 2200 incluye, además, la cabeza opcional 2115 en un extremo proximal que es permeable al primero y segundo agentes terapéuticos. Cuando el implante terapéutico 2200 está en su lugar, el primero y segundo agentes terapéuticos se despliegan desde el extremo proximal del núcleo de fármaco a través de la cabeza permeable en los lacrimales del lago lacrimal donde se mezclan el primero y segundo agentes terapéuticos, como lo hacen las gotas para los ojos, con los lacrimales y penetra en el ojo para tener el efecto farmacológico que se pretende. El tamaño de la abertura 2240 es seleccionada para mantener en su lugar el implante de liberación sostenida durante el tratamiento. En la realización mostrada, el cuerpo de vaina está también dentro de la abertura 2140. En otras realizaciones, el cuerpo de vaina 2220 puede ser omitido y el núcleo de fármaco 2210 puede ser insertado directamente en la abertura 2140 del tapón del punto lacrimal 2100.

La Figura 23 ilustra esquemáticamente una realización de un implante terapéutico 2300 que tiene un tapón del punto lacrimal 2100 y un implante de liberación sostenida tiene el primero y segundo núcleos de fármaco concéntricos con el primero y segundo agentes terapéuticos. En la realización mostrada, el implante de liberación sostenida es el implante de liberación sostenida 2300 que tiene un primer núcleo de fármaco exterior 2310 con las primeras inclusiones 2360 de un primer agente terapéutico y un segundo núcleo de fármaco interno 2315 con las segundas inclusiones 2365 de un segundo agente terapéutico. Cuando el implante terapéutico 2300 está en su lugar, el primero y segundo agentes terapéuticos se despliegan a partir de los núcleos de fármaco en el extremo expuesto o proximal y en los lacrimales del lago lacrimal donde se mezclan el primero y segundo agentes terapéuticos, como lo hacen las gotas para los ojos, con los lacrimales y penetran al ojo para tener el efecto farmacológico que se pretende. El tamaño de la abertura 2140 es seleccionado para mantener en su lugar el implante de liberación sostenida durante el tratamiento. En algunas realizaciones, el cuerpo de vaina 2320 del implante 2300 se puede omitir y el primero y segundo núcleos de fármaco 2310, 2315, pueden ser insertado directamente en la abertura 2140 del tapón del punto lacrimal 2100. Opcionalmente, una cabeza 2115 puede ser utilizada que es permeable al primero y segundo agentes terapéuticos, en donde el primero y segundo agentes terapéuticos se despliegan desde primero y segundo núcleos de fármaco 2310, 2315 a través de la cabeza permeable 2115.

La Figura 24 ilustra esquemáticamente una realización del implante terapéutico 2400 que tiene un tapón del punto lacrimal 2100 y un implante de liberación sostenida que tiene un primero y segundo núcleos de fármaco que contienen el primero y segundo agentes terapéuticos. En la realización mostrada, el implante de liberación sostenida es el implante de liberación sostenida 2400 que tiene un primer núcleo de fármaco 2410 con las primeras inclusiones 2460 de un primer agente terapéutico junto a un segundo núcleo de fármaco 2415 con las segundas inclusiones 2465 de un segundo agente terapéutico. Cuando el implante terapéutico 2400 está en su lugar, el primero y segundo agentes terapéuticos se despliegan a partir de los núcleos de fármaco en los extremos expuestos o proximales y en los lacrimales del lago lacrimal donde se mezclan el primer y segundo agentes terapéuticos, como lo hacen las gotas para los ojos, con los lacrimales y penetra en el ojo para tener el efecto farmacológico que se pretende. El tamaño de la abertura 2140 es seleccionada para mantener el implante 2400 en su lugar durante el tratamiento. En algunas realizaciones, el cuerpo de vaina 2420 del implante 400 puede ser omitido y el primero y segundo núcleos de fármaco 2410, 2415, pueden ser insertados directamente en la abertura 2140 del tapón del punto lacrimal 2100. Opcionalmente, puede ser utilizada una cabeza 2115, que es permeable al primero y segundo agentes terapéuticos, en donde el primero y segundo agentes terapéuticos se despliegan desde el primero y segundo núcleos de fármaco 2410, 2415, a través de la cabeza permeable 2115.

La Figura 25 ilustra esquemáticamente una realización de un implante terapéutico 2500 que tiene un tapón del punto lacrimal 2100 y un implante de liberación sostenida que tiene el primero y segundo núcleos de fármaco concéntricos en una configuración a través del flujo, con cada núcleo de fármaco que contiene un agente terapéutico. En la realización mostrada, el implante de liberación sostenida es el implante de liberación sostenida 2500 que tiene un primer núcleo de fármaco exterior 2510 con las primeras inclusiones 2560 de un primer agente terapéutico y un segundo núcleo de fármaco interior 2515 con las segundas inclusiones 2565 de un segundo agente terapéutico. En la realización mostrada, el tapón del punto lacrimal 2100 incluye una abertura 2150 en la punta 2135 en el extremo distal que permite el flujo de fluido a través del cuerpo del tapón del punto lacrimal 2100 desde el extremo proximal hasta el extremo distal y a través del primero y

segundo núcleos de fármaco 2510, 2515. Cuando el implante terapéutico 2500 está en su lugar, el primero y segundo agentes terapéuticos se despliegan a partir de los núcleos de fármaco 2510, 2515 en los extremos expuestos y en las superficies interiores expuestas 2585, 2580, a medida que el fluido fluye a través. El tamaño de la abertura 2140 del tapón del punto lacrimal 2100 se selecciona para mantener el implante en su lugar durante el tratamiento y la abertura 2150 está dimensionada para permitir el flujo suficiente a través del implante 2100 y del primero y segundo núcleos de fármaco 2510, 2515. En algunas realizaciones, el cuerpo de vaina del implante puede ser omitido y el primero y segundo núcleos de fármaco 510, 2515 pueden ser insertados directamente en la abertura 2140 del tapón del punto lacrimal 2100. Opcionalmente, puede ser utilizada una cabeza 2115 que es permeable al primero y segundo agentes terapéuticos. Otras estructuras de fluido adecuadas, para incorporación con la presente invención se describen en la US 2007- 0243230.

De acuerdo con una realización de la presente invención, las Figuras 26A-26C muestran implantes terapéuticos 2600, 2600', 2600" que abarcan taponos del punto lacrimal y estructuras que liberan el primero y segundo agentes terapéuticos. Estructuras adecuadas para su incorporación con la presente invención se describen en la patente de los Estados Unidos No. 3,949,750, titulada "Punctum plug and method for treating keratoconjunctivitis sicca and other ophthalmic ailments using same", otorgada a nombre de Freeman el 13 de abril de 1976. La porción de cabeza puede incluir cualquiera de dos de los agentes terapéuticos descritos aquí para tratar el ojo.

En el tratamiento de dolencias oftálmicas donde se desea prevenir o disminuir el drenaje del fluido lagrimal y/o medicación del ojo, las aberturas del punto lagrimal en una o ambas de los párpados superior e inferior van a ser bloqueadas por implantes terapéuticos, de las cuales se muestran dos realizaciones respectivas en las Figuras 26A y 26B. Haciendo referencia inicialmente a la realización de la Figura 26A, el implante terapéutico 2600 tiene una punta roma o porción de barba 2620 en un extremo distal, un cuello medio o porción de cintura 26130 de diámetro algo más pequeño que la punta, y una porción de cabeza en forma de disco liso 2610 en un extremo proximal de diámetro relativamente mayor. El implante terapéutico 2600' de la Figura 268 es de dimensiones generalmente similares a la primera realización descrita con una punta roma o porción de barba 2620', una porción cilíndrica intermedia 2630' de sustancialmente la misma dimensión, y una porción de cabeza en forma de domo 2610' de diámetro algo menor que su contraparte en la realización de la Figura 26A. Se puede proveer la porción de cabeza 2610,2610' de ambas realizaciones, si se desea como una alternativa para asirla con fórceps, con una abertura de orificio central 2640, 2640' adaptada para recibir la punta sobresaliente de una herramienta de inserción para proveer un agarre liberable en el implante terapéutico en tanto es manipulado para inserción, como se describe de aquí en adelante.

La Figura 26C muestra un implante terapéutico hueco 2600", que es de dimensiones generalmente similares a la primera realización descrita que tiene una punta roma o porción de barba 2620", un cuello medio o porción de cintura 2630" de diámetro algo más pequeño que la punta, una porción de cabeza similar a un disco suave 2610" de diámetro relativamente grande y un orificio central 2640" que se extiende a través del tapón. El orificio central 2640" permite el flujo de fluido desde un extremo proximal hasta el extremo distal del implante terapéutica 2600".

Como se describe aquí, en algunas realizaciones de la invención, los dos agentes terapéuticos se incorporan en un tapón del punto lacrimal tal como se describe en la Publicación de Solicitud de los Estados Unidos No. 2005/0197614. Se puede usar un gel para formar el implante terapéutico 2600, 2600', 2600" y el gel puede hincharse desde un primer diámetro a un segundo diámetro en el que el segundo diámetro es aproximadamente 50% mayor que el primer diámetro. El gel se puede utilizar para atrapar al primero y segundo agentes terapéuticos, por ejemplo dentro de una estructura microporosa en el que los agentes se dispersan uniformemente, y el gel puede eluir lentamente el primero y segundo agentes terapéuticos en el paciente.

En otras realizaciones de la invención, el cuerpo entero o solamente porciones de los implantes terapéuticos 2600, 2600', 2600" pueden estar hechos de un material poroso impregnable en medicación tal como polímero hidrofílico HEMA, o de alguna otra forma se pueden adaptar como con capilares o similares, para almacenar y dispensar lentamente fármacos oftálmicos para el ojo, en tanto son lixiviados hacia fuera por los fluidos lacrimales. por ejemplo, la porción de cabeza 2610, 2610', 2610" de cada realización puede material poroso impregnable de medicación, impregnado con el primer y segundo agentes terapéuticos.

La Figura 27 muestra los implantes terapéuticos que contienen el primero y segundo agentes terapéuticos tal como se aplica al ojo. En la realización mostrada, un implante terapéutico 2700 está diseñado para su inserción en la abertura del punto lacrimal inferior 13 del ojo 2, y a lo largo del canalículo 12 que comunica con la abertura. El implante terapéutico 2700 incluye un collarete 2710 en un extremo proximal, una porción acampanada 2720 en un extremo distal, una porción de cuello 2730. El collarete 2710 está diseñado para que se asiente contra la abertura 13. Ejemplos de implantes terapéuticos adecuados 2700 que contienen dos agentes terapéuticos se han descrito anteriormente, e incluyen los implantes terapéuticos 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2600' y 2600". El implante terapéutico 2700 se puede utilizar para bloquear el flujo de fluido, o puede tener una porción hueca que permite el flujo de fluido. En la realización mostrada en la Figura 27, el implante terapéutico 2700 se muestra como un hueco, similar a una forma de paja para el paso de las lágrimas. Ejemplos de

5 estos incluyen los implantes terapéuticos 2500 y 2600". A diferencia de los implantes terapéuticos que detienen las lágrimas 2200, 2300, 2400, 2600 y 2600', los implantes terapéuticos huecos 2500 y 2600" proveen un método de administración de un fármaco, sistema y estructura muy diferentes. El implante terapéutico hueco es particularmente útil en que los agentes activos están disponibles en la superficie interna o interior del implante terapéutico, y está estructurado de forma única para pasar las lágrimas y así administrar los agentes terapéuticos activos a la corriente de lágrimas de una manera que es controlada por el flujo de las lágrimas que de este modo actúa como portador para los agentes terapéuticos.

10 La Figura 27 muestra además un implante 2700' que contiene el primero y segundo agentes terapéuticos que es una forma sustancialmente cilíndrica que se ha insertado en la abertura superior del punto lacrimal 11, para bloquear el flujo de lágrimas al canalículo 10, mientras que el tapón lacrimal inferior 2700 pasa las lágrimas al canalículo 12. Ejemplos de implantes adecuados 2700' que contienen dos agentes terapéuticos puede ser uno cualquiera de los implantes divulgados aquí, o puede ser un tapón oclusivo de algún material biocompatible inerte.

15 El implante terapéutico 2700 y el implante 2700' se pueden utilizar en cualquier combinación deseada, bien sea por separado o en combinación (se muestra en la Figura 27). Por ejemplo, el implante 2700' se puede posicionar en el canalículo inferior y el implante terapéutico 2700 se puede posicionar en el canalículo superior. Alternativamente, dos de los mismos implantes terapéuticos 2700 o 2700' se pueden posicionar en ambos canalículos.

20 Las Figuras 28, 29A-29D, 30A y 30B muestran realizaciones de diversos elementos de núcleo de administración de fármacos para uso en un implante terapéutico que puede ser ajustado a cada paciente individual con base en sus necesidades. Los elementos de núcleo del implante terapéutico en forma de corte de pastel y se pueden ensamblar en núcleos de fármaco de forma cilíndrica con muchas configuraciones diferentes con muchos agentes terapéuticos diferentes. Haciendo esto puede lograr configuraciones de implantes terapéuticos para maximizar el manejo individual del paciente. Esta metodología puede ajustar el tratamiento para utilizar múltiples agentes terapéuticos para el manejo de la enfermedad. La metodología también puede adecuar la dosis del agente terapéutico con base en la condición genética y/o fisiológica del paciente.

25 La Figura 28 muestra diversos elementos de núcleo, o núcleos de fármaco, que son combinables en una, por ejemplo, núcleo de fármaco de forma cilíndrica de acuerdo con realizaciones de la presente invención. El núcleo de fármaco no necesita ser cilíndrico, pero se prefiere un núcleo de fármaco cilíndrico para facilidad de fabricación. El núcleo de fármaco 2810 es un elemento de núcleo en blanco que no contiene un agente terapéutico, el núcleo de fármaco 2820 contiene un agente terapéutico 2825 con una concentración X, el núcleo de fármaco 2830 contiene un agente terapéutico 2835 con una concentración de Y, y núcleo de fármaco 2840 contiene un agente terapéutico 2845 con una concentración Z. Los núcleos y los agentes terapéuticos pueden ser cualquiera de los núcleos y los agentes terapéuticos descritos aquí. Mientras que los núcleos de fármaco se muestran tal como en forma de corte de pastel (sectores), los núcleos de fármaco no están limitados a cualquier forma particular. Puesto que los núcleos de fármaco 2810, 2820, 2830, y 2840, o cualquier combinación de los mismos, pueden formar juntos una forma cilíndrica correcta, (por ejemplo, véanse las Figuras 29A-D) cada núcleo de fármaco en este caso es una forma prismática correcta con la sección transversal particular, por ejemplo, una sección transversal del sector. Los núcleos de fármaco pueden tener muchas formas combinables diferentes, por ejemplo 35 cuadradas, rectangulares, ovaladas, piezas irregulares, para nombrar unos pocos.

40 Cada núcleo individual del medicamento comprende una matriz que contiene el agente terapéutico, que puede estar presente como una solución sólida, o puede estar presente como inclusiones. Las inclusiones frecuentemente comprenden una forma concentrada del agente terapéutico, por ejemplo, una forma cristalina del agente terapéutico, y el agente terapéutico con el tiempo pueden disolverse en la matriz del núcleo de fármaco. Una cierta concentración del agente puede ser disuelto en la matriz en equilibrio con las inclusiones del agente. La concentración de agente disuelto puede ser una concentración de saturación. La matriz puede comprender una matriz de silicona, o una matriz de poliuretano, o similar. En muchas realizaciones, la mezcla no homogénea comprende una porción de matriz de silicona que está saturada con el agente terapéutico y una porción de inclusiones que comprende inclusiones del agente terapéutico, de tal manera que la 45 mezcla no homogénea comprende una mezcla no homogénea multifase. La primera matriz puede diferir de la segunda matriz, incluyendo, por ejemplo, un área de superficie expuesta, un surfactante, un agente de entrecruzamiento, un aditivo, y/o materiales de matriz, incluyendo la formulación y/o solubilidad. En algunas realizaciones, las inclusiones comprenden gotitas de un aceite del agente terapéutico, por ejemplo aceite de latanoprost. En algunas realizaciones, las inclusiones pueden comprender partículas del agente terapéutico, por ejemplo partículas sólidas de bimatoprost en forma cristalina. En 50 muchas realizaciones, inclusiones encapsuladas de matriz, e inclusiones pueden comprender micropartículas que tienen dimensiones de aproximadamente 0.1 μm a aproximadamente 100 μm , o aproximadamente 200 μm . Las inclusiones encapsuladas se disuelven en la matriz sólida circundante, por ejemplo de silicona, que encapsula las micropartículas de tal manera que la matriz está sustancialmente saturada con el agente terapéutico, mientras que el agente terapéutico es liberado desde el núcleo.

Las Figuras 29A-29D muestran diferentes realizaciones de un núcleo de fármaco en forma cilíndrica utilizando los elementos de núcleo de la Figura. 28 rodeado por un cuerpo de vaina 2920. El cuerpo de vaina 2920 puede ser sustancialmente impermeable a los agentes terapéuticos, de tal manera que los agentes terapéuticos frecuentemente se liberan desde una superficie expuesta en un extremo del núcleo de fármaco en forma cilíndrica que no está cubierto con el cuerpo de vaina 2920. En algunas realizaciones, el cuerpo de vaina puede ser omitido y el núcleo de fármaco de forma cilíndrica ser colocado directamente en el implante, tal como la colocación en una abertura de un tapón del punto lacrimal. Mientras que solamente cuatro realizaciones se muestran para el núcleo de fármaco de forma cilíndrica, se puede utilizar cualesquiera núcleos de fármaco adecuados y agentes terapéuticos.

La Figura 29A muestra una realización de un núcleo de fármaco de forma cilíndrica 2900 ensamblado utilizando dos elementos de núcleo 2810 (núcleos en blanco), un elemento de núcleo 2820 y un elemento de núcleo 2830. El núcleo de fármaco de forma cilíndrica 2900 es entonces capaz de administrar el agente terapéutico 2825 con una concentración X y el agente terapéutico 2835 con una concentración Y.

La Figura 29B muestra una realización de un núcleo de fármaco de forma cilíndrica 2905 ensamblado utilizando un elemento de núcleo 2810 (núcleo blanco), un elemento de núcleo 2820, un elemento de núcleo 2830 y un elemento de núcleo 2840. El núcleo de fármaco de forma cilíndrica 2905 es entonces capaz de administrar el agente terapéutico 2825 con una concentración X, el agente terapéutico 2935 con una concentración Y y el agente terapéutico 2845 con una concentración Z.

La Figura 29C muestra una realización de un núcleo de fármaco de forma cilíndrica 2910 ensamblado utilizando dos elementos de núcleo 2810 (núcleo blanco) y dos elementos de núcleo 2840. El núcleo de fármaco de forma cilíndrica 2910 es entonces capaz de administrar dos dosis del agente terapéutico 2845 con una concentración Z.

La Figura 29D muestra una realización de un núcleo de fármaco de forma cilíndrica 2915 ensamblado usando cuatro elementos de núcleo 2840. El núcleo de fármaco de forma cilíndrica 2915 es entonces capaz de administrar cuatro dosis del agente terapéutico 2845 con una concentración Z.

Las Figuras 30A y 30B muestran otras realizaciones de un núcleo de fármaco en forma cilíndrica ensamblado a partir de los elementos de núcleo de diferentes formas. La Figura 30A muestra un núcleo de fármaco en forma cilíndrica 3000 hecho a partir de dos elementos de núcleo 3010, 3015 que son de forma semicircular rodeados por un cuerpo de vaina 3020. La Figura 30B muestra un núcleo de fármaco en forma cilíndrica 3030 hecho a partir de tres elementos de núcleo 3040, 3045 y 3050 rodeados por el cuerpo de vaina 3020. Aunque las realizaciones pueden incluir una pluralidad de elementos de núcleo de sustancialmente tamaños uniformes como se muestra, otras realizaciones pueden incluir elementos de núcleo de dos o más tamaños diferentes. Por ejemplo, un elemento de núcleo semicircular 3010 se puede combinar con dos 1/4 elementos de núcleo circulares 2830 y 2840. Una amplia variedad de diferentes tamaños y formas irregulares también se puede combinar con una variedad de geometrías, con o sin material de cuerpo de vaina (u otro material que es sustancialmente impermeable a uno o más de los agentes terapéuticos) que está dispuesto entre los elementos del núcleo de fármaco adyacentes. Por ejemplo, láminas de material del núcleo de fármaco (incluyendo la matriz y un agente asociado) pueden estar formadas separadamente y apiladas o en capas, y/o pueden estar formadas secuencialmente mediante la polimerización de la matriz sobre un sustrato o lámina de elemento de núcleo de fármaco subyacente. Las láminas del elemento del núcleo de fármaco multicapas podrían entonces ser cortadas a través de las capas a una longitud y/o anchura deseada del núcleo de fármaco. Un extremo y/o lado de la lámina podría estar expuesta en el dispositivo implantado, con el extremo o lado expuesto de cada elemento del núcleo de fármaco en capas que tiene un área de superficie dependiente sobre un espesor de la capa o lámina del núcleo de fármaco asociado.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la Figura 31 muestra una vista en sección de un implante de liberación sostenida 3100 que tiene un primer núcleo de fármaco 3110 con un primer agente terapéutico 3160 y un segundo núcleo de fármaco 3115 con un segundo agente terapéutico 3165 para el tratamiento de un ojo, estando el primero y segundo núcleos de fármaco en una configuración de apilado.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la figura 31 muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida 3100 que tiene dos agentes terapéuticos para tratar un ojo 2. El Implante 3100 tiene un extremo proximal 3112 en el que los agentes terapéuticos son liberados y un extremo distal 3114. El implante 3100 incluye dos núcleos de fármaco 3110, 3115. El primer núcleo de fármaco 3110 es una estructura en forma cilíndrica que incluye un primer agente terapéutico, y el segundo núcleo de fármaco 3115 es una estructura en forma cilíndrica que incluye un segundo agente terapéutico. El primer núcleo de fármaco 3110 y el segundo núcleo de fármaco 3115 se ensamblan en una configuración apilada, como se muestra en las figuras, con el primer núcleo de fármaco 3110 estando posicionado cerca del extremo proximal 3112. El primer núcleo de fármaco 3110 comprende una primera matriz 3170 que contiene las primeras inclusiones 3160 del primer agente terapéutico, y el segundo núcleo de fármaco 3115 comprende una segunda matriz 3175 que contiene las segundas inclusiones 3165 del segundo agente terapéutico. La primera y segunda inclusiones 3160, 3165

frecuentemente comprenderán una forma concentrada del primero y segundo agentes terapéuticos, por ejemplo una forma líquida o sólida de los agentes terapéuticos y los agentes terapéuticos con el tiempo pueden disolverse en la primera matriz 3170 del primer núcleo de fármaco 3110 y la segunda matriz 3175 del segundo núcleo de fármaco 3115. La primera y segunda matrices 3170, 3175 pueden comprender una matriz de silicona o similar, y la mezcla de agentes terapéuticos dentro de las matrices puede ser no homogénea. En muchas realizaciones, la mezcla no homogénea comprende una porción de matriz de silicona que está saturada con los agentes terapéuticos y una porción de inclusiones que comprende inclusiones de los agentes terapéuticos, de tal manera que la mezcla no homogénea comprende una mezcla no homogénea multifase. La primera matriz puede diferir de la segunda matriz, incluyendo, por ejemplo, un área de superficie expuesta, un surfactante, un agente de entrecruzamiento, un aditivo, y/o materiales de matriz, incluyendo la formulación y/o solubilidad. En algunas realizaciones, la primera y segunda inclusiones 3160, 3165 comprenden gotitas de un aceite del agente terapéutico, por ejemplo aceite de latanoprost. En algunas realizaciones la primera y segunda inclusiones 3160, 3165 pueden comprender partículas de los agentes terapéuticos, por ejemplo partículas sólidas de bimatoprost. En muchas realizaciones, la primera matriz 3170 contiene las primeras inclusiones 3160 y la segunda matriz 3175 contiene las segundas inclusiones 3165. Las primera y segunda inclusiones 3160, 3165 pueden comprender micropartículas que tiene dimensiones de aproximadamente 0.1 μm a aproximadamente 100 μm , o aproximadamente 200 μm . Las inclusiones contenidas se disuelven al menos parcialmente en la matriz sólida circundante, por ejemplo de silicona, que contienen las micro partículas de tal manera que la primera y segunda matrices 3170, 3175 están saturados sustancialmente con el agente terapéutico, mientras que el agente terapéutico es liberado desde el núcleo.

El primero y segundo núcleos de fármaco 3110, 3115 están, rodeados por un cuerpo de vaina 3120, excepto en una superficie expuesta, donde son liberados los agentes terapéuticos, en este caso en el extremo proximal 3112. El cuerpo de vaina 3120 es sustancialmente impermeable a los agentes terapéuticos, de tal forma que los agentes terapéuticos son liberados desde la superficie expuesta en el extremo abierto del primero y segundo núcleos de fármaco 3110, 3115 que no están cubiertos con el cuerpo de vaina 3120. En algunas realizaciones, el cuerpo de vaina es similar al cuerpo de vaina 3120 divulgado anteriormente, y una estructura de retención y un elemento oclusivo, tal como el elemento de retención y el elemento oclusivo como se discutió anteriormente, puede estar conectado al cuerpo de vaina. En otras realizaciones, el implante puede estar incorporado en una estructura diferente, tal como un tapón del punto lacrimal (véase la Figura 32).

La Figura 32 ilustra esquemáticamente una realización de un implante terapéutico 3200 que tiene un tapón del punto lacrimal y un implante de liberación sostenida que tiene el primero y el segundo núcleos de fármaco apilados con el primero y el segundo agentes terapéuticos. En la realización mostrada, el implante de liberación sostenida 3100 que tiene un primer núcleo de fármaco proximal 3110 con las primeras inclusiones 3160 de un primer agente terapéutico y un segundo núcleo de fármaco distal 3115 con las segundas inclusiones 3165 de un segundo agente terapéutico. Cuando el implante terapéutico 3200 está en su lugar, el primer agente terapéutico se despliega desde el primer núcleo de fármaco proximal en el extremo expuesto o proximal y en el lacrimal del lago lacrimal donde se mezcla el primer agente terapéutico, como lo hacen las gotas para los ojos, con el lacrimal y penetra en el ojo para tener el efecto farmacológico que se pretende. Después de eso, el segundo agente terapéutico se despliega desde el segundo núcleo de fármaco distal, a través de la primera núcleo de fármaco al extremo expuesta o proximal en el lacrimal del lago lacrimal donde se mezcla el segundo agente terapéutico, como lo hacen las gotas para los ojos, con el lacrimal y penetra el ojo para tener el efecto farmacológico que se pretende. El tamaño de la abertura 2140 se selecciona para mantener el implante de liberación sostenida 3100 en su lugar durante el tratamiento. En algunas realizaciones, el cuerpo de vaina 3120 del implante 3100 se puede omitir y el primer y segundo núcleos de fármaco 3110, 3115, puede ser insertado directamente en la abertura 2140 del tapón del punto lacrimal 2100. Opcionalmente, se puede utilizar una cabeza 2115, tales como se muestra en la Figura 22, que es permeable al primero y segundo agentes terapéuticos, en donde el primero y segundo agentes terapéuticos se despliegan desde primero y segundo núcleos de fármaco 3110, 3115, a través de la cabeza permeable 3115.

De acuerdo con una realización de la presente invención, las figuras 34 y 35 muestran las estructuras del tejido anatómico de un ojo 2 adecuado para el tratamiento con implantes. El ojo 2 incluye una córnea 4 y un iris 6. Una esclera 8 rodea la córnea 4 y el iris 6 y aparece blanco. Una capa conjuntival 9 es sustancialmente transparente y dispuesta sobre la esclera 8. Un lente cristalino 5 se localiza dentro del ojo. Una retina 7 está localizada cerca de la parte posterior del ojo 2 y es generalmente sensible a la luz. La retina 7 incluye una fovea 7F que provee una alta agudeza visual y la visión del color. La córnea 4 y el lente 5 refractan la luz para formar una imagen en la fovea 7F y la retina 7. La potencia óptica de la córnea 4 y el lente 5 contribuyen a la formación de imágenes en la fovea 7F y la retina 7. Las localizaciones relativas de córnea 4, el lente 5 y la fovea 7F también son importantes para la calidad de imagen. Por ejemplo, si la longitud axial del ojo 2 de la córnea 4 a la retina 7F es grande, el ojo 2 puede ser miope. También, durante la acomodación, el lente 5 se mueve hacia la córnea 4 para proveer buena visión de cerca de objetos proximales al ojo.

Las estructuras de los tejidos anatómicos mostrados en la Figura 34 también incluyen el sistema lacrimal, que incluye un canalículo superior 10 y un canalículo inferior 12, colectivamente los canalículos, y un conducto o saco naso-lacrimal 14. El canalículo superior 10 y el canalículo inferior 12 se extienden desde el saco lacrimal 14 y terminan en un punto lacrimal superior 11 y en un punto lacrimal inferior 13, respectivamente, también denominadas como las aberturas lacrimales. Las

aberturas lacrimales están situadas en una ligera elevación en el extremo medial del margen de la tapa en la unión 15 de las porciones ciliares y lacrimales cerca del canto medial 17. Las aberturas lacrimales son aberturas redondas o ligeramente ovoides rodeadas por un anillo de tejido conectivo. Cada canalículo se extiende desde las aberturas lacrimales 11, 13, y comprende una posición vertical 10v, 12v del respectivo canalículo antes de girar horizontalmente para unirse a su otro canalículo en la entrada de un saco lacrimal 14. Los canalículos son tubulares y revestidos por epitelio escamoso estratificado rodeado por tejido elástico lo que permite que el canalículo sea dilatado. Los canalículos superior e inferior pueden comprender cada uno una ampolla 10a, 12a, o pequeña dilatación, en el respectivo canalículo.

Fabricación de implantes

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la Figura 6A muestra un método 600 de fabricación de un implante. Un submétodo 610 fabrica un tapón lacrimal. Un submétodo 650 fabrica un inserto del núcleo de fármaco, por ejemplo como se describió anteriormente. Un submétodo 690 ensambla los componentes en un sistema integrado de administración de fármaco.

La Figura 6B muestra un método 620 de fabricación de una barra de hidrogel para el tapón del punto lacrimal de conformidad con el método 600 de la Figura 6A. En algunas realizaciones, el método 620 comprende un submétodo, o subetapa, del método 610. Una etapa 622 combina 40% en peso de hidrogel con un solvente orgánico. En algunas realizaciones, el porcentaje de hidrogel comprende un rango de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% de hidrogel, por ejemplo de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% de hidrogel. Una etapa 624 mezcla el hidrogel con el solvente. En algunas realizaciones, el hidrogel se puede disolver en el solvente orgánico. Una etapa 626 inyecta el hidrogel en un tubo de silicona. En muchas realizaciones, el tubo de silicona es permeable al solvente orgánico. El tubo de silicona comprende un molde para formar el hidrogel. Una etapa 628 cura el hidrogel. Al menos uno de un calor o una presión, en muchas realizaciones ambas, se pueden utilizar para eliminar el solvente, por ejemplo a través del molde permeable, para curar el hidrogel. Una etapa 629 corta el hidrogel curado a una longitud deseada. El curado se puede optimizar con estudios de proceso/validación empíricos con un adecuado tamaño de muestra, por ejemplo 10 muestras de hidrogeles curados, para determinar la variabilidad del material y/o variabilidad del proceso en el tiempo. La variable del proceso que puede ser optimizado incluye el tiempo, la presión y la temperatura de curado. También se puede realizar el análisis de tolerancia asociado con el proceso.

La Figura 6C muestra un método 630 de moldeo de un cuerpo de tapón de silicona 637 de acuerdo con el método 600 de la Figura 6A. Una etapa 632 enrolla un filamento que comprende un material sólido, por ejemplo una espiral 632c, y el calor establece el filamento. Una etapa 634 coloca el filamento que comprende fijar por calor la espiral 632c en un molde. Una etapa 636 moldea el cuerpo del tapón 637 con 632c la espiral embebida en él. El cuerpo del tapón puede comprender manguitos, tubos, estructuras de retención y/o al menos una cámara como se describió anteriormente. El filamento puede comprender al menos uno de un material activado por calor, Nitinol, un material con memoria de forma, un polímero, polipropileno, poliéster, nailon, fibras naturales, acero inoxidable, polimetilmetacrilato o poliimida. En algunas realizaciones, el filamento puede comprender un polímero termoplástico absorbible, por ejemplo al menos uno de ácido poliláctico (PLA), poli ácido glicólico (PGA) o ácido poli-láctico-co-glicólico (PLGA). El ajuste por calor del filamento se puede optimizar controlando apropiadamente el tiempo y/o temperatura del filamento de calor con base en datos empíricos a partir de una muestra de filamentos de ajuste por calor, por ejemplo 10 filamentos. El moldeo del tapón en la etapa 636 se puede optimizar de varias maneras, tales como el tiempo y temperatura apropiados, herramientas duras del molde, un molde de cavidad múltiple, y los parámetros del equipo de molde. En algunas realizaciones, un filamento para la remoción del inserto del núcleo de fármaco, como se describió anteriormente, puede ser moldeado con el cuerpo del tapón de tal manera que el filamento está embebido en el cuerpo del tapón y se posiciona cerca de la canal que recibe el inserto del núcleo de fármaco.

La Figura 6D muestra un método 640 de ensamblaje de los componentes del tapón lacrimal de acuerdo con el método 600 de la Figura 6A. La etapa 630 moldea el cuerpo del tapón lacrimal 637 con una espiral 632c. La etapa 620 moldea de una barra de hidrogel. Una etapa 642 inserta el componente de la barra de hidrogel en un canal del componente del cuerpo del tapón. Una etapa 644 extiende devanados de la espiral 632c sobre la barra de hidrogel. Una etapa 648 recubre por inmersión la barra de hidrogel y el cuerpo del tapón. Una etapa 646 puede preparar una solución de recubrimiento de hidrogel 646 que comprende por ejemplo una solución al 5% de hidrogel en peso. Una aguja 648N puede ser colocada en un canal del cuerpo del tapón para sujetar el cuerpo mientras que la barra de hidrogel y el cuerpo del tapón se sumergen en la solución.

La Figura 6E muestra un método 650 de fabricación de un inserto del núcleo de fármaco, de acuerdo con el método 600 de la Figura 6A. Una etapa 661 prepara un ensamble de jeringa para inyectar una matriz de fármaco en una tubería de poliimida. Una etapa 662 prepara una tubería de poliimida para la inyección. Una etapa 670 prepara una matriz del núcleo de fármaco para la inyección en la tubería. Una etapa 672 inyecta la matriz del núcleo de fármaco en una tubería de poliimida. Una etapa 680 cura la matriz dentro de la tubería de poliimida. Una etapa 682 corta la tubería de poliimida y la matriz curada a una longitud y aplica un adhesivo.

- La etapa 661 puede usar jeringas conocidas comercialmente disponibles en el ensamblaje de jeringa. El ensamblaje de jeringa puede comprender un tubo de jeringa y el ensamblaje de cartucho. El tubo de la jeringa y el ensamblaje de cartucho pueden comprender un tubo conectado a una punta de aguja modificada que se conecta a una jeringa. La jeringa se puede conectar a una bomba de jeringa u otro mecanismo para presurizar el tubo. El ensamblaje de jeringa se puede utilizar para la inyección de la mezcla y/o material del núcleo de fármaco en la tubería de poliimida. En algunas realizaciones, se pueden utilizar múltiples jeringas, por ejemplo, con la fabricación de insertos de fármacos que comprenden dos o más núcleos de fármaco. En algunas realizaciones, el ensamblaje de jeringa puede comprender un colector con dos o más recipientes de inyección que se pueden utilizar con jeringas separadas en el que cada jeringa incluye una mezcla de núcleo de fármaco diferente.
- 5
- 10 La etapa 662 puede preparar la tubería de poliimida para la inyección mediante la unión de una longitud de 15 cm de la tubería de poliimida a un luer. El luer puede ser conectado a la jeringa para la inyección de la mezcla y/o material del núcleo de fármaco. En algunas realizaciones, la tubería conectada a la jeringa puede comprender PMMA y/o PET. En muchas realizaciones la tubería comprende un material que inhibe la liberación del agente terapéutico desde el núcleo de fármaco a través de la tubería, por ejemplo un material que es sustancialmente impermeable al flujo del agente terapéutico a través de la tubería, de tal manera que el flujo del agente terapéutico es dirigido hacia el extremo expuesto del núcleo de fármaco. En algunas realizaciones, por ejemplo insertos del núcleo de fármaco que comprenden dos o más núcleos de fármaco concéntricos, la tubería puede comprender tubos concéntricos, por ejemplo, tubos de poliimida concéntricos, con un tubo exterior dispuesto para recibir una mezcla del núcleo de fármaco exterior, y un tubo interior dispuesto para recibir una mezcla del núcleo de fármaco interior. Con un núcleo de fármaco anular como se describió anteriormente, los tubos concéntricos se pueden usar para formar el núcleo de fármaco anular, con un tubo interior que se puede remover después de que el material de la matriz del núcleo de fármaco se ha solidificado.
- 15
- 20

En algunas realizaciones, un filamento para la remoción del inserto del núcleo de fármaco puede estar embebido en el núcleo de fármaco. El filamento es pasado a través de la vaina, por ejemplo la tubería, y la mezcla inyectada en la tubería. El material de matriz es curado entonces con el filamento embebido en la matriz.

- 25 La etapa 670 puede preparar una mezcla del núcleo de fármaco que comprende un agente terapéutico con un material de matriz, por ejemplo silicona. El agente terapéutico comprende al menos uno de latanoprost, bimatoprost o travoprost. Las realizaciones pueden utilizar siliconas que comprenden dimetilsiloxano, por ejemplo Med-4011, Med-Med-6385 y 6380 cada uno de los cuales está disponible comercialmente de NuSil de Lafayette, CA. En algunas realizaciones, dos o más mezclas del núcleo de fármaco se preparan, cada uno para inyección para un núcleo de fármaco por separado, por ejemplo mezclas, una para un núcleo de fármaco interior y uno para un núcleo de fármaco exterior.
- 30

En una realización específica, la etapa 670 puede preparar una mezcla del núcleo de fármaco que comprende inclusiones de aceite de latanoprost en silicona. El agente terapéutico y el material de matriz del núcleo de fármaco se pueden preparar antes de mezclar el agente terapéutico con el material de matriz del núcleo de fármaco.

Preparación del agente terapéutico:

- 35 Se puede proveer el aceite de Latanoprost como una solución al 1% en acetato de metilo. Una cantidad apropiada de la solución al 1% se puede colocar en una placa. Se puede utilizar una corriente de nitrógeno seco para evaporar la solución hasta que solamente permanezca el latanoprost. La placa con aceite de latanoprost se puede colocar bajo vacío durante 30 minutos. En algunas realizaciones, por ejemplo aquellas que utilizan bimatoprost disponible como cristales como agente terapéutico, la evaporación y el vacío no se pueden utilizar para preparar el agente terapéutico.
- 40 En algunas realizaciones con agente terapéutico sólido, por ejemplo cristales de bimatoprost, el agente terapéutico se puede moler y pasar a través de un tamiz, antes de mezclar con el material de matriz. En algunas realizaciones, el tamiz puede comprender un tamiz de 120 (125 μm) y/o un tamiz de 170 (90 μm). El trabajo en relación con realizaciones de la presente invención indica que un tamiz puede eliminar una fracción muy pequeña del agente terapéutico y que muchas realizaciones trabajarán con inclusiones de agente terapéutico que tenga un tamaño mayor que el tamiz opcional. En muchas realizaciones, la tasa de liberación es independiente del tamaño y/o distribución del tamaño de las inclusiones, y la tasa de liberación puede ser independiente del tamaño de partícula para partículas de aproximadamente 0.1 μm a aproximadamente 100 μm . En algunas realizaciones, el tamaño y/o distribución de los tamaños de las partículas y/o inclusiones se puede caracterizar con al menos uno de un tamiz, las mediciones de dispersión de luz del núcleo, microscopía de luz del núcleo, microscopía electrónica de barrido del núcleo o microscopía electrónica de transmisión de las secciones del núcleo. Se puede utilizar generalmente un tamiz para crear tamaños de partículas deseables y/o excluir tamaños de partículas indeseables antes de la mezcla con la matriz. El tamiz de ejemplo comprende una malla fina que pasa solamente las partículas del tamaño deseado o más pequeñas, limitando por lo tanto el agente terapéutico a partículas de fármaco más finas. Esto se puede utilizar para producir un núcleo de fármaco más homogéneo y/o tamaño de partícula del fármaco que es más fácil para mezclar con la matriz de silicona que uno con partículas excesivamente grandes, aunque pueden
- 45
- 50

permanecer variaciones significativas entre los tamaños de las partículas. Se puede utilizar una variedad de tamices. Por ejemplo, un tamiz # 120 pueden utilizarse de tal manera que el mayor diámetro de las partículas pasado es de aproximadamente .0049 pulgadas. El Tamiz # 170 puede pasar partículas de .0035 pulgadas de diámetro o más pequeñas. Un tamiz # 70 permitirá un tamaño de partículas de .0083 pulgadas de diámetro pase a través. Los tamices pueden ser utilizados opcionalmente en serie.

5

Preparación de silicona:

La silicona, por ejemplo NuSil 6385, se puede obtener del fabricante en un recipiente sellado. Una cantidad apropiada de silicona puede ser pesada con base en el tamaño de lote del conjunto.

Agente terapéutico combinado con silicona:

10 El agente terapéutico, por ejemplo latanoprost, se puede combinar con silicona, basado en el porcentaje que se pretende y/o medido del agente terapéutico en la matriz del núcleo de fármaco. El porcentaje de latanoprost a silicona se puede determinar por el peso total de la matriz de fármaco. El agente terapéutico, por ejemplo latanoprost, es incorporado en la silicona pesando la cantidad apropiada de los componentes. La siguiente fórmula se puede utilizar para determinar el porcentaje de agente terapéutico en la matriz del núcleo de fármaco:

15

$$\text{Porcentaje de fármaco} = (\text{peso del fármaco}) / (\text{peso del fármaco} + \text{peso de la silicona}) \times 100$$

Para el ejemplo específico de latanoprost en silicona el porcentaje de latanoprost de silicona está dada por:

20

$$(20 \text{ mg de latanoprost}) / (20 \text{ mg de latanoprost} + 80 \text{ mg de silicona}) \times 100 = 20\%$$

El agente terapéutico, por ejemplo latanoprost se combina y se mezcla con la silicona utilizando métodos y aparatos conocidos para mezclar siliconas. En algunas realizaciones, el agente terapéutico que comprende aceite de latanoprost puede formar una microemulsión que comprende inclusiones que pueden dispersar la luz y aparecen blancas.

25

Cuando se utiliza un agente terapéutico tal como latanoprost, que está en un estado físico líquido a aproximadamente temperatura ambiente (22°C), y así también está en un estado físico líquido a temperatura del cuerpo humano (37°C), el agente y el material de matriz se pueden mezclar por técnicas que dan lugar a un alto grado de dispersión de las gotitas de latanoprost líquido en el material de matriz en el que pueden ser sustancialmente insolubles. Técnicas de mezclado deben proveer una dispersión de la gotita dentro de la material de la matriz, de tal manera que cuando tiene lugar el curado, el agente terapéutico líquido está presente como gotas discretas relativamente pequeñas, dispersadas relativamente de forma homogénea, dentro de la matriz de material de silicona sólida. Por ejemplo, la mezcla puede incluir sonicación, esto es, el uso de frecuencias ultrasónicas, tal como son generadas por una sonda ultrasónica. La sonda se puede poner en contacto con la mezcla del material de matriz y el agente terapéutico líquido para preparar una mezcla íntima de los dos materiales sustancialmente inmiscibles. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 12 más abajo.

30

35

La etapa 672 puede inyectar la mezcla del agente terapéutico y de silicona en la tubería. Una jeringa, por ejemplo una jeringa de 1 ml, se puede conectar al tubo de la jeringa y el ensamblaje de cartucho. Una gota de catalizador apropiado para la silicona, por ejemplo, agente de curado MED-6385, se puede colocar dentro de la jeringa y la jeringa se llena entonces con la mezcla sin curar de silicona y el agente terapéutico, o de matriz del fármaco de silicona. La mezcla, esto es, mezcla de la silicona sin curar y el agente todavía líquido, suficiente para fluir o bombear, puede ser enfriado a temperaturas subambiente. Por ejemplo, la mezcla puede ser enfriada a temperaturas de menos de 20°C. Por ejemplo, las mezclas pueden ser enfriadas a 0°C o -25°C. El tubo de poliimida es inyectado con la mezcla de fármaco/matriz hasta que se llena el tubo. El tubo y el aparato asociado también puede ser enfriado para mantener la temperatura subambiente de la mezcla durante todo el proceso de llenado o inyectando la vaina con la mezcla. En diversas realizaciones, el tubo de poliimida, o vaina, se llena con la mezcla de la matriz de fármaco bajo presión, por ejemplo a través del uso de una bomba de alta presión. Por ejemplo, la mezcla de fármaco/matriz, tal como se puede obtener en mezclas de latanoprost con la Parte A de MED-6385 a la que se ha adicionado cantidades del catalizador de la Parte B, se puede bombear en el tubo bajo al menos aproximadamente 40 psi de presión. El tubo se puede llenar a cualquier rata adecuada, pero preferiblemente, a ratas de

40

45

5 menos de aproximadamente 0.5 cm/seg lineales. Se cree aquí por parte de los inventores que rellenar el tubo de forma relativamente rápida bajo una cabeza de presión relativamente alta puede reducir el grado de separación de la fase del aceite de latanoprost sustancialmente inmiscible y el material de monómero de silicona, de tal manera que tras la polimerización ("curado") para proveer el producto polimérico de silicona final, las gotitas de latanoprost son finamente dispersadas en la matriz sólida en la cual son solamente ligeramente solubles.

El curado se lleva a cabo en presencia del catalizador ("Parte B") del NuSil MED-6385, y puede llevarse a cabo a temperaturas de al menos aproximadamente 40°C, con una humedad relativa (RH) de al menos aproximadamente 80%, o ambos. El curado puede ser iniciado directamente después de llenar el tubo y pinzar los extremos del tubo de llenado para prevenir la formación de vacíos y la pérdida del material precursor de los extremos del tubo.

10 Después del curado, que se puede completar en aproximadamente 16-24 horas a 40°C y 80% de RH, las pinzas pueden ser removidas de los extremos de la tubería, a medida que la silicona está completamente configurada. El tubo puede ser entonces cortado en secciones de longitud adecuada para uso como insertos de fármaco, por ejemplo, longitudes de aproximadamente 1 mm.

15 Cuando la extrusión se lleva a cabo a temperaturas subambiente, pueden dar como resultado inclusiones pequeñas y más uniformes del agente. Por ejemplo, cuando el agente es latanoprost, un líquido a temperatura ambiente, la extrusión a -5°C provee gotitas de inclusión significativamente más pequeñas y más uniformes. En un ejemplo, la extrusión en frío produjo un núcleo de fármaco que comprende una matriz de silicona con gotitas de latanoprost de diámetro promedio de 6 µm, con una desviación estándar de diámetro de 2 µm. En comparación, una extrusión llevada a cabo a temperatura ambiente suministró un núcleo de fármaco que comprende una matriz de silicona con gotitas de latanoprost de diámetro promedio de 19 µm, con una desviación estándar de diámetro de la gotita de 19 µm. Es evidente que la técnica de extrusión en frío provee inclusiones más pequeñas, más uniforme que la extrusión a temperatura ambiente. Esto a su vez da como resultado una concentración más uniforme de fármaco en todo el núcleo, o el inserto que contiene el núcleo, lo cual es deseable para aplicaciones médicas puesto que se mejora la uniformidad de la dosis.

20 El extremo abierto del tubo de poliimida puede ser cerrado hasta que la silicona empieza a solidificarse. En algunas realizaciones con dos o más núcleos de fármaco, cada una de dos o más mezclas separadas puede ser inyectada por separado desde dos o más jeringas.

25 La etapa 680 cura la matriz del núcleo de fármaco que comprende la mezcla de silicona y el agente terapéutico. Se deja que la silicona cure, por ejemplo durante 12 horas. Se puede controlar la cantidad de tiempo y de temperatura de curado, y se pueden generar datos empíricos para determinar los tiempos y temperaturas ideales del curado. El trabajo en relación con las realizaciones de la presente invención indica que el material de silicona y la carga de fármaco del núcleo, por ejemplo, un porcentaje del agente terapéutico en el núcleo, pueden afectar el tiempo y la temperatura óptimos del curado. En algunas realizaciones, los datos empíricos pueden ser generados para cada material de la matriz de silicona y el porcentaje de cada agente terapéutico para determinar una cantidad óptima de tiempo para el curado de la mezcla inyectada. En algunas realizaciones con dos o más núcleos de fármaco en un inserto del núcleo de fármaco, se pueden curar juntas dos o más mezclas para curar los núcleos de fármaco del inserto.

30 La Tabla 1 muestra las siliconas de inserto de fármaco que pueden ser propiedades de curado utilizadas y asociadas, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. El material de la matriz del inserto de núcleo de fármaco puede incluir un polímero base que comprende dimetil siloxano, tales como MED-4011, MED 6385 y MED 6380, cada uno de los cuales está disponible comercialmente de NuSil Company. El polímero base se puede curar con un sistema de curado tal como un sistema de curado con platino/hidruro de vinilo y/o un sistema de curado con alcoxi-estaño, ambos disponibles comercialmente de NuSil. En muchas realizaciones, el sistema de curado puede comprender un sistema de curado conocido disponible comercialmente para un material conocido, por ejemplo un sistema de curado de hidruro de platino de vinilo conocido con el MED-4011 conocido. En una realización específica mostrada en la Tabla 1, 90 partes de MED-4011 se pueden combinar con 10 partes del agente de entrecruzamiento, de tal manera que el agente de entrecruzamiento comprende 10% de la mezcla. Una mezcla con MED-6385 puede comprender 2.5% del agente de entrecruzamiento, y mezclas de MED-6380 pueden comprender 2.5% o 5% del agente de entrecruzamiento.

Tabla 1. Selecciones de silicona de inserto de fármaco

Material	Polímero base	Sistema de curado	Porcentaje de agente de entrecruzamiento	Propiedades del curado

MED-4011	Dimetil Siloxano material de relleno de Sílica	Sistema de platino/hidruro de vinilo	10%	Curado inhibido a altas concentraciones de latanoprost
MED-6385	Dimetil siloxano Material de relleno de tierra de diatomáceas	Alcoxi-Estaño	2.5%	Inhibición muy leve a altas concentraciones de latanoprost
MED-6380	Dimetil siloxano sin material de relleno	Alcoxi-Estaño	2.5% a 5%	Inhibición muy leve a altas concentraciones de latanoprost

El trabajo en relación con las realizaciones de la presente invención sugiere que el sistema de curado y el tipo de material de silicona pueden afectar las propiedades de curado del inserto del núcleo de fármaco sólido, y pueden afectar potencialmente el rendimiento del agente terapéutico desde el material de matriz del núcleo de fármaco. En realizaciones específicas, el curado de MED-401 con el sistema de platino/hidruro de vinilo puede ser inhibido con altas concentraciones de latanoprost, por ejemplo por encima del 20% de latanoprost, de tal manera que no se puede formar un núcleo de fármaco sólido. En realizaciones específicas, el curado de MED-6385 y/o MED 630 con el sistema alcoxi-estaño puede ser inhibido ligeramente con altas concentraciones, por ejemplo, 20%, de latanoprost. Esta ligera inhibición del curado puede ser compensada mediante el incremento del tiempo y/o la temperatura del proceso de curado. Por ejemplo, las realizaciones de la presente invención pueden hacer núcleos de fármaco que comprenden 40% de latanoprost y 60% de MED-6385 con el sistema alcoxi-estaño utilizando los tiempos y temperaturas de curado apropiados. Se pueden obtener resultados similares con el sistema de MED-6380, el sistema alcoxi-estaño y un tiempo y/o temperatura de curado apropiados. En muchas realizaciones, se forma el núcleo de fármaco sólido de tal manera que forma una estructura sólida, por ejemplo un cilindro sólido, dentro del núcleo de fármaco que corresponde a las dimensiones del tubo. Incluso con los excelentes resultados para el sistema de curado de alcoxi-estaño, el trabajo en relación con las realizaciones de la presente invención sugiere que puede haber un límite superior, por ejemplo por encima de 50% de latanoprost, en el que el sistema de curado alcoxi-estaño puede no producir un núcleo de fármaco sólido. En muchas realizaciones, el agente terapéutico comprende el análogo de prostaglandina, por ejemplo latanoprost, en el núcleo de fármaco sólido puede ser de al menos aproximadamente 5%, por ejemplo un rango de aproximadamente 5% a 50%, y puede ser de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% en peso del núcleo de fármaco. En realizaciones específicas con carga moderada a alta del agente terapéutico en el núcleo de fármaco, el núcleo de fármaco puede comprender de aproximadamente 25% a aproximadamente 50% del agente terapéutico en el núcleo de fármaco, por ejemplo 50% de aceite de latanoprost en el núcleo de fármaco y/o material de matriz.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede comprender un grupo funcional que puede, al menos potencialmente, reaccionar con el sistema de curado. En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede comprender un análogo de prostaglandina tal como latanoprost, bimatoprost o travoprost, cada uno de los cuales puede comprender el doble enlace carbono-carbono insaturado que potencialmente pueden reaccionar con el sistema de curado de platino/hidruro de vinilo. Estos dobles enlaces carbono-carbono insaturados pueden ser similares al grupo vinilo en el sistema de curado de platino/hidruro de vinilo, y pueden reaccionar potencialmente con el sistema de curado hidruro de vinilo a través de una reacción de hidrosilación. El latanoprost comprende un doble enlace carbono-carbono insaturado en una de las cadenas laterales. El bimatoprost y el travoprost comprenden cada uno dos dobles enlaces carbono-carbono insaturados, uno en cada cadena lateral. El trabajo en relación con las realizaciones de la presente invención indican que la reacción de hidrosilación del doble enlace insaturado en los análogos de prostaglandina con platino en el sistema de curado de platino/hidruro de vinilo no hace reducir significativamente la cantidad del análogo de prostaglandina disponible para su liberación desde el núcleo de fármaco.

El agente terapéutico comprende un análogo de la prostaglandina seleccionado de latanoprost, bimatoprost o travoprost, cada uno de los cuales puede comprender grupos hidroxilo que potencialmente pueden reaccionar con el sistema de curado alcoxi-estaño. Estos grupos hidroxilo pueden reaccionar potencialmente con los grupos alcoxi a través de una reacción de condensación alcoxi. El bimatoprost, latanoprost y travoprost comprenden cada uno una molécula con tres grupos hidroxilo que potencialmente pueden reaccionar a través de la reacción de condensación alcoxi. El trabajo en relación con las realizaciones de la presente invención indica que la reacción de condensación alcoxi de los grupos hidroxilo en los análogos de prostaglandina con en el sistema de curado alcoxi-estaño no reduce significativamente la cantidad de análogo de prostaglandina disponible su liberación desde el núcleo de fármaco. El trabajo en relación con realizaciones de la presente invención indica que una cantidad insignificante de agente terapéutico es consumido por la solidificación o de otro modo no

está disponible, en tanto que los datos de extracción del agente terapéutico para núcleos sólidos muestran que al menos 95%, por ejemplo 97% o más, de agente terapéutico puede ser extraído del núcleo de fármaco.

5 En algunas realizaciones, el material de silicona puede comprender un material de relleno inerte para adicionar rigidez a la matriz curada. El trabajo en relación con realizaciones de la presente invención sugiere que el material de relleno puede incrementar la rata de liberación del agente terapéutico. Los materiales MED-4011 y MED-6385 están disponibles comercialmente con el material de relleno. El material MED-4011 puede comprender un material de relleno de sílica inerte para adicionar rigidez a la matriz de silicona curada. El MED-4385 puede comprender material de relleno de tierra de diatomáceas inerte para adicionar rigidez a la matriz de silicona curada.

10 El material de relleno inerte puede incrementar la concentración de fármaco en la silicona de la matriz del componente puesto que el material de relleno no puede absorber sustancialmente el agente terapéutico y el material de relleno inerte puede reducir la fracción de silicona en el material de matriz del núcleo de fármaco. En algunas realizaciones, MED-4385 comprende aproximadamente el 25% de relleno de tierra de diatomáceas y aproximadamente el 75% de dimetil siloxano. En una realización específica, el núcleo de fármaco puede comprender 40% del agente terapéutico y el 60% del material. El 60% del material, por ejemplo, MED-4385, corresponde a 45% de polímero base de dimetil siloxano y 15% de relleno de tierra de diatomáceas inerte. Suponiendo que se absorbe muy poco agente terapéutico en el material de relleno inerte, el 40% de agente terapéutico está contenido dentro del 45% de polímero base de dimetil siloxano, de tal manera que la concentración del agente terapéutico en el polímero base es de 47% o aproximadamente 50%. En consecuencia, la rata de liberación del agente terapéutico desde la superficie expuesta del inserto del núcleo de fármaco de silicona se puede incrementar ligeramente a medida que la concentración del agente terapéutico en la porción de silicona del material de matriz puede ser elevada debido a la presencia del material de relleno. En algunas realizaciones, el núcleo de fármaco puede comprender un material de matriz sin un material de relleno, de tal manera que el agente terapéutico, por ejemplo aceite de latanoprost, comprende aproximadamente el 50% del material en el núcleo de fármaco sólido curado y también puede comprender una concentración de aproximadamente 50% en el polímero base de matriz.

25 En muchas realizaciones, el tamaño y/o distribución de tamaños de las inclusiones en el núcleo pueden ser caracterizados con al menos una de las mediciones de dispersión de luz del núcleo, microscopía de luz del núcleo, microscopía electrónica de barrido del núcleo o microscopía electrónica de transmisión de secciones del núcleo.

30 La etapa 680 corta la tubería de poliimida con la mezcla de matriz sólida curada a una longitud pretendida y puede aplicar un adhesivo a un extremo de la longitud de corte de la tubería. En muchas realizaciones, el material de matriz se cura a fin de formar una estructura sólida de núcleo de fármaco, por ejemplo, una barra cilíndrica que corresponde a la forma de la tubería, de tal manera que la superficie expuesta del corte del núcleo de fármaco sólido retiene sustancialmente su forma cuando se implanta en el paciente. En algunas realizaciones con dos o más núcleos de fármaco en un inserto del núcleo de fármaco, los dos o más núcleos de fármaco pueden ser cortados juntos, por ejemplo, se pueden cortar juntos los tubos y núcleos de fármaco concéntricos.

Cortar insertos de fármaco a la longitud:

35 La tubería de poliimida puede ser insertada en un accesorio y cortar a una sección de la longitud especificada. En algunas realizaciones, las secciones de corte de la tubería de poliimida pueden ser colocados en un vacío durante 30 minutos. La tubería de poliimida de la sección de corte que comprende el inserto del núcleo de fármaco puede ser inspeccionada y pesada tras el vacío y el peso puede ser registrado.

Cerrar extremos del inserto del núcleo de fármaco:

40 Se puede aplicar un adhesivo a un extremo del inserto del núcleo de fármaco. El adhesivo puede ser aplicado como un líquido y curado bajo luz UV, por ejemplo curado bajo luz UV durante cinco segundos. En realizaciones específicas, el adhesivo puede comprender adhesivo Loctite 4305 UV. En muchas realizaciones el material aplicado a un extremo del inserto del núcleo de fármaco comprende un material que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico de tal manera que se inhibe la liberación del agente terapéutico a través del extremo cubierto. Esta inhibición de la liberación desde el núcleo de fármaco a través del extremo cubierto puede dar como resultado administración efectiva y/o eficiente del fármaco a través de la superficie expuesta del núcleo de fármaco en el extremo opuesto, de tal manera que el fármaco es liberado selectivamente al tejido y/o fluido corporal objetivo, por ejemplo al líquido lacrimal o película lacrimal. En algunas realizaciones, un filamento puede estar enlazado al extremo como se describió anteriormente, para facilitar la remoción del inserto de núcleo de fármaco desde el implante.

50 En algunas realizaciones, el extremo puede ser cerrado mediante soldadura con calor, pellizcando el extremo del tubo cerrado, y cubriendo el extremo del tubo con una tapa que comprende un material que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico para inhibir la liberación del agente terapéutico a través de la tapa. En realizaciones con dos o más

núcleos de fármaco en el inserto del núcleo de fármaco, el extremo cubierto puede cubrir ambos núcleos, por ejemplo cubre un núcleo cilíndrico interior y un núcleo anular exterior.

5 En algunas realizaciones, con el flujo del fármaco a través del núcleo de fármaco, el extremo del núcleo de fármaco puede no ser cerrado, o el extremo puede ser cerrado parcialmente, por ejemplo con una tapa que tiene una abertura para permitir al flujo fluir a través del canal en el núcleo, mientras que la periferia de la tapa cubre un extremo anular del núcleo.

10 En algunas realizaciones, el extremo expuesto opuesto al extremo cerrado puede estar conformado para incrementar el área de superficie del extremo expuesto como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, un cono con una punta afilada, similar a una punta de lápiz afilado, se puede insertar en la superficie expuesta para indentar la superficie expuesta con una forma de cono invertido que incrementa el área de superficie. En algunas realizaciones, el extremo expuesto puede ser pinzado para disminuir el área de la superficie.

La Figura 6F muestra el método 690 de ensamblaje final de acuerdo con el método 600 de la Figura 6A. Una etapa 692 inserta un componente de núcleo de fármaco en un canal en el tapón del punto lacrimal. Una etapa 694 empaca el tapón del punto lacrimal con el inserto del núcleo de fármaco en el canal. Una etapa 696 esteriliza el tapón y el inserto del núcleo de fármaco empacado. Una etapa 698 libera el producto.

15 La etapa 692 inserta el núcleo de fármaco en el implante, por ejemplo un tapón puntual lacrimal. El núcleo de fármaco puede ser inspeccionado antes de la inserción y puede ser parte de la etapa de inserción. La inspección puede comprender inspección visual para asegurarse que el manguito que comprende la tubería de corte este completamente lleno sin vacíos o con partículas extrañas en la matriz de silicona, que la silicona esté a ras y a la misma longitud que el tubo de poliimida, que el adhesivo que comprende cianoacrilato cubra completamente un extremo del tubo, y que el tubo sea de la longitud correcta. El inserto de fármaco y el implante que comprenden el tapón puntual lacrimal se pueden cargar en una herramienta de inserción de fármaco y el accesorio de sujeción. El inserto de fármaco se puede cargar en el agujero de implante, o canal, usando el émbolo en la herramienta de inserción de fármaco. La herramienta de inserción de inserto de fármaco se puede quitar. El implante que comprende el tapón de punto lacrimal puede ser inspeccionado para verificar que el inserto del núcleo de fármaco está completamente asentado en el orificio, que el inserto del núcleo de fármaco está por debajo de la superficie de la pestaña del tapón puntual lacrimal, y que no hay daño visible al ensamblaje del implante/núcleo de fármaco. La etapa 694 empaca el tapón puntual lacrimal con el núcleo de fármaco insertado en el canal.

30 El tapón puntual lacrimal se puede empacar con el empaque y métodos conocidos, por ejemplo con una bolsa interior, una bolsa Mylar exterior, un sellador de bolsa, gas argón, y una aguja de inflación. En realizaciones específicas, dos sistemas completos de administración de fármaco, que comprenden cada uno el implante del tapón puntual lacrimal con inserto del núcleo de fármaco, se colocan en la bolsa interior y se sellan en la bolsa interior. La bolsa interior sellada se coloca en una bolsa exterior. La bolsa exterior puede extenderse aproximadamente 1/4 más allá de un elemento sellador de bolsa. La aguja de calibre número 25 se puede insertar en la bolsa y bajo el elemento de sellado con el argón que fluye. El elemento sellador se puede sujetar y permite que el empaque infle. La aguja de flujo de argón se puede quitar y repetir la operación de sellado. El paquete puede ser inspeccionado por una suave presión sobre la bolsa llena de argón para comprobar que no haya fugas. Si se detecta una fuga, la bolsa interior se puede quitar y reempacar en una nueva bolsa exterior Mylar.

35 La etapa 696 puede esterilizar el tapón y el inserto del núcleo de fármaco empacado con los métodos de esterilización conocidos, por ejemplo con el haz de electrones comercialmente disponible de Nutek Corporation de Hayward, CA.

La etapa 698 puede liberar el producto de acuerdo con los procedimientos la prueba final y procedimientos de liberación.

40 Se debe apreciar que las etapas específicas ilustradas en las Figuras 6A a 6E proveen un método particular de fabricación de un tapón con un inserto del núcleo de fármaco, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención. Otras secuencias de etapas también se pueden realizar de acuerdo con realizaciones alternativas. Por ejemplo, realizaciones alternativas de la presente invención pueden ejecutar las etapas delineadas anteriormente en un orden diferente. Además, las etapas individuales ilustradas en las Figuras 6A a 6E pueden incluir múltiples subetapas que pueden realizarse en diversas secuencias según sea apropiado para la etapa individual. Adicionalmente, pueden agregarse o eliminarse etapas adicionales dependiendo de las aplicaciones particulares. Un persona con habilidades normales en la técnica reconocería muchas variaciones, modificaciones y alternativas.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Datos de elución del núcleo de fármaco de latanoprost

Los núcleos de fármaco como se describió anteriormente han sido fabricados con diferentes tamaños de sección transversal de 0.006 pulgadas, 0.012 pulgadas, y 0.025 pulgadas, y las concentraciones de fármaco de 5%, 10% y 20% en una matriz de silicona. Estos núcleos de fármaco se pueden hacer con un tubo de jeringa y el ensamblaje de cartucho, mezclando Latanoprost con silicona, e inyectando la mezcla en un tubo de poliimida que se corta a las longitudes deseadas y se sella. La longitud de los núcleos de fármaco fueron de aproximadamente 0.80 a 0.95 mm, que para un diámetro de 0.012 pulgadas (0.32 mm) corresponde a un total del contenido de Latanoprost en los núcleos de fármaco de aproximadamente 3.5 µg, 7 µg y 14 µg para concentraciones de 5%, 10% y 20%, respectivamente.

Tubo de la jeringa y ensamblaje de cartucho. 1. Tomar tuberías de poliamida de tres diámetros diferentes de 0.006 pulgadas, 0.0125 pulgadas y 0.025 pulgadas. 2. Cortar la tubería de poliamida de diferentes diámetros para ~15 cm longitud. 3. Insertar tubos de poliimida en un adaptador de jeringa. 4. Unir con adhesivo el tubo de poliimida en el adaptador luer (Loctite, curado UV de baja viscosidad). 5. Recorte final del ensamblaje. 6. Limpiar el ensamblaje del cartucho usando agua destilada y luego con metanol y secar en el horno a 60° C.

Mezclar Latanoprost con silicona. Preparar latanoprost. Latanoprost se provee como una solución al 1% en acetato de metilo. Colocar la cantidad apropiada de solución en una placa y usar una corriente de nitrógeno, evaporar la solución hasta que sólo permanezca el Latanoprost. Coloque la placa con el aceite de latanoprost bajo vacío durante 30 minutos. Combinar latanoprost con silicona. Preparar tres concentraciones diferentes de Latanoprost (5%, 10% y 20%) en silicona Nusil 6385 e inyectarla dentro de la tubería de diferentes diámetros (0.006 pulgadas, 0.012 pulgadas y 0.025 pulgadas) para generar matrices 3X 3. El porcentaje de Latanoprost a silicona se determina por el peso total de la matriz de fármaco. Cálculo: $\text{Peso de Latanoprost} / (\text{peso de Latanoprost} + \text{peso de silicona}) \times 100 = \text{porcentaje de fármaco}$.

Inyectar tubo. 1. Insertar el cartucho y ensamblaje de tubos poliimida montaje en jeringa de 1 ml. 2. Agregar una gota de catalizador, (Agente de curado MED-6385) en la jeringa. 3. Forzar el exceso de catalizador fuera del tubo de poliimida con aire limpio. 4. Llenar la jeringa con la matriz de fármaco silicona. 5. Inyectar el tubo con matriz de fármaco hasta que el tubo esté lleno o el émbolo de la jeringa se vuelva demasiado difícil para empujar. 6. Cerrar el extremo distal del tubo de poliimida y mantener la presión hasta que la silicona empiece a solidificarse. 7. Permitir el curado a temperatura ambiente durante 12 horas. 8. Colocar bajo vacío durante 30 minutos. 9. Colocar el tubo en el accesorio de corte de tamaño adecuado (preparado internamente para mantener la tubería de diferentes tamaños) y cortar insertos de fármaco a la longitud (0.80-0.95 mm).

Pruebas. Estudio de elución (in vitro). 1. Colocar 10 tapones de mismo tamaño y la misma concentración por tubo de centrífuga y adicionar 1.5 ml de solución reguladora pH 7,4 a la misma. 2. Cambiar el solvente con regulador fresco de 7.4 pH después de un tiempo apropiado. 3. Tomar HPLC del eluyente en 210 nm con detector de PDA 2996 usando Sunfire C18, columna de 3 mmx10 mm (Waters Corporation, Milford, MA). Se utiliza acetonitrilo y la mezcla de agua para elución de gradiente. La calibración se realiza internamente antes y después de cada análisis, utilizando estándares internos con concentración pesada con precisión de Latanoprost. 4. Calcular la cantidad de liberación de fármaco por día por dispositivo para diferentes tamaños de tubería que tienen diferentes concentraciones de Latanoprost. 5. Representar gráficamente la rata de elución vs área y concentración para el día 1 y el día 14.

Las Figuras 7A y 7B muestran los datos de elución de Latanoprost en el día 1 y el día 14, respectivamente, para los tres diámetros de núcleo de 0.006, 0.012 y 0.025 pulgadas y tres concentraciones de Latanoprost de aproximadamente 5%, 11% y 18%. La rata de elución del Latanoprost en nanogramos (ng) por día se grafica versus el porcentaje de concentración. Estos datos muestran que la rata de elución es moderadamente dependiente de la concentración y fuertemente dependiente de la superficie expuesta en ambos períodos de tiempo. En el día 1, los núcleos de fármaco de 0.006 pulgadas, 0.012 pulgadas y 0.025 pulgadas liberan aproximadamente 200 ng, 400 ng y 1200 ng de Latanoprost, respectivamente, mostrando que la cantidad de Latanoprost liberado se incrementa con un incremento del tamaño del área de la superficie expuesta del núcleo de fármaco. Para cada diámetro de tubo, la cantidad de Latanoprost liberado es comparado con la concentración de fármaco en el núcleo de fármaco con una línea de regresión por mínimos cuadrados. Para los núcleos de fármaco de 0.006, 0.012 y 0.025 pulgadas la pendiente de las líneas de regresión son 11.8, 7.4 y 23.4, respectivamente. Estos valores indican que una duplicación de la concentración del fármaco Latanoprost en el núcleo no conduce a una duplicación de la rata de elución del Latanoprost desde el núcleo, consistente con las gotitas de Latanoprost suspendidas en una matriz del núcleo de fármaco y la saturación sustancial de la matriz del núcleo de fármaco con Latanoprost disuelto en la misma, como se describió anteriormente.

En el día 14, los núcleos de diámetro de 0.006 pulgadas 0.012 pulgadas (0.32 mm) y 0.025 pulgadas liberan aproximadamente 25 ng, 100 ng y 300 ng de Latanoprost, respectivamente, mostrando que la cantidad de Latanoprost liberado se incrementa con un incremento del tamaño del área de la superficie expuesta del núcleo de fármaco en períodos de tiempo extendidos, y que la cantidad de Latanoprost liberado es moderadamente dependiente de la concentración del agente terapéutico en el núcleo. Para cada diámetro de tubo, la cantidad de Latanoprost liberado es comparado con la concentración de fármaco en el núcleo de fármaco con una línea de regresión por mínimos cuadrados. Para los núcleos de

fármaco de 0.006, 0.012 y 0.025 pulgadas la pendiente de las líneas de regresión son 3.0, 4.3 y 2.2, respectivamente. Para los núcleos de 0.012 y 0.025 pulgadas, estos valores indican que una duplicación de la concentración del fármaco Latanoprost en el núcleo no conduce a una duplicación de la tasa de elución del Latanoprost desde el núcleo, consistente con las gotitas de Latanoprost suspendidas en una matriz del núcleo de fármaco y la saturación sustancial de la matriz de núcleo de fármaco con Latanoprost disuelto en la misma, como se describió anteriormente. Sin embargo, para el núcleo de diámetro de 0.006 pulgadas, hay una primera relación de orden de aproximadamente entre la cantidad inicialmente en el núcleo y la cantidad de fármaco liberado en el día 14, que puede ser causada por el agotamiento de las gotitas del fármaco latanoprost en el núcleo.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, las Figuras 7D y 7E muestran la dependencia de la tasa de elución en el área de superficie expuesta del núcleo de fármaco para los tres diámetros del núcleo y las tres concentraciones tal como en las Figuras 7A y 7B Latanoprost en el día 1 y día 14, respectivamente. La tasa de elución del Latanoprost en nanogramos (ng) por día se representa gráficamente versus el área de superficie expuesta del núcleo de fármaco en mm² como es determinado por el diámetro del núcleo de fármaco. Estos datos muestran que la tasa de elución es moderadamente dependiente de la concentración del fármaco en el núcleo y fuertemente dependiente del área de superficie expuesta tanto en un día y en 14 días. Las áreas de superficie expuestas de los núcleos de diámetro de 0.006 pulgadas, 0.012 pulgadas y 0.025 pulgadas son de aproximadamente 0.02, 0.07, y 0.32 mm², respectivamente. En el día 1, el 0.02, 0.07, y 0.32 mm², núcleos liberaron aproximadamente 200 ng, 400 ng y 1200 ng de Latanoprost, respectivamente, mostrando que la cantidad de Latanoprost liberado se incrementa con un incremento del tamaño del área de superficie expuesta del núcleo de fármaco. Para cada concentración de agente terapéutico en el núcleo de fármaco, la cantidad de Latanoprost liberado es comparado con el área de superficie expuesta del núcleo de fármaco con una línea de regresión por mínimos cuadrados. Para el 5.1%, 11.2% y 17.9% de núcleos fármaco la pendiente de las líneas de regresión son 2837.8, 3286.1 y 3411.6, respectivamente, con coeficientes R² de 0.9925, 0.9701 y 1, respectivamente. En el día 14, los 0.02, 0.07, y 0.32 mm², los núcleos liberaron aproximadamente 25 ng, 100 ng y 300 ng de Latanoprost, respectivamente mostrando que la cantidad de Latanoprost liberado se incrementa con un incremento del tamaño del área de la superficie expuesta del núcleo de fármaco. Para el 5.1%, 11.2% y 17.9% de núcleos de fármaco la pendiente de las líneas de regresión son 812.19, 764.35 y 1060.1, respectivamente, con coeficientes R² de 0.9904, 0.9924 y 0.9663, respectivamente. Estos valores indican que la tasa de elución del Latanoprost desde el núcleo se incrementa linealmente con el área de superficie del núcleo de fármaco, consistente con una vaina de fármaco que puede controlar el área de superficie expuesta, como se describió anteriormente. La dependencia débil de elución Latanoprost sobre la concentración en el núcleo de fármaco es consistente con las gotitas de Latanoprost suspendidas en una matriz de núcleo de fármaco y la saturación sustancial de la matriz de núcleo de fármaco con Latanoprost disuelta en la misma, como se describió anteriormente.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la Figura 7C muestra los datos de elución para Latanoprost de 0.32 mm de diámetro, núcleos de fármaco de 0.95 mm de largo con concentraciones de 5, 10 y 20%, y pesos de fármaco de 3.5, 7 y 14 µg, respectivamente. Los núcleos de fármaco fueron fabricados como se describió anteriormente. La tasa de elución se representa en ng por día desde 0 a 40 días. El núcleo de 14 µg muestra las tasas de aproximadamente 100 ng por día desde aproximadamente 10 a 40 días. El núcleo de 7 µg muestra tasas comparables de 10 a 20 días. Estos datos son consistentes con las gotitas de Latanoprost suspendidas en una matriz del núcleo de fármaco y la saturación sustancial de la matriz de núcleo de fármaco con Latanoprost disuelto en la misma, como se describió anteriormente.

La Tabla 2 muestra los parámetros esperados para cada concentración de fármaco. Como se muestra en la Figura 7C, los resultados in vitro en un sistema de elución de solución salina regulada muestran que el tapón inicialmente eluye aproximadamente 500 ng de Latanoprost por día, dejando caer rápidamente dentro de los 7-14 días a aproximadamente 100 ng/día, dependiendo de la concentración inicial del fármaco.

Tabla 2. Propiedades de elución del fármaco

Contenido total de Latanoprost	14 µg	7 µg	3.5 µg
Rata de elución In vitro	Véase Figura 7C	Véase Figura 7C	Véase Figura 7C
Duración	~ 100 días	~ 45 días	~ 25 días

En muchas realizaciones, la duración del núcleo de fármaco puede ser determinada con base en el tiempo calculado cuando ~10% de la cantidad original del fármaco permanece en el inserto de fármaco, por ejemplo, cuando la tasa de elución se nivela y permanece sustancialmente constante en aproximadamente 100 ng/día .

Ejemplo 3

Datos de elución en volumen de Bimatoprost

Se prepararon las muestras en volumen de 1% de Bimatoprost que tienen un diámetro conocido de 0.076 cm (0.76 mm). La altura de cada muestra se determinó a partir del peso y el diámetro conocido de la muestra.

Tabla 3. Tamaño de la muestra en volumen

Muestra	Peso (μg)	Diámetro (cm)	Altura calculada (cm)	Área de superficie expuesta (cm^2)
14-2-10	1.9	0.076	0.42	0.109
14-2-11	1.5	0.076	0.33	0.088
14-2-12	1.9	0.076	0.42	0.109

5

10

15

20

Las alturas calculadas variaron de 0.33 cm a 0.42 cm. El área de superficie expuesta en cada extremo de cada muestra en volumen fue de aproximadamente 0.045 cm^2 , proveyendo volúmenes de 0.019 cm^3 y 0.015 cm^3 para las muestras de 0.42 cm y 0.33, respectivamente. Lo expuesto, un área de superficie expuesta de las muestras calculadas a partir de la altura y el diámetro sin una vaina de fármaco fue de aproximadamente 0.1 cm^2 . Se evaluaron tres formulaciones: 1) silicona 4011, 1% de Bimatoprost, 0% de surfactante; 2) silicona 4011, 1% de Bimatoprost, aproximadamente 11% de surfactante; y 3) silicona 4011, 1% de Bimatoprost, aproximadamente 33% de surfactante. Los datos de elución medidos para las muestras en volumen con la formulación 1, 2 y 3 se normalizaron a ng por dispositivo por día (ng/dispositivo/día), suponiendo un área de superficie del dispositivo en volumen es 0.1 cm^2 y el área de superficie del dispositivo clínico es 0.00078 cm^2 (0.3 mm de diámetro). De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la Figura 9A muestra perfiles de elución normalizados en ng por dispositivo por día durante 100 días para la muestra en volumen de silicona con 1% de Bimatoprost, asumiendo un diámetro de la superficie expuesta de 0.3 mm en el extremo del dispositivo. El perfil de elución normalizada es de aproximadamente 10 ng por día. Los datos muestran aproximadamente la cinética de liberación de orden cero de aproximadamente diez días a aproximadamente 90 días para cada una de las formulaciones. Estos datos son consistentes con las partículas de Bimatoprost suspendidas en una matriz de núcleo de fármaco y la saturación sustancial de la matriz del núcleo de fármaco con Bimatoprost disuelto en la misma, como se describió anteriormente. Se pueden utilizar formulaciones similares con vainas de núcleo de fármaco y una superficie expuesta en forma del núcleo expuesto al lacrimal para incrementar el área de superficie expuesta como se describió anteriormente y administrar el fármaco en cantidades terapéuticas durante un período extendido.

25

30

En algunas realizaciones, el núcleo puede comprender un núcleo de diámetro de 0.76 mm con un diámetro de superficie expuesta de 0.76 mm, que corresponde a un área de superficie expuesta de 0.0045 cm^2 . El núcleo puede ser cubierto con una vaina para definir la superficie expuesta del núcleo como se describió anteriormente. El perfil de elución normalizado para tal dispositivo, con base en los datos de la muestra en volumen anterior, es de aproximadamente 6 veces ($0.0045 \text{ cm}^2/0.00078 \text{ cm}^2$) el perfil de elución para el dispositivo con un área de superficie expuesta de diámetro de 0.3 mm. Así, un perfil de elución de orden cero con una tasa de elución de aproximadamente 60 ng por día se puede obtener durante un período de aproximadamente 90 días. Si el área de superficie expuesta se incrementa hasta aproximadamente 0.0078 cm^2 , por ejemplo, con muchas de las formas de superficie expuestas como se describió anteriormente, la tasa de elución de orden cero es de aproximadamente 100 ng por día durante un período de aproximadamente 90 días. La concentración también puede incrementarse desde 1%. Perfiles de elución similares se pueden obtener con Latanoprost.

Ejemplo 4

35

Datos elución de Latanoprost

40

Los núcleos de fármaco fueron fabricados como se describió anteriormente en el Ejemplo 1 con Latanoprost y silicona 4011, 6385 y/o NaCl. Se fabricaron cuatro formulaciones como sigue: A) silicona 4011, aproximadamente 20% de Latanoprost, y aproximadamente 20% de NaCl; B) silicona 4011, aproximadamente 20% de Latanoprost, y aproximadamente 10% de NaCl; C) silicona 4011, aproximadamente 10% de Latanoprost, y aproximadamente 10% de NaCl; y D) silicona 6385, aproximadamente 20% de Latanoprost. La Figura 10A muestra los perfiles de elución de Latanoprost que forman los núcleos para cuatro formulaciones de Latanoprost, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. Los resultados muestran tasas iniciales de aproximadamente 300 ng por dispositivo por día que disminuye a aproximadamente 100 ng por dispositivo por día por 3 semanas (21 días). Los resultados mostrados son para núcleos de fármaco no estériles. Resultados similares se han obtenido con núcleos de fármaco estériles de Latanoprost. Estos datos son consistentes con las gotitas de

Latanoprost suspendidas en una matriz del núcleo de fármaco y la saturación sustancial de la matriz de núcleo de fármaco con Latanoprost disuelto en la misma, como se describió anteriormente.

Ejemplo 5

Liberación del fármaco como una función de entrecruzamiento

5 De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la Figura 11A muestra el efecto sobre la elución de material y el agente de entrecruzamiento en núcleos de fármaco con 20% de latanoprost. Núcleos de fármaco fueron fabricados como se describió anteriormente con los métodos de fabricación como en la Figura 6E y la Tabla 1. Los núcleos de fármaco comprenden silicona 4011, silicona 6385 con un 2.5% de agente de entrecruzamiento, 6380 con un 2,5% de agente de entrecruzamiento y 6380 con 5% de agente de entrecruzamiento. El agente terapéutico en todas las muestras comprende aproximadamente 20% de latanoprost. El material 6380 con 5% de agente de entrecruzamiento provee la rata de elución más baja en todos los puntos de tiempo. Como el material 6380 con 5% de agente de entrecruzamiento eluye a una rata menor que el material 6385 con el 2.5% de agente de entrecruzamiento, el aumento de agente de entrecruzamiento y el entrecruzamiento concomitante parece disminuir la tasa de elución. El material 6385 con 2.5% de agente de entrecruzamiento provee las tasas de elución más altas a los 1, 4, 7 y 14 días. El material 6380 con 2.5% de agente de entrecruzamiento tiene rata de elución ligeramente inferior a 1, 4, 7 y 14 días que el material 6385. Tanto los materiales 6385 y 6380 eluyen más rápido que el material 4011 que no incluye un material de relleno. Los materiales 4011, 6380 y 6385 comprenden dimetil siloxano como el polímero base. Como se ha señalado anteriormente, el material 6385 comprende material de relleno de tierra de diatomáceas, y el material 6380 comprende material de relleno de sílica, lo que indica, con base en las ratas de elución anteriores, que el material de relleno inerte puede incrementar la rata de elución.

20 Ejemplo 6

Efecto de la concentración del fármaco en la elución de latanoprost

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la Figura 11B muestra el efecto de la concentración del fármaco en la elución de latanoprost. Los núcleos de fármaco fueron fabricados como se describió anteriormente con los métodos de fabricación como en la Figura 6E y la Tabla 1. Los núcleos de fármaco comprenden material 6385 con 5, 10, 20, 30 y 40% de latanoprost, respectivamente. La cantidad del sistema de curado con alcoxi-estaño fue del 2.5% en todas las muestras. La liberación de latanoprost es débilmente dependiente de la concentración de latanoprost en todos los períodos de tiempo con 40% el material de latanoprost que eluye a la rata más alta y el 5% de latanoprost que eluye a la rata más baja. La rata de elución para todas las muestras cae por debajo de 500 ng por día por 7 días y continúa para ser liberado a niveles terapéuticos a partir de entonces.

30 Ejemplo 7

Efecto de recubrir un extremo del inserto del núcleo de fármaco

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la Figura 11C muestra el efecto de recubrir uno de los extremos del inserto de núcleo de fármaco. Los núcleos de fármaco fueron fabricados como se describió anteriormente con los métodos de fabricación como en la Figura 6E y la Tabla 1. Los núcleos de fármaco comprenden material 6385 con 20% de latanoprost. La rata de elución de tubos cortados como los descritos anteriormente se midió con ambos extremos de cada tubo cortado abierto, denominados como ambos extremos abiertos. Se midió la rata de elución de tubos cortados con un extremo expuesto y un extremo cubierto con curado UV de Loctite, como se describió anteriormente, denominado como un extremo abierto. Para la comparación, se muestra la rata de elución para los insertos del núcleo de fármaco con ambos extremos abiertos dividido por dos, denominados como "ambos extremos abiertos/2". Los valores de ambos extremos abiertos/2 están muy cerca de los datos de un extremo abierto abiertos un extremo en todos los puntos de tiempo, lo que indica que recubrir un extremo del inserto del núcleo de fármaco con un material adhesivo que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico puede inhibir la liberación del agente terapéutico desde el núcleo de fármaco, de tal manera que el fármaco es administrado de manera efectiva a través de la superficie expuesta del núcleo de fármaco en el extremo abierto del tubo.

45 Ejemplo 8

Elución de fluoresceína y el efecto del surfactante sobre la elución de fluoresceína

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la Figura 12A muestra la elución de la fluoresceína y el efecto de surfactante sobre la elución de fluoresceína. Los datos de elución para la fluoresceína muestran la flexibilidad de los núcleos de fármaco anteriores y procesos de fabricación para la liberación sostenida de muchos agentes terapéuticos, incluyendo

tanto agentes terapéuticos solubles en agua e insolubles en agua y de peso molecular relativamente bajo y agentes terapéuticos de alto peso molecular. La fluoresceína tiene una masa molecular de 332.32 g/mol, es soluble en agua, y puede servir como un modelo para la liberación de agentes terapéuticos solubles en agua liberados desde el ojo. El trabajo en relación con las realizaciones de la presente invención indica que el peso molecular y la solubilidad en agua, puede cada uno afectar la rata de liberación del fármaco desde la matriz del núcleo de fármaco sólido. Por ejemplo, el peso molecular inferior puede incrementar la difusión a través del material de matriz sólida, esto es, a través de silicona, de tal manera que los compuestos de bajo peso molecular pueden ser liberados más rápidamente. Además, la solubilidad en agua también puede afectar la rata de liberación del fármaco, y en algunos casos la solubilidad en agua incrementada del fármaco puede incrementar la rata de liberación desde la matriz de núcleo de fármaco sólido, por ejemplo a través de transporte desde el material de matriz sólida al líquido corporal, tal como el líquido lacrimonal. De acuerdo con estas realizaciones, los agentes terapéuticos con mayor peso molecular que la fluoresceína y con menor solubilidad en agua que la fluoresceína, por ejemplo ciclosporina y prostaglandinas como se muestra arriba, pueden ser liberados desde el núcleo sólido a ratas más bajas. Los surfactantes también pueden afectar la rata de liberación del agente terapéutico desde el núcleo de fármaco en el tejido y/o fluido corporal circundante, por ejemplo fluido de la película lacrimonal.

Cada núcleo de fármaco probado comprende silicona MED 4011. En una realización, una formulación del núcleo de fármaco 1210 comprenden 9% de surfactante y 0.09% de fluoresceína. Un ajuste exponencial 1212 se muestra para la rata de elución de la formulación del núcleo de fármaco 1210. En otra realización, una formulación del núcleo de fármaco 1220 comprende 16.5% de surfactante y 0.17% de fluoresceína. Un ajuste exponencial 1222 se muestra para la rata de elución de la formulación del núcleo de fármaco 1220. En otra realización, una formulación del núcleo de fármaco 1230 comprenden 22.85% de surfactante y 0.23% de fluoresceína. Un ajuste exponencial 1232 se muestra para la rata de elución de la formulación del núcleo de fármaco 1230. En una realización sin surfactante, una formulación del núcleo de fármaco 1240 comprende 0% de surfactante y 0.3% de fluoresceína. Un ajuste exponencial 1242 se muestra para la rata de elución de la formulación del núcleo de fármaco 1240.

Los núcleos de fármaco fueron fabricados con formulaciones clave que comprenden: Surfactante de Silicona "Fluido 190" (Dow Corning); Mezcla de Surfactante: "Fluido 190 " + Fluoresceína; Silicona (Nusil): MED 4011 Parte A, MED 4011 Parte B; Tubos de centrífuga; jeringa de 3 ml; aguja de calibre 20; Tubo de Teflón de diámetro interior de 0.031 pulgadas; y Regulador.

Los parámetros clave incluyen: Preparar una mezcla de 2.5 g de surfactante de silicona y 0.025 g de fluoresceína; Preparar composiciones de silicona de Nusil MED 4011 que contiene 3.5 g de la Parte A y 0.37 g de la Parte B (10: relación); Preparar cuatro (4) tubos de centrífuga, cada uno con 0.5 g de silicona y diferentes pesos de mezcla de surfactantes como sigue: A. 0.05 g de mezcla surfactante: 9% de surfactante, 0.09% de fluoresceína; B. 0.1 g de mezcla de surfactante: 16.5% de surfactante, 0.17% de fluoresceína; C. 0.15 de mezcla de surfactante: 22.85% de surfactante, 0.23% de fluoresceína; D. 0.0015 g de fluoresceína: 0% de surfactante, 0.3% de fluoresceína; Inyectar cada una de las cuatro formulaciones dentro de los respectivos tubos de teflón utilizando la jeringa y la aguja; Curar el tubo inyectado a 140°C durante 45 minutos en el horno; Cortar cada tubo en 3 piezas de longitud de 4 mm; y Sumergir cada pieza cortada en un tubo de centrífuga que contiene 0.3 mL de regulador.

La recolección de datos comprende: Recoger muestras en los puntos de tiempo de 24, 48, 72, 192, y 312 horas; Presentar cada muestra para el análisis de espectrometría UV; Convertir cada rata de elución de $\mu\text{g/ml/hr}$ a $\mu\text{g/cm}^2/\text{hr}$ mediante el uso de las dimensiones del tubo de teflón (longitud de 4 mm, diámetro interior de 0.031 pulgadas); Datos del gráfico para la rata de elución versus el tiempo para comparar las ratas de cada formulación de mezcla de surfactante.

Análisis que comprende líneas de tendencia de ajuste para cada rata de elución a una curva exponencial, como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Líneas de tendencia para cada ajuste de la rata de elución a curvas exponenciales.

Muestra #	% de Surfactante	% de Fluoresceína	R2	Ecuación de las Líneas de tendencia
A	9.0	0.09	0.9497	$636.66x-1.1161$
B	16.5	0.17	0.8785	$4289.6x-1.3706$
C	22.85	0.23	0.9554	$1762.0x-1.0711$
D	0	0.30	0.9478	$1142.1x-1.2305$

Las ecuaciones de la línea de tendencia de la tabla 4 indican lo siguiente: Los datos se ajustan bien a las curvas experimentales con valores de R² de 0.8785 a 0.9554. Las ecuaciones de la línea de tendencia muestran coeficientes exponenciales de -1,071--1,3706. Las ratas de elución se incrementaron con el incremento en los niveles de surfactante. A pesar de cantidades relativamente similares de fluoresceína, hay un incremento dramático en las ratas de elución entre las muestras C y D - esto demuestra que la adición de surfactante a la matriz de silicona afecta dramáticamente la rata de elución del compuesto soluble en agua. La rata de elución de la Muestra A es comparable a la de la Muestra D, incluso aunque la muestra A contiene solamente un tercio de la cantidad de fluoresceína. Esto también demuestra que la rata de elución puede ser afectada por la adición de surfactante a la matriz de silicona.

Aunque los coeficientes exponenciales de la ecuación de la línea de tendencia de -1.071 a 1 - 1.3706 son consistentes con liberación de primer orden, los datos incluyen un período inicial de 48 horas en el que se observa la liberación por bolus de fluoresceína desde el núcleo. Tal período de lavado inicial de 2 a 3 días con altos niveles de agente terapéutico administrado, seguido por un período de liberación sostenida a niveles terapéuticos puede ser útil en algunas realizaciones, por ejemplo, cuando son tolerados niveles elevados durante un corto período de tiempo y pueden conducir a un efecto acelerado en el ojo. El trabajo en relación con las realizaciones de la presente invención sugiere que después de 48 horas los datos de elución pueden estar más cerca de orden cero, por ejemplo dentro de un rango de aproximadamente orden cero a aproximadamente de primer orden. En algunas realizaciones, el nivel de liberación del agente terapéutico se puede disminuir con un área de superficie expuesta disminuida del núcleo de fármaco, por ejemplo como se describió anteriormente, para liberar el fármaco a niveles terapéuticos durante periodos sostenidos.

Ejemplo 9

El efecto de la esterilización en la elución del agente terapéutico

El trabajo en relación con realizaciones de la presente invención sugiere que los radicales generados en el proceso de esterilización pueden entrecruzar el material de la matriz del núcleo de fármaco a fin de inhibir la rata de liberación inicial del agente terapéutico desde el material de matriz del núcleo de fármaco. En realizaciones específicas con esterilización de haz de electrones, este entrecruzamiento puede estar limitado a la superficie y/o cerca de la superficie de la matriz del núcleo de fármaco. En algunas realizaciones, una bolsa de Mylar conocida puede ser penetrada con el haz de electrones para esterilizar la superficie del núcleo de fármaco. En algunas realizaciones, se pueden utilizar otras técnicas de esterilización que afectan la esterilización, por ejemplo esterilización por rayos gamma, y que no están limitadas a la superficie del núcleo de fármaco y penetran totalmente y/o uniformemente el material del núcleo de fármaco.

Como se describió anteriormente, los núcleos de fármaco fueron sintetizados y esterilizados por haz de electrones en empaques Mylar. La Figura 13A muestra la elución de núcleos de fármaco esterilizados y no esterilizados. Cada uno de los núcleos estériles y no estériles comprenden 20% de latanoprost en 6385 sintetizado como se describió anteriormente. Los núcleos de fármaco fueron esterilizados por haz de electrones y las ratas de elución medidas como se describió anteriormente. Los núcleos de fármaco estériles y no estériles muestran ratas de elución para el primer día de aproximadamente 450 y 1400 ng/día, respectivamente. En los día 4 y 7, los núcleos de fármaco estériles y no estériles muestran ratas de elución similares a aproximadamente 400 ng/día. En el día 14, los núcleos de fármaco estériles y no estériles muestran ratas de elución de 200 y aproximadamente 150 ng/día, respectivamente. Estos datos muestran que la esterilización puede disminuir una liberación inicial, o por bolus, del agente terapéutico, y que la esterilización se puede utilizar para proveer una rata más uniforme de liberación del agente terapéutico, por ejemplo, en combinación con la realizaciones descritas anteriormente.

Ejemplo 10

El efecto de la sal sobre la elución del agente terapéutico

El trabajo en relación con realizaciones de la presente invención sugiere que las sales conocidas, por ejemplo cloruro de sodio pueden afectar la rata de elución del núcleo de fármaco.

La Figura 14A muestra el efecto de la sal sobre la elución del agente terapéutico. Núcleos de fármaco que comprenden 20% de bimatoprost (BT) y la matriz de núcleo de fármaco de silicona que comprende NuSil 6385 se fabricaron como se describió anteriormente. Los núcleos de fármaco se fabricaron con concentraciones de sal de 0%, 10% y 20%. En el día 1 los núcleos de fármaco mostraron ratas de elución de aproximadamente 750 ng/día, 400 ng por día y aproximadamente 100 ng por día para 20%, 10% y 0%, respectivamente. En todos los períodos de tiempo medidos a dos semanas, los datos de sal del 20% mostraron la rata de elución más alta, y los datos de sal del 0% mostraron la rata de elución más baja. Estos datos muestran que la sal, por ejemplo, muchas sales conocidas tales como cloruro de sodio, se pueden adicionar a la matriz para incrementar el orden de la rata de elución del agente terapéutico.

Ejemplo 11

Extracción de agente terapéutico a partir de núcleos de fármaco para determinar el rendimiento del agente terapéutico

5 Los insertos del núcleo de fármaco que comprenden MED-6385 y 20% y 40% de latanoprost se sintetizaron como se describió anteriormente. Cada núcleo de fármaco fue pesado y el peso del material del núcleo de fármaco sólido se determinó con corrección para el peso del tubo del fármaco y el adhesivo. La cantidad de agente terapéutico presente en cada muestra se determinó con base en el peso del material del núcleo de fármaco y el porcentaje del agente terapéutico en el material del núcleo de fármaco como se describió anteriormente. El agente terapéutico se extrajo a partir de los núcleos de fármaco con alícuotas de 1 ml de acetato de metilo. La concentración del agente terapéutico en la solución para cada muestra se midió con HPLC de gradiente en fase reversa con detección óptica y la integración pico a 210 nm. Las mediciones se tomaron para 6 núcleos de fármaco con 20% de latanoprost y 4 núcleos de fármaco con 40% de latanoprost. Para las muestras del 20%, la extracción promedio de latanoprost fue de 104.8% con una desviación estándar de aproximadamente 10%. Para las muestras del 40%, la extracción promedio de latanoprost fue 96.8% con una desviación estándar de aproximadamente 13%.

Ejemplo 12

15 Llenado a alta presión

Una formulación de silicona de dos partes (MED6385, NuSil Technologies) se utilizó en la preparación de una resina compuesta que contiene latanoprost, que se usó para llenar una sección de envainada de poliimida. El revestimiento que contiene la silicona polimerizada incorpora dominios discretos de latanoprost, existente en forma de gotitas de menos de aproximadamente 25 µm de diámetro máximo, dentro de la matriz. Se llevaron a cabo varios experimentos.

20 La Parte A de la formulación de silicona MED6385 se mezcló con 0.43 µL de la Parte B, el catalizador de estaño, usando jeringas, para causar la coagulación parcial del polímero durante 30 minutos. Entonces, 37 mg de ese material se mezclaron con una solución premezclada de 0.14 µL de catalizador adicional y 13 mg de latanoprost, y esa mezcla se podría mezclar adicionalmente por sonicación con una sonda ultrasónica. La mezcla resultante se transfirió por una aguja de jeringa conectada a un adaptador de jeringa HP7x, que está conectado a una bomba de EFD, la cual a su vez está conectada a un sistema de aire comprimido y la presión de administración se fija a 40 psi. La mezcla de silicona-latanoprost es entonces extrudida, por debajo de la longitud (10 cm) de la tubería de poliimida (IWG High Performance Conductors, Inc.). Cuando la mezcla viscosa alcanzó el fondo de la tubería de poliimida, se aplicaron pinzas en la parte inferior de la tubería y de la conexión superior con el adaptador de jeringa, luego se libera la presión y se remueve la sección de la tubería. La sección pinzada de la tubería se colocó en una cámara de humedad (Thunder Scientific) para el curado a 40°C y una humedad relativa del 80% (RH) durante aproximadamente 16-24 hrs.

35 Para procesar la tubería llena de poliimida que contiene la matriz ahora sólida que contiene el latanoprost en insertos de fármaco individuales, la vaina llena de precursor se cortó entonces en segmentos de 1 mm con una plantilla y una cuchilla de afeitar. Se selló entonces un extremo de cada uno de los segmentos de 1 mm con curado instantáneo UV 4305 de Loctite, adhesivo, y curado con una varita de UV de Loctite. Cada uno de los segmentos en este punto estaba listo para su inserción en un tapón del punto lagrimal (Quintess) adaptado para recibir el inserto, sellado con el extremo hacia el interior.

Resultados

Las micrografías electrónicas de barrido de la vaina que contiene la matriz curada, esto es, la vaina llena de precursor, se muestran en la Figura 15A-D en los aumentos indicados. Los insertos se seccionaron criogénicamente. Las Figuras 15A y 15B, respectivamente, muestran los núcleos de inserto en donde la extrusión se llevó a 40°C (A) o 25°C (B).

40 Ejemplo 13

La temperatura de la mezcla, y del aparato asociado involucrados en el llenado de la vaina de poliimida se mantuvo a diversas temperaturas durante el proceso de inyección. Entre las temperaturas utilizadas eran una temperatura ligeramente elevada (40°C), la temperatura ambiente aproximada (25°C), y las temperaturas subambientales, tales como 0°C, -5°C, y -25°C. Se proveen en este Ejemplo los procedimientos de inyección subambiente.

45 Fabricación de Mezcla de Latanoprost/silicona

La formulación de silicona (MED6385) es un sistema de dos partes. La parte A contiene la silicona y el agente de entrecruzamiento mientras que la Parte B contiene el catalizador de estaño para promover el entrecruzamiento. Las dos partes se combinan en una relación final de 200: 1 (Parte A:Parte B). Las cantidades requeridas de Latanoprost, la Parte A y

B de MED6385 se pesan en un portaobjetos de vidrio y se mezclan durante aproximadamente 2 minutos usando una mini espátula de plástico. Se presenta en la siguiente tabla el peso o volumen de los componentes requeridos para preparar 50 mg de la mezcla a ser extrudida.

Relación de los componentes

Resistencia (µg de latanoprost/tapón)	Parte A (mg)	Parte B (µl)	Latanoprost (mg)
3.5	47.8	0.21	2.2
14	41.1	0.18	8.9
21	36.7	0.16	13.3

5

Extrusión dentro de la tubería de poliimida

Preparación del sistema de extrusión de la jeringa

10 Secciones de 15 cm son roscadas a través de un adaptador luer de plástico y engomadas en su lugar usando adhesivo de curado instantáneo por UV 4304 de Loctite (Figura 2). Una jeringa de 1 ml (Henke Sass Wolf NORMJect) es modificada cortando la punta a ras del émbolo. La pieza de tubería/adaptador previamente ensamblada es insertada en el cilindro de la jeringa y enroscada a través de la salida luer y ajustada en su lugar.

Extrusión

15 Después de que la mezcla silicona/latanoprost está completa, la mezcla se carga en el cilindro del sistema de extrusión de la jeringa. Se inserta el émbolo y se elimina el exceso de aire. La jeringa está entonces lista para ser cargada en el aparato de extrusión enfriado. El aparato es un tubo encamisado todo de acero inoxidable en un intercambiador de calor soldado de tubo sanitario y que incluye una purga de gas que es enfriado por serpentín dentro del lado del refrigerante del intercambiador de calor. El punto de ajuste de la temperatura de funcionamiento del sistema de refrigeración debe ser de -10°C. La temperatura en el interior del intercambiador de calor deberá ser uniforme +/- 2.5°C a lo largo de la longitud útil de la tubería de poliamida. La temperatura de estado estacionario del sistema de refrigeración debe ser verificada antes de la inserción de la jeringa y la tubería.

20

Después de la configuración, la EFD es activada y una mezcla de silicona latanoprost es extrudida por debajo de la longitud del tubo de poliimida. Una vez que la mezcla alcanza la parte inferior de la tubería, se puede detectar visualmente. La jeringa incluyendo la tubería se retira rápidamente del sistema de refrigeración. La jeringa se retira cortando la tubería tubo con una hoja de afeitar; entonces la tubería es pinzada en ambos extremos.

25

Curado

La sección pinzada de la tubería se coloca en una cámara de humedad (Thunder Scientific) para ser curada a 40°C y 80% de RH durante aproximadamente 16 - 24 horas.

Resultados

30 Las micrografías electrónicas de barrido de la vaina que contiene la matriz curada, esto es, la vaina llena de precursor, se muestran en la Figura 15A-D en los aumentos indicados. Los insertos se seccionaron criogénicamente. Las Figuras 15C y 15D muestran los resultados de extrusiones levadas a cabo a 0°C y -25°C respectivamente. Se pueden comparar con las Figuras 15A y 15B que se llevaron a cabo a temperatura ambiente (25°C) o por encima (40°C).

Las mediciones de los diámetros de inclusión promedio y desviación estándar de los mismos, son como se muestra:

Extrusión en frío (-5°C): 0.006 ± 0.002 mm (n=40 de inclusión)

35

Temperatura ambiente (22°C) : 0.019 ± 0.019mm (n=40 de inclusión)

Las mediciones del contenido de latanoprost promedio (µg) por sección de 1 mm (núcleo) dividido (hoja de afeitar) a partir de un tubo de precursor lleno son como se muestra:

ES 2 533 359 T3

Extrusión en frío (-5°C): 20.9 ± 0.5 (Promedio \pm SD) RSD = 2.4

Temperatura ambiente (22°C): 20.2 ± 1.9 (Promedio \pm SD) RSD = 9.4

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un inserto de fármaco adaptado para disposición dentro de un implante lacrimal, estando adaptado el implante lacrimal para inserción a través de un punto lacrimal del ojo para residir dentro del canalículo del ojo, comprendiendo el inserto un núcleo de fármaco y un cuerpo de vaina que cubre parcialmente el núcleo de fármaco, comprendiendo el núcleo de fármaco un agente terapéutico y una matriz, siendo seleccionado el agente terapéutico del grupo que consiste de bimatoprost, latanoprost, y travoprost, comprendiendo la matriz un polímero de silicona, estando dispuesto el cuerpo de vaina sobre una porción del núcleo de fármaco para inhibir la liberación del agente desde dicha porción y de tal manera que define al menos una superficie expuesta del núcleo de fármaco adaptado para liberar el agente al ojo o a los tejidos circundantes o a ambos al entrar en contacto con el líquido lacrimal cuando el implante es insertado en un paciente, y en donde una cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica macroscópica del núcleo de fármaco varía de una cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica macroscópica igual del núcleo de fármaco por no más de 30%.
- 10 2. Un inserto de fármaco de la reivindicación 1 en donde: a) el agente terapéutico está uniformemente y homogéneamente dispersado por toda la matriz; o b) el agente terapéutico al menos en parte forma inclusiones sólidas o líquidas dentro de la matriz.
- 15 3. El inserto de fármaco de la reivindicación 1 o 2 en donde la cantidad del agente terapéutico dentro de la porción volumétrica macroscópica del núcleo de fármaco varía de la cantidad del agente terapéutico dentro de cualquier otra porción volumétrica macroscópica igual del núcleo de fármaco en no más de 10%.
- 20 4. Una pluralidad de los insertos de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde cada una de las pluralidades de los insertos comprende una concentración del agente que varía no más del 30% a partir de concentraciones de los agentes en otros insertos de la pluralidad.
5. La pluralidad de insertos de fármaco de la reivindicación 4 en donde la concentración de agente varía no más de 10% entre los mismos.
6. El inserto de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde el núcleo de fármaco comprende 0.1% en peso a 50% en peso del agente.
- 25 7. El inserto de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde el cuerpo de vaina comprende un polímero que comprende al menos uno de poliimida, PMMA, o PET, en donde el polímero es extrudido o fundido; o un metal que comprende acero inoxidable o titanio.
- 30 8. El inserto de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde el inserto de fármaco comprende un material que modifica la rata de liberación que comprende un material de relleno inerte, una sal, un surfactante, un dispersante, un segundo polímero, un oligómero, o una combinación de los mismos.
9. El inserto de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde el núcleo de fármaco es sustancialmente cilíndrico en su forma, teniendo un eje, en donde la superficie expuesta del núcleo de fármaco está dispuesta en un extremo de la forma cilíndrica y una superficie del núcleo de fármaco cubierta por el cuerpo de vaina constituye un resto de la superficie de la forma cilíndrica.
- 35 10. El inserto de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde el agente se disuelve en la matriz dentro del núcleo de fármaco.
11. El inserto de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en donde el agente es latanoprost.
12. El inserto de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que el agente es bimatoprost.
- 40 13. El inserto de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en donde el núcleo comprende dos o más agentes terapéuticos.
- 45 14. El inserto de fármaco de la reivindicación 13 en donde el inserto de fármaco comprende dos núcleos de fármaco dispuestos dentro del cuerpo de vaina, comprendiendo un primer núcleo de fármaco un primer agente y una primera matriz, y comprendiendo un segundo núcleo de fármaco un segundo agente y una segunda matriz, en donde el primer agente y el segundo agente son diferentes, y en donde la primera matriz y la segunda matriz son iguales o diferentes una de otra; comprendiendo el implante una abertura adaptada para recibir el primero y el segundo núcleos dispuestos dentro del cuerpo de vaina, estando los núcleos de fármaco adaptados para ser dispuestos, dentro de la vaina, dentro de la abertura del implante.

15. El inserto de fármaco de la reivindicación 14 en donde el primer agente terapéutico tiene un perfil de liberación en donde el primer agente es liberado a niveles terapéuticos a lo largo de un primer período de tiempo y el segundo agente terapéutico tiene un segundo perfil de liberación en donde el segundo agente es liberado a niveles terapéuticos a lo largo de un segundo período de tiempo.
- 5 16. Un método de fabricación de un inserto de fármaco adaptado para su disposición dentro de un implante lacrimonal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, comprendiendo el método la inyección en el cuerpo de vaina, a una temperatura de menos de 25°C, de una mezcla que comprende un precursor de matriz y el agente terapéutico de tal manera que el cuerpo de vaina se llena sustancialmente con el mismo; entonces, curar la mezcla dentro del cuerpo de vaina para formar dentro del cuerpo de vaina el núcleo de fármaco.
- 10 17. Un agente terapéutico, siendo seleccionado el agente terapéutico del grupo que consiste de bimatoprost, latanoprost y travoprost, para uso en el tratamiento de una mala condición en un paciente, dicho agente terapéutico estando comprendido en el inserto de fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el agente terapéutico está adaptado para tratar la mala condición, la mala condición comprende glaucoma, y en donde dicho implante va a ser dispuesto en el paciente, en o adyacente a un ojo del paciente de tal manera que el agente terapéutico es liberado en un
- 15 tejido o fluido corporal.
18. El uso de un inserto de fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la fabricación de un implante lacrimonal adaptado para el tratamiento de una mala condición en un paciente en necesidad del mismo.

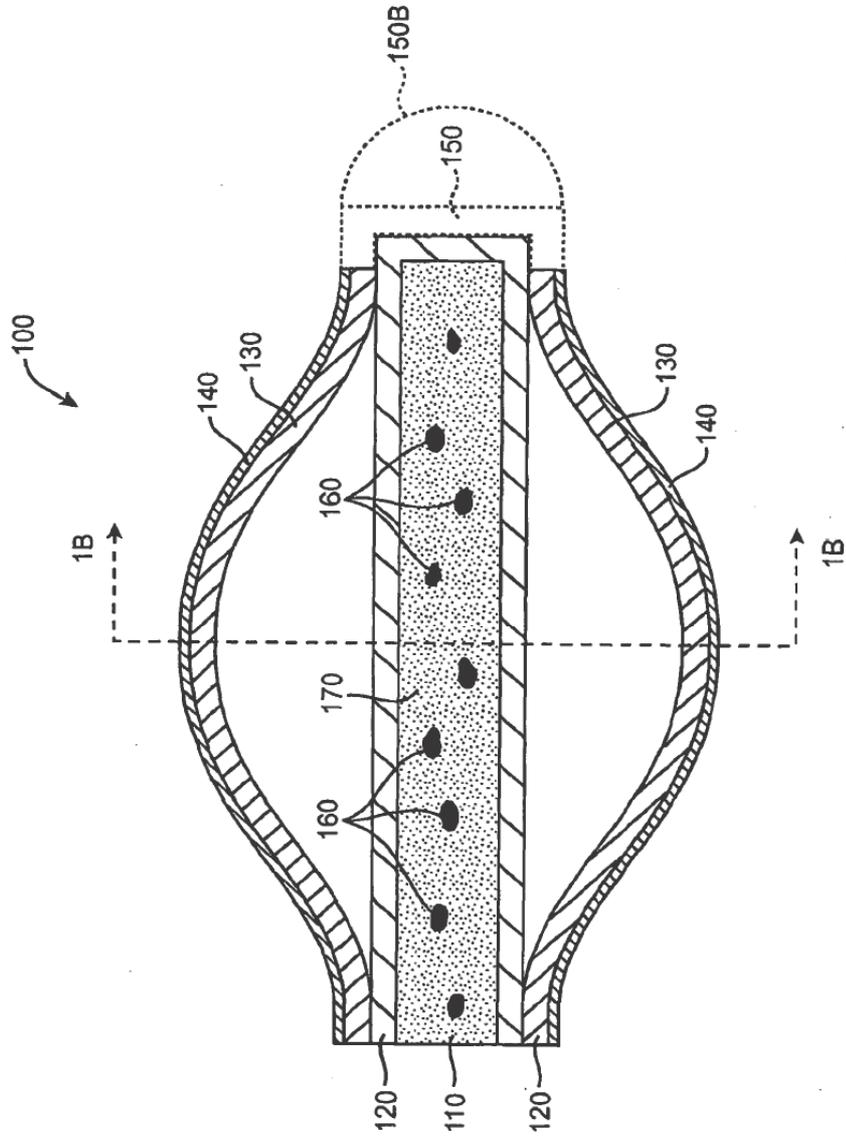


Fig. 1A

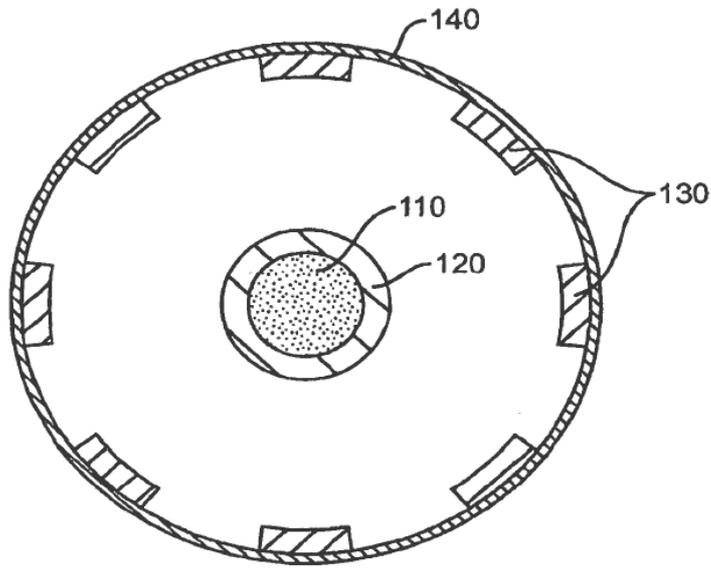


Fig. 1B

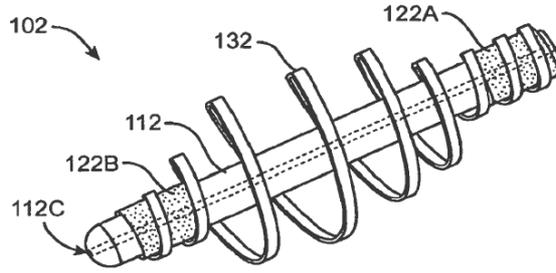


Fig. 1C

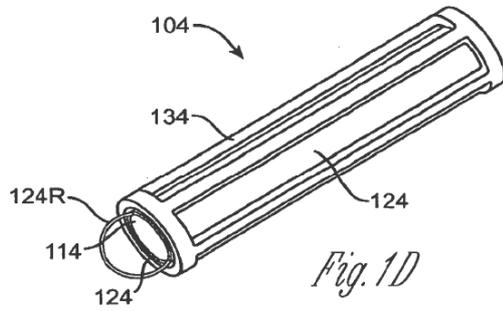


Fig. 1D

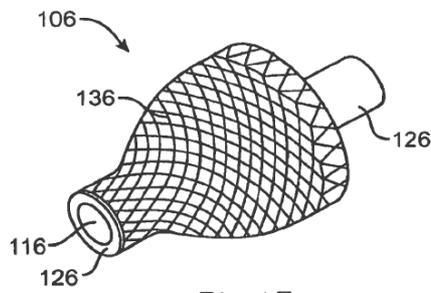


Fig. 1E

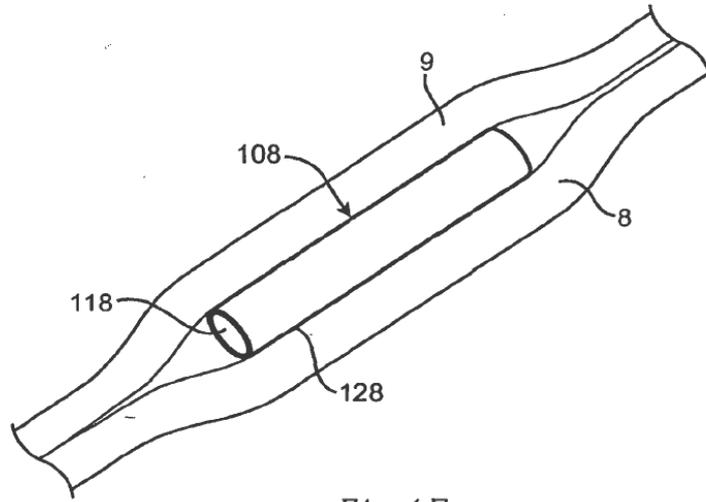


Fig. 1F

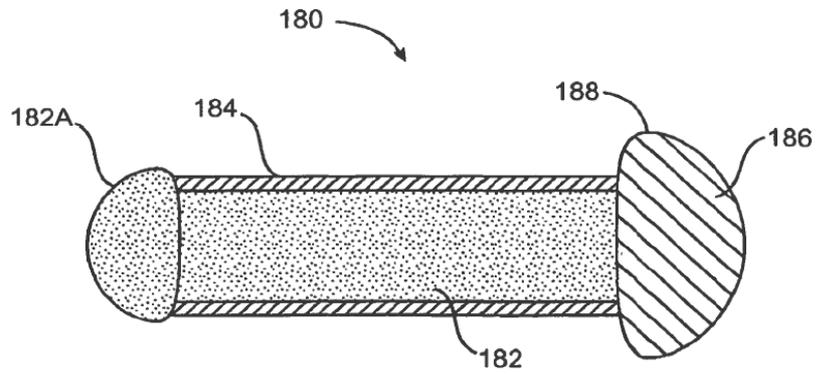


Fig. 1G

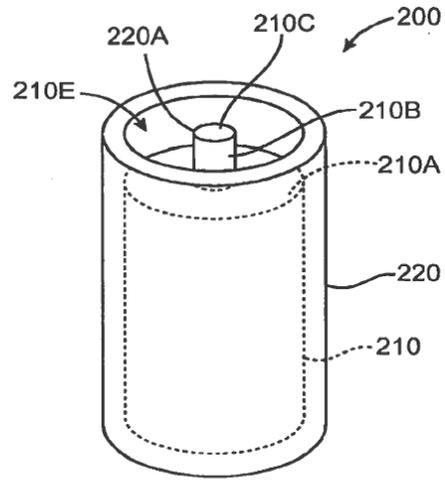


Fig. 2A

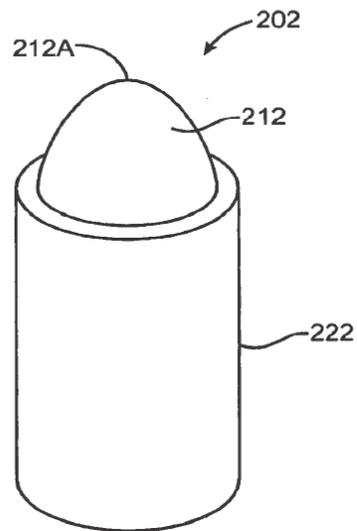


Fig. 2B

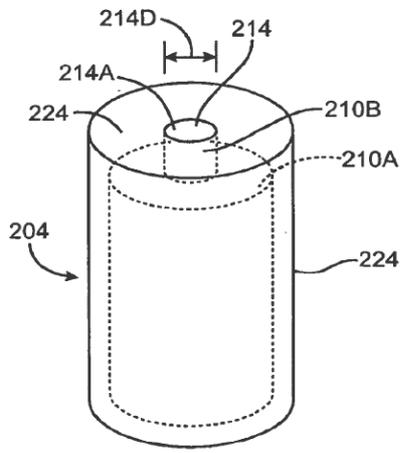


Fig. 2C

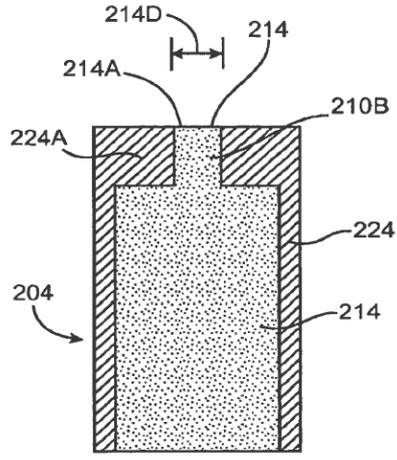


Fig. 2D

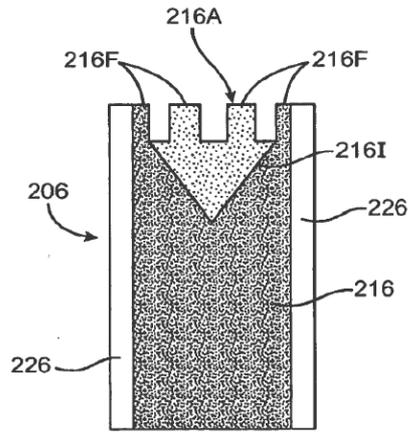


Fig. 2E

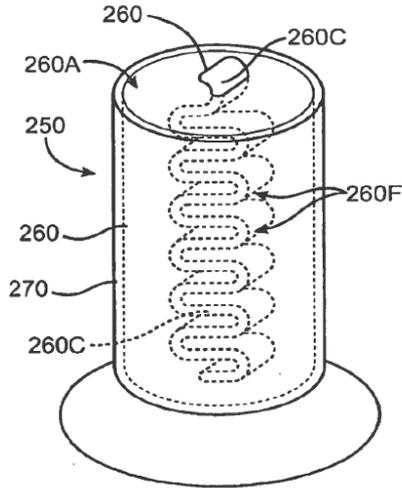


Fig. 2F

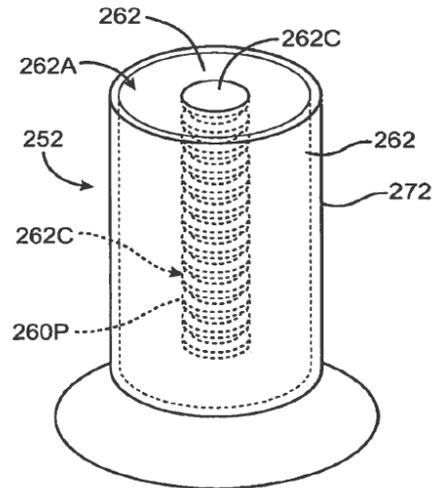


Fig. 2G

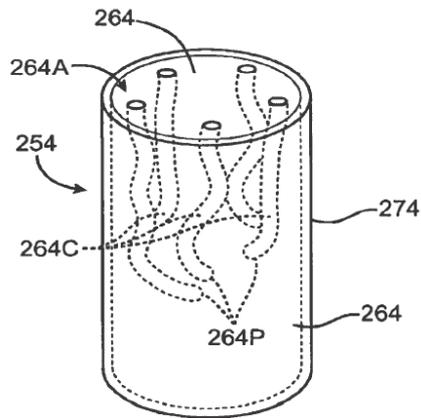


Fig. 2H

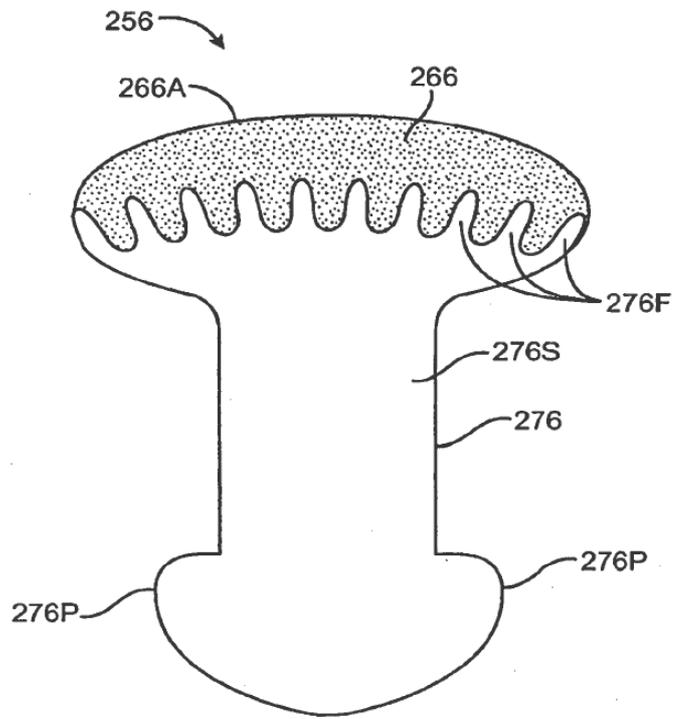


Fig. 21

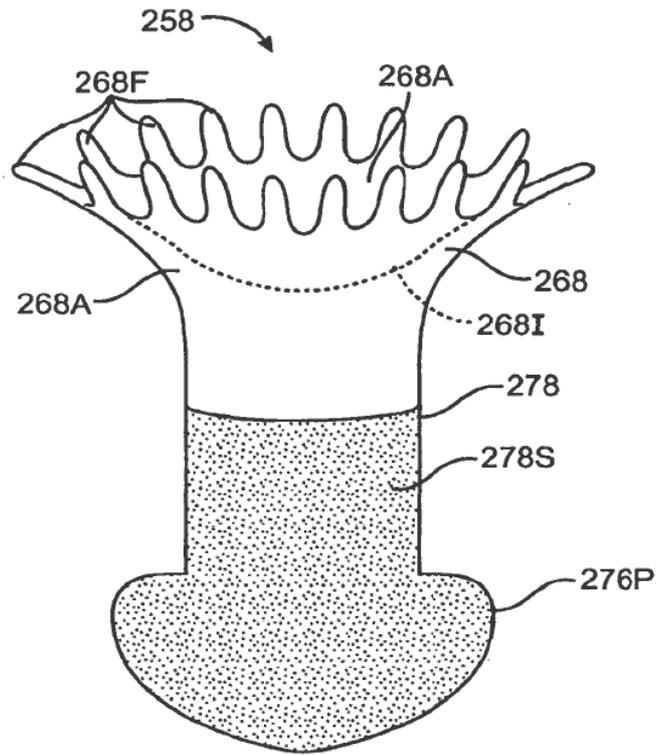


Fig. 2J

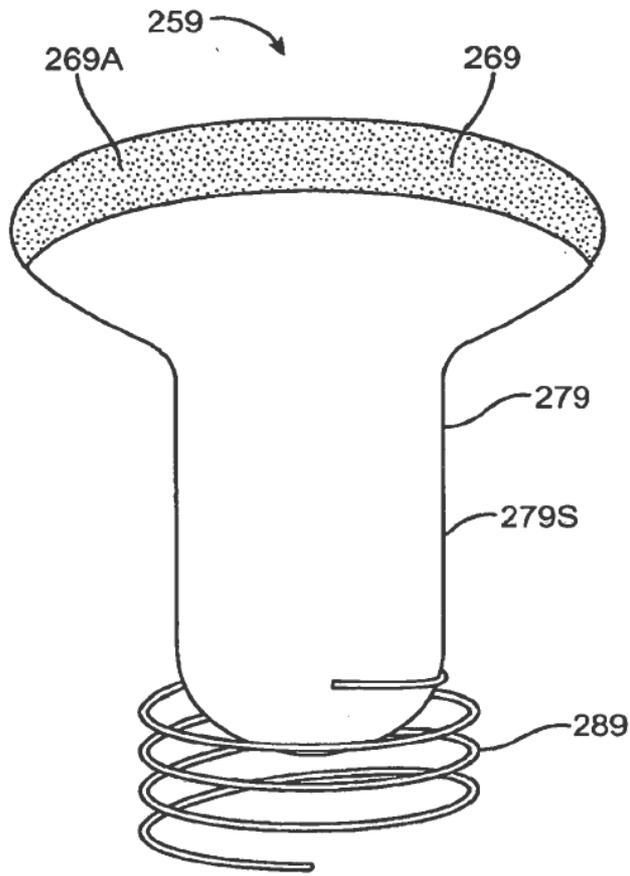


Fig. 2K

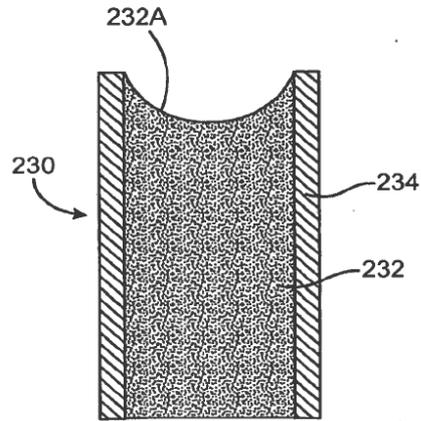


Fig. 2L

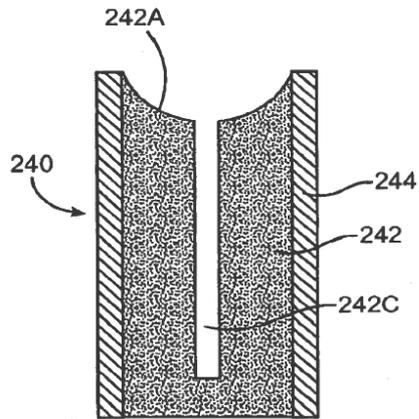


Fig. 2M

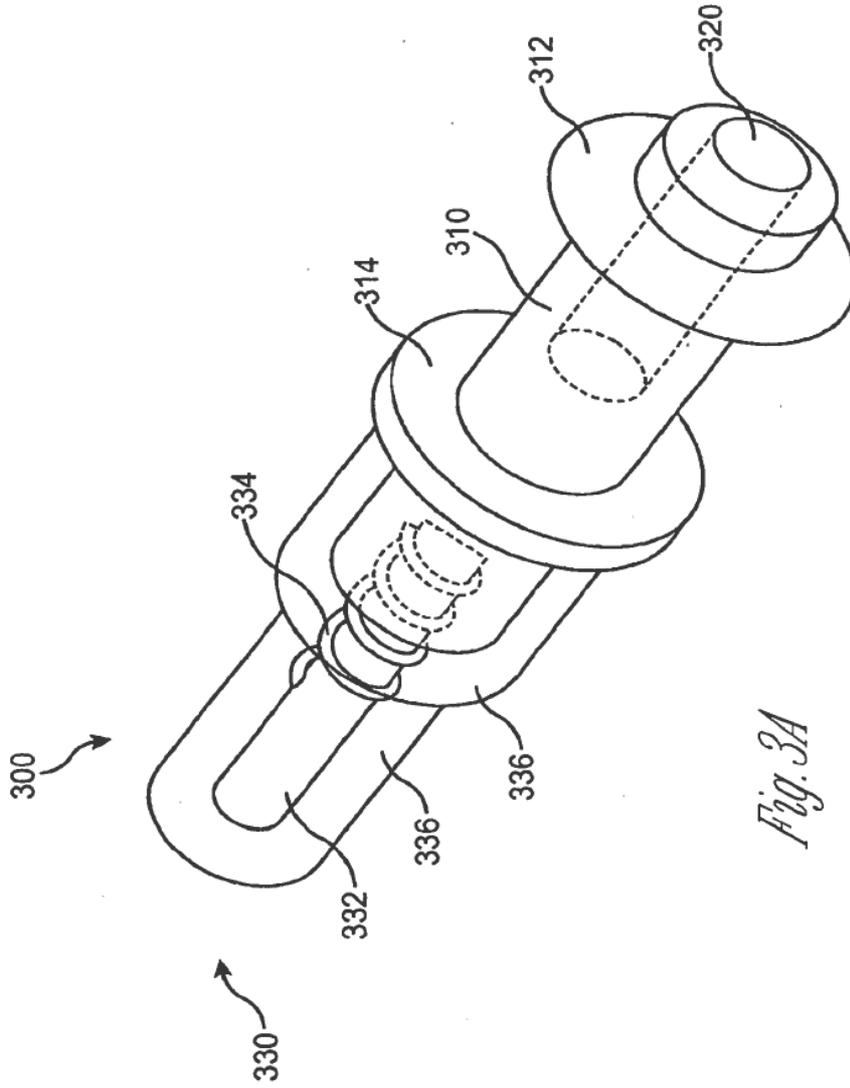


Fig. 3A

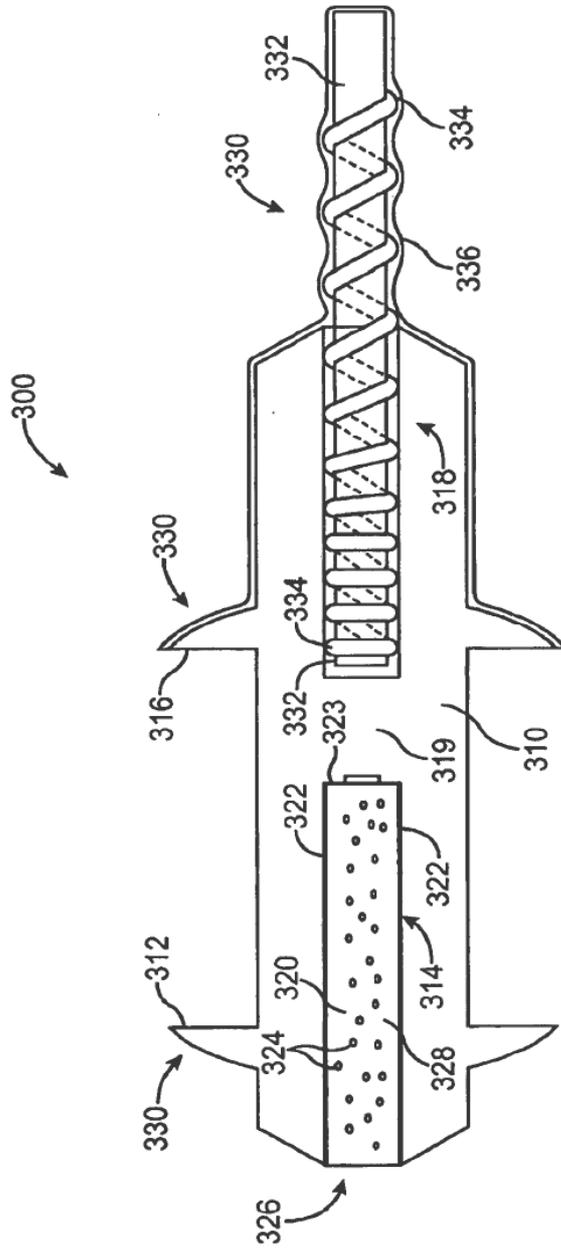


Fig. 3B

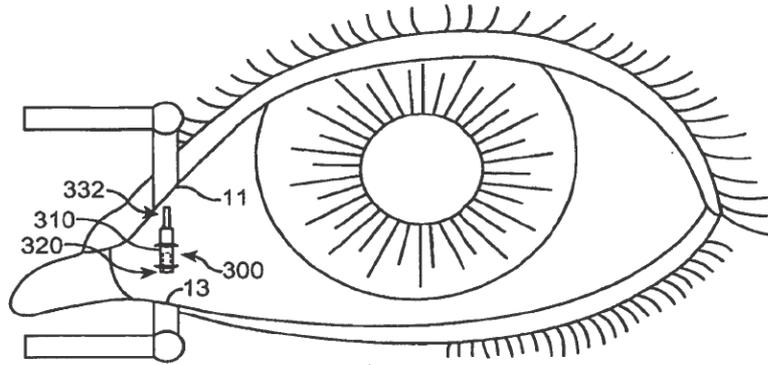


Fig. 3C

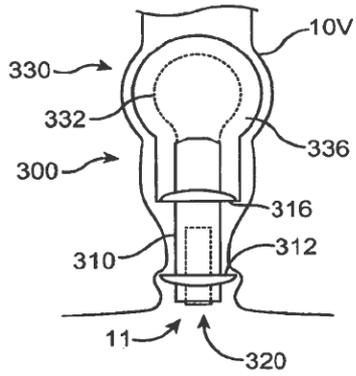


Fig. 3D

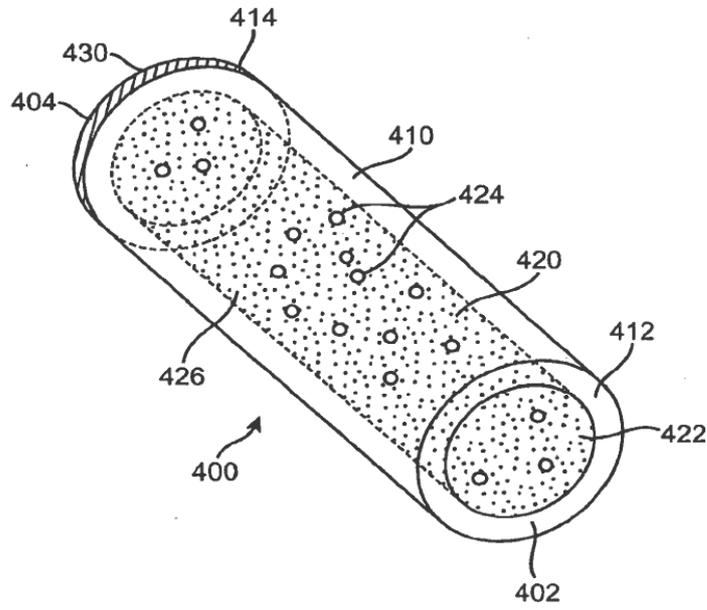


Fig. 4A

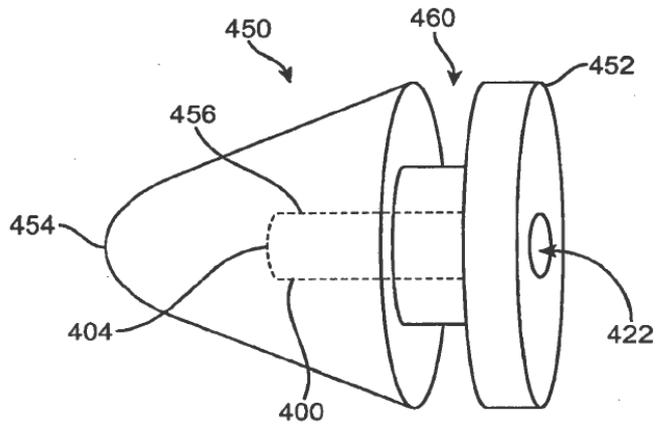


Fig. 4B

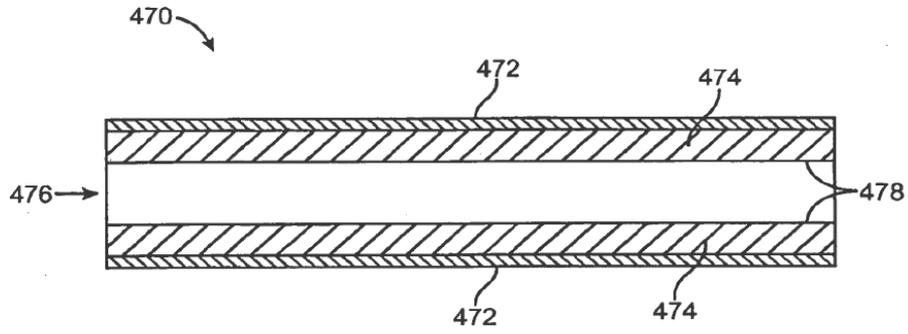


Fig. 4C

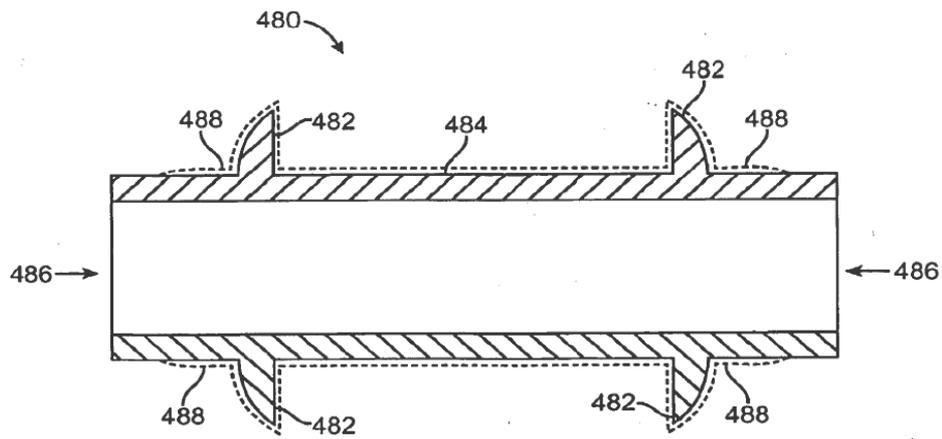


Fig. 4D

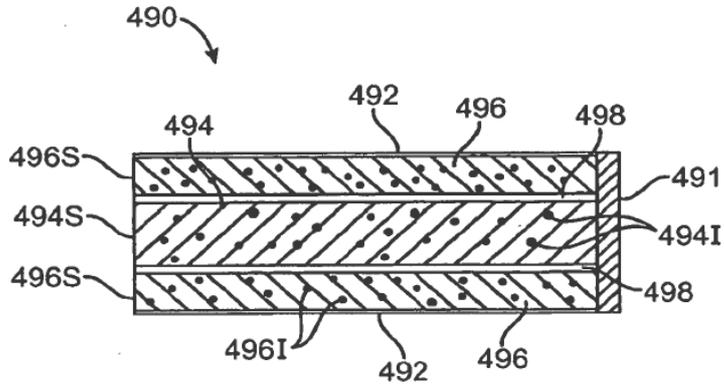


Fig. 4E

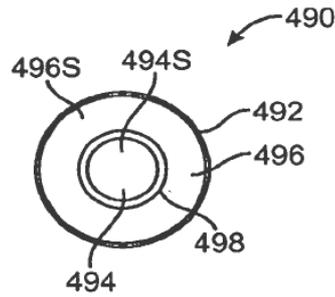


Fig. 4F

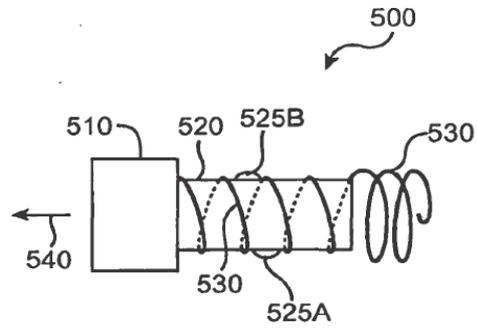


Fig. 5A

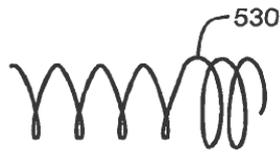


Fig. 5B

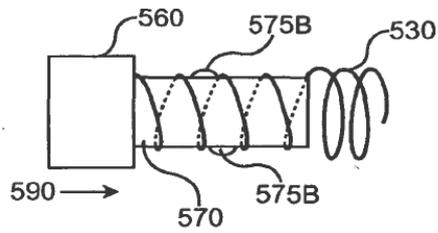


Fig. 5C

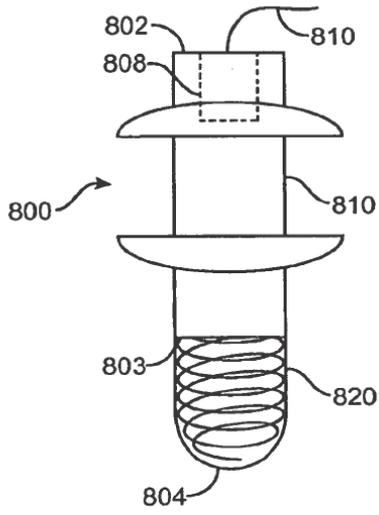


Fig. 5D

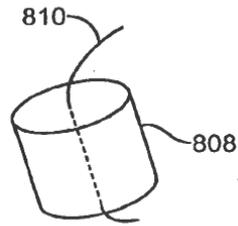


Fig. 5E

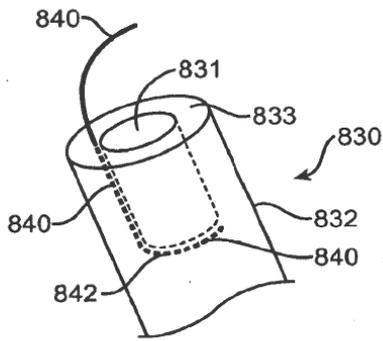


Fig. 5F

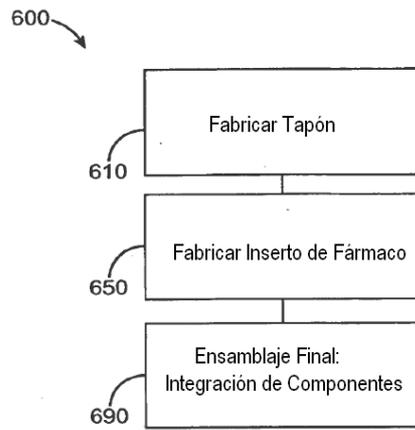


Fig. 6A

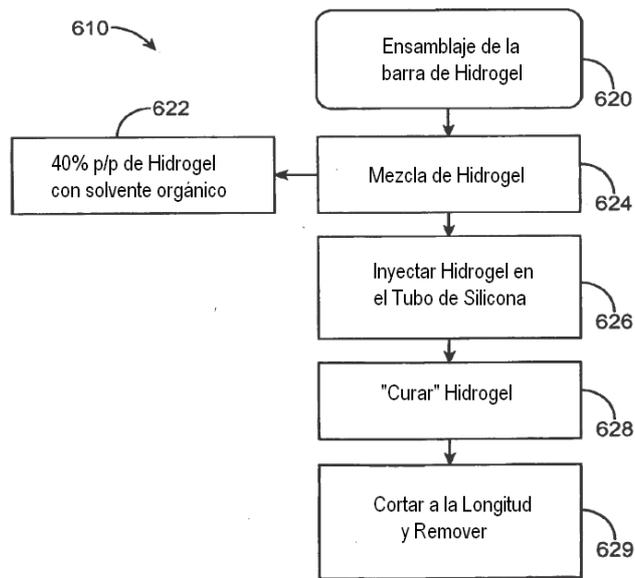


Fig. 6B

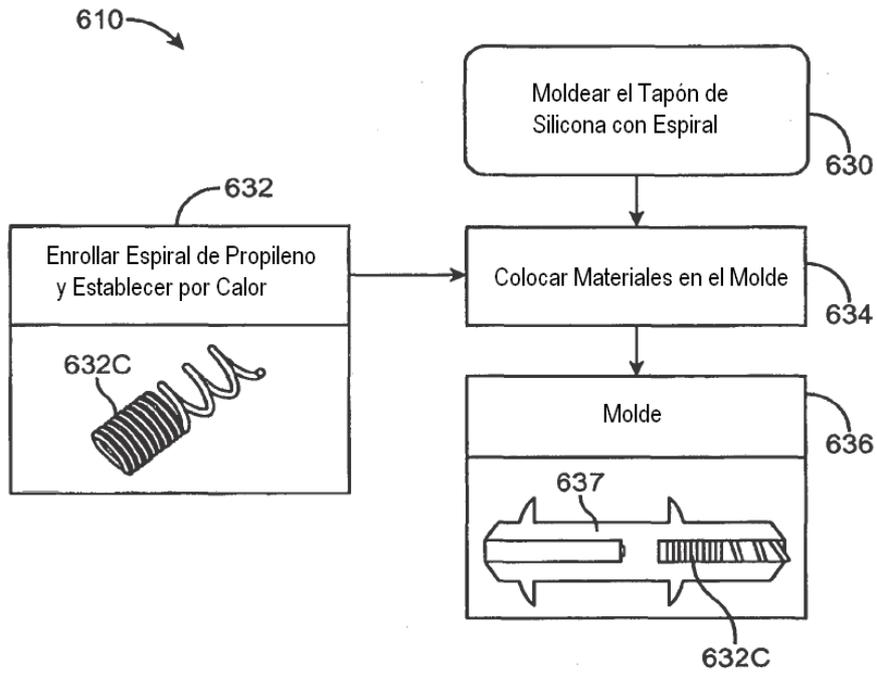


Fig. 6C

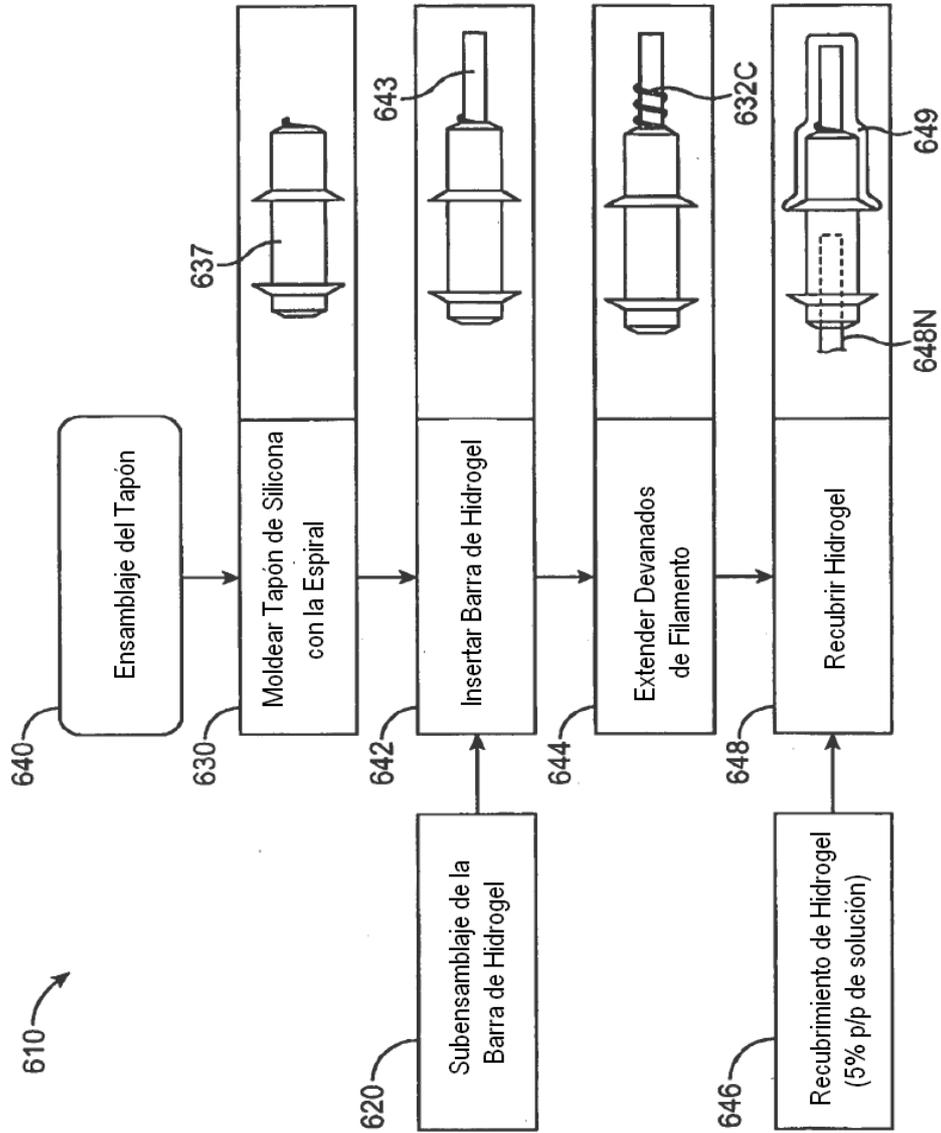


Fig. 6D

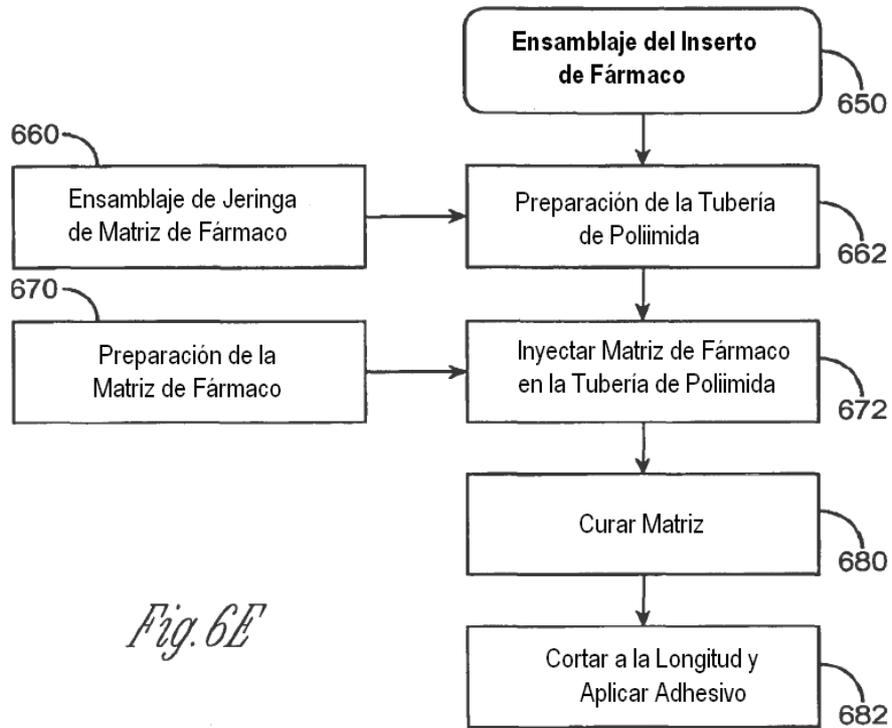


Fig. 6E

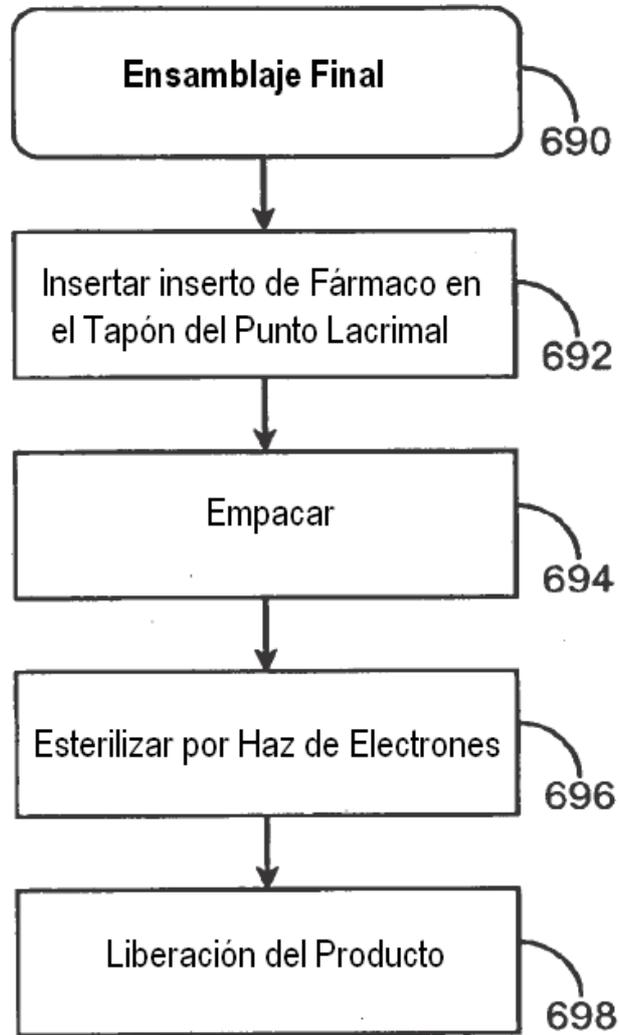


Fig. 6F

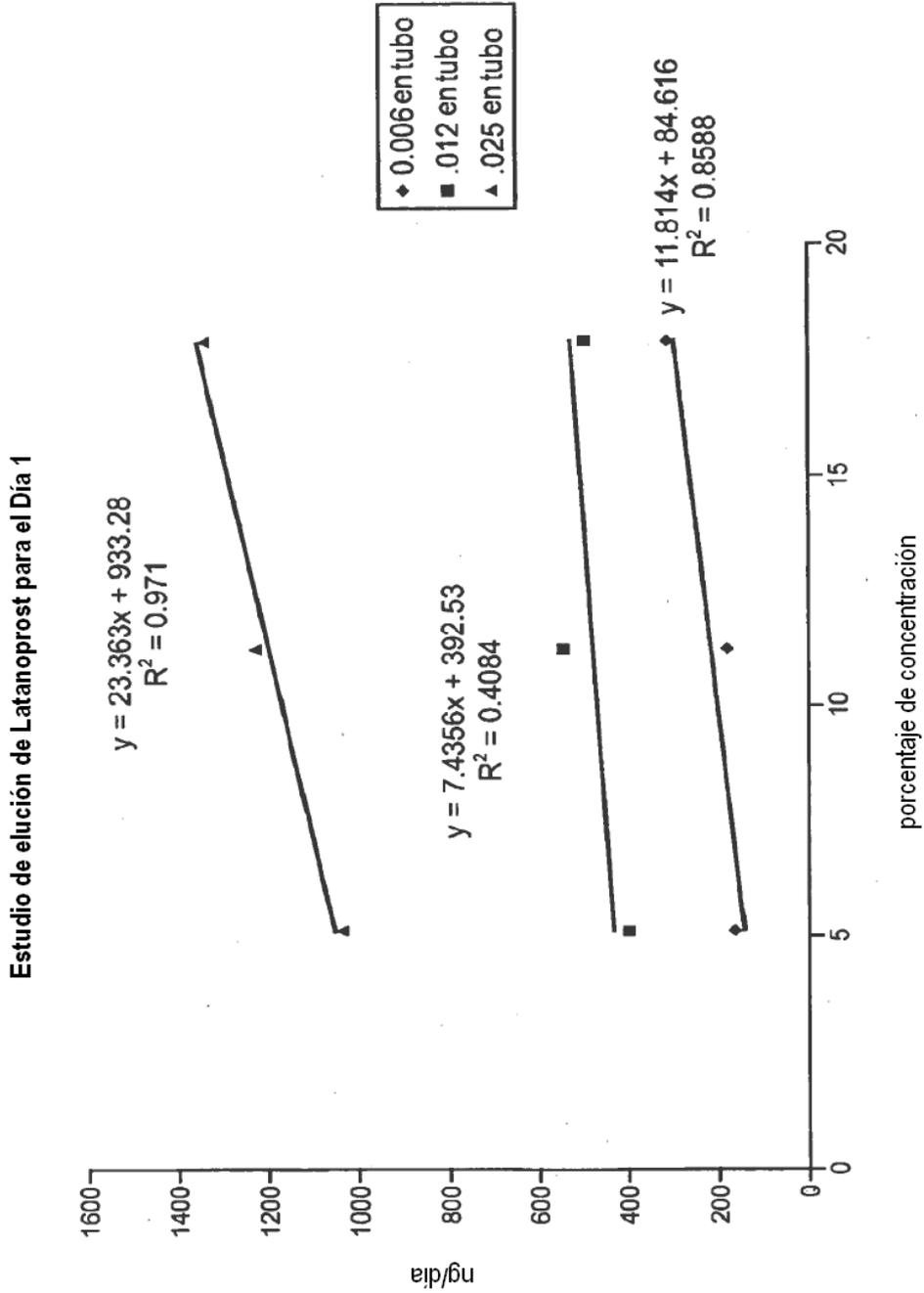


Fig. 7A

Estudio de elución de Latanoprost para el Día 14

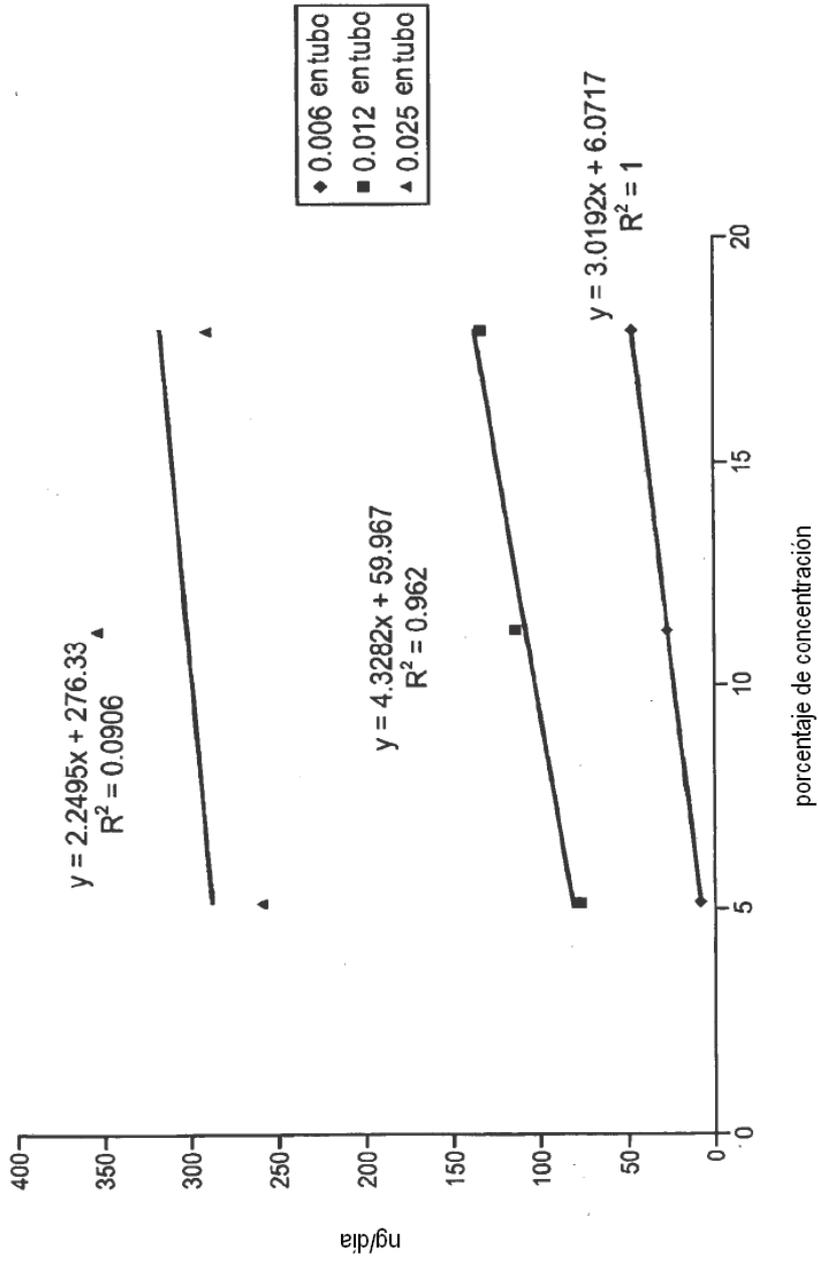


Fig. 7B

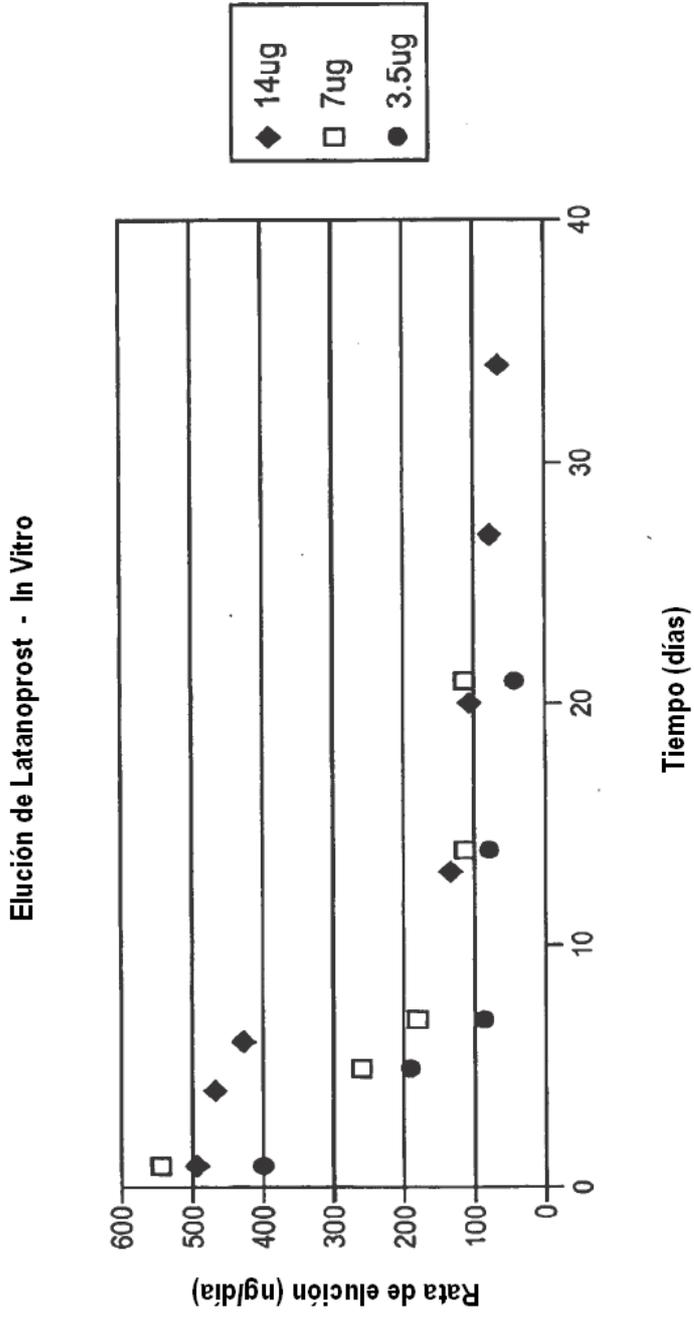


Fig. 7C

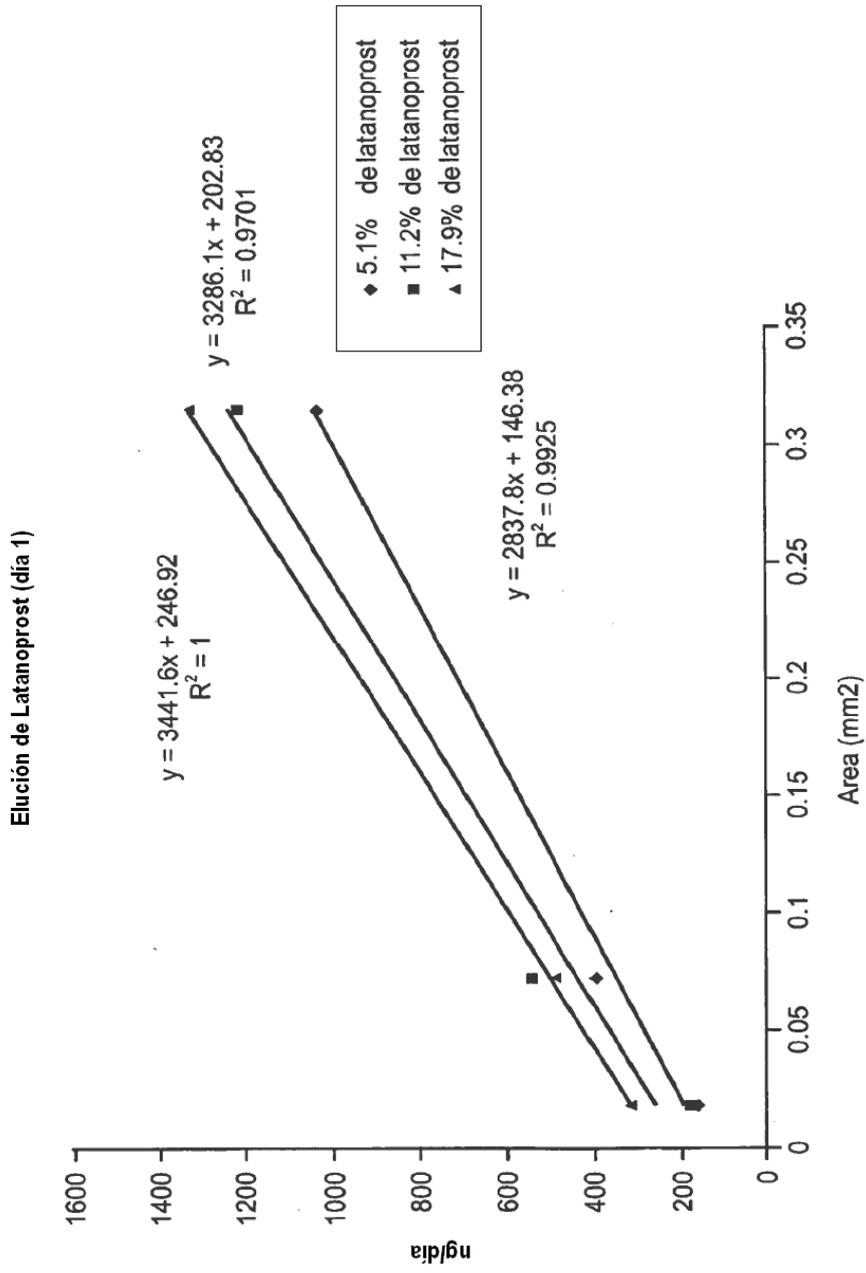


Fig. 7D

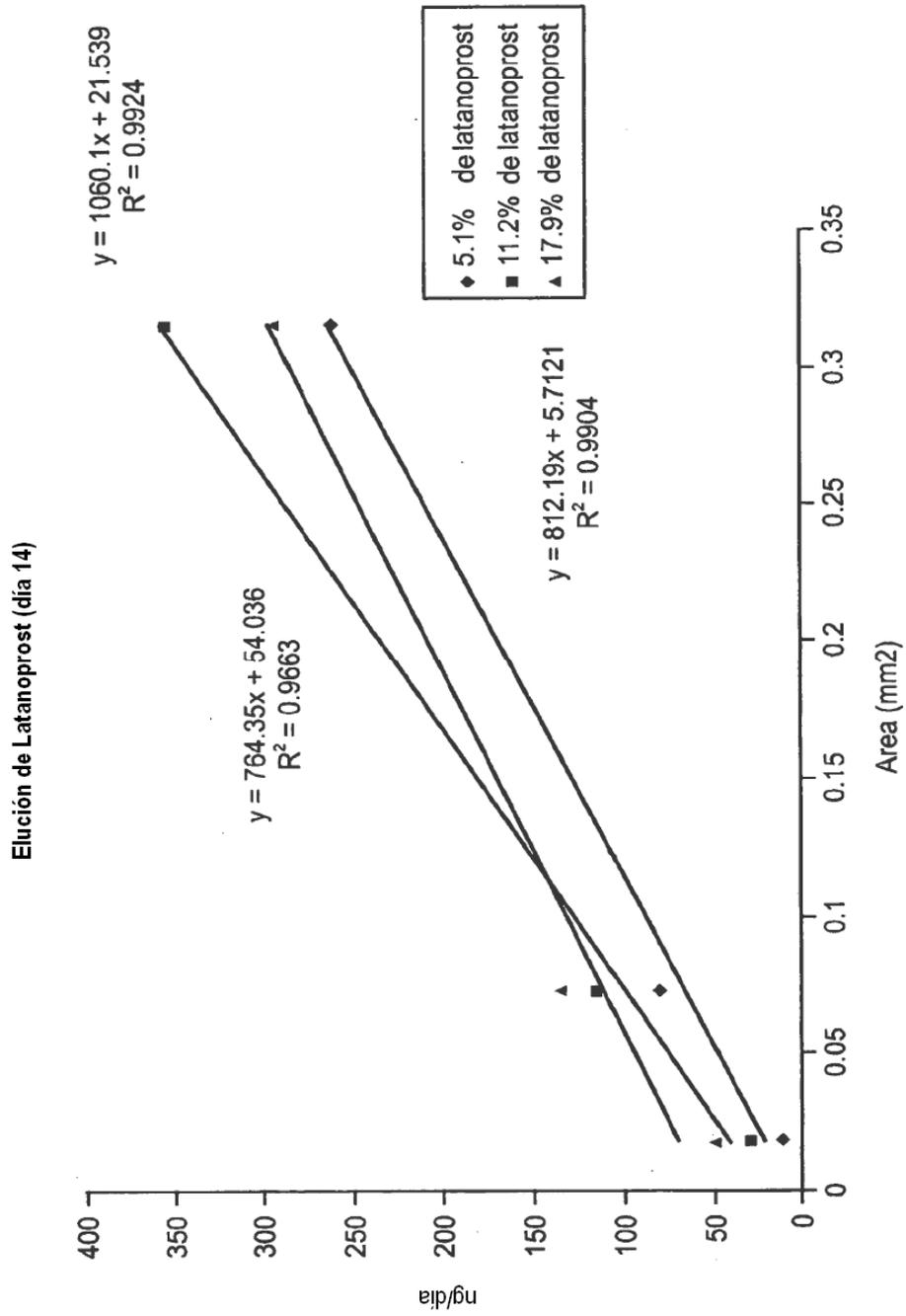


Fig. 7E

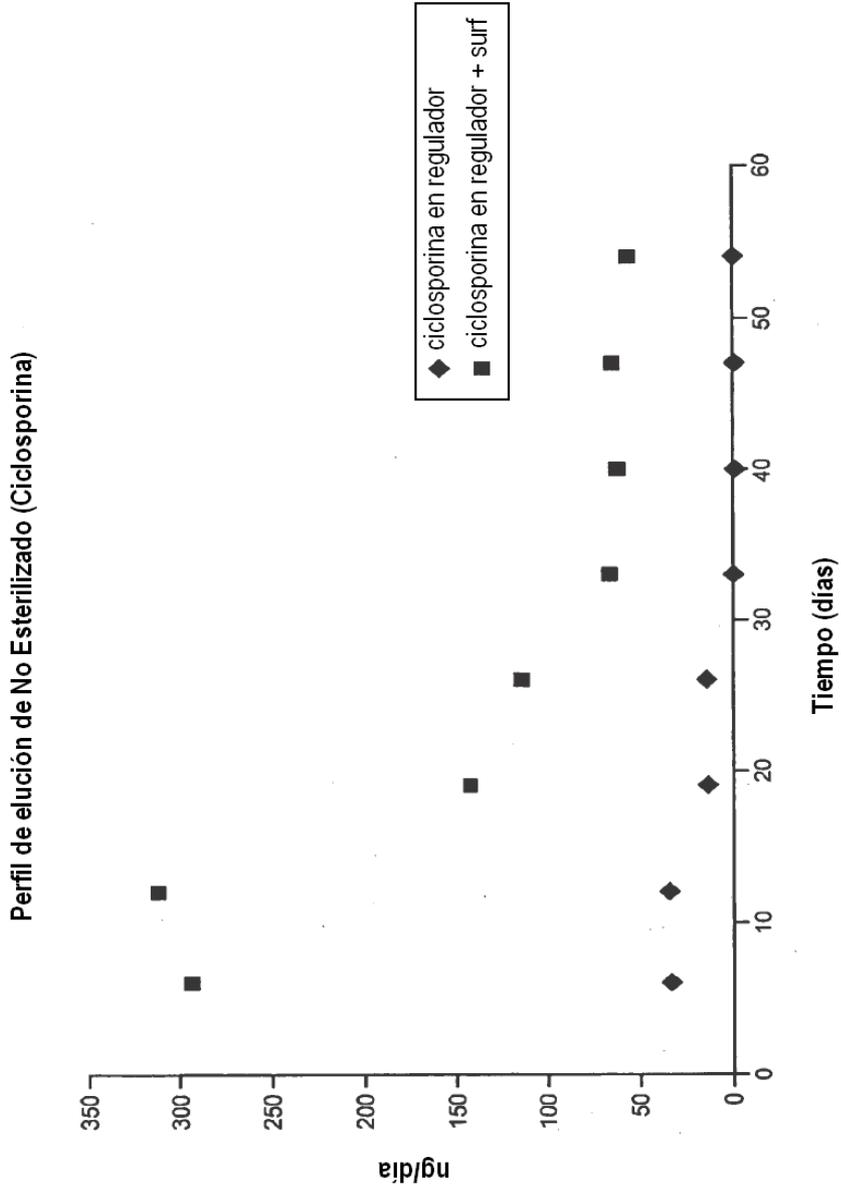


Fig.8

Dispositivo en volumen de elución de bimatoprost en 3 meses, 1% de bimatoprost

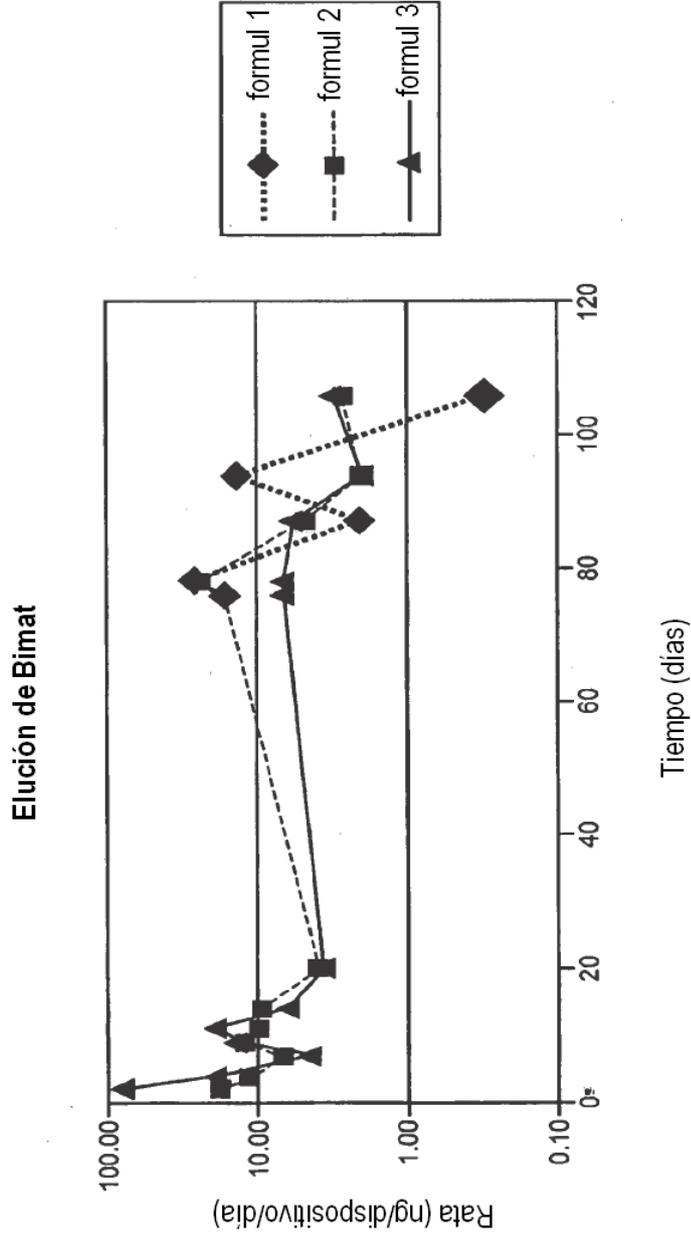


Fig. 9

Elución de Latanoprost en 3 semanas
(No estéril)

Perfil de elución para Latanoprost (No estéril)

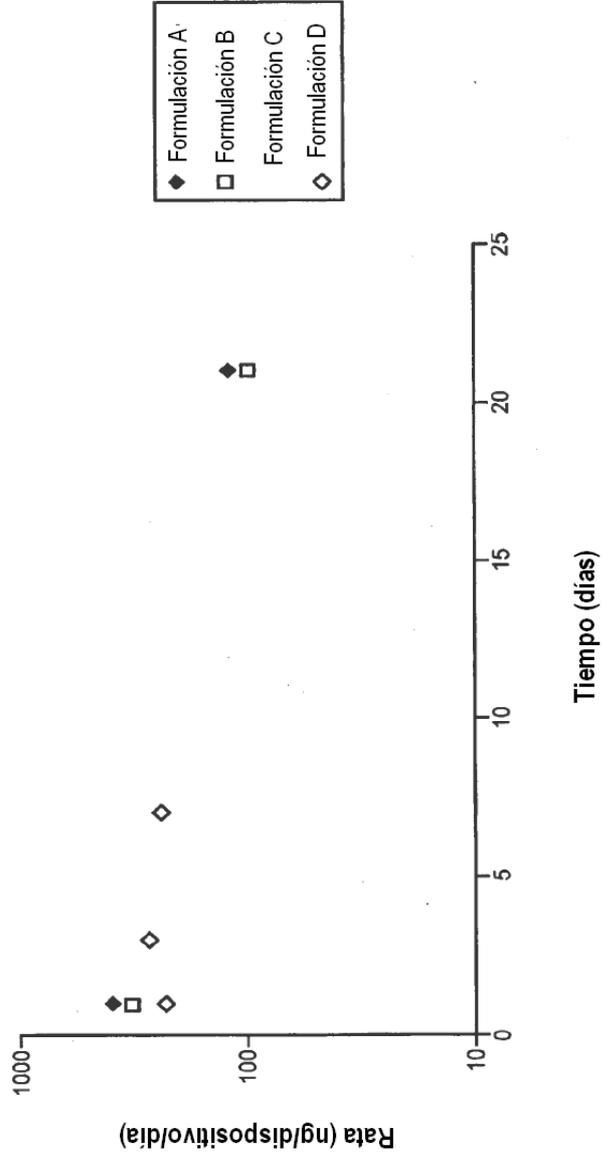


Fig. 10

Flujo de Fabricación del Tapón del Punto Lacrimal
 Liberación de Fármaco como una Función de Entrecruzamiento

Efecto del material y el agente de entrecruzamiento en 20% de latanoprost

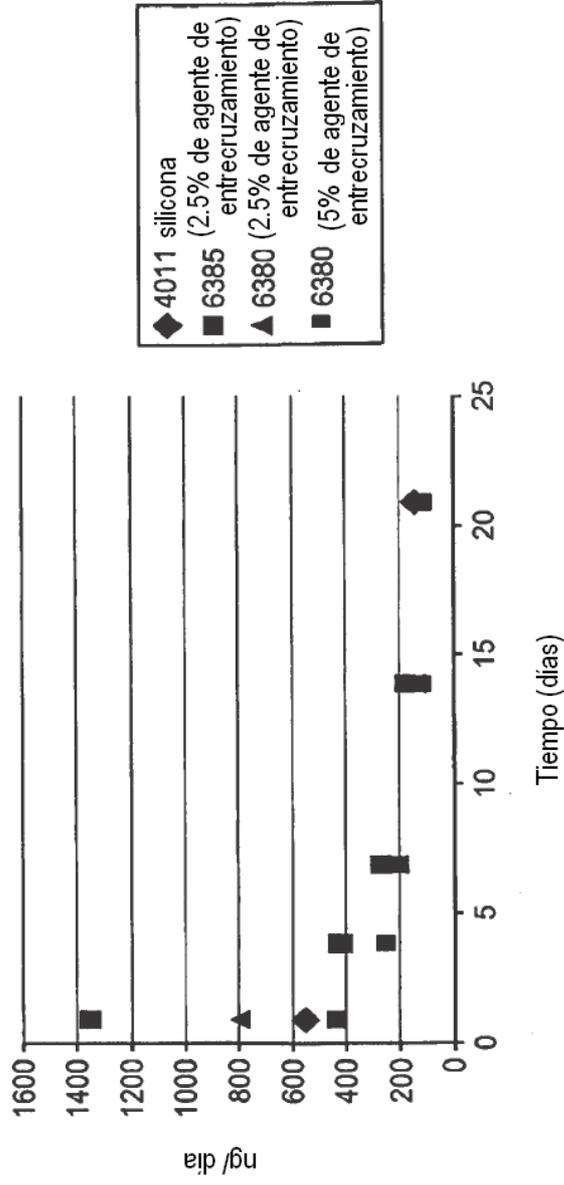


Fig. 11A

Flujo de Fabricación del Tapón del Punto Lacrimal
 Liberación de Fármaco como una Función de Concentración

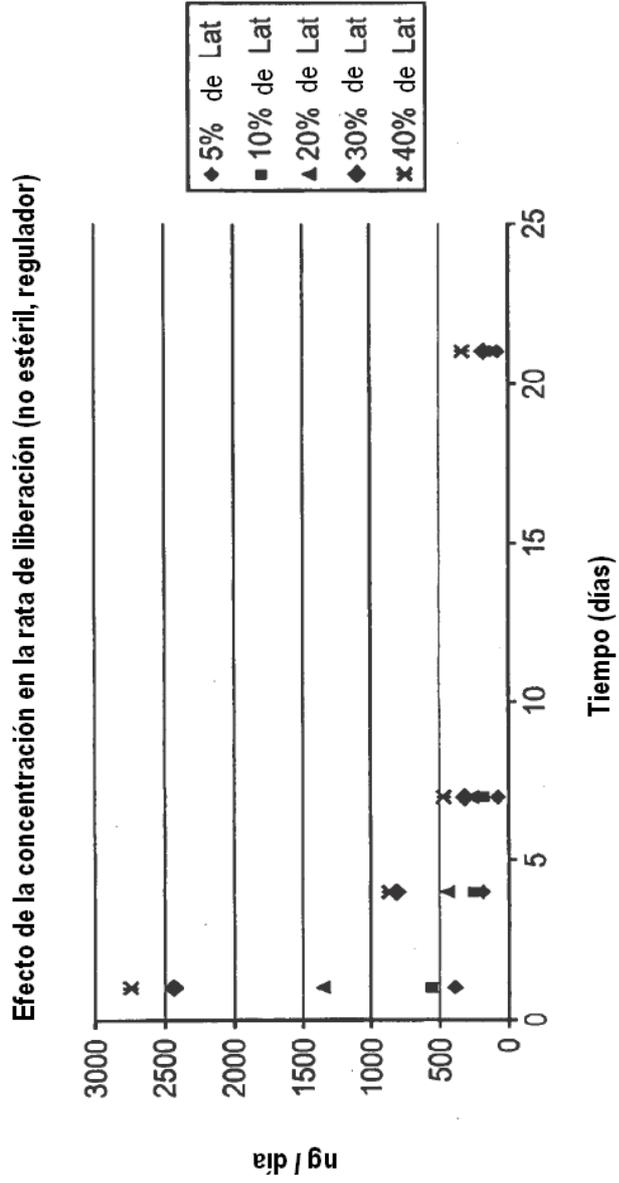


Fig. 11B

Liberación de Fármaco como una Función de Geometría

Efecto del cambio de la geometría (20% de lat en 6385)

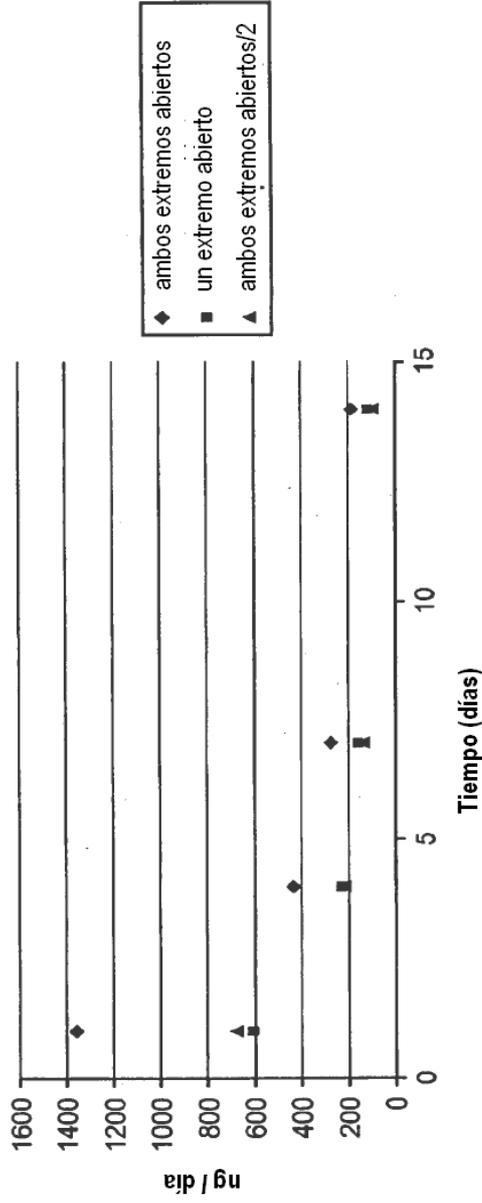


Fig. 11C

Ratas de Elución de Fluoresceína
 Proyecto de Tapón de Punto Lacrimal

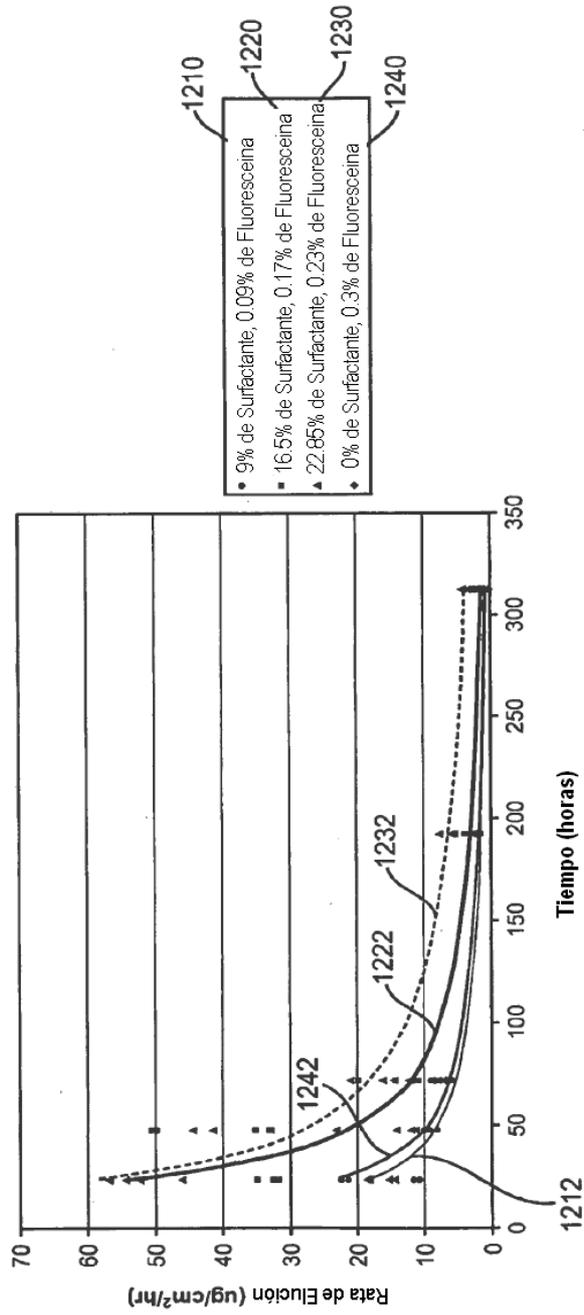


Fig. 12

Efecto de la esterilización en la tasa de liberación (20% de lat en 6385)

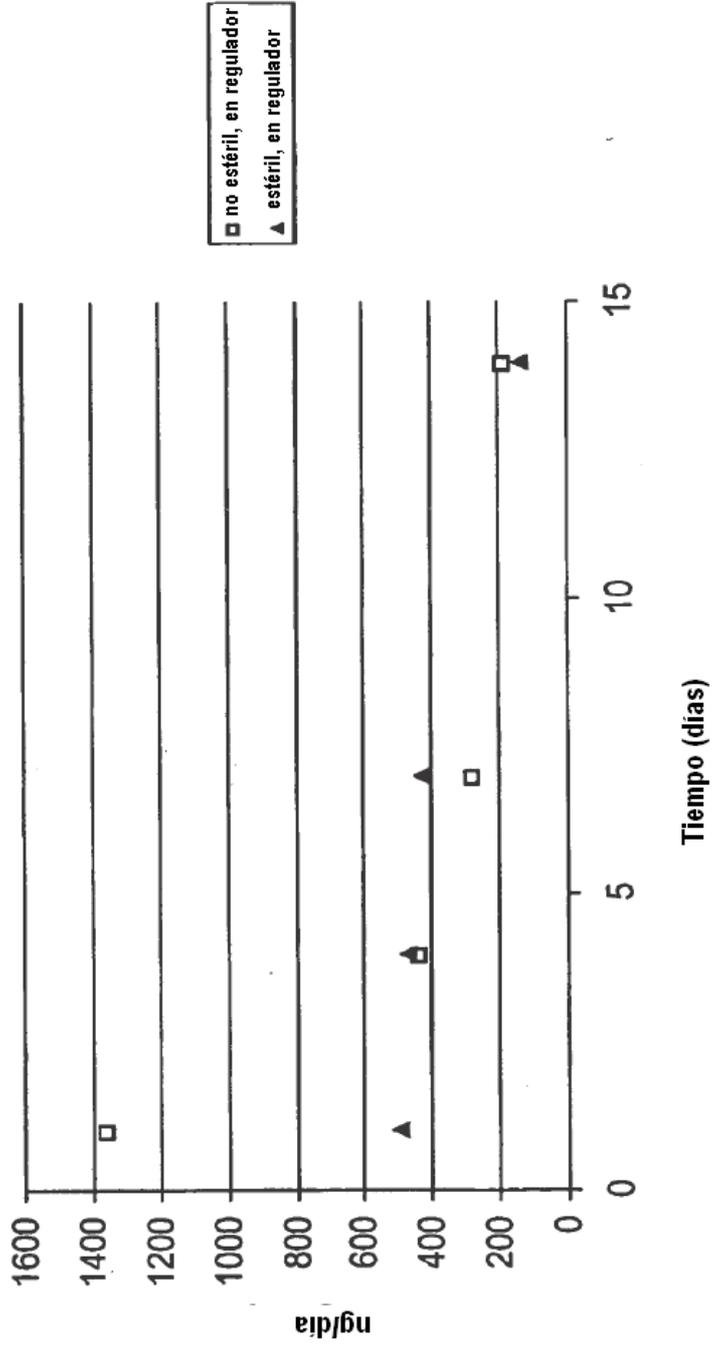


Fig. 13

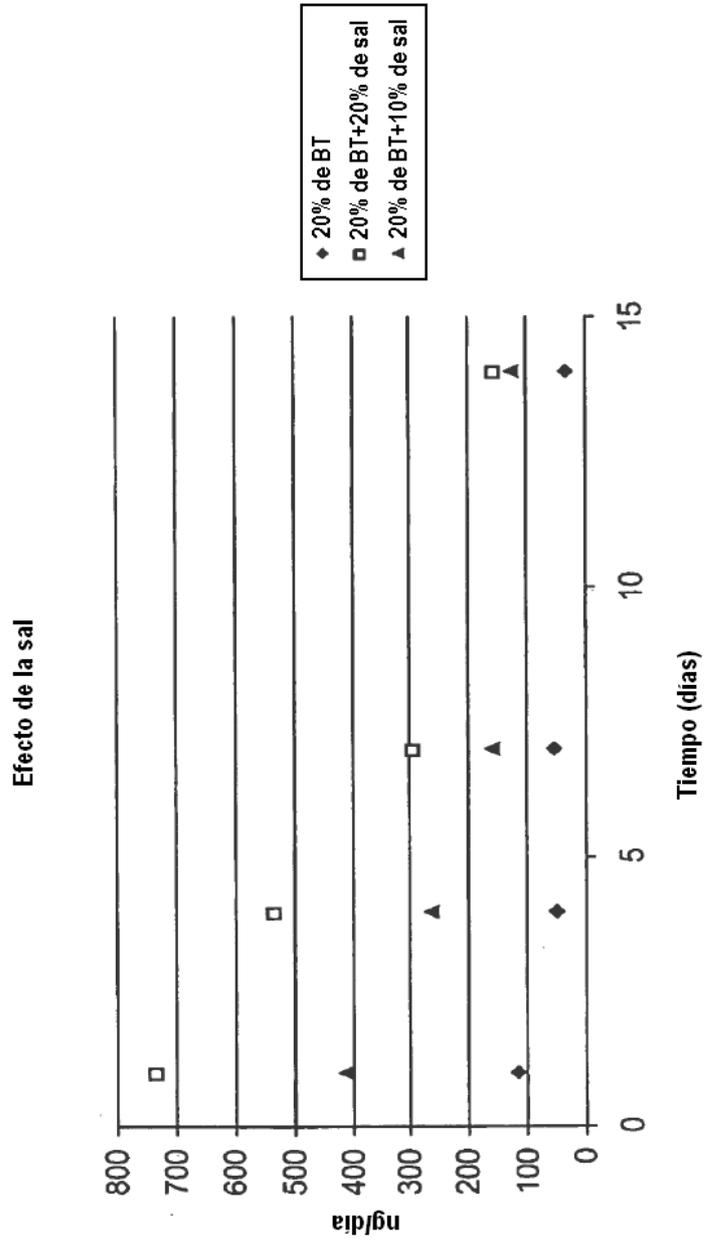


Fig. 14

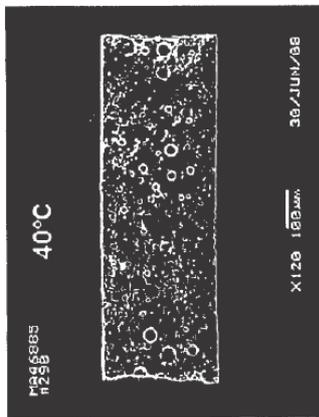


Fig. 15A

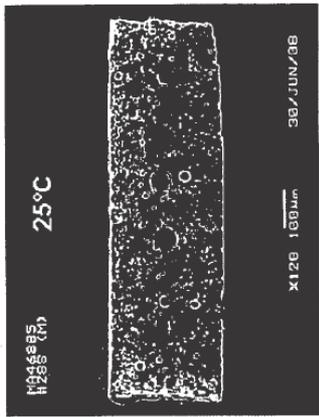


Fig. 15B

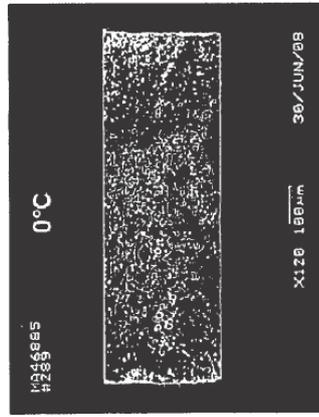


Fig. 15C

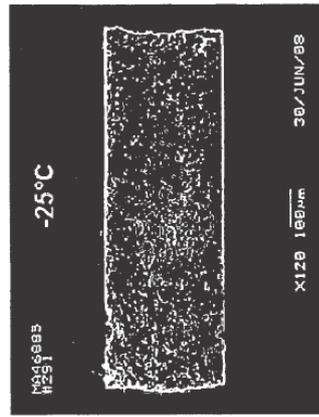


Fig. 15D

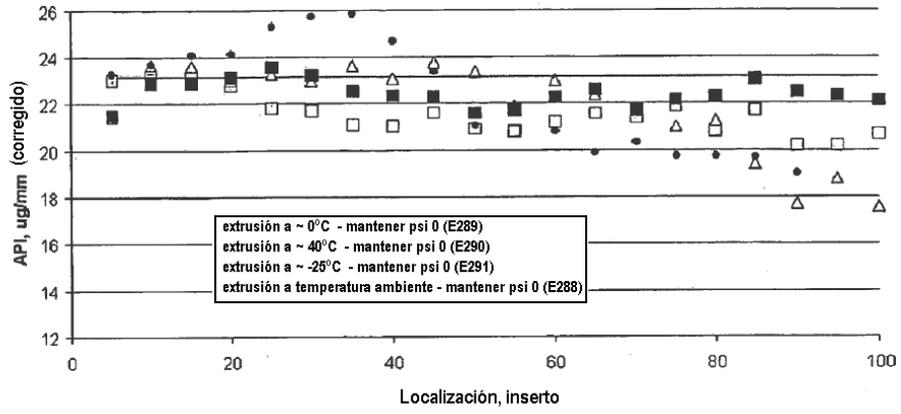


Fig. 16

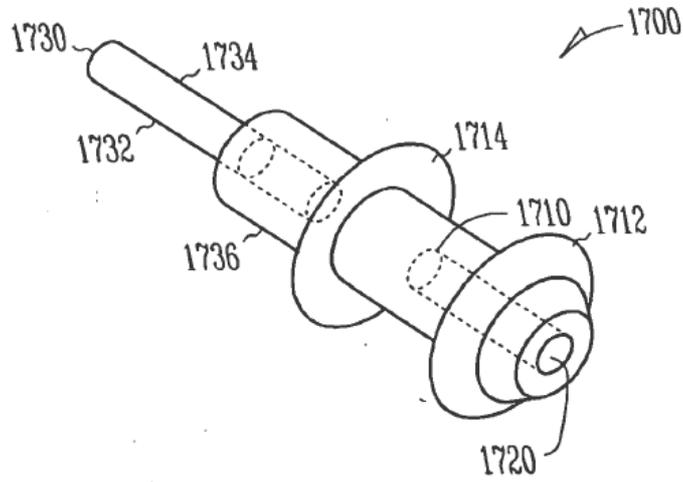
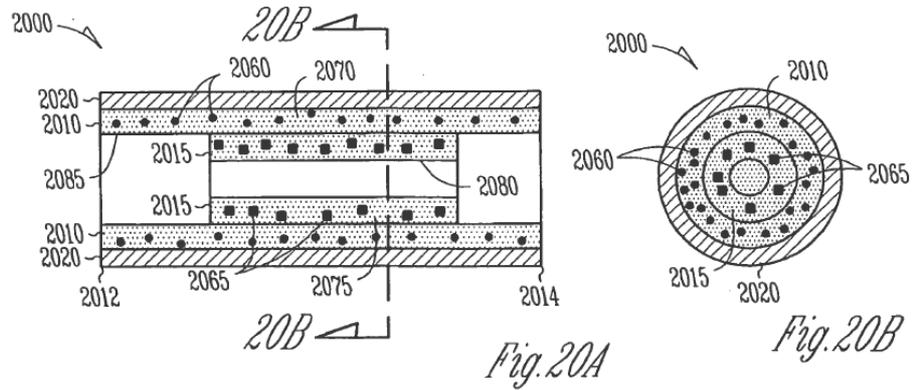
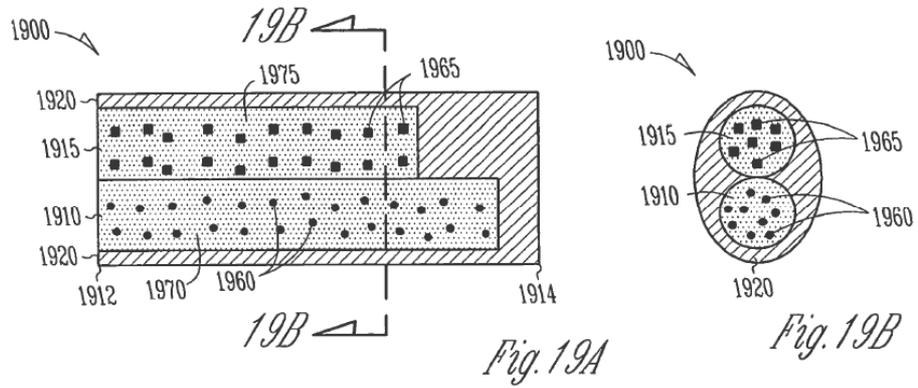
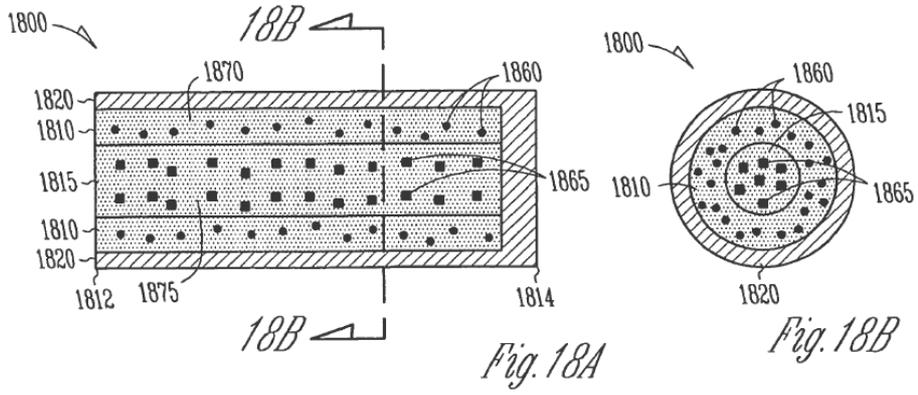
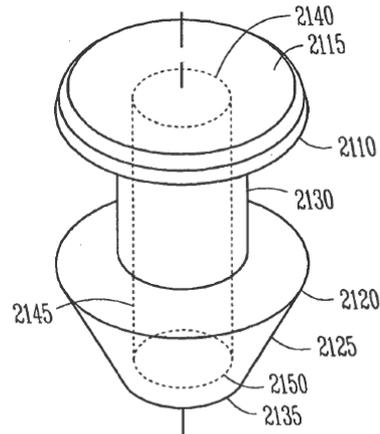


Fig. 17



22, 23, 24, 25



22, 23, 24, 25

Fig. 21

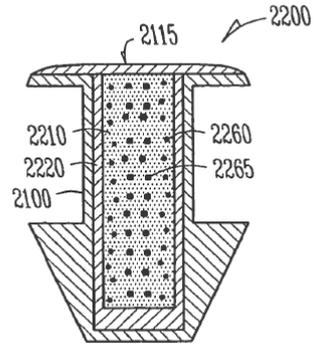


Fig. 22

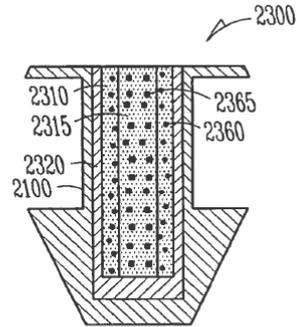


Fig. 23

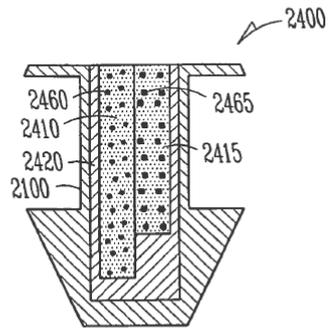


Fig. 24

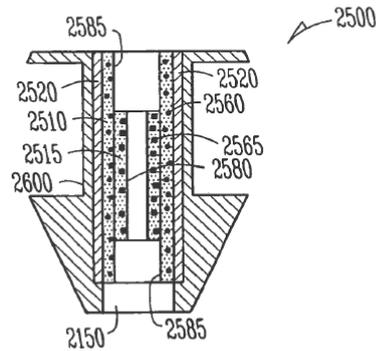


Fig. 25

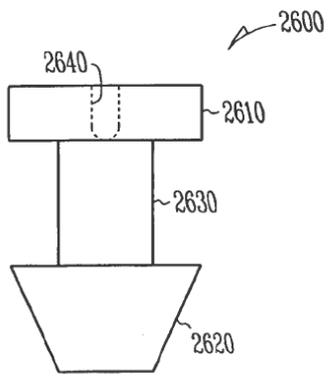


Fig. 26A

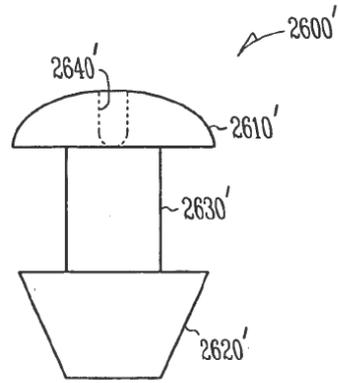


Fig. 26B

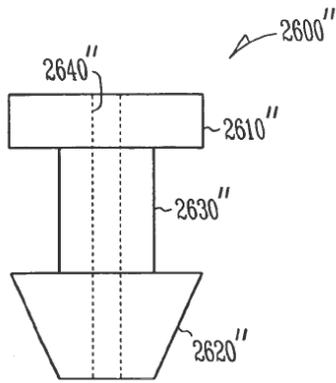
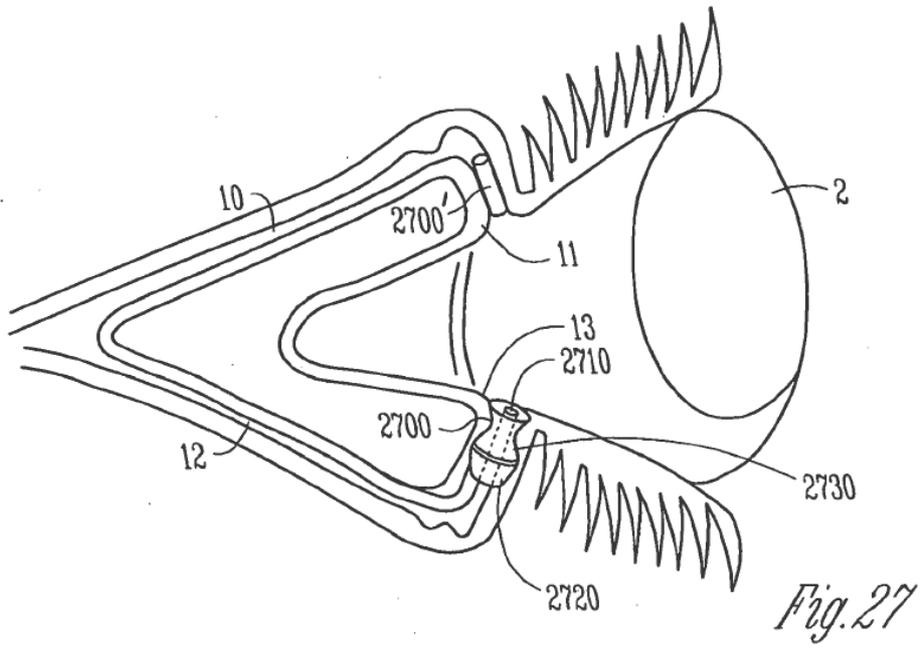
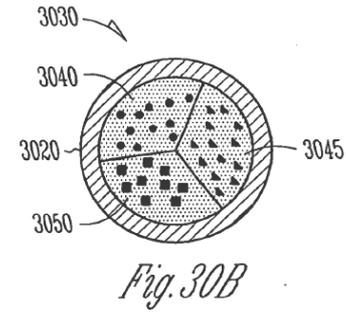
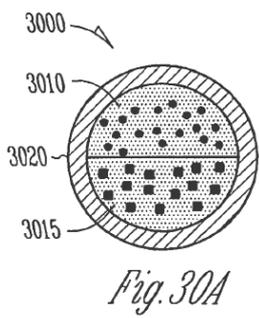
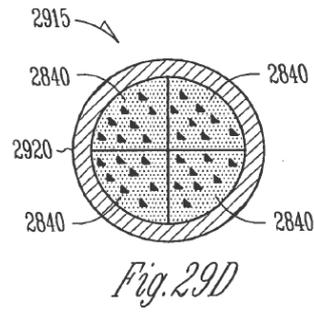
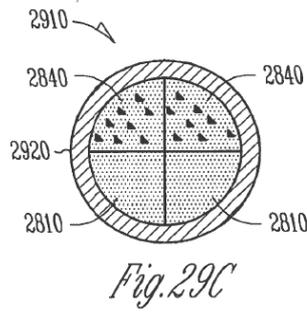
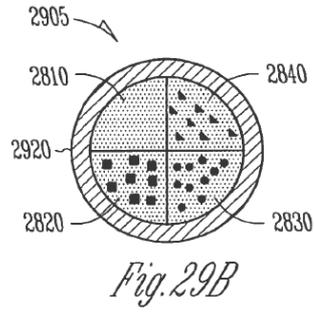
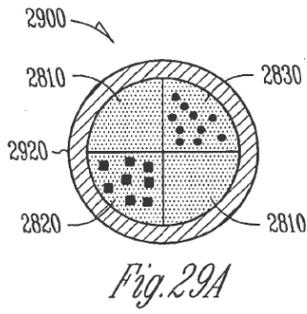
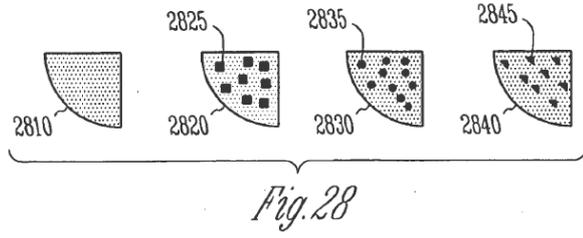


Fig. 26C





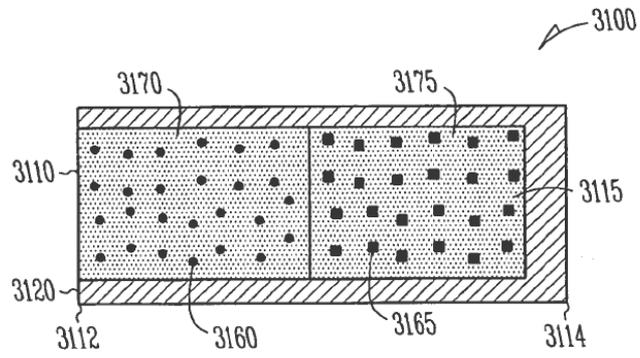


Fig. 31

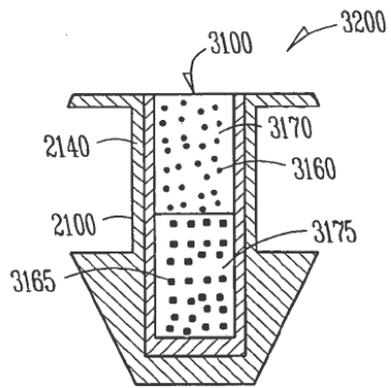


Fig. 32

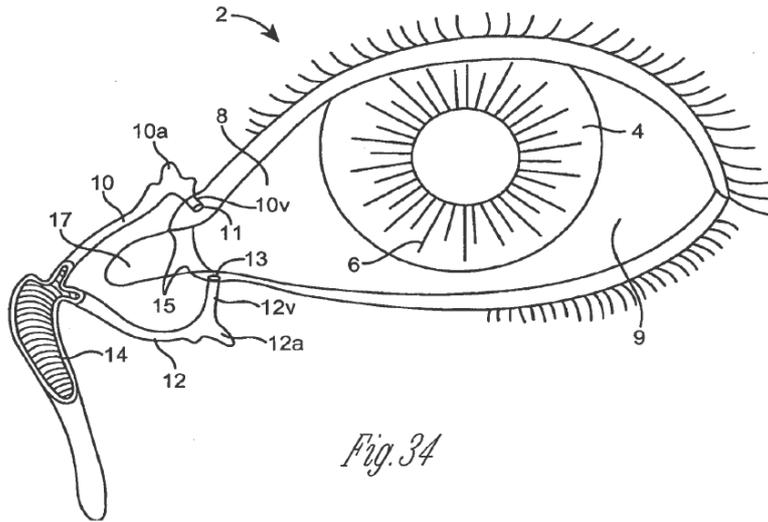


Fig. 34

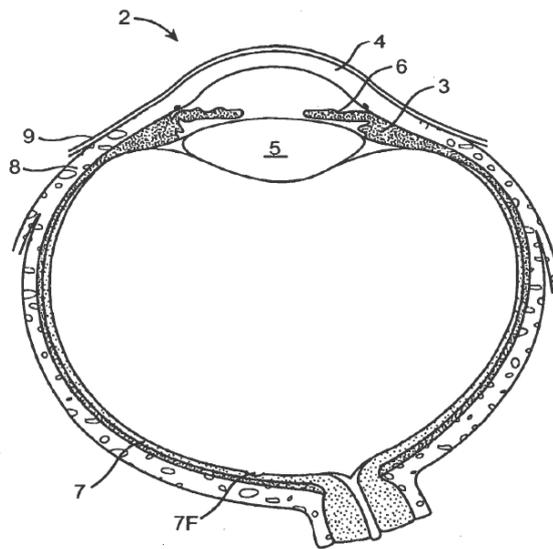


Fig. 35

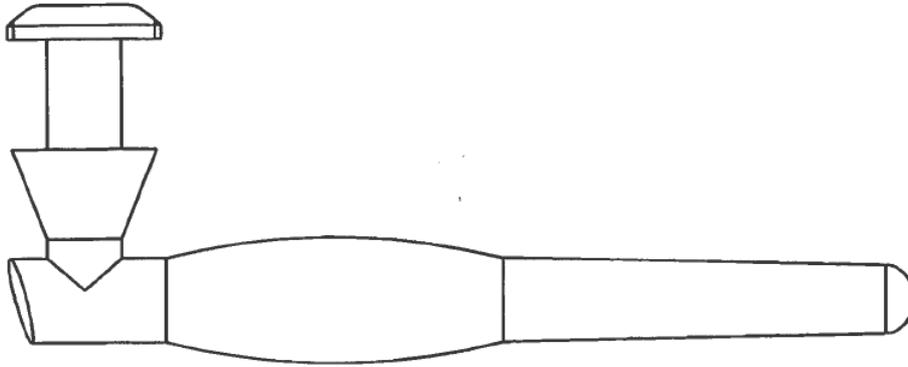


Fig. 36