

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 838**

51 Int. Cl.:

A61L 27/54 (2006.01)

A61K 9/00 (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 12192860 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2614844**

54 Título: **Método para preparar insertos de fármacos 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 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2015

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 2 538 838 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

Método para preparar insertos de fármacos para liberación sostenida de agentes terapéuticos

Antecedentes

- 5 Una variedad de retos enfrentan pacientes y médicos 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, instilando regímenes de gotas múltiples en el ojo por día), los costes asociados, y la carencia de cumplimiento por parte del paciente pueden impactar significativamente la eficacia de las terapias disponibles, llevando a la reducción en la visión y en muchos casos a la ceguera.
- 10 El cumplimiento del paciente para tomar las medicaciones, por ejemplo, instilar las gotas en los ojos, puede ser errático, y en algunos casos, el paciente puede no seguir el régimen de tratamiento dirigido. La carencia del cumplimiento puede incluir, fallo en instilar las gotas, técnicas no efectivas (instilación menos de la requerida), uso excesivo de las gotas (llevando a efecto colaterales sistémicos), y uso de gotas no prescritas o fallo en seguir el régimen de tratamientos que requirieren tipos múltiples de gotas. Muchas de las medicaciones pueden requerir que el paciente las instile hasta 4 veces al día.
- 15 Además del cumplimiento, el coste de al menos algunas medicaciones en gotas para ojos es creciente, llevando a algunos pacientes con ingresos limitados a enfrentarse con la selección de comprar necesidades básicas o en lugar de ello satisfacer sus prescripciones. Muchas veces los seguros no cubren el coste total de la medicación en gotas para ojos prescritas, y en algunos casos gotas para ojos que contienen medicaciones diferentes múltiples.
- 20 Adicionalmente, en muchos casos las medicaciones aplicadas tópicamente tiene un efecto ocular pico al cabo de aproximadamente dos horas, después de las cuales deben llevarse a cabo aplicaciones adicionales de las medicaciones para mantener el beneficio terapéutico. Además, la inconsistencia en regímenes de medicación autoadministrados o ingeridos puede dar como resultado una terapia subóptima. La publicación PCT WO 06/014434 (Lazar), puede ser relevante para estos y otros problemas asociados con las gotas para ojos.
- 25 Una metodología prometedora para la administración de fármacos oculares es colocar un implante que libera un fármaco en el tejido cerca al ojo. Aunque esta metodología puede ofrecer algunas mejoras concerniente a las gotas para ojos, algunos problemas potenciales de esta metodología pueden incluir la implantación del implante en la localización del tejido deseado, retención del implante en la localización del tejido deseado, y sostenimiento de la liberación del fármaco al nivel terapéutico deseado durante un período extendido de tiempo. Por ejemplo, en el caso de tratamiento de glaucoma, las visitas al médico tratante pueden estar separadas por meses, y el agotamiento prematuro y/o liberación prematura del fármaco a partir de un implante puede dar como resultado que se está administrando fármaco insuficiente para una porción del período de
- 30 tratamiento. Esto puede dar como resultado que el paciente potencialmente sufra una reducción en la visión o ceguera.
- A la luz de lo anterior, sería deseable proveer la manufactura de implantes mejorados para la administración de fármacos que superen al menos algunos de los inconvenientes antes mencionados.
- 35 La WO 2007115259 divulga dispositivos, sistema y métodos de implante para la inserción en un punto lacrimal de un paciente que comprende opcionalmente un núcleo de fármaco y un cuerpo de vaina dispuesto sobre el núcleo de fármaco. El núcleo de fármaco incluye un agente terapéutico administrable al ojo, y la vaina define al menos una superficie expuesta del núcleo del fármaco. Las superficies expuestas del núcleo del fármaco pueden contener una lágrima o un fluido de película de lágrima y libera el agente terapéutico a niveles terapéuticos durante un período sostenido cuando el implante es implantado para su uso. El implante puede incluir un elemento de retención para retener el núcleo de fármaco y un cuerpo de vaina cercano al punto lacrimal, comprendiendo opcionalmente una aleación con memoria de forma que puede expandirse de manera resiliente. Un elemento de oclusión puede ser unido al elemento de retención para ocluir al menos
- 40 parcialmente el flujo de lágrimas a través del lumen canalicular.
- La presente invención está dirigida a un método para manufacturar un inserto de fármaco para un cuerpo de implante adaptado para disposición dentro de o adyacente a un ojo de un paciente, comprendiendo un inserto un núcleo de fármaco que comprende un agente terapéutico y una matriz en donde la matriz comprende una matriz de silicona, en donde el agente terapéutico está uniforme y homogéneamente dispersado a través de la matriz, o el agente terapéutico al menos en parte forma inclusiones sólidas o líquidas dentro de la matriz cuando una cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica macroscópica del núcleo del fármaco varía desde una cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica macroscópica igual del núcleo del fármaco en no más de 30%, estando dispuesto el cuerpo de vaina sobre una
- 50 porción del núcleo de fármaco para inhibir la liberación del agente a partir de dicha porción y así definir al menos una superficie expuesta del núcleo de fármaco adaptada para liberar el agente cuando el implante es insertado en el paciente;

comprendiendo el método inyectar en un cuerpo de vaina precursor, a una temperatura subambiente de menos de 20°C, una mezcla que comprende un agente terapéutico y una matriz de silicona de tal manera que la vaina del precursor esta sustancialmente llena con el mismo, siendo el cuerpo de vaina del precursor sustancialmente impermeable al agente,

5 curar la mezcla que comprende la matriz dentro del cuerpo de vaina para formar el inserto de fármaco, comprendiendo la etapa de curado el calentamiento de la mezcla a una temperatura que va desde 20°C a 100°C, a una humedad relativa que comprende un rango de 40% a 100%, por un periodo de tiempo de 1 minuto a 48 horas; y

dividir la vaina del precursor llena curada para formar una pluralidad de insertos de fármaco.

10 Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar desde la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco en no más de aproximadamente 20%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo del fármaco puede variar desde la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo del fármaco en no más de aproximadamente 10%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo del fármaco puede variar desde la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo del fármaco en no más de aproximadamente 5%. Por ejemplo, la cantidad del agente en cada uno de la pluralidad de insertos puede variar en no más de aproximadamente 30% entre ellos. Por ejemplo, la cantidad del agente en cada uno de la pluralidad de insertos puede variar en no más de aproximadamente 20% entre ellos. Por ejemplo, la cantidad de agente en cada uno de la pluralidad de insertos puede variar en no más de aproximadamente 10% entre ellos. Por ejemplo, la cantidad del agente en cada uno de la pluralidad de insertos puede variar en no más de aproximadamente 5% entre ellos.

20 En realizaciones adicionales, el método de manufactura de un inserto de fármaco comprende adicionalmente, después de la etapa de curado tal como se describe aquí, extrudir el núcleo de fármaco del cuerpo de vaina antes o después de dividir el cuerpo de vaina lleno en una pluralidad de insertos de fármaco, formando por lo tanto los núcleo de fármaco libres del material de cuerpo de vaina.

25 Aunque no pretende ser una limitación de la invención, se considera que el agente terapéutico es transportado a través de la matriz a su superficie sobre la cual el agente es dispersado, disuelto de alguna otra manera arrastrado con el fluido corporal para la administración a un tejido objetivo. El transporte puede ser el resultado de y/o influenciado por difusión, interacción molecular, formación y trasporte de dominios, infusión de fluido corporal dentro de la matriz u otros mecanismos. Para la administración al ojo, las cantidades terapéuticas de agente transportan a la superficie expuesta de la matriz sobre la cual el líquido lacrimal arrastrará el agente para administrarlo a tejido o tejidos objetivo.

30 Para ilustrar mejor la invención descrita aquí, se provee a continuación una lista no limitante de aspectos y realizaciones de ejemplo de la invención:

Breve descripción de los dibujos

La figura 1A muestra una vista en sección transversal superior de un implante de liberación sostenida para tratar 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 con el implante de liberación sostenida de la figura 1A.

35 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.

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

40 La figura 1E muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con una estructura de retención en jaula, 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 una 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 para restricción de flujo, un núcleo y una vaina, de acuerdo con una realización de la presente invención.

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

- 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 agrandada, de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 5 Las figuras 2C y 2D muestran una vista en perspectiva y vistas 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.
- 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 alargada con una indentación y un almenado, de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 10 La figura 2F muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida que comprende un núcleo con plegamientos, 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, 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.
- 15 La figura 2I muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con una superficie de núcleo de fármaco expuesta convexa, 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 blandos similares a cerdas que se extienden desde el mismo, de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 20 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.
- 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.
- 25 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 la misma para incrementar un área de superficie expuesta del núcleo, de acuerdo con una realización de la presente invención.
- Las figuras 3A y 3b 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.
- 30 La figura 3C muestra la inserción del implante como en la figura 3A dentro del 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.
- La figura 4A muestra un inserto de núcleo de fármaco adecuado para uso con un implante, de acuerdo con las realización de la presente invención.
- 35 La figura 4B muestra un implante adecuado para uso con un inserto de 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 administración sistémica de un agente terapéutico, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.
- La figura 4D muestra un implante adecuado para uso con un inserto de núcleo de fármaco como en la figura 4C.
- 40 Las figuras 4E y 4F muestran una vista en sección transversal lateral 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 el reemplazo de un núcleo de fármaco y un cuerpo de vaina, de acuerdo con una realización de la presente invención.

Las figuras 5D y 5E muestran un implante que comprende un filamento que se extiende desde un inserto del núcleo de fármaco para retirar el inserto de núcleo de fármaco del implante, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

5 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 retirar el inserto de núcleo de fármaco de un cuerpo del implante, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La figura 6A muestra un método de manufactura de un tapón de punto lacrimal, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La figura 6B muestra un método de manufactura de una barra de hidrogel de acuerdo con el método de la figura 6A.

La figura 6C muestra un método para moldeo de un tapón de silicona de acuerdo con el método de la figura 6A.

10 La figura 6D muestra un método para ensamblar el componente de tapón de punto lacrimal de acuerdo con el método de la figura 6A.

La figura 6E muestra un método de manufactura de un inserto de núcleo de fármaco, de acuerdo con el método de la figura 6A.

La figura 6F muestra el método 690 de ensamble final de acuerdo con el método 600 de la figura 6A.

15 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%, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

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

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

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

La figura 9 muestra perfiles de elución normalizados en nanogramos por dispositivo por día durante 100 días de una muestra a granel 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.

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

La figura 11B muestra el efecto de concentración de fármacos sobre la elución de latanoprost, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

35 La figura 11C muestra el efecto del recubrimiento de un extremo del inserto de núcleo de fármaco, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La figura 12 muestra la elución de fluoresceína y el efecto de surfactantes sobre la elución de fluoresceína, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

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

40 La figura 14 muestra el efecto de la sal sobre la elución del agente terapéutico, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

Las figuras 15A-D muestran micrografías electrónicas de barrido de secciones longitudinales de insertos de fármaco de silicona/latanoprost preparados mediante un método de la invención; A, B, = extrusión a temperaturas ambiente y superambiente; C, D = extrusión a temperaturas subambiente.

5 La figura 16 muestra una gráfica del contenido de latanoprost por sección de 1 mm de una vaina de precursor llena preparada por un método de extrusión el cual fue llevado a cabo a temperaturas de aproximadamente 0°C, aproximadamente -25°C, aproximadamente 40°C, y 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.

10 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 de una configuración concéntrica, de acuerdo con una realización de la presente invención

La figura 18B muestra una vista transversal lateral del implante de liberación sostenida de la figura 18A.

15 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 en sección transversal lateral del implante de liberación sostenida de la figura 19A.

20 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 que el fluido fluya a través del implante, de acuerdo con una realización de la presente invención.

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

25 La figura 21 ilustra esquemáticamente un inserto lacrimal en la forma de un tapón de punto lacrimal para uso en un implante terapéutico.

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

30 Las figuras 23-25 muestran diferentes realizaciones de implantes terapéuticos para tratar un ojo que tiene un tapón de punto lacrimal 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 abarcan tampones de punto lacrimal hechos de un material poroso impregnable en la medicación con dos agentes terapéuticos.

35 La figura 27 muestra implantes terapéuticos que contienen primero y segundo agentes terapéuticos tal como son aplicados al ojo.

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

Las figuras 29A-29B muestran diferentes realizaciones de un núcleo de fármaco de forma cilíndrica que utiliza los elementos de núcleo de la figura 28.

40 Las figuras 30A y 30 B muestran otras realizaciones de un núcleo de fármaco de forma cilíndrica ensamblado a partir de 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 de apilamiento, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 32 muestra una realización de un implante terapéutico para tratar un ojo que tiene un tapón de punto lacrimal 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 de apilamiento, de acuerdo con una realización de la presente invención.

- 5 Las figuras 34 y 35 muestran estructuras de tejidos anatómicos del ojo adecuadas para el uso con implantes, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La figura 36 muestra una realización del implante que tiene el diseño flexionado.

Descripción detallada

Definiciones

- 10 Al menos que se indique otra cosa, las palabras y expresiones presentadas en este documento tienen sus significados ordinarios para una persona experimentada en la técnica. Tales significados ordinarios pueden ser obtenidos por referencia a su uso en la técnica y por referencia a diccionarios generales y científicos, por ejemplo, el 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.

Las siguientes explicaciones de ciertos términos pretenden ser ilustrativas en vez de exhaustivas. Estos términos tienen sus significados ordinarios 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 de 10% del valor especificado; por ejemplo aproximadamente 50 por ciento conlleva a una variación de 45 a 55 por ciento.

- 20 Tal como se utiliza aquí, el término "y/o" se refiere a cualquiera de los ítems, cualquier combinación de los ítems, o todos los ítems con los cuales este término está asociado.

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

- 25 "Sujeto" o "paciente" tal como se utilizan aquí, incluye mamíferos tales como humanos, primates no humanos, ratas, ratones, perros, gatos, caballo, vacas y cerdos.

Un "agente terapéutico" es un compuesto medicinal o mezcla del mismo que es efectivo y medicamente indicado para tratamiento de una condición en un paciente.

- 30 "Tratar" o "tratamiento" dentro del significado presente se refiere al alivio de síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o inhibición de la progresión o empeoramiento posterior de estos síntomas, o prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno. De la misma manera, 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, totalmente o en parte, los síntomas asociados con el trastorno o condición, o detiene o hace más lenta la progresión o empeoramiento posteriores de esos síntomas, o previene o provee profilaxis para el trastorno o condición. En particular, una "cantidad efectiva" se refiere una cantidad efectiva, en dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios, para
- 35 alcanzar el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente efectiva también es aquella en la cual cualquier efecto tóxico o nocivo de los compuestos de la invención es compensado por los efectos beneficiosos terapéuticamente. Cuando el término "cantidad efectiva" se utiliza en el contexto de material funcional, tal como una cantidad efectiva de un dispersante, lo que se indica es que la cantidad del material funcional utilizado es efectiva para alcanzar el resultado deseado.

- 40 Por ejemplo, la inserción de un implante tal como un tapón de punto lacrimal a través del punto lacrimal en el canalículo del ojo de un paciente no necesita involucrar intervención quirúrgica, de la misma manera con la colocación de un dispositivo adaptado para ser mantenido bajo un párpado en contacto con la órbita del ojo. Un implante es formado por materiales biocompatibles hasta el grado de que los materiales entran realmente en contacto con los tejidos o fluidos corporales cuando se disponen en su localización operativa. Tal como se define aquí, un implante es adaptado para recibir un "inserto de fármaco", esto es, una estructura que contiene el agente terapéutico que va a ser administrado al paciente en particular para tratamiento de la condición en particular, y que es adaptado para liberar el agente terapéutico a los tejidos u órganos objetivo durante un período de tiempo. La liberación de las cantidades terapéuticas de un agente durante un periodo de tiempo se denomina como "liberación sostenida" o "liberación controlada", tal como es bien conocido en el arte.

Por los términos “ojo y tejidos circundantes” se entiende no solamente la órbita del ojo, sino las membranas conjuntivas circundantes, ductos lacrimales, canaliculos (ductos que drenan el líquido lacrimal al seno), párpados, y estructuras corporales asociadas.

5 Un “polímero” tal como el término es utilizado aquí, se refiere a una macromolécula orgánica que contiene una o más unidades repetitivas, tal como es bien conocido en la técnica. Un “copolímero” se refiere a un polímero en el cual hay al menos dos tipos de unidades repetitivas incluidas. Un copolímero puede ser un copolímero de bloque, en el cual hay segmentos que contienen unidades repetitivas múltiples de un tipo, unidas a segmentos que contienen unidades repetitivas múltiples 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.

Una “matriz” es un material que comprende un polímero orgánico en el cual el agente terapéutico está dispersado, cuya combinación de materiales, denominada como un “núcleo”, sirve como reservorio del agente a partir del cual el agente es liberado durante un período de tiempo.

15 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 intermediario o antecesor o artículo, dispositivo, ítem o compuesto previo que es manipulado de manera subsecuente para formar un artículo, dispositivo, ítem o compuesto final, o similares. Por ejemplo, un “precursor de vaina” es el tubo elongado, 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 por sí mismo ser un polímero, y puede ser curado, por ejemplo, por entrecruzamiento. O, 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 matriz polimérico. O, el precursor de matriz puede ser un monómero, y el curado puede involucrar la polimerización del monómero, y puede involucrar también 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 de precursor llena. La vaina de precursor llena es un cuerpo de vaina precursor que contiene el núcleo de fármaco precursor que puede ser cortada en longitudes apropiadas produciendo por lo tanto un inserto de fármaco de la invención.

30 Los términos “agente”, “agente terapéutico” o “fármaco” tal como se utilizan aquí se refieren a un material medicinal, un compuesto o una mezcla de los mismos, adecuado y medicamente indicado para el tratamiento de una condición en un paciente. El agente puede estar en una forma física sólida o en una forma física líquida a aproximadamente la temperatura ambiente o a aproximadamente la temperatura corporal, dependiendo del punto de fusión del material. Se proveen aquí ejemplos de agentes terapéuticos; para el tratamiento de condiciones del ojo, ejemplos de tipos o clases de agentes que pueden ser incluidos en los insertos de la invención incluyen una medicación para el glaucoma, un agente muscarínico, un bloqueador beta, un agonista alfa, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, o prostaglandina o análogo de la prostaglandina; un agente antiinflamatorio; un agente antiinfeccioso; una medicación para ojo seco; o cualquier combinación de los mismos. Más específicamente, un ejemplo de una medicación para glaucoma es una prostaglandina o un análogo de la prostaglandina; un ejemplo de un agente muscarínico es pilocarpina. Un ejemplo de un bloqueador beta es betaxolol. Un ejemplo de un agonista alfa es brimonidina. Ejemplos de inhibidores de anhidrasa carbónica son dorzolamida o brinzolamida. Ejemplos de un agente antiinflamatorio incluyen un esteroide, un esteroide suave, o un fármaco antiinflamatorio no esterooidal (NSAID) tal como ibuprofeno. Un ejemplo de un analgésico incluye ácido salicílico y acetaminofén. Un antibiótico (antibacteriano) puede ser un antibiótico de beta-lactama, un antibiótico macrocíclico, tal como eritromicina, una fluoroquinolona, o similares. Un compuesto antiviral puede ser un inhibidor de transcriptasa reversa o un inhibidor de la proteasa viral. Un antimicótico puede ser un compuesto antifúngico de triazol. Una mediación para ojo seco puede ser ciclosporina, olopatadina, un demulgente o hialuronato de sodio.

45 Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar desde la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco en 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 en 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 en 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, incluyendo en ciertas realizaciones aquellas realizaciones en donde el agente está presente como una dispersión homogénea uniforme y en realizaciones en donde el agente está presente en inclusiones sólidas o líquidas a través de la matriz.

55

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 denomina "disuelto" en el polímero, o dispersado uniformemente, homogéneamente a lo largo de la matriz o "dispersado a un nivel molecular" en el polímero, justamente como un compuesto puede ser disuelto en un solvente, para formar una "solución sólida" del agente en el material polimérico de la matriz.

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 son distribuidas de manera no uniforme en la matriz ahora sólida o casi sólida, y así se evita que al menos hasta algún grado se recombine una con otra, de tal manera que crezca la gotita de líquido. Esta forma se denomina como distribución "heterogénea" del agente en la matriz. Cuando están presentes las inclusiones del agente, se considera que una cierta proporción del agente también puede estar disuelta en la matriz. Sin embargo, la disolución no es necesaria para la operación y funcionamiento de la invención. Adicionalmente, la distribución heterogénea del agente con la matriz puede ser manejada a nivel macroscópico tal como se discute en relación con la definición de los términos "concentración" y "similar" dados a continuación.

Una "concentración" de un agente terapéutico, tal como el término utilizado aquí, se refiere a una concentración del agente dentro de una porción macroscópica del núcleo matriz-agente, que es controlada para dar 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 límites, con respecto a aquella en cualquier otra porción macroscópica igual del núcleo. El término no se relaciona con las concentraciones a nivel molecular, donde pueden estar presentes dominios o inclusiones discontinuos y/o irregulares del agente en forma concentrada, sino se refiere en vez de ello a concentraciones en volumen del agente en volúmenes del núcleo que son mayores de al menos 0.1 mm^3 , por ejemplo una muestra cúbica del núcleo de aproximadamente $100 \mu\text{m}$ de lado, o una sección de 0.1 mm de espesor de un núcleo con área transversal de aproximadamente 1 mm^2 .

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 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$, varía solamente dentro de un cierto grado de medición a medición. El grado de variación es controlado o regulado para proveer un grado de uniformidad de material del núcleo, de tal manera que las pluralidades de núcleos o insertos son medicamente adecuadas 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 materiales de núcleo, o entre dos insertos preparados a partir de una vaina de precursor llena, pueden variar en no más de aproximadamente 30%, o pueden variar en no más de aproximadamente 20%, o pueden variar en no más de aproximadamente 10%, o pueden variar en no más de aproximadamente 5%. El término "similar" también incluye soluciones sólidas y dispersiones homogéneas uniformes, definidas aquí. Esto se relaciona con situaciones en donde la concentración del agente terapéutico es la misma en diferentes porciones del núcleo o entre una pluralidad de núcleos. Está es una subcategoría de la categoría "similar" más general.

Las inclusiones pueden ser de diversos tamaños, y diversas distribuciones de tamaños de una pluralidad de las inclusiones son posibles, tal como se define aquí. Cuando se establece que las inclusiones no son mayores de aproximadamente $100 \mu\text{m}$ en diámetro, lo que se entiende es que la inclusión más grande observada dentro de un inserto de fármaco de la invención tienen una dimensión mayor de no más de aproximadamente $100 \mu\text{m}$. Cuando una distribución de tamaño particular de inclusiones es citada, lo que se entiende es que una proporción predominante de todas las inclusiones tienen la dimensión citada. Cuando un tamaño promedio o "diámetro promedio" de inclusiones dentro de una población de inclusiones es citada, lo que se entiende es un promedio numérico de las dimensiones más grandes de todas las inclusiones. Cuando se cita una "desviación estándar" de la distribución de los diámetros de inclusión dentro de una población de inclusiones, lo que se entiende es que la distribución de los 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 desviación estándar pequeña con respecto al diámetro promedio denota una distribución estrecha de diámetros de inclusión, una característica de diversas realizaciones de la presente invención.

En diversas realizaciones, las inclusiones pueden tener un diámetro promedio de menos de aproximadamente $20 \mu\text{m}$, y una desviación estándar de diámetros de las inclusiones es menor de aproximadamente $8 \mu\text{m}$. O, las inclusiones pueden tener un diámetro promedio de menos de aproximadamente $15 \mu\text{m}$, y una desviación estándar de diámetro de las inclusiones es menor de aproximadamente $6 \mu\text{m}$. O, las inclusiones pueden tener un diámetro promedio de menos de aproximadamente $10 \mu\text{m}$, y una desviación estándar de diámetro de las inclusiones es menor de aproximadamente $4 \mu\text{m}$. Una uniformidad relativa de la distribución de tamaños de 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.

La distribución de tamaño de los diámetros de inclusión puede ser monodispersa, y puede ser así apretadamente. Por “monodispersa” se entiende aquí que la distribución de tamaño de los diámetros de la pluralidad de inclusiones está apretado de manera relativamente estrecha alrededor del diámetro de inclusión promedio, incluso si la distribución no es una distribución normal. Por ejemplo, la distribución puede tener un límite de tamaño superior apenas agudo de inclusiones de más del diámetro promedio, pero puede caer en la distribución de inclusiones de menos del diámetro promedio. No obstante, la distribución de tamaño puede estar apretadamente aglomerada, o monodispersa.

Un “poliuretano” se refiere a una variedad de polímero o copolímero que contiene unidades repetitivas enlazadas de manera covalente través de enlaces uretano, esto es, carbamato, $-N-C(O)-O-$ en donde los átomos N y 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 a otros radicales. Un polímero de poliuretano contiene solamente grupos tipo uretano uniendo las unidades repetitivas. Un copolímero de poliuretano, tal como un copolímero de poliuretano-silicona o un copolímero de poliuretano-carbonato, contiene un uretano y otros tipos de grupos que enlazan las unidades repetitivas, esto es, grupos tipo silicona y carbonato respectivamente.

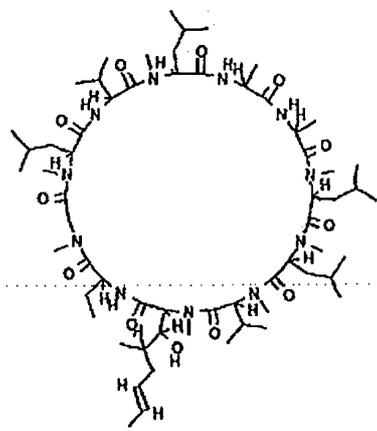
Un copolímero poliuretano-silicona contiene segmentos de cadenas de poliuretano y segmentos de cadena de silicona, como es bien sabido en la técnica. Un copolímero de poliuretano-carbonato contiene segmentos de uretano y segmentos de carbonato ($-O-C(O)-O-$). Un ejemplo de un copolímero de poliuretano-carbonato es Carbotane TPU® (Lubrizol).

Un “hidrogel” tal como el término es utilizado aquí se refiere a un material polimérico que ha absorbido más de 100% de agua en peso, por ejemplo hasta 500-2000% en peso, de agua dentro de la estructura polimérica y se ha hinchado consecuentemente de manera sustancial 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 por contacto con agua. Ejemplos incluyen TG-500 y TG-2000.

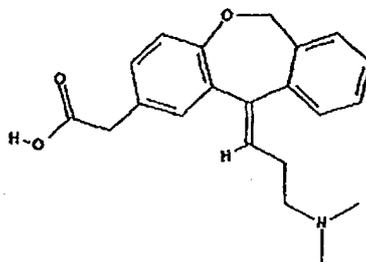
“TG-500” y “TG-200” son polímeros de poliuretano formadores de hidrogeles manufacturados por la división Thermedics Polymer Products de Lubrizol Advanced Materials, Inc., de Wilmington, MA. Son descritos por el fabricante como poliuretanos termoplásticos alifáticos, basados en poliéter capaces de formar hidrogeles. Tales polímeros formadores de hidrogeles pueden absorber más de 100% en peso, por ejemplo hasta 500-2000% en peso de agua, y consecuentemente hincharse en dimensiones físicas.

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 hasta un grado menor, por ejemplo aproximadamente 0-100% en peso de agua, pero no se hincha grandemente en volumen como lo hace un polímero formador de hidrogel.

La “ciclosporina” es un fármaco inmunosupresor utilizado ampliamente en trasplante de órganos post-alogénicos para reducir la actividad del sistema inmune del paciente y así el riesgo del rechazo de órganos. Ha sido estudiado en trasplantes de piel, corazón, riñón, pulmón, páncreas, médula ósea e intestino delgado. Aislado inicialmente a partir de una muestra del suelo noruego, la ciclosporina A, la forma principal del fármaco, es un péptido no ribosómico cíclico de 11 aminoácidos (es un undecapéptido) producido por el hongo *Tolypocladium inflatum* Gams. La estructura de la ciclosporina es:



La “olopatadina”, cuya estructura se muestra más abajo, es un NSAID que puede ser administrado en la forma de una sal de clorhidrato:



Un "profármaco" es una sustancia, por ejemplo, que libera un agente terapéutico tal como ciclosporina u olopatadina, o un derivado biológicamente activo de cualquiera de estas sustancias, cuando se administra a un mamífero. Un profármaco puede ser un derivado químico que contiene un enlace que es escindible mediante una enzima endógena del sistema circulatorio del mamífero tal como una esterasa o una fosfatasa. Por ejemplo, una amida NH de la ciclosporina puede estar sustituida con un grupo éster, proveyendo un carbamato de estructura ROC(O)N-ciclosporina. Una esterasa endógena puede escindir enlace éster, produciendo una N-carboxiamida, la cual puede descarboxilarse espontáneamente para producir ciclosporina. Un éster de olopatadina, el cual puede ser escindido por una esterasa endógena para producir olopatadina, es un ejemplo de un profármaco de olopatadina. Por formación de profármacos, la polaridad (hidrofobicidad/hidrofilicidad) de la ciclosporina o de la olopatadina puede ser modificada.

Un "derivado" es una sustancia aliada químicamente al agente terapéutico, y que retiene al menos alguna parte de la actividad biológica del agente terapéutico, pero que necesita no ser metabolizada al agente mismo en el cuerpo del mamífero para proveer el resultado beneficioso deseado.

Un "perfil de liberación", como en "perfil de liberación definido", se refiere a una rata de liberación como función del tiempo del agente terapéutico a partir de un tapón de la invención hacia el ojo, el cual puede ser definido o determinado por selección de un polímero o copolímero de poliuretano para un agente terapéutico en particular. El perfil de liberación a su vez gobernará 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

Los implantes liberan el agente a un ojo o tejido circundantes, o ambos, durante un período de tiempo, para tratamiento de una condición en el paciente para el cual está indicado medicamente el uso del agente terapéutico.

El implante está adaptado para disposición dentro 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.

Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico dentro de la porción volumétrica del núcleo de fármaco varía desde 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 desde 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 porción volumétrica del núcleo de fármaco varía desde 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 defina al menos una superficie expuesta del núcleo de fármaco adaptada para liberar el agente al ojo o tejido circundante, o a ambos, cuando el implante es insertado en el paciente.

La superficie expuesta del núcleo está adaptada para liberar cantidades terapéuticas del agente en los tejidos o fluidos corporales, por ejemplo en el líquido de las lágrimas, durante un período de tiempo de al menos varios días dentro del líquido de las lágrimas cuando el implante es insertado en el paciente. La vaina, la cual es impermeable al agente, sirve para bloquear, al menos en parte, la exposición de los tejidos no objetivo al agente. Por ejemplo, cuando el fármaco mismo 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, tal como el interior de la cánicula, o el seno nasal.

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

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

El núcleo de fármaco o inserto de fármaco puede tener diversos contenidos relativos del agente terapéutico en ellos. Por ejemplo, el núcleo de fármaco puede incluir aproximadamente 0.1% en peso hasta aproximadamente 50% en peso del agente. La vaina está formada a partir de una sustancia impermeable al fármaco para bloquear la liberación del agente excepto a través de una superficie expuesta. Puede ser conformada 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.

Un agente terapéutico para uso en el inserto o núcleo de la invención puede incluir medicaciones antiglaucoma (por ejemplo, agonistas adrenérgicos, antagonistas adrenérgicos (bloqueadores beta), inhibidores de anhidrasa carbónica (CAIs, sistémicos y tópicos), parasimpatomiméticos, prostaglandinas tales como latanoprost y lípidos hipotensores, y combinaciones de los mismos), agentes antimicrobianos (por ejemplo, antibióticos, antivirales, antiparasitarios, antimicóticos, etc.), un corticosteroide u otros antiinflamatorios (por ejemplo, un NSAID u otros analgésicos y compuestos para el manejo del dolor) tales como ciclosporina u olopatadina, un descongestionante (por ejemplo, un vasoconstrictor, un agente que evita o modifica una respuesta alérgica (por ejemplo un antihistamínico, un inhibidor de citoquina, inhibidor de leucotrieno, inhibidor de IgE, inmunomodulador tal como ciclosporina), un estabilizador de mastocitos, un ciclopléjico, midriático, o similares.

Ejemplos de agentes adicionales incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de trombina; agentes antitrombogénicos; agentes trombolíticos, agentes fibrinolíticos, inhibidores de vaso espasmos; vasodilatadores; agentes antihipertensores; agentes antimicrobianos, tales como antibióticos (tales como tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, cefalexina, oxitetraciclina, cloranfenicol, rifampicina, ciprofloxacina, tobramicina, gentamicina, eritromicina, penicilina, sulfonamidas, sulfadiazina, sulfacetamida, sulfametisol, sulfisoxazol, nitrofurazona, propionato de sodio), antifúngicos (tales como anfotericina B y miconazol), y antivirales (tales como idoxuridina, trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir, interferón); inhibidores de receptores de glicoproteínas de superficie; agentes antiplaquetas; antimitóticos; inhibidores de microtúbulos; agentes antsecretores; inhibidores activos; inhibidores de remodelación; nucleótidos antisentido; antimetabolitos; antiproliferativos (incluyendo agentes antiangiogénesis); agentes quimioterapéuticos anticáncer; antiinflamatorios (tales como ciclosporina, olopatadina, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, dexametasona 21-fosfato, flucinolona, medrisona, metilprednisolona, prednisolona, acetato de prednisolona, fluorometalona, betametasona, triamcinolona, triamcinolona acetona); antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) (tales como salicilato, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, piroxicam indometacina, ibuprofeno, naxopreno, piroxicam y nabumetona). Ejemplos de tales esteroides antiinflamatorios contemplados para uso con los presentes tapones de punto lacrimal, incluyen triamcinolona acetona y corticosteroides que incluyen, por ejemplo, triamcinolona, dexametasona, flucinolona, cortisona, prednisolona, flumetolona, y derivados de los mismos); antialérgicos (tales como cromoglicato de sodio, antazolina, metapirilina, clorfeniramina, cetrizina, pirlamina, profenpiridamina); agentes antiproliferativos (tales como ácido 1,3-cis retinoico, 5-fluorouracilo, taxol, rapamicina, mitomicina C y cisplatino); descongestionantes (tales como fenilefrina, nafazolina, tetrahidrazolina); mióticos y anticolinesterasa (tales como pilocarpina, salicilato, carbacol, cloruro de acetil colina, fisostigmina, eserina, fluoro fosfato de diisopropilo, yoduro de fosfolina, bromuro de demecario); antineoplásicos (tales como carmustina, cisplatino, fluorouracilo); fármacos inmunológicos (tales como vacunas y estimulantes inmunes); agentes hormonales (tales como estrógenos, estradiol, progestacional, progesterona, insulina, calcitonina, hormona paratiroide, factor de liberación en el hipotálamo de péptidos y vasopresinas); agentes inmunosupresores, antagonistas de la hormona de crecimiento, factores de crecimiento (tales como factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor beta de transformación de crecimiento, somatotropina, fibronectina); inhibidores de angiogénesis (tales como angiostatina, acetato de anecortave, trombospondina, anticuerpo anti-VEGF); agonistas de dopamina; agentes radioterapéuticos; péptidos; proteínas, enzimas, matriz extracelular; componentes; inhibidores de ACE; anuladores de radicales libres; quelantes; antioxidantes; antipolimerasas; agentes para terapia fotodinámica; agentes para terapia genética; y otros agentes terapéuticos tales como prostaglandinas, antiprostaglandinas, precursores de prostaglandina, incluyendo fármacos antiglaucoma que incluyen bloqueadores beta tales como timolol, betaxolol, levobunolol, atenolol y análogos de la prostaglandina tales como bimatoprost, travoprost, latanoprost etc.; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, dorzolamida, brinzolamida, metazolamida, diclorfenamida, diamox; y neuroprotectores tales como lubezol, nimodipina y compuestos relacionados; y parasimpatomiméticos tales como pilocarpina, carbacol, fisostigmina y similares.

Agentes adicionales que pueden ser utilizados con los presentes implantes incluyen, pero no se limitan a, fármacos que han sido aprobados bajo la sección 505 de la United States Federal Food, Drug, and Cosmetic ACT o bajo la Public Health

Service Act, algunos de los cuales puede encontrarse en el sitio de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) <http://www.access-data.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>. Los presentes tapones para punto lacrimal también pueden ser utilizados con fármacos listados en el Orange Book, bien sea en papel o en forma electrónica, el cual puede ser encontrado en el sitio de la FDA Orange Book (<http://www.fda.gov/cder/ob/>)), que tiene o registra las mismas fechas tales como, fecha más temprana que o fecha posterior a, la fecha de presentación de este documento de patente. Por ejemplo, estos fármacos pueden incluir, entre otros, dorzolamida, olopatadina, travoprost, bimatoprost, ciclosporina, brimonidina, moxifloxacina, tobramicina, brinzolamida, maleato de aciclovir timolol, ketorolac trometamina, acetato de prednisolona, hialuronato de sodio, nepafenaco, bromfenaco, diclofenaco, flurbiprofeno, suprofenaco, binoxan, patanol, combinación dexametasona/tobramicina, moxifloxacina, o aciclovir.

10 En diversas realizaciones, un agente puede ser ciclosporina, o un profármaco o derivado de la misma, u olopatadina, o un profármaco o derivado de la misma, y opcionalmente, un segundo agente seleccionado de los agentes terapéuticos listados más arriba.

En diversas realizaciones, el agente puede ser un análogo de la prostaglandina, tal como latanoprost, bimatoprost, o travoprost, y la cantidad del agente en el inserto de fármaco puede ser aproximadamente 10-50 µg.

15 El agente terapéutico está contenido en la matriz de tal manera que una cantidad del agente terapéutico en la porción volumétrica del núcleo del fármaco puede variar desde la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco en no más de aproximadamente 30%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar desde la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco en no más de aproximadamente 20%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar desde la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco en no más de aproximadamente 10%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica del núcleo de fármaco puede variar desde la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco en 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, homogénea y en realizaciones en donde el agente está presente en inclusiones sólidas o líquidas a través de la matriz.

30 En diversas realizaciones, el agente puede ser disuelto en la matriz dentro del núcleo de fármaco, esto es, a una concentración efectiva para uso como 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 es conocido en la técnica como una solución sólida, esto es, una dispersión uniforme, homogénea a nivel molecular, en donde el polímero sólido juega el papel de un solvente, y no hay presente ningún solvente líquido.

35 En diversas realizaciones, el agente es insuficientemente 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 a través de 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 líquido a aproximadamente 20°C, o partículas del agente a no más de aproximadamente 100 µm de diámetro cuando el agente es un sólido a aproximadamente 20°C; en donde las inclusiones del agente están dispersadas a través de cada núcleo de fármaco.

40 Como se discutió anteriormente, el tamaño y la distribución del tamaño de las inclusiones pueden tener un efecto sobre la rata de liberación del agente a partir del núcleo de fármaco al paciente. Por ejemplo, inclusiones más pequeñas, más uniformes pueden servir para infundir la matriz en volumen con el agente de manera más efectiva, a una rata más alta, debido a una relación área de superficie a volumen más favorable. De acuerdo con lo anterior, los métodos de la invención proveen el control o regulación del diámetro de inclusión promedio o la distribución de los diámetros de inclusión. Por ejemplo, las inclusiones pueden tener un diámetro promedio de menos de aproximadamente 20 µm. Las inclusiones de este diámetro promedio pueden tener una desviación estándar de diámetro de las inclusiones de menos de aproximadamente 8 µm. Por ejemplo, las inclusiones pueden tener un diámetro promedio de menos de aproximadamente 15 µm. Las inclusiones de este diámetro promedio pueden tener una desviación estándar de diámetros de las inclusiones de menos de aproximadamente 6 µm. O, 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 hasta aproximadamente 50 µm. Se cree que distribuciones estrechas, o monodispersas de diámetros de inclusión son favorables desde el punto de vista de los aspectos terapéuticos del núcleo de fármaco o de un inserto de fármaco que contiene el núcleo.

5 Diversas realizaciones de la invención también proveen un núcleo de fármaco o un inserto que contiene un núcleo de fármaco en donde el agente forma inclusiones en la matriz que están en 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.

10 Diversas realizaciones de la invención también proveen un núcleo de fármaco o un inserto que contiene un núcleo de fármaco en donde el agente forma inclusiones en la matriz que están en un estado físico sólido 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 de partícula promedio dentro de la matriz puede ser aproximadamente 5-50 µm. Ejemplos de agentes en un estado físico sólido a aproximadamente 20°C incluyen bimatoprost, olopatadina o ciclosporina.

15 En diversas realizaciones el inserto de fármaco o núcleo de fármaco puede comprender dos o más agentes terapéuticos, o puede comprender una pluralidad de núcleos de fármaco. Tal pluralidad de núcleos de fármaco también puede ser denominada una pluralidad de subnúcleos de fármaco los cuales juntos forman el núcleo de fármaco total. En este contexto primero y segundo núcleos de fármaco también pueden ser denominados primero y segundos subnúcleos de fármaco para propósitos de claridad. Por ejemplo, un inserto de fármaco puede incluir dos núcleos de fármaco dispuestos dentro del cuerpo de la 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 la misma o diferentes una de otra; comprendiendo el cuerpo del implante una abertura adaptada para recibir el primero y segundo núcleos dispuestos dentro del cuerpo de vaina, estando adaptados los núcleos de fármaco para estar dispuestos, dentro de la vaina, dentro de la abertura del cuerpo de implante. La primera matriz y la segunda matriz pueden diferir una de otra con respecto a al menos uno de composición, un área de superficie expuesta, un surfactante, un agente de entrecruzamiento, un aditivo, un material de matriz, una formulación, un reactivo modificador de la rata 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 dispuesta directamente al líquido lacrimal y el segundo núcleo de fármaco no tiene una superficie dispuesta 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, el primer núcleo de fármaco y el segundo núcleo de fármaco pueden estar dispuestos lado a lado dentro del cuerpo de la vaina. O el primer núcleo de fármaco y el segundo núcleo de fármaco pueden ser cada uno cilíndrico en su forma y estar dispuestos dentro del cuerpo de vaina, estando el primer núcleo de fármaco posicionado cerca a un extremo proximal de una abertura en el cuerpo del implante y estando posicionado el segundo núcleo de fármaco cerca a un extremo distal de la abertura, en donde el inserto de fármaco está dispuesto dentro del cuerpo del implante. O, el primer núcleo de fármaco y el segundo núcleo de fármaco pueden ser cada uno cilíndrico en su forma con la condición de que el primer núcleo de fármaco tenga una primera abertura central, estando posicionados los núcleos de fármaco de manera concéntrica dentro del cuerpo de vaina dentro de una abertura del cuerpo de implante adaptada para recibir el inserto de fármaco, y estando configurado el segundo núcleo de fármaco para ajustarse dentro de la primera abertura central del primer núcleo de fármaco. O, el primero y segundo núcleos de fármaco puede estar posicionados de manera concéntrica dentro de la abertura del cuerpo de implante, teniendo el primer núcleo de fármaco una primera abertura central que expone una primera superficie interna y teniendo el segundo núcleo de fármaco una segunda abertura central que expone una segunda superficie interna, estando configurado el segundo núcleo de fármaco para ajustar 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 de implante estando adaptado por lo tanto para permitir que el líquido lacrimal pase a través de la abertura y entre en contacto con la primera y segunda superficie interna de la primera y segunda aberturas centrales y libere el primero y segundo agentes terapéuticos hacia el canalículo del paciente donde el cuerpo del implante está insertado en un paciente.

50 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 pueden ser entre una semana y cinco años. El primer perfil de liberación y el segundo perfil de liberación pueden ser sustancialmente el mismo, o pueden ser diferentes.

En diversas realizaciones, el primer agente puede proveer un primer efecto y un efecto colateral al 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 tiene un diámetro promedio de menos de aproximadamente 20 μm , y puede tener una desviación estándar de diámetros de menos de aproximadamente 8 μm .

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

10 El inserto de fármaco o el núcleo de fármaco pueden incluir adicionalmente un material poroso impregnado con medicación dentro de la primera matriz, la segunda matriz, o ambas, en donde el material poroso impregnado con la medicación está adaptado de tal manera que permite que el líquido lacrimal libere el primer agente, el segundo agente, o ambos, 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 o dentro de un canalículo lacrimal, y en donde el material poroso impregnado con la medicación es un material en gel que puede hincharse a partir de un primer diámetro hasta un segundo diámetro cuando está en contacto con el líquido lacrimal. El segundo diámetro puede ser aproximadamente 50% mayor que el primer diámetro. Un ejemplo de un material adecuado para el material poroso impregnado con la medicación es el polímero hidrofílico de hidroxil etil metacrilato (HEMA).

20 El implante puede ser un implante lacrimal insertable en un canalículo lacrimal, el cual es denominado comúnmente como tapón de punto lacrimal, esto es, un implante adaptado para inserción a través de un punto del ojo para recibir dentro del canalículo del ojo, en donde el inserto del fármaco puede entrar en contacto con el líquido lacrimal y por lo tanto liberar el agente terapéutico para entrar en contacto con el ojo o tejidos circundantes o ambos.

25 El núcleo del inserto comprende el agente y una matriz, comprendiendo la matriz un material polimérico, 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 lacrimal solo a través de una superficie expuesta del núcleo que entra en contacto con el líquido lacrimal. El agente contenido dentro del núcleo sirve como reservorio con el fin de liberar cantidades o concentraciones terapéuticas del agente a lo largo de un período de tiempo, el cual puede variar desde días a meses. Por ejemplo, en el tratamiento del glaucoma, el inserto de fármaco puede contener un análogo de la prostaglandina tal como latanoprost.

30 El núcleo de fármaco está adaptado para estar dispuesto dentro de una estructura más grande, un implante, el cual a su vez está adaptado para ser dispuesto dentro del tejido, cavidad o ducto corporal. En diversas realizaciones, el implante puede ser un tapón de punto lacrimal adaptado para colocación dentro del canalículo del ojo, esto es, dentro del ducto o ductos que drenan las lágrimas de la superficie del ojo.

35 Por ejemplo, los núcleos de fármaco pueden ser utilizados en implantes, tales como un tapón de punto lacrimal, adaptados para colocación cerca del ojo para tratar un paciente que sufre de una condición del ojo a través de la liberación de uno o más fármacos desde el núcleo dentro del implante sobre la superficie del ojo, tal como por difusión hacia los fluidos lacrimales. Aunque se hace referencia específica a tapones de punto lacrimal con capacidades de liberación de fármaco para uso dentro del canalículo del ojo, diversas realizaciones de los implantes pueden ser útiles para liberación sostenida del fármaco y tratamiento de otras estructuras cerca y/o dentro del ojo, por ejemplo, la esclerótica, la conjuntiva, el fondo de saco del párpado, la maya trabecular, el cuerpo ciliar, la córnea, el corioide, el espacio supracoroidal, la esclerótica, el humor vítreo, el humor acuoso y la retina. También, los implantes de la invención con sus núcleos pueden ser utilizados para liberación de agentes terapéuticos en tejidos, cavidades corporales, o ductos, diferentes a un ojo o a estructuras adyacentes.

40 En diversas realizaciones, un núcleo de fármaco que comprende una composición de un agente terapéutico de una matriz está contenido parcialmente dentro de o rodeado por una vaina, siendo la vaina sustancialmente impermeable al agente. La vaina puede cubrir parte, pero no toda, la superficie del núcleo que comprende el fármaco y el material de matriz, teniendo el núcleo una superficie expuesta tal que el agente terapéutico puede ser liberado a través de la misma.

45 La vaina puede ser compuesta de cualquier material biocompatible adecuado que sea sustancialmente impermeable al agente terapéutico. Por ejemplo, la vaina puede ser un material polimérico impermeable tal como un poliimida, polimetil metacrilato, o un poliéster tal como PET o un metal biocompatible tal como acero inoxidable o titanio, o un vidrio inorgánico, tal como el formado a partir de óxido de silicio. El agente puede ser cualquier sustancia terapéutica capaz de al menos alguna difusión a través de la matriz.

50 Otras sustancias, tales como sustancias modificadoras de la tasa de liberación tales como surfactantes, dispersantes, agentes de relleno, otros polímeros y oligómeros, y similares, pueden estar incluidos dentro de la matriz en el núcleo.

La vaina sustancialmente impermeable previene la difusión del agente a través de la misma. De acuerdo con lo anterior, el agente se difunde en los fluidos, tejidos corporales, etc., corporales circundantes, principalmente a través de esa porción del núcleo que no está cubierta por la vaina. La rata de difusión del agente hacia los fluidos, tejidos corporales, etc., corporales circundantes está gobernada 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 de la composición en contacto con el ambiente, puede difundirse hacia el fluido o tejido circundantes. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico puede ser liberado inicialmente hacia una estructura de tejido adyacente al objetivo, por ejemplo hacia un punto lacrimal de un paciente localizado cerca de los tejidos oculares objetivo, desde donde puede difundirse hacia el sitio de acción.

En diversas realizaciones, el agente puede ser soluble o sustancialmente insoluble en el material de matriz polimérico. En realizaciones en donde el agente es soluble a la concentración usada en el material de matriz polimérico, el núcleo de fármaco comprende una composición homogénea en donde el agente esta dispersado a nivel molecular dentro del material de matriz polimérico. Por ejemplo, un agente altamente lipofílico tal como diacetato de etinodiol puede disolverse a concentraciones significativas en un polímero de silicona, de tal manera que un núcleo puede ser una dispersión homogénea del agente en la matriz a nivel molecular. Cuando está presente una dispersión homogénea del agente en la matriz, la rata de liberación del agente a partir de la superficie expuesta del núcleo hacia el fluido o tejido corporal puede ser controlada mediante 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 polimérico, la rata de liberación del agente hacia 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 del agente terapéutico disuelto en la matriz puede ser una concentración de saturación. La cinética de tal liberación puede ser de orden cero, primer orden, o un orden fraccional entre los ordenes cero y primero.

En realizaciones en donde el agente es solo parcialmente o ligeramente soluble o insoluble en la matriz a la concentración usada, el núcleo comprende una composición heterogénea en donde la sustancia fármaco es dispersada como inclusiones sólidas o líquidas a través del material de matriz polimérico. Cuando existe alguna solubilidad, sin embargo ligera, una cierta cantidad del fármaco será disuelta en la matriz. En diversas realizaciones, las inclusiones pueden variar en tamaño desde aproximadamente 0.1 μm hasta aproximadamente 100 μm . Cuando hay presentes inclusiones del agente en la matriz, el agente puede ser al menos ligeramente soluble en la matriz para permitir al menos alguna difusión del agente a partir de una inclusión hacia una superficie expuesta del núcleo de fármaco de tal manera que el agente puede difundirse posteriormente hacia el fluido o tejido corporal, por ejemplo, el agente puede difundirse hacia el fluido lacrimal. Cuando el agente es insoluble en la matriz, el agente formará dominios o inclusiones como una fase separada dentro de la matriz que puede cooperar para permitir que los microcanales transporten el fármaco a la superficie de la matriz. En diversas realizaciones, el agente puede ser transportado a través de canales o poros en la matriz, la cual puede ser permeada 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 matriz-agente, que está controlada para ser similar de muestra a muestra del núcleo. Una concentración similar del agente en una porción macroscópica del núcleo puede variar, pero solo dentro de límites, con respecto a la de cualquier otra porción macroscópica igual del núcleo. El término no se relaciona con concentraciones a nivel molecular, en donde pueden estar presentes dominios o inclusiones del agente en forma concentrada, sino que se refiere por el contrario a concentraciones en volumen del agente en volúmenes del núcleo que son mayores de al menos aproximadamente 0.1 mm^3 , por ejemplo, una muestra cúbica de núcleo de aproximadamente 100 μm de lado, o una sección 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 diámetros de las inclusiones puede ser monodispersa, esto es, agrupada de manera relativamente estrecha alrededor del diámetro promedio. Si la distribución de los diámetros de inclusión es una distribución normal o casi normal, y la monodispersión puede ser expresada en términos de una desviación estándar, una desviación estándar de diámetros de las inclusiones puede ser menor de aproximadamente 8 μm , o menor de aproximadamente 6 μm , o menor de aproximadamente 4 μm .

Aunque no pretenden ser una limitación de la invención, los factores que controlan la rata de liberación del agente a partir de la matriz hacia el paciente, tales como la liberación de un fármaco ocular hacia el líquido lacrimal, se consideran como complejos y dependientes de muchas variables. Por ejemplo, un fármaco y un material de matriz pueden juntos definir una concentración de saturación del fármaco en esa matriz. Para algunas combinaciones fármaco-matriz, concentraciones altas del fármaco pueden disolverse en la matriz. Para otros, una concentración de saturación es menor. Para todavía otros, no existe solubilidad, y fases de dominio separado manejan frecuentemente la rata de liberación. Otro factor posible es la rata

de transferencia de masa a partir de inclusiones hacia la superficie de la matriz. Aún otro factor posible es la rata de difusión del agente desde la matriz hacia un fluido corporal, tal como un líquido lacrimal.

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

15 En diversas realizaciones, la matriz incluye un material con variación de rata de liberación en una cantidad suficiente para liberar el agente terapéutico del núcleo de fármaco en las cantidades terapéuticas durante un período extendido cuando se implanta para el uso. El material modificador de la rata de liberación puede incluir un material de relleno inerte, una sal, un surfactante, un dispersante, un segundo polímero, un oligómero, o una combinación de los anteriores. Por ejemplo, el núcleo puede incluir un surfactante o un material dispersante, o un agente de relleno, un oligómero, otro polímero, o similares, además del uno o más fármacos y el material de matriz polimérico. Ejemplos incluyen polímeros tales como polietileno glicoles (PEG), alginato de sodio, siliconas o poliuretanos de bajo peso molecular, etc. Los aditivos no poliméricos pueden incluir solventes hidrofílicos tales como etileno glicol o glicerol.

20 En diversas realizaciones, el núcleo comprende desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 50% del fármaco. Dependiendo del fármaco, y de la rata de liberación del fármaco desde la matriz, la concentración puede controlar el período de tiempo sobre el cual se liberan cantidades terapéuticas del fármaco hacia el fluido corporal, tal como líquido lacrimal.

25 En diversas realizaciones, tal como se discutió anteriormente, el núcleo puede incluir dos o más fármacos. En ciertas realizaciones, ambos fármacos son sustancialmente solubles 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 fármacos sencillos 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.

30 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 ciclopléjico, 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 los fármacos ciclopléjicos o por producir contracción de la pupila que contrarresta los efectos midriáticos conocidos de la atropina o la escopolamina. El fármaco antiglaucoma puede comprender al menos uno de un agente simpatomimético, parasimpatomimético, bloqueador beta, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, o un análogo de la prostaglandina. En otro ejemplo, el primer agente terapéutico puede ser un esteroide y el segundo agente terapéutico puede ser un antibiótico, en donde los esteroides comprometen la respuesta inmune, pero los antibióticos proveen protección contra la infección. En otro ejemplo, el primer agente terapéutico puede ser pilocarpina y el segundo agente terapéutico puede ser un fármaco antiinflamatorio no esterooidal (NSAID). Un analgésico puede ser un buen complemento para el tratamiento.

35 En realizaciones específicas, el inserto de núcleo comprende una composición fármaco-matriz individual que tiene dos fármacos contenidos en la misma. En otras realizaciones, el inserto de núcleo comprende dos composiciones fármaco-matriz separadas ("subnúcleo" o primero y segundo núcleos), dispuestos adyacentes uno a otro dentro de la vaina. Las dos composiciones separadas pueden estar dispuestas en una configuración espacial concéntrica, en una configuración por sectores, o de otra manera, provistas de tal manera que las superficies expuestas de ambas composiciones están expuestas al tejido o fluido corporal cuando se disponen dentro del tejido, cavidad o ducto corporal del paciente.

40 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 desde aproximadamente cero hasta aproximadamente uno. En realizaciones específicas, el rango es desde aproximadamente cero hasta aproximadamente un medio, por ejemplo desde aproximadamente cero hasta 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 desde aproximadamente cero hasta aproximadamente un medio durante al menos aproximadamente un mes

después de que la estructura es insertada, por ejemplo el orden puede estar dentro del rango de al menos aproximadamente 3 meses después de que la estructura es insertada.

En varias realizaciones, la vaina de precursor puede ser dividida por corte con una cuchilla o con un láser, o similares.

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

10 En diversas realizaciones de los métodos de la invención descritos anteriormente, la mezcla puede comprender adicionalmente un solvente en el cual el precursor de la matriz y el agente son solubles, y el curado puede comprender al menos una 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 con vacío, o ambos. El solvente puede ser un hidrocarburo, un éster, un halocarburo, un alcohol, una amida, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, cuando el agente es ciclosporina, el solvente puede ser un halocarburo.

15 En diversas realizaciones, el curado de la mezcla puede comprender el calentamiento de la mezcla a una temperatura, a una humedad relativa, durante un período de tiempo. La temperatura va de 20°C a 100°C, la humedad relativa va de 40% a 100%, y el periodo de tiempo de 1 minuto a 48 horas. Más específicamente, la temperatura puede ser al menos aproximadamente 40°C, la humedad relativa puede ser al menos aproximadamente 80%, o ambos. En diversas realizaciones, el curado puede incluir una etapa de polimerización o entrecruzamiento, o ambas, de la matriz, del precursor de la matriz, o de ambos. Por ejemplo, la polimerización o el entrecruzamiento, o ambos, pueden llevarse a cabo en la presencia de un catalizador. Por ejemplo, el catalizador puede ser un compuesto de estaño o un compuesto de platino, tal como un sistema catalizador de platino con hidruro de vinilo o un sistema de catalizador de estaño con alcoxi.

20

En diversas realizaciones, la mezcla puede ser preparada por un método que comprende sonicación. El precursor de la matriz y el agente pueden ser mezclados para proveer un compuesto similar a una emulsión dispersado exhaustivamente, en donde el agente, si es insoluble o ligeramente soluble en el precursor de la matriz, es expresado en pequeñas partículas o gotitas.

25

En diversas realizaciones, la etapa de inyectar la mezcla en la vaina puede ser llevada a cabo bajo una presión de al menos aproximadamente 40 psi. La mezcla puede ser inyectada de tal manera que el cuerpo de vaina o el cuerpo de vaina de precursor, respectivamente, se llena a una rata de no más de aproximadamente 0.5 cm/segundo.

30 La inyección o extrusión de la mezcla incluyendo el agente y el precursor de matriz o matriz se lleva a cabo a temperaturas subambiente de menos de 20°C. Por ejemplo, la inyección puede ser llevada a cabo en donde la temperatura subambiente comprende una temperatura de aproximadamente -50°C hasta aproximadamente 20°C, o donde la temperatura subambiente comprende una temperatura de aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 0°C.

35 Como se discute más adelante, las figuras 15 y 16 proveen evidencia gráfica de las ventajas de la extrusión a subambiente, ambas en términos de uniformidad del diámetro de inclusión, y en términos de uniformidad de distribución del agente terapéutico a lo largo de la longitud de una vaina de precursor llena. La figura 15 muestra micrografías electrónicas de porciones de sección criogénicas de un núcleo de fármaco en donde la extrusión fue llevada a cabo a diversas temperaturas. Como puede verse, el diámetro promedio de las gotitas incluidas de latanoprost es más pequeño 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.

40 En un experimento paralelo, descrito en los ejemplos 12 y 13, los diámetros de inclusión promedio, y las distribuciones de tamaño de diámetro, fueron determinados para extrusiones llevadas a cabo a temperatura ambiente y a -5°C para una mezcla latanoprost-silicona:

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

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

45 mostrando que la técnica de extrusión en frío produjo inclusiones de diámetro promedio más pequeño y de tamaño más uniforme que cuando la extrusión fue llevada a cabo a temperatura ambiente.

La figura 16 muestra gráficamente el contenido de latanoprost en una vaina de precursor de 10 cm llena con la mezcla latanoprost-silicona, tal como se discute en los ejemplos 12 y 13. Como puede verse, la extrusión en frío a -25°C y 0°C (cuadrados) produjo inesperadamente una distribución más uniforme del agente terapéutico latanoprost en la matriz de

- 5 silicona, después del curado, a lo largo de la longitud completa de la vaina de precursor de 10 cm, la cual fue subsecuentemente dividida en secciones de 1 mm, y se determinó el contenido de latanoprost de cada una de las secciones (insertos 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 la manufactura de dispositivos medicamente útiles, y es deseable mantener un contenido uniforme del agente terapéutico entre una pluralidad de insertos de fármacos manufacturados por este método.
- 10 En diversas realizaciones, cada inserto de fármaco puede ser sellado en un extremo del mismo, proveyendo por lo tanto el segundo extremo la superficie expuesta para liberación del agente cuando el inserto es dispuesto dentro de un implante e insertado en un paciente. Cada inserto de fármaco puede ser sellado en un extremo del mismo utilizando un adhesivo curable por UV, un cianoacrilato, un epoxi, por punción, con una soldadura por calor, o con una tapa. Cuando se usa un adhesivo curable por UV, el curado se lleva a cabo por irradiación con luz UV.
- 15 En diversas realizaciones, los métodos de la invención comprenden adicionalmente, después del sellado de un extremo del mismo, insertar cada inserto de fármaco en un canal de un cuerpo de implante respectivo adaptado para recibir el inserto dentro de sí.
- 20 En diversas realizaciones, cuando el núcleo de fármaco comprende dos núcleos de fármaco, el 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 ya sea la misma o diferente una de otra, el cuerpo de implante que comprende una abertura adaptada para recibir el inserto de fármaco que comprende el primero y segundo núcleos de fármaco, el método puede comprender adicionalmente 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 de implante.
- 25 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 período sostenido de tiempo.
- En algunas realizaciones, se mezcla una sal 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 período sostenido de tiempo.
- 30 En algunas realizaciones, un surfactante es mezclado con el precursor de matriz de tal manera que la superficie expuesta de la matriz, después de curado, libera el agente terapéutico en cantidades terapéuticas durante un período sostenido de tiempo.
- En algunas realizaciones un segundo polímero o un oligómero es mezclado 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.
- 35 En diversas realizaciones, el agente terapéutico puede ser olopatadina, o un profármaco o un derivado de la olopatadina. Por ejemplo, el agente puede ser clorhidrato de olopatadina, también conocido como patanol. Utilizada para tratar conjuntivitis alérgica (ojos con picor), la olopatadina inhibe la liberación de histamina de los mastocitos. Es un antagonista H1 de histamina relativamente selectivo que inhibe la reacción de hipersensibilidad inmediata tipo 1 *in vivo* e *in vitro* que incluye la inhibición de los efectos inducidos por la histamina en células epiteliales conjuntivas humanas.
- 40 El tapón incluye adicionalmente 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 del ojo de tal manera que al agente terapéutico entra en contacto fácilmente por fluido lacrimonal y puede así difundirse sobre la superficie del ojo. Por ejemplo, la ciclosporina puede ser liberada en el fluido lacrimonal para ayudar en el tratamiento del ojo para sequedad o inflamación, tal como la causada por una reacción alérgica. La vaina también puede ser adaptada para proveer una segunda superficie expuesta del núcleo de fármaco localizada cerca al extremo distal del tapón para liberar el agente terapéutico en el canal de punto, si se desea tal cosa. Por ejemplo, puede incluirse un segundo agente terapéutico, tal como un antibiótico para tratamiento de infecciones del canal de punto lacrimonal.
- 45 La vaina puede ser de elasticidad o flexibilidad suficientes cuando el núcleo está adaptado para hincharse cuando entra en contacto con un medio acuoso. El hinchamiento es adaptado para ayudar en la retención del tapón dentro del canal de punto lacrimonal.

El núcleo puede contener adicionalmente un segundo agente bioactivo, tal como se listan más abajo, tal como para el tratamiento de una condición secundaria o para ayudar en el tratamiento de la condición, por ejemplo, para la cual la administración de ciclosporina u olopatadina, o ambos está indicada medicamente.

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

15 Por ejemplo, el implante puede ser de una forma denominada de "diseño plegado" tal como se discute en una solicitud de patente presentada concurrentemente con esta solicitud. O, el implante puede ser de un diseño denominado como el "diseño H", tal como se divulga en una solicitud de patente presentada concurrentemente con esta solicitud. O, el implante puede ser lo que se denomina del diseño de "esqueleto" tal como se divulga en una solicitud de patente presentada concurrentemente con esta solicitud.

20 Así, los procesos de mezcla de fusión pueden ser fusión para formar un implante de la invención. Por ejemplo, la fusión mixta puede ser fundida en un molde ya recubierto con un material de vaina de punto de fusión más alto. De esta manera puede ser preparado el implante envainado. Alternativamente, el núcleo puede ser fundido en un molde, luego el material de envainado puede ser colocado como recubrimiento o fundido sobre la superficie del implante, excepto para regiones donde el material de núcleo debe dejarse expuesto. O, el material de vaina puede ser fundido para cubrir el implante completo, y luego eliminarse una porción para exponer el material de núcleo en al menos una localización cercana al extremo proximal, en donde la ciclosporina puede entrar en contacto fácilmente con el fluido lacrimal y por lo tanto difundirse hacia el ojo.

25 El implante de la invención puede ser utilizado para tratar una condición del ojo o de un tejido circundante. Por ejemplo, el implante que incorpora ciclosporina u olopatadina, o ambos, puede ser utilizado para tratar una condición del ojo que involucra ojo seco o inflamación del ojo. El agente terapéutico puede ser liberado hacia el ojo, así como hacia el tejido circundante tal como el interior del canal de punto lacrimal, durante un período de tiempo. El período de tiempo puede ser de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 6 meses.

30 La divulgación provee un método para tratar una condición en un paciente que así lo requiera, que comprende disponer un implante que comprende un inserto de fármaco de la divulgación, o un núcleo de fármaco de la divulgación, o un núcleo de fármaco obtenido por división de una vaina de precursor llena de la divulgación, o un implante de fármaco de la divulgación, o un inserto de fármaco preparado por el método de la invención, en donde el agente terapéutico es adaptado para tratar la condición, en o adyacente a un ojo del paciente de tal manera que el fármaco es liberado hacia un tejido o fluido corporal.

35 La divulgación provee el uso de un inserto de fármaco de la divulgación, o de un núcleo de fármaco de la divulgación, o de un núcleo de fármaco obtenido por división de una vaina de precursor llena de la divulgación, o un implante de fármaco de la divulgación, o un inserto de fármaco preparado por el método de la invención, en la manufactura de un implante adaptado para tratamiento de una condición en un paciente que así lo requiere.

40 La divulgación provee un inserto de fármaco adaptado para disposición dentro de un tapón de punto lacrimal para proveer liberación sostenida de un latanoprost al ojo para tratamiento de glaucoma, comprendiendo el inserto un núcleo y un cuerpo de vaina que cubre parcialmente el núcleo, comprendiendo el núcleo el latanoprost y una matriz en donde la matriz comprende un polímero de silicona, estando dispersado el latanoprost dentro de la silicona como gotitas del mismo, en donde una cantidad de latanoprost en una porción volumétrica del núcleo de fármaco es similar a una cantidad de latanoprost en cualquier otra porción volumétrica igual del núcleo de fármaco, estando dispuesto el cuerpo de vaina sobre una porción del núcleo para inhibir la liberación de latanoprost a partir de dicha porción, estando adaptada una superficie del núcleo expuesta no cubierta por el cuerpo de vaina para liberar el latanoprost hacia el ojo.

Discusión de las figuras

50 La figura 1A muestra una vista en sección transversal superior de un implante 100 de liberación sostenida para tratar un defecto óptico de un ojo. El implante 100 incluye un núcleo 110 de fármaco. El núcleo 110 de fármaco es una estructura implantable que retiene el agente terapéutico. El núcleo 110 de fármaco comprende una matriz 170 que contiene inclusiones 160 del agente terapéutico. Las inclusiones 160 comprenderán frecuentemente una forma concentrada del agente terapéutico, por ejemplo, una forma cristalina del agente terapéutico, y al agente terapéutico puede con el tiempo disolverse

5 en la matriz 170 de núcleo 110 de fármaco. 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 de bimatoprost sólidas en forma cristalina. En muchas realizaciones, la matriz 170 en cápsula inclusiones 160, y las inclusiones 160 pueden comprender micropartículas que tienen dimensiones desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 100 μm . Las inclusiones encapsuladas se disuelven en la matriz sólida circundante, por ejemplo silicona, que encapsula las micropartículas de tal forma que la matriz 170 está sustancialmente saturada con el agente terapéutico mientras que el agente terapéutico es liberado del núcleo.

15 El núcleo 110 de fármaco está rodeado por un cuerpo 120 de vaina. El cuerpo 120 de vaina puede ser sustancialmente impermeable al agente terapéutico, de tal manera que el agente terapéutico es liberado frecuentemente a partir de una superficie expuesta o de un extremo de núcleo 110 de fármaco que no está cubierta con un cuerpo 120 de vaina. Una estructura 130 de retención es conectada a un núcleo 110 de fármaco y un cuerpo 120 de vaina. La estructura 130 de retención está configurada para retener el implante en una estructura de tejido hueco, por ejemplo, un punto lacrimal de un canalículo como se describió más arriba.

20 Un elemento 140 de oclusión está dispuesto sobre y alrededor de la estructura 130 de retención. El elemento 140 de oclusión es impermeable al flujo de lágrimas y ocluye la estructura de tejido hueco y también puede servir para proteger los tejidos de la estructura de tejido frente a la estructura 130 de retención proveyendo una superficie de enganche de tejido más benigna. El cuerpo 120 de vaina incluye una porción 150 de cuerpo de vaina que conecta a la estructura 130 de retención para retener el cuerpo 120 de vaina y el núcleo 110 de fármaco. La porción 150 de cuerpo de vaina puede incluir un retén para limitar el movimiento del cuerpo 120 de vaina y el núcleo 110 de fármaco. En muchas realizaciones, la porción 150 de cuerpo de vaina puede ser conformada con una punta 150B bulbosa. La punta 150B bulbosa puede comprender una porción externa redondeada convexa que provee una entrada atraumática a la introducción dentro del canalículo. En muchas realizaciones, la porción 150B de cuerpo de vaina puede ser integral con el elemento 140 de oclusión.

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

35 La figura 1C muestra una vista en perspectiva de un implante 102 de liberación sostenida con una estructura 132 de retención en espiral. La estructura 132 de retención comprende una espiral y retiene un núcleo 112 de fármaco. Un lumen, por ejemplo el canal 112C, puede extenderse a través del núcleo 112 de fármaco para permitir el flujo lacrimal 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 132 de retención y el núcleo 112 pueden ser dimensionados para permitir el flujo lacrimal alrededor del núcleo de fármaco y del cuerpo de vaina mientras que el elemento de retención mantiene el tejido del canalículo lejos del núcleo de fármaco. El núcleo 112 de fármaco puede ser cubierto parcialmente. El cuerpo de vaina comprende un primer componente 122A que cubre un primer extremo del núcleo 112 de fármaco y un segundo componente 122B que cubre un segundo extremo del núcleo de fármaco. Puede colocarse un elemento de oclusión sobre la estructura de retención y/o la estructura de retención puede ser recubierta por inmersión como se describió más arriba.

45 La figura 1D muestra una vista en perspectiva del implante 104 de liberación sostenida con una estructura 134 de retención que comprende montantes. La estructura 134 de retención comprende montantes longitudinales y retiene un núcleo 114 de fármaco. El núcleo 114 de fármaco es cubierto con un cuerpo 124 de vaina sobre la mayor parte del núcleo 114 de fármaco. El núcleo de fármaco libera el agente terapéutico a través de un extremo expuesto y el cuerpo 124 de vaina es anular sobre la mayor parte del núcleo de fármaco tal como se describió más arriba. Puede colocarse un elemento de oclusión sobre la estructura de retención o la estructura de retención puede ser recubierta por inmersión como se describió más arriba. Una protusión que puede ser enganchada con un instrumento, por ejemplo un gancho, un bucle, una sutura o un anillo 124R, puede extenderse desde el cuerpo 124 de vaina para permitir la eliminación del núcleo de fármaco y el cuerpo de vaina juntos de tal manera que se facilite el reemplazo 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 puede ser enganchada con un instrumento que comprende un gancho, un bucle, una sutura o un anillo, puede extenderse desde la estructura 134 de retención para permitir la eliminación del implante de liberación sostenida eliminando la estructura de retención con la protusión, el núcleo de fármaco y el cuerpo de vaina.

La figura 1E muestra una vista en perspectiva de un implante 106 de liberación sostenida con una estructura 136 de retención en jaula. La estructura 136 de retención comprende varios hilos de metal conectados y retiene un núcleo 116 de fármaco. El núcleo 116 de fármaco es cubierto con un cuerpo 126 de vaina sobre la mayor parte del núcleo 116 de fármaco. El núcleo de fármaco libera el agente terapéutico a través de un extremo expuesto y el cuerpo 126 de vaina es anular sobre la mayor parte del núcleo de fármaco como se describió más arriba. Puede colocarse un elemento de oclusión sobre la estructura de retención o la estructura de retención puede ser recubierta por inmersión como se describió más arriba.

La figura 1F muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida que comprende un núcleo y una vaina. El núcleo 118 de fármaco es cubierto con un cuerpo 128 de vaina sobre la mayor parte del núcleo 118 de fármaco. El núcleo de fármaco libera el agente terapéutico a través de un extremo expuesto y el cuerpo 128 de vaina es anular sobre la mayor parte del núcleo de fármaco como se describe más arriba. La tasa de liberación del agente terapéutico es controlada por el área de superficie del núcleo de fármaco expuesta y los materiales incluidos dentro del núcleo 118 de fármaco. En muchas realizaciones, la tasa de dilución del agente terapéutico está fuerte y sustancialmente relacionada con el área de superficie del núcleo de fármaco y es débilmente dependiente de la concentración de fármaco dispuesta en las inclusiones en el núcleo de fármaco. Para las superficies circulares expuestas la tasa de dilución depende fuertemente del diámetro de la superficie expuesta, por ejemplo el diámetro de una superficie de núcleo de fármaco expuesta cerca a un extremo de un núcleo de fármaco cilíndrico. Tal implante puede ser implantado en tejidos oculares, por ejemplo por debajo de la capa 9 de tejido conjuntivo del ojo y bien sea por encima de la capa 8 de tejido esclerótica, como se muestra en la figura 1F, o solo parcialmente dentro de la capa de tejido esclerótica de tal manera que no penetre en el tejido esclerótica. Debe anotarse que el núcleo 118 de fármaco puede ser utilizado con cualquiera de las estructuras de retención y elementos de oclusión tal como se describe aquí.

En una realización, el núcleo de fármaco es implantado entre la esclerótica 8 y la conjuntiva 9 sin el cuerpo 128 de vaina. En esta realización sin el cuerpo de vaina, las características físicas del núcleo de fármaco pueden ser ajustadas para compensar la superficie expuesta incrementada del núcleo de fármaco, por ejemplo, reduciendo la concentración del agente terapéutico disuelto en la matriz de núcleo de fármaco como se describe aquí.

La figura 1G ilustra esquemáticamente un implante 180 de liberación sostenida que comprende una estructura 186 de retención por restricción de flujo, un núcleo 182 y una vaina 184. El cuerpo 184 de vaina puede cubrir al menos parcialmente el núcleo 182 de fármaco. El núcleo 182 de fármaco puede contener inclusiones del agente terapéutico en sí para proveer una liberación sostenida del agente terapéutico. El núcleo 182 de fármaco puede incluir un área 182A superficial convexa expuesta. El área 182A de superficie convexa expuesta puede proveer un área de superficie incrementada para liberar el agente terapéutico. Puede disponerse un elemento 188 de oclusión sobre la estructura 186 de retención para bloquear el flujo lacrimal a través del canalículo. En muchas realizaciones, la estructura 186 de retención puede estar localizada dentro de la estructura 188 de oclusión para proveer el elemento de oclusión integrado con la estructura de retención. La estructura 186 de retención para restricción de flujo y el elemento 188 de oclusión pueden ser dimensionados para bloquear el flujo lacrimal a través del canalículo.

Los núcleos y cuerpos de vaina descritos aquí pueden ser implantados en una variedad de tejidos en varias formas. Muchos de los núcleos y vainas descritos aquí, en particular las estructuras descritas con referencia a las figuras 2A a 2J pueden ser implantados solos como tapones de punto lacrimal. Alternativamente, muchos de los núcleos y cuerpos de vaina descritos aquí pueden comprender un núcleo de fármaco, cuerpo de vaina y/o similares de tal manera que sean implantados con las estructuras de retención y elementos de oclusión descritos aquí.

La figura 2A muestra una vista en sección transversal de un implante 200 de liberación sostenida con núcleo que comprende un área de superficie expuesta agrandada. Un núcleo 210 de fármaco es cubierto con un cuerpo 220 de vaina. El cuerpo 220 de vaina incluye una abertura 220A. La abertura 220 tiene un diámetro que se aproxima al diámetro de la sección transversal máximo del núcleo 210 de fármaco. El núcleo 210 de fármaco incluye una superficie 210E expuesta, también denominada como superficie activa. La superficie 210E expuesta incluye 3 superficies: una superficie 210A anular, una superficie 210B cilíndrica, y una superficie 210C de extremo. La superficie 210A anular tiene un diámetro externo que se aproxima al diámetro de sección transversal máximo del núcleo 210 y un diámetro interno que se aproxima al diámetro externo de la superficie 210B cilíndrica. La superficie 210C de extremo tiene un diámetro que coincide con el diámetro de la superficie 210B cilíndrica. El área de superficie de la superficie 210E expuesta es la suma de las áreas de la superficie 210A anular, la superficie 210B cilíndrica y la superficie 210C de extremo. El área de superficie puede ser incrementada por el tamaño del área 210B de superficie cilíndrica que se extiende longitudinalmente a lo largo de un eje de núcleo 210.

La figura 2B muestra una vista en sección transversal de un implante 202 de liberación sostenida con un núcleo 212 que comprende un área 212A de superficie expuesta agrandada. Un cuerpo 222 de vaina se extiende sobre el núcleo 212. El agente de tratamiento puede ser liberado a partir del núcleo como se describe más arriba. El área 212A de superficie expuesta 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 212 de fármaco.

5 Las figuras 2C y 2D muestran vistas en perspectiva y de sección transversal, respectivamente, de un implante 204 de liberación sostenida con un núcleo 214 de fármaco que comprende un área 214A de superficie expuesta reducida. El núcleo 214 de fármaco está incluido dentro de un cuerpo 224 de vaina. El cuerpo 22 de vaina incluye una porción 224A de extremo anular que define una abertura a través de la cual se extiende el núcleo 214 de fármaco. El núcleo 214 de fármaco incluye una superficie 214A de superficie expuesta que libera el agente terapéutico. La superficie 214A expuesta tiene un diámetro 214D que es menor que una dimensión máxima, por ejemplo un diámetro máximo, a través del núcleo 214 de fármaco.

10 La figura 2E muestra una vista en sección transversal de un implante 206 de liberación sostenida con un núcleo 216 de fármaco que comprende un área 216A de superficie expuesta agrandada con almenado que se extiende desde la misma. El almenado incluye varios dedos 216F separados entre sí para proveer área de superficie incrementada de la superficie 216A expuesta. Además del área de superficie incrementada provista por el almenado, el núcleo 216 de fármaco también puede incluir una indentación 2161. La indentación 2161 puede tener la forma de un cono invertido. El núcleo 216 es cubierto con un cuerpo 226 de vaina. El cuerpo 226 de vaina está abierto en un extremo para proveer una superficie 216A expuesta sobre el núcleo 216 de fármaco. El cuerpo 226 de vaina también incluye dedos y tiene un patrón de almenado que coincide con el núcleo 216.

15 La figura 2F muestra una vista en perspectiva de un implante 250 de liberación sostenida que comprende un núcleo con pliegues. El implante 250 incluye un núcleo 260 y un cuerpo 270 de vaina. El núcleo 260 tiene una superficie 260A expuesta sobre el extremo del núcleo lo que permite la migración del fármaco al fluido lacrimal o a la película lacrimal circundante. El núcleo 260 también incluye pliegues 260F. Los pliegues 260F incrementan el área de superficie del núcleo que está expuesto al fluido lacrimal o al fluido de película lacrimal circundantes. Con este incremento en el área de superficie expuesta, los pliegues 260F incrementan la migración del agente terapéutico desde el núcleo 260 hacia el fluido lacrimal o de película lacrimal y el área de tratamiento objetivo. Los pliegues 260F están formados de tal manera que se conforma un canal 260C en el núcleo 260. El canal 260C se conecta al extremo del núcleo a una abertura en la superficie 260A expuesta y provee la migración del agente de tratamiento. Así, el área de superficie expuesta total del núcleo 260 incluye la superficie 260A expuesta que está expuesta directamente al fluido lacrimal o de película lacrimal y a la superficie de los pliegues 260F que están expuestas a los fluidos lacrimal o de película lacrimal a través de la conexión del canal 260C con la superficie 260A expuesta y al fluido lacrimal o de película lacrimal.

20 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 un cuerpo 272 de vaina. El núcleo 262 tiene una superficie 262A expuesta sobre el extremo del núcleo que permite la migración del fármaco al fluido lacrimal o de película lacrimal circundante. El núcleo 262 también incluye un canal 262C. El canal 262C incrementa el área de superficie del canal con una superficie 262P interna formada sobre el interior del canal contra el núcleo. En alguna realización, la superficie expuesta interna puede ser también porosa. El canal 262C se extiende hacia el extremo del núcleo cerca a la superficie 262A expuesta del núcleo. El área de superficie del núcleo que está expuesta al fluido lacrimal o de película lacrimal circundante puede incluir el interior del núcleo 262 que está expuesto al canal 262C. Este incremento en el área de superficie expuesta puede incrementar la migración del agente terapéutico desde el núcleo 262 hacia el fluido lacrimal o de película lacrimal y al área de tratamiento objetivo. Así, el área de superficie expuesta total del núcleo 262 puede incluir la superficie 260A expuesta que está directamente expuesta al fluido lacrimal o de película lacrimal y a la superficie 262P interna que está expuesta a los fluidos lacrimales o de película lacrimal a través de la conexión del canal 262C con la superficie 262A expuesta y al fluido lacrimal o de película lacrimal.

25 La figura 2H muestra una vista en perspectiva de un implante 254 de liberación sostenida con un núcleo 264 que comprende canales para incrementar la migración del fármaco. El implante 254 incluye un núcleo 264 y un cuerpo 274 de vaina. La superficie 264A expuesta está localizada sobre el extremo del núcleo 264, aunque la superficie expuesta puede ser posicionada en otras localizaciones. La superficie 264A expuesta permite la migración del fármaco al fluido lacrimal o de película lacrimal circundantes. El núcleo 264 también incluye canales 264C. Los canales 264C se extienden hasta la superficie 264 expuesta. Los canales 264C son lo suficientemente grandes de manera que el fluido lacrimal o película lacrimal pueden entrar a los canales y por lo tanto incrementar el área de superficie del núcleo 264 que está el contacto con el fluido lacrimal o de película lacrimal. El área de superficie del núcleo que está expuesta al fluido lacrimal o de película lacrimal circundantes incluye la superficie 264P internas 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 hacia el fluido lacrimal o de película lacrimal y al área de tratamiento objetivo. Así, el área de superficie expuesta total del núcleo 264 incluye la superficie 264A expuesta que está expuesta directamente al fluido lacrimal o de película lacrimal y la superficie 264P interna que está expuesta a los fluidos lacrimales o de película lacrimal a través de la conexión de los canales 262C con la superficie 264A expuesta y el fluido lacrimal o de película lacrimal.

30 La figura 2I muestra una vista en perspectiva del implante 256 de liberación sostenida con un núcleo 266 de fármaco que comprende una superficie 266A expuesta convexa. El núcleo 266 de fármaco está cubierto parcialmente con un cuerpo 276

de vaina que se extiende al menos parcialmente sobre el núcleo 266 de fármaco para definir la superficie 266A expuesta convexa. El cuerpo 276 de vaina comprende una porción 276S de eje. La superficie 266A expuesta convexa provee un área de superficie expuesta incrementada por encima del cuerpo de vaina. Un área de sección transversal de la superficie 266A expuesta convexa es mayor que un área en sección transversal de la porción 276S de eje del cuerpo 276 de vaina. Además del área en sección transversal más grande, la superficie 266A expuesta convexa tiene un área de superficie más grande debido a la forma convexa la cual se extiende hacia afuera desde el núcleo. El cuerpo 276 de vaina comprende varios dedos 276F que soportan el núcleo 266 de fármaco en el cuerpo de vaina y proveen soporte al núcleo de fármaco para mantener el núcleo 266 de fármaco en su lugar en el cuerpo 276 de vaina. Los dedos 276F están separados entre sí para permitir la migración del fármaco desde el núcleo hacia el fluido lacrimonal o de película lacrimonal entre los dedos. Las protrusiones 276P se extienden hacia afuera sobre el cuerpo 276 de vaina. Las protrusiones 276P pueden ser presionadas hacia adentro para producir la eyección del núcleo 266 de fármaco desde el cuerpo 276 de vaina. El núcleo 266 de fármaco puede ser reemplazado con otro núcleo de fármaco después de un tiempo apropiado, por ejemplo después de que el núcleo 266 de fármaco ha liberado la mayor parte del agente terapéutico.

La figura 2J muestra una vista lateral del implante 258 de liberación sostenida con un núcleo 268 que comprende un área de superficie expuesta con varios miembros 268F similares a cerdas suaves. El núcleo 268 de fármaco está cubierto parcialmente con un cuerpo 278 de vaina que se extiende al menos parcialmente sobre el núcleo 268 de fármaco para definir la superficie 268A expuesta. El cuerpo 278 de vaina comprende una porción 278S de eje. Los miembros 268F similares a cerdas suaves se extienden hacia afuera desde el núcleo 268 de fármaco y proveen un área de superficie expuesta incrementada al núcleo 268 de fármaco. Los miembros 268F similares a cerdas suaves son también suaves y resilientes y sufren fácilmente deflexión de tal manera que estos miembros no causan irritación al tejido circundante. Aunque el núcleo 268 de fármaco puede ser hecho de muchos materiales como se explicó más arriba, la silicona es un material adecuado para la manufactura de un núcleo 268 de fármaco que comprende también miembros 268F similares a cerdas suaves. La superficie 268A expuesta del núcleo 268 de fármaco también incluye una indentación 2681 de tal forma que al menos una porción de la superficie 268A expuesta es cóncava.

La figura 2K muestra una vista lateral de un implante 259 de liberación sostenida con un núcleo 269 de fármaco que comprende una superficie 269A expuesta convexa. El núcleo 269 de fármaco está cubierto parcialmente con un cuerpo 279 de vaina que se extiende al menos parcialmente sobre el núcleo 269 de fármaco para definir la superficie 269A expuesta convexa. El cuerpo 279 de vaina comprende una porción 279S de eje. La superficie 269 expuesta convexa provee un área de superficie expuesta incrementada por encima del cuerpo de vaina. Un área en sección transversal de la superficie 269A expuesta convexa es mayor que un área en sección transversal de una porción 279S de eje del cuerpo 279 de vaina. Además del área de sección transversal, la superficie 269A expuesta convexa tiene un área de superficie mayor debido a la forma convexa que se extiende hacia afuera sobre núcleo. La estructura 289 de retención puede ser unida al cuerpo 279 de vaina. La estructura 289 de retención puede comprender cualquiera de las estructuras de retención tal como se describen aquí, por ejemplo una espiral que comprende una aleación con memoria de forma superelástica tal como Nitinol™. La estructura 289 de retención puede ser recubierta por inmersión para hacer que la estructura 289 de retención sea biocompatible.

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

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

Con referencia ahora a las figuras 3A y 3B se muestra un implante, por ejemplo un tapón 300 de punto lacrimonal, el cual comprende un cuerpo 310 de silicona, un núcleo 320 de fármaco y una estructura 330 de retención. El cuerpo 310 comprende un canal 314 proximal dimensionado para recibir el inserto 320 de núcleo de fármaco. El cuerpo 310 comprende un canal 318 distal. El canal 318 distal puede ser dimensionado para recibir una barra 332 de hidrogel. Una partición 319 puede separar el canal proximal del canal distal. Un filamento 334 puede estar embebido en el cuerpo 310 y envuelto alrededor de la barra 332 de hidrogel para fijar la barra 332 de hidrogel al cuerpo 310.

5 El inserto 320 de núcleo de fármaco puede comprender una vaina 322, la cual es sustancialmente impermeable al fármaco de tal manera que dirija el fármaco hacia una superficie 326 expuesta del núcleo de fármaco. El núcleo 320 de fármaco puede comprender una matriz 328 de silicona con inclusiones 324 del fármaco encapsuladas en el mismo. El inserto de núcleo de fármaco y la manufactura del inserto de núcleo de fármaco están descritos en las solicitudes de los Estados Unidos Nos. 11/695,537 y 11/695,545 (números de publicación de los Estados Unidos 2007-0269487 y US 2007-0243230 respectivamente). En algunas realizaciones, el cuerpo 310 puede comprender un reborde 315 anular cerca a la superficie 326 expuesta que se extiende hacia el canal 314 proximal y presiona sobre el cuerpo 322 de vaina de tal manera que indente el cuerpo de vaina y haga disminuir el área de superficie expuesta del núcleo de fármaco cerca al extremo proximal del cuerpo. En algunas realizaciones, el reborde 315 anular opcional puede hacer presión sobre el cuerpo de vaina para retener el núcleo de fármaco en el canal sin indentación del cuerpo de vaina.

15 Las estructuras 330 de retención pueden comprender la barra 332 de hidrogel, el recubrimiento 336 de hidrogel, las protusiones 312 y la protusión 316. La barra 332 de hidrogel 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 332 de hidrogel y el recubrimiento 336 de hidrogel pueden hidratarse y expandirse hasta una configuración de perfil ancho. Las protusiones 312 y la protusión 316 pueden retener y/o estabilizar el implante 300 en el lumen, por ejemplo mientras que el recubrimiento de hidrogel y la barra se expanden.

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

La figura 3D muestra un tapón de punto lacrimal como en la figura 3A en una configuración de perfil expandido a continuación de la implantación en el canaliculo del ojo. La barra 332 de hidrogel y el recubrimiento 336 de hidrogel se muestran en una configuración de perfil expandido.

25 La figura 4 muestra un inserto 400 de núcleo de fármaco adecuado para uso con un implante. El inserto de núcleo de fármaco comprende un primer extremo 402 proximal y un extremo distal 404. El inserto 400 de núcleo de fármaco comprende un cuerpo 410 de vaina, por ejemplo un tubo de políimida. El cuerpo 410 de vaina 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 políimida, polimetil metacrilato (PMMA) y tereftalato de polietileno (PET). El cuerpo 410 de vaina comprende un primer extremo 412 proximal y un segundo extremo 414 distal. El inserto 400 de núcleo de fármaco comprende un núcleo 420 de fármaco que comprende inclusiones 424 encapsuladas en un material 426 de matriz. Una superficie 422 expuesta que comprende un área sobre 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 426 de matriz de tal manera que el agente terapéutico de las inclusiones puede penetrar el material de matriz, a través de difusión, y puede ser liberado el material de matriz hacia una superficie de tejido y/o fluido corporal en contacto con la superficie 422 expuesta. Un material 430 comprende el extremo 404 distal del inserto de núcleo de fármaco. En muchas realizaciones, el tubo de políimida comprende una longitud cortada de tubo en la cual ambos extremos del tubo han sido cortados para exponer el núcleo de fármaco. El material 430 puede ser adherido sobre el extremo distal del inserto de núcleo de fármaco 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 loctiteTM con curado por UV.

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

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

5 Pueden usarse muchos implantes con el inserto 400 de núcleo de fármaco. Algunas realizaciones pueden emplear un implante comercialmente disponible, por ejemplo el tapón de punto lacrimal de silicona Soft Plug comercialmente obtenible de Oasis Medical de Glendora California, el Tear Pool Punctal Plug disponible comercialmente de Medtronic, el "Parasol Punctal Occluder System" disponible de Odyssey de Memphis, TN, y/o el Eagle Vision Plug disponible de Eagle Visión de Memphis, TN. En algunas realizaciones, el tapón de punto lacrimal puede comprender un tapón de punto lacrimal a medida, por ejemplo tapones de punto lacrimal dimensionados que son seleccionados en respuesta a mediciones en los pacientes. En algunas realizaciones, el implante usado con el inserto de núcleo de fármaco puede comprender implantes como se describe en

US 2007-0269487;

10 US 2007-0243230;

WO 2008/083118; y

US 2005/0232972.

15 La inserción del implante a través del punto lacrimal y hacia el canaliculo asociado puede permitir uno o más de: inhibición o bloqueo del flujo de lágrimas a través de los mismos (por ejemplo, para tratar ojos secos) o la administración 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 un trastorno del seno o de alergia) o un sistema del oído interno (por ejemplo, para tratar mareos o migrañas). El implante puede comprender un cuerpo de implante que incluye primera y segunda porciones, y puede extenderse 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 de implante puede ser configurado de tal manera que, cuando se implantan dentro del punto lacrimal y el canaliculo asociado, existe una intersección angulada en al menos 45 grados entre el eje proximal y el eje distal para desviar al menos una porción del cuerpo de implante contra al menos una porción del canaliculo lacrimal localizado en o más distal a una curvatura del canaliculo. En algunos ejemplos, el cuerpo de implante puede ser configurado de tal manera que la intersección angulada está entre aproximadamente 45 grados y 20 aproximadamente 135 grados. En este ejemplo, el cuerpo de implante está configurado de tal manera que la intersección angulada está aproximadamente a 90 grados (esto es, la intersección es aproximadamente perpendicular). En diversos ejemplos, el extremo distal de la primera porción puede ser integral con la segunda porción en o cerca del extremo proximal de la segunda porción.

30 En ciertos ejemplos, el cuerpo de implante puede incluir estructuras similares a cilíndricas dispuestas 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 adentro del extremo proximal de la primera porción, y la segunda cavidad se extiende hacia adentro desde el extremo distal de la segunda porción. Un primer inserto de núcleo de fármaco de liberación de fármaco o de liberación de otro agente puede estar dispuesto en la primera cavidad para proveer una liberación de fármaco o de otros agente terapéutico sostenida a un ojo, mientras que un segundo inserto de núcleo de fármaco puede estar dispuesto en la segunda cavidad para proveer una liberación de un fármaco o de otro agente terapéutico sostenida a un pasaje nasal o a un sistema del oído interno, por ejemplo. Puede posicionarse un septum de cuerpo de implante entre la primera cavidad y la segunda cavidad, y puede ser utilizado para inhibir o evitar la comunicación de un material (por ejemplo, agente) entre el primer inserto de núcleo de fármaco y el segundo inserto de núcleo de fármaco. En algunos ejemplos, el cuerpo de implante es sólido y no incluye una o más cavidades u otros vacíos.

40 La figura 4C muestra un inserto 470 de núcleo de fármaco anular adecuado para uso con un implante para administración sistémica de un agente terapéutico. El inserto 470 de núcleo de fármaco comprende un cuerpo 472 de vaina el cual es sustancialmente impermeable al agente terapéutico de tal manera que inhibe el flujo del agente terapéutico a través del cuerpo de vaina. El inserto 470 de núcleo de fármaco comprende un núcleo 474 de fármaco sólido. El núcleo 474 de fármaco comprende un material de matriz con inclusiones del agente terapéutico dispersadas en el mismo, tal como se describió más arriba. El núcleo 474 de fármaco comprende una superficie 478 expuesta. El núcleo 474 de fármaco comprende una forma en general anular con un canal 476 formado en la misma, de tal manera que la superficie 478 expuesta está dirigida hacia adentro y expuesta a los fluidos corporales en el canal, por ejemplo el líquido lacrimal cuando se implanta en el canal. Pueden liberarse cantidades terapéuticas, o niveles, del agente terapéutico a partir de la superficie 478 expuesta interna al fluido corporal dentro del canal.

50 La figura 4D muestra un implante 480 adecuado para uso con un inserto de núcleo de fármaco como en la figura 4C. El implante 480 comprende un cuerpo 484, por ejemplo un cuerpo de silicona moldeado, estructuras 482 de retención. Un canal 486 con cuerpo 484 está dimensionado para recibir el inserto 470 de núcleo de fármaco. El implante 480 puede comprender un recubrimiento 488 de hidrogel en el exterior. El recubrimiento 488 de hidrogel puede estar localizado cerca

de la estructura 488 de retención. En algunas realizaciones, el recubrimiento 488 de hidrogel 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 de núcleo de fármaco cuando se implanta en el paciente. En algunas realizaciones, la estructura de retención puede comprender una espiral o cánula expandible como estructura con una porción proximal incorporada en el cuerpo 484 y una porción distal expuesta que se expande para permitir el flujo a través de la espiral entre el punto y el saco lacrimal, por ejemplo una memoria de forma capaz de expandirse para anclar el implante en el canalículo.

Las figuras 4E y 4F muestran una vista en sección transversal y una vista de extremo, respectivamente, de un inserto 490 de núcleo de fármaco que comprende un primer núcleo 494 de fármaco y un segundo núcleo 496 de fármaco. El primer núcleo 494 de fármaco comprende inclusiones 4941 de un primer agente terapéutico, y un segundo núcleo 496 de fármaco comprende inclusiones 4961 de un segundo agente terapéutico. Las cantidades terapéuticas del primer agente terapéutico son lideradas a través de una superficie 494S expuesta del primer núcleo 494 de fármaco, y cantidades terapéuticas del segundo agente terapéutico son liberados a través de una superficie 496S expuesta del segundo núcleo 496 de fármaco.

El inserto 490 comprende un cuerpo 492 de vaina externa alrededor del núcleo 496 de fármaco y un cuerpo 498 de vaina interno dispuesto entre el núcleo 494 de fármaco y el núcleo 496 de fármaco, de tal manera que se inhibe la liberación de un núcleo de fármaco al otro núcleo de fármaco. El cuerpo 492 de vaina y el cuerpo 498 de vaina pueden comprender materiales sustancialmente impermeables al agente terapéutico, de tal manera que se inhiba la liberación del agente terapéutico de las superficies expuestas. En algunas realizaciones los cuerpos de vaina pueden comprender tubos con paredes delgadas.

En algunas realizaciones, el inserto de núcleo de fármaco puede ser utilizado como un implante para la inserción de tejidos en o cerca del ojo, por ejemplo la esclerótica, la conjuntiva, el fondo de saco del párpado, la malla trabecular, el cuerpo ciliar, la córnea, el coroides, el espacio supracoroidal, la esclerótica, el humor vítreo, el humor acuoso y la retina.

Las figuras 5A a 5C ilustran esquemáticamente reemplazo de un núcleo 510 de fármaco y un cuerpo 520 de vaina. Un implante 500 comprende el núcleo 510 de fármaco, el cuerpo 520 de vaina y una estructura 530 de retención. El implante 500 puede incluir un soporte de elemento de oclusión mediante un móvil con estructura 530 de retención. Frecuentemente la estructura 530 de retención puede asumir una primera configuración de perfil pequeña antes de la implantación y una segunda configuración de perfil grande cuando está implantada. La estructura 530 de retención se muestra en la configuración de perfil grande e implantada en el lumen canalicular. El cuerpo 520 de vaina incluye la extensión 525A y la extensión 525B para unir el cuerpo de vaina y el núcleo de fármaco a la estructura 530 de retención de tal manera que el cuerpo de vaina y el núcleo de fármaco son retenidos por la estructura 530 de retención. El núcleo 510 de fármaco y el cuerpo 520 de vaina pueden ser retirados juntos extrayendo el núcleo 510 de fármaco de manera proximal como se muestra mediante la flecha 530. La estructura 530 de retención puede permanecer implantada en el tejido canalicular después de que el núcleo 510 de fármaco y el cuerpo 520 de vaina han sido retirados como se muestra en la figura 5B. Un núcleo 560 de reemplazo y un cuerpo 570 de vaina de reemplazo pueden ser insertados juntos como se muestra en la figura 5C. Tal reemplazo puede ser deseable después de que el núcleo 510 de fármaco ha liberado cantidades efectivas del agente terapéutico de tal manera que el suministro de agente terapéutico en el núcleo de fármaco ha disminuido y la rata de agente terapéutico liberado es cercana al nivel efectivo mínimo. El cuerpo 570 de vaina de reemplazo incluye la extensión 575A y la extensión 575B. El núcleo 560 de fármaco de reemplazo y el cuerpo 570 de vaina de reemplazo pueden avanzar de manera distal como se muestra mediante la flecha 590 para insertar el núcleo 560 de fármaco de reemplazo y el cuerpo 570 de vaina de reemplazo en la estructura 530 de retención. La estructura 530 de retención permanece sustancialmente en la misma localización mientras que el núcleo 560 de fármaco de reemplazo y el cuerpo 570 de vaina de reemplazo son insertados en el miembro 530 resiliente.

Las figuras 5D y 5E muestran un implante 800 que comprende un filamento 810 que se extiende desde un inserto 808 de núcleo de fármaco para retirar el inserto 808 de núcleo de fármaco del implante 800. El implante 800 comprende un cuerpo 805 y una estructura 820 de retención expandible, como se muestra más arriba. El cuerpo 810 comprende un extremo 802 proximal y un extremo 803 distal. El implante 800 se extiende desde el extremo 802 proximal hasta el extremo 804 distal de la estructura 820 de retención. El implante 800 comprende un canal para recibir el inserto de núcleo de fármaco, como se describe más arriba. El filamento 810 se extiende desde un extremo proximal del inserto de núcleo de fármaco hasta un extremo distal del inserto de núcleo de fármaco. El filamento 810 puede ser moldeado en el inserto de núcleo de fármaco. El filamento 840 puede comprender muchos de los filamentos descritos más arriba, por ejemplo una sutura, un polímero termofijable, una aleación con memoria de forma, y similares.

La figura 5F muestra un implante 830 que comprende un filamento 840 que se extiende a lo largo de un inserto 831 de núcleo de fármaco unido a un extremo distal del inserto de núcleo de fármaco para retirar el inserto de núcleo de fármaco de un cuerpo 832 del implante. El implante 830 comprende un extremo 833 proximal. El filamento 840 puede ser unido al extremo distal del inserto 831 de núcleo de fármaco con un adhesivo 842. El filamento 840 puede ser unido al extremo distal

del inserto 831 de núcleo de fármaco de muchas maneras, por ejemplo, con cianoacrilato, acrílico, epoxi, uretano y adhesivos de fusión en caliente y similares.

Cuerpo de vaina

5 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 aloja el núcleo y puede ajustarse cómodamente contra el núcleo. El cuerpo de vaina está hecho de un material que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico de tal manera que la rata de migración del agente terapéutico puede ser controlada grandemente por el área de 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 alrededor de un décimo 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 un orden de magnitud menor que la migración del agente terapéutico a través de la superficie expuesta del núcleo de fármaco. Materiales para cuerpo de vaina adecuados incluyen poliimida, tereftalato de polietileno (de aquí en adelante "PET"), polimetil metacrilato ("PMMA"), acero inoxidable, (por ejemplo acero inoxidable tipo 316, tamaño de tubuladura 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 puede ser definido 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 se extiende a través de los rangos de núcleo desde aproximadamente 0.2 mm hasta aproximadamente 1.2 mm. El núcleo puede ser formado por recubrimiento por inmersión del núcleo en el material de vaina. Alternativamente o en combinación, el cuerpo de vaina puede comprender un tubo y el núcleo introducido en la vaina, por ejemplo, como un líquido sólido que puede ser deslizado, inyectado y/o extrudido dentro del tubo de cuerpo de vaina. El cuerpo de vaina también puede ser recubierto por inmersión alrededor del núcleo, por ejemplo, recubierto por inmersión alrededor de un núcleo preformado.

25 El cuerpo de vaina puede estar provisto de 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 el cuerpo de vaina permanecen implantados en el paciente. El cuerpo de vaina puede ser unido de manera rígida a la estructura de retención como se describe más arriba, 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 de protrusiones externas que aplican fuerza al cuerpo de vaina cuando se oprime y expulsan del núcleo del cuerpo de vaina. Otro núcleo de fármaco puede ser posicionado entonces 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 distinguible, para mostrar la ubicación de tal forma que la ubicación del cuerpo de vaina y/o de la estructura de retención en el canalículo u en otra estructura de tejido corporal pueda ser detectada fácilmente por el paciente. El elemento de retención y/o el cuerpo de vaina pueden comprender al menos una marca para indicar la profundidad y colocación en el canalículo de tal manera que el elemento de retención y/o el cuerpo de vaina pueden ser posicionados hasta una profundidad deseada en el canalículo con base en la al menos una marca.

35 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 deseada en el tejido, por ejemplo el canalículo. La estructura de retención es mecánicamente desplegable y típicamente se expande hasta una forma de sección transversal deseada, por ejemplo, con la estructura de retención que comprende una aleación con memoria de forma superelástica tal como Nitinol™. Pueden utilizarse otros materiales además del Nitinol™, por ejemplo, metales o polímeros resilientes, metales o polímeros plásticamente deformables, polímeros con memoria de forma, y similares, para proveer la expansión deseada. En algunas realizaciones pueden utilizarse los polímeros y las fibras recubiertas disponibles de Biogeneral, Inc., de San Diego, California. Muchos metales tales como aceros inoxidables y aleaciones sin memoria de forma pueden ser utilizados para proveer la expansión deseada. Esta capacidad de expansión permite que el implante se ajuste en estructuras de tejo huecas de tamaños variables, por ejemplo canalículos que varían de 0.3 mm a 1.2 mm (esto es, un tamaño que se ajusta con todas). Aunque puede hacerse una estructura de retención sencilla para ajustar canalículos de 0.3 a 1.2 mm de través, puede utilizarse una pluralidad de estructuras de retención alternativamente seleccionables para ajustarse a este rango si se desea, por ejemplo una primera estructura de retención para canalículos desde 0.3 a aproximadamente 0.9 mm y una segunda estructura de retención para canalículos desde aproximadamente 0.9 a 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 del punto lacrimal del canalículo. Para diferentes estructuras anatómicas, la longitud puede ser apropiada para proveer fuerza de retención adecuada, por ejemplo longitudes de 1 mm a 15 mm apropiadas.

55 Aunque el cuerpo de vaina y el núcleo de fármaco pueden ser unidos a un extremo de la estructura de retención como se describe más arriba, en muchas realizaciones el otro extremo de la estructura de retención no está unido al núcleo de

fármaco y al cuerpo de 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. Esa capacidad de deslizamientos sobre un extremo es deseable puesto que la estructura de retención puede encogerse en longitud a medida que la estructura de retención se expande en anchura para asumir la anchura de sección transversal deseada. Sin embargo, debe anotarse que muchas realizaciones pueden emplear un cuerpo de vaina que no se desliza con respecto al núcleo.

En muchas realizaciones, la estructura de retención puede ser recuperada del tejido. Una protrusión, por ejemplo un gancho, un bucle, un anillo, pueden extenderse desde la estructura de retención para facilitar el retiro de la estructura de retención.

Elemento de oclusión

El elemento de oclusión comprende un material apropiado que está dimensionado y conformado de tal manera que el implante pueda al menos parcialmente inhibir, incluso bloquear, el flujo de fluido a través de la estructura de tejido hueca, por ejemplo, fluido lacrimonal a través del canalículo. El material de oclusión mostrado es una membrana de pared delgada y un material biocompatible, por ejemplo, silicona, que puede expandirse y contraerse con la estructura de retención. El elemento de oclusión es formado como un tubo delgado separado de material que es deslizado sobre el extremo de la estructura de retención y anclado a un extremo de la estructura de retención como se describió más arriba. Alternativamente, el elemento de oclusión puede ser formado por recubrimiento por inmersión de la estructura de retención en un polímero biocompatible, por ejemplo un polímero de silicona. El espesor del elemento de oclusión puede estar en un rango desde aproximadamente 0.01 mm hasta aproximadamente 0.15 mm y frecuentemente desde aproximadamente 0.05 mm a 0.1 mm.

Agentes terapéuticos

Un "agente terapéutico" puede comprender un fármaco y puede ser cualquiera de los siguientes y sus equivalentes, derivados o análogos, incluyendo medicaciones antiglaucoma (por ejemplo, agonistas adrenérgicos, antagonistas adrenérgicos (bloqueadores beta), inhibidores de la anhidrasa carbónica (CAI, sistémico y tópico), parasimpatomiméticos, prostaglandinas, análogos de la prostaglandina, y lípidos hipotensores, y combinaciones de los mismos), agentes antimicrobianos (por ejemplo, antibióticos, antivirales, antiparasíticos, antifúngicos, etc.), un corticosteroide u otro antiinflamatorio tal como olopatadina (por ejemplo un NSAID), un descongestionante (por ejemplo, un vasoconstrictor), un agente que evita o modifica una respuesta alérgica (por ejemplo, ciclosporina, un antihistamínico, un inhibidor de citoquina, un inhibidor de leucotrieno, un inhibidor de IgE, un inmunomodulador), un estabilizador de mastocitos, ciclopléjicos o similares. Ejemplos de condiciones que pueden ser tratadas con los agentes terapéuticos incluyen pero no se limitan a glaucoma, tratamientos pre y postquirúrgicos, ojos secos y alergias. En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede ser un lubricante o un surfactante, por ejemplo un lubricante para tratar ojos secos.

Agentes terapéuticos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de trombina; agentes antitrombogénicos; agentes trombolíticos; agentes fibrinolíticos; inhibidores de vasoespasmos, vasodilatadores; agentes antihipertensores; agentes antimicrobianos tales como antibióticos (tales como tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, cefalexina, oxitetraciclina, cloranfenicol, rifampicina, ciprofloxacina, tobramicina, gentamicina, eritromicina, penicilina, sulfonamidas, sulfadiazina, sulfacetamida, sulfametisol, sulfisoxazol, nitrofurazona, propionato de sodio), antifúngicos (tales como anfotericina B y miconazol), y antivirales (tales como idoxuridina, trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir, interferón); inhibidores de receptores de superficie de glicoproteínas; agentes antiplaquetas; antimitóticos; inhibidores de microtúbulos; agentes antiseoretos; inhibidores activos; inhibidores de remodelación; nucleótidos antisentido; antimetabolitos; antiproliferativos (incluyendo agentes antiangiogénesis); agentes quimioterapéuticos anticáncer; antiinflamatorios (tales como hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, dexametasona 21-fosfato, fluocinolona, medrisona, metilprednisolona, prednisolona 21-fosfato, acetato de prednisolona, fluorometalona, betametasona, triamcinolona, triamcinolona acetonida); antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) (tales como salicilato, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, piroxicam indometacina, ibuprofeno, naxopreno, piroxicam y nabumetona). Tales esteroides antiinflamatorios contemplados para uso en la metodología de la presente invención incluyen triamcinolona acetonida (nombre genérico) y corticosteroides que incluyen, por ejemplo, triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisolona, flumetolona, y derivados de los mismos); antialérgicos (tales como cromoglicato de sodio, antazolina, metapirilina, clorfeniramina, cetirizina, pirilamina, profenpiridamina); agentes antiproliferativos (tales como ácido 1,3-cis retinoico, 5-fluorouracilo, taxol, rapamicina, mitomicina C y cisplatino); descongestionantes (tales como fenilefrina, nafazolina, tetrahidrazolina); mióticos y anticolinesterasa (tales como pilocarpina, salicilato, carbacol, cloruro de acetil colina, fisostigmina, eserina, fluoro fosfato de diisopropilo, yoduro de fosfolina, bromuro de demecario); antineoplásicos (tales como carmustina, cisplatino, fluorouracil 3); fármacos inmunológicos (tales como vacunas y estimulantes del sistema inmune); agentes hormonales (tales como estrógenos, estradiol, progestacional, progesterona, insulina, calcitonina, hormona paratiroide, factores de liberación de péptidos y vasopresinas del hipotálamo); agentes inmunosupresores tales como ciclosporina, antagonistas de la hormona de crecimiento, factores de crecimiento (tales como factor de crecimiento

epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor beta de crecimiento transformante, somatotropina, fibronectina); inhibidores de la angiogénesis (tales como la angiostatina, acetato de anecortave, trombospondina, anticuerpo anti-VEGF); agonistas de la dopamina; agentes radioterapéuticos; péptidos; proteínas; enzimas; matriz extracelular; componentes; inhibidores de ACE; consumidores de radicales libres; quelantes; antioxidantes; antipolimerasas; agentes para terapia fotodinámica; agentes para terapia genética; y otros agentes terapéuticos tales como prostaglandinas, antiprostaglandinas, precursores de la prostaglandina, incluyendo fármacos antiglaucoma que incluyen beta bloqueadores tales como Timolol, betaxolol, levobunolol, atenolol y análogos de la prostaglandina tales como bimatoprost, travoprost, latanoprost etc.; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, dorzolamida, brinzolamida, metazolamida, diclorfenamida, diamox; y neuroprotectores tales como lubezol, nimodipina y compuestos relacionados; y parasimpatomiméticos tales como pilocarpina, carbachol, fisostigmina y similares.

Para uso en aplicaciones oftálmicas, algunos agentes terapéuticos específicos que pueden ser utilizados incluyen medicaciones para el glaucoma (muscarínicos, beta bloqueadores, alfa agonistas, inhibidores de la anhidrasa carbónica, prostaglandinas y sus análogos), antiinflamatorios (esteroides, esteroides blandos, NSAID), antiinfecciosos incluyendo antibióticos tales como betalactamas, fluoroquinolonas, etc.), antivirales y antimicóticos, medicaciones para ojos secos (CsA, demulgentes, hialuronato de sodio), o combinaciones de los mismos.

La cantidad de fármaco asociada con el dispositivo para administración de fármacos puede variar dependiendo del agente particular, del beneficio terapéutico deseado y del tiempo durante el cual el dispositivo está previsto para administrar la terapia. Puesto 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 que va a ser tratada, y de la dosificación y duración que se desea para alcanzar el efecto terapéutico. En general, la cantidad de fármaco es al menos la cantidad de fármaco que por liberaciones del dispositivo, es efectiva para alcanzar los efectos fisiológicos o farmacológicos deseados.

Las realizaciones de los dispositivos de administración de fármacos de la presente invención pueden ser adaptadas para proveer la administración de fármaco a una rata diaria que es sustancialmente inferior a la forma en gotas terapéuticamente efectiva del tratamiento de tal manera que provea un gran rango terapéutico con un amplio margen de seguridad. Por ejemplo, muchas realizaciones tratan el ojo con niveles terapéuticos para períodos extendidos que son no más de 5 o 10 por ciento de la dosificación en gotas diaria. Consecuentemente, durante un período inicial de aproximadamente 7 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 en forma de gotas diaria. Por ejemplo, con un nivel de liberación sostenida promedio 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 de los 2500 ng de fármaco que pueden estar presentes en una gota de fármaco administrada al ojo. Este uso de niveles de liberación sostenida sustancialmente por debajo de la cantidad de fármaco en una gota y/o gotas administradas diariamente permite que el dispositivo libere una cantidad beneficiosa terapéuticamente de fármaco para alcanzar el beneficio terapéutico deseado con un amplio margen de seguridad, a la vez que se evita una cantidad inadecuada o excesiva de fármaco en el sitio o región previstos.

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 lo largo de días o semanas (tal como el uso de antibióticos prequirúrgicos o postquirúrgicos, esteroides, o NSAID y similares), o más largos (tal como en el caso de tratamientos para el glaucoma), por ejemplo meses o años (en una base recurrente de uso del dispositivo).

Por ejemplo, fármacos tales como maleato de Timolol, y agentes bloqueadores del receptor adrenérgico beta 1 y beta 2 (no selectivos) pueden ser utilizados en el dispositivo para una liberación durante un período extendido de tiempo tal como 3 meses. Tres meses es un tiempo transcurrido relativamente típico entre las visitas al médico para un paciente de glaucoma que experimenta terapia con gotas tópicas con un fármaco para el glaucoma, aunque el dispositivo podría proveer tratamiento para duraciones más largas o más cortas. En el ejemplo de tres meses, una concentración de 0.25% de Timolol se traduce en 2.5 a 5 mg/100 μ L, siendo típicamente 2.5mg/1000 μ L. Una gota de Timolol para aplicaciones tópicas está usualmente en el rango de 40-60 μ L, siendo típicamente 50 μ L. Así, puede haber 0.08-0.15 mg, siendo típicamente 0.125 mg de Timolol en una gota. Puede haber aproximadamente 8% (por ejemplo 6-10%) de gota que permanece en el ojo después de 5 minutos, así que aproximadamente 10 μ g del fármaco están disponibles en ese momento. El Timolol puede tener una biodisponibilidad del 30-50%, lo que significa que de 1.5 a 7.5 μ g, por ejemplo 4 μ g del fármaco están disponibles en el ojo. El Timolol se aplica generalmente dos veces a día, de tal forma que 8 μ g (o 3-15) están disponibles para el ojo cada día. Por lo tanto, un dispositivo de administración podría contener de 270 a 1350 μ g, por ejemplo, 720 μ g, del fármaco para una liberación extendida de 90 días o 3 meses. El fármaco estaría contenido dentro del dispositivo y eluido con base en el diseño del dispositivo, incluyendo los polímeros utilizados y el área de superficie disponible para la elución de fármaco. El fármaco puede estar contenido de la misma manera en el dispositivo y ser eluido para clorhidrato de olopatadina (Patanol[®]) y otros fármacos de una manera similar al Timolol.

Hay disponibles soluciones comercialmente disponibles de maleato de Timolol en preparaciones al 0.25% y 0.5%, y la dosificación inicial puede ser 1 gota dos veces por día de solución al 0.25%. Una concentración de Timolol al 0.25% es equivalente a 2.5 mg por 1000 µl. Una cantidad de liberación sostenida de Timolol liberada cada día desde el núcleo de fármaco puede ser desde aproximadamente 3 a 15 µg cada día. Aunque la cantidad por liberación sostenida administrada cada día desde el dispositivo puede variar, una administración liberada sostenida de aproximadamente 8 µg por día corresponde a aproximadamente 3.2% de los 0.250 mg de Timolol aplicados con dos gotas de una solución al 0.25%.

Por ejemplo, en el caso del Latanoprost (Xalatan), un análogo de la prostaglandina F_{2α}, está medicación para el glaucoma tiene concentraciones que son de aproximadamente 1/50 que la del Timolol. Por lo tanto, la cantidad de fármaco en el dispositivo implantable, dependiendo de la biodisponibilidad, será significativamente menor – aproximadamente 5-135 µg y típicamente 10-50 µg - para Latanoprost y otros análogos de la prostaglandina. Esto también se traduce en un dispositivo que bien puede ser más pequeño que el requerido para la administración de un bloqueador beta o puede alojar más fármaco para un período de liberación más largo.

Una gota de Xalatan contiene aproximadamente 2.5 µg de Latanoprost, asumiendo un volumen de gota de 50 µL. Por lo tanto, asumiendo que aproximadamente 8% de 2.5 µg está presente 5 minutos después de la instilación, solo aproximadamente 200 ng de fármaco permanece en el ojo. Con base en los ensayos clínicos con Latanoprost, esta cantidad es efectiva para hacer disminuir la IOP durante al menos 24 horas. Pfizer/Pharmacia condujeron varios estudios dosis-respuesta en soporte de NDA para Xalatan. Las dosis variaron de 12.5 µg/mL a 115 µg/mL de Latanoprost. La dosis corriente de Latanoprost, 50 µg/mL, dada una vez al día, demostró ser óptima. Sin embargo, incluso las dosis más bajas de 12.5 µg/mL de QD o 15 µg/mL de BID dieron consistentemente alrededor de 60-75% de reducción de IOP de la dosis de QD de 50 µg/mL. Con base en las suposiciones anteriores, una concentración de 12.5 µg/mL provee 0.625 µg de Latanoprost en una gota de 50 µL, lo cual da como resultado solamente 50 ng (8%) de fármaco que permanece en el ojo después de 5 minutos.

En muchas realizaciones, las concentraciones de Latanoprost son de aproximadamente 1/100, o 1 por ciento, de la de Timolol, y en realizaciones específicas las concentraciones de Latanoprost pueden ser de aproximadamente 1/50, o 2 por ciento, de la de Timolol. Por ejemplo, las preparaciones en solución disponibles comercialmente de Latanoprost están disponibles a concentraciones de 0.005%, frecuentemente administradas con una gota al día. En muchas realizaciones, la concentración terapéuticamente efectiva de fármaco liberada desde el dispositivo por día puede ser aproximadamente 1/100 de la de Timolol, aproximadamente 30 a 150 ng por día, por ejemplo aproximadamente 80 ng, asumiendo un lavado con lágrimas y biodisponibilidad similares a las de Timolol. Por ejemplo, la cantidad de fármaco en el dispositivo implantable, puede ser significativamente menor – aproximadamente 1% a 2% de Timolol, por ejemplo 2.7 a 13.5 µg, y también puede ser aproximadamente 3 a 20 µg, para Latanoprost y otros análogos de la prostaglandina. Aunque la cantidad de liberación sostenida de Latanoprost liberado cada día puede variar, una liberación sostenida de 80 ng por día corresponde a aproximadamente 3.2% de los 2.5 µg de Latanoprost aplicados con una gota individual de una solución al 0.005%.

Por ejemplo, en el caso el Bimatoprost (Lumigan) un análogo sintético de la prostaglandina prostamida, está medicación para el glaucoma puede tener concentraciones que son 1/20 o menor de la de Timolol. Por lo tanto, la cantidad de fármaco cargada en el dispositivo de liberación extendida para una liberación extendida durante 3 a 6 meses, dependiendo de la biodisponibilidad, puede ser significativamente menor, aproximadamente 5-30 µg y típicamente 10-20 µg - para Bimatoprost y análogos y derivados del mismo. En muchas realizaciones, el implante puede alojar más fármaco para un período de liberación sostenida más largo, por ejemplo 20.40 µg para un periodo de liberación sostenida de 6 a 12 meses con Bimatoprost y sus derivados. Este incremento en la concentración de fármaco también puede traducirse en un dispositivo que puede ser más pequeño que el requerido para la administración de un bloqueador beta.

Concentraciones en solución comercialmente disponibles de Bimatoprost son de 0.03% en peso, administradas frecuentemente una vez al día. Aunque la cantidad de liberación sostenida de Bimatoprost liberada cada día puede variar, una liberación sostenida de 300 ng por día corresponde a aproximadamente al 2% de los 15 µg de Bimatoprost aplicados con una gota individual de una solución al 0.03%. El trabajo en relación con la presente invención sugiere que dosis de liberación sostenida incluso más bajas 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 diarias de 0.2 a 2% de la dosificación en gotas diaria.

Por ejemplo, en el caso del Travoprost (Travatan), un análogo de la prostaglandina F_{2α}, está medicación para el glaucoma puede tener concentraciones que son 2% o menos de la del Timolol. Por ejemplo, las concentraciones en solución disponibles comercialmente son 0.004%, administradas frecuentemente una vez al día. En muchas realizaciones, la concentración terapéuticamente efectiva de fármaco liberada del dispositivo por día puede ser aproximadamente 65 ng, asumiendo un lavado con lágrimas y biodisponibilidad similar a la del Timolol. Por lo tanto, la cantidad de fármaco en el dispositivo implantable, dependiendo de la biodisponibilidad, sería significativamente menor. Esto se traduce en un dispositivo que bien puede ser más pequeño que el requerido para la administración de un bloqueador beta o puede alojar

más fármaco para un período de liberación más largo. 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 liberada cada día puede variar, una liberación sostenida de 65 ng por día corresponde a aproximadamente 3.2% de los 2.0 µg de Travoprost aplicados con una gota individual de una solución al 0.004%.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede comprender un corticosteroide, por ejemplo fluocinolona acetona, para tratar un tejido ocular objetivo. En realizaciones específicas, la fluocinolona acetona puede ser liberada desde el canalículo y administrada a la retina como un tratamiento para edema macular diabético (DME).

También está dentro del alcance de esta invención modificar o adaptar los dispositivos para administrar una tasa de liberación alta, una tasa de liberación baja, una liberación por bolus, una liberación por explosión, o combinaciones de las mismas. Un bolus del fármaco puede ser liberado mediante la formación de una cubierta de polímero erosionable que es disuelta inmediatamente en la lágrima o en la película lacrimal. A medida que la cubierta del polímero entra en contacto con la lámina o película lacrimal, las propiedades de solubilidad del polímero permiten que la cubierta se erosione y el fármaco es liberado todo de una vez. Una liberación por explosión de un fármaco puede llevarse a cabo utilizando un polímero que también se erosiona en la lágrima o en 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 manera que a medida que la capa del polímero se disuelve, el fármaco es liberado inmediatamente. Una tasa de liberación alta o baja del fármaco podría ser lograda cambiando la solubilidad de la capa de polímero erosionable de tal manera que la capa de fármaco se libere rápidamente o lentamente. Otros métodos para liberar el fármaco podrían ser alcanzados mediante membranas porosas, geles solubles (tales como los de las soluciones oftálmicas típicas), encapsulaciones en micropartículas del fármaco, o encapsulación en nanopartículas, dependiendo del tamaño de la molécula del fármaco.

Núcleo de fármaco

El núcleo de fármaco comprende el agente terapéutico y materiales de matriz para proveer liberación sostenida del agente terapéutico. El agente terapéutico migra del núcleo de fármaco al tejido objetivo, por ejemplo el cuerpo ciliar del ojo. El agente terapéutico puede ser opcionalmente solo ligeramente soluble en la matriz de tal manera que una pequeña cantidad de agente terapéutico es disuelta en la matriz y disponible para liberación desde la superficie del núcleo de fármaco, estando presente agente adicional en la forma de inclusiones, las cuales pueden estar en un estado físico sólido o líquido dentro de la matriz. A medida que el agente terapéutico se difunde desde la superficie expuesta del núcleo a la lágrima o película lacrimal, la tasa de migración desde el núcleo a la lágrima o película lacrimal puede estar relacionada con la concentración del agente terapéutico disuelto en la matriz. Además o en combinación, la tasa de migración del agente terapéutico del núcleo a la lágrima o película lacrimal puede estar relacionada con las propiedades de la matriz en las cuales se disuelve el agente terapéutico. En realizaciones específicas, la tasa de migración desde el núcleo de fármaco a la lágrima o película lacrimal puede basarse en una formulación de silicona. En algunas realizaciones, la concentración del agente terapéutico disuelto en el núcleo de fármaco puede ser controlada para proveer la tasa deseada de liberación del agente terapéutico. El agente terapéutico incluido en el núcleo puede incluir formas líquida, sólida, de gel sólido, cristalina sólida, sólida amorfa, sólida en partículas y/o disuelta del agente terapéutico. 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 líquidas o partículas de bimatoprost sólidas, respectivamente, dispersas en la matriz de silicona. El diámetro promedio, y la distribución de diámetros a través de la población de gotitas o partículas, también pueden ser utilizados para controlar la tasa de elusión del agente desde el núcleo de fármaco hacia, 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 las inclusiones no se forman cuando el agente está presente en concentraciones terapéuticamente útiles.

Cuando la inclusión es sólida, pueden utilizarse diversas formas trituradas del material sólido para alcanzar un diámetro de partícula y una distribución de tamaño promedio en particular de los diámetros. Tales polvos sólidos pueden ser obtenidos por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, las máquinas manufacturadas para la industria farmacéutica por Glatt GmbH en http://www.glatt.com/e/00_home/00.htm. En el proceso de molienda puede generarse un rango de tamaños. Pueden utilizarse lechos fluidizados y recubridores para incrementar el tamaño de la partícula hasta una dimensión deseada. El tamaño de partícula tendrá influencia sobre el área de superficie y puede afectar la disolución. El tamaño de inclusión y la distribución asociada al tamaño pueden ser utilizados para controlar una tasa de dilución del agente desde el núcleo de fármaco, tanto en la situación en donde las inclusiones son sólidas, tales como el bimatoprost, como donde las inclusiones son líquidas, tales como el aceite de latanoprost.

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 se describe más arriba con respecto a una realización que comprende

una matriz con una matriz de silicona sustancialmente no biodegradable con inclusiones del fármaco localizadas dentro de 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 líquido y núcleos de fármaco sólido. Una matriz que contiene el agente terapéutico puede formarse bien sea a partir de polímeros biodegradables como no biodegradables. Un núcleo de fármaco no biodegradable puede incluir silicona, acrilatos, polietilenos, poliuretano, hidrogel, poliéster (por ejemplo, DACRON® de E. I. Du Pont de Nemours y Company, Wilmington, DE), polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE), PTFE expandido (ePTFE), poliéter éter cetona (PEEK), nylon, colágeno extrudido, espuma polimérica, goma de silicona, tereftalato de polietileno, polietileno de peso molecular ultraalto, policarbonato de uretano, poliuretano, poliimidaz, acero inoxidable, aleación 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 proteínas, hidrogel, ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), poli (ácido L-láctico) (PLLA), poli (ácido L-glicólico) (PLGA), poliglicólido, poli-L-láctido, poli-D-láctido, poli (aminoácidos), polidioxanona, policaprolactona, poligluconato, copolímeros de ácido poliláctico-polietileno, celulosa modificada, colágeno, poliortoésteres, polihidroxitirato, polianhídrido, polifosfoéster, poli (alfa-hidroxiácido) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones el núcleo de fármaco puede comprender al menos un polímero de hidrogel.

Liberación del agente terapéutico a niveles efectivos

La tasa 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 tal como se describen aquí y aditivos. Un polímero del núcleo puede ser seleccionado para proveer la solubilidad y/o dispersabilidad deseadas del agente terapéutico en la matriz. Por ejemplo, el núcleo puede comprender hidrogel que puede promover la solubilidad o dispersabilidad del agente hidrofílico de tratamiento. En algunas realizaciones, pueden agregarse grupos funcionales al polímero para proveer la solubilidad o dispersidad deseada del agente terapéutico en la matriz. Por ejemplo, pueden unirse grupos funcionales al polímero de silicona.

En algunas realizaciones, pueden utilizarse aditivos que modifican la tasa de liberación para controlar la cinética de liberación del agente terapéutico. Por ejemplo, los aditivos pueden ser utilizados para controlar la concentración del agente terapéutico incrementando o haciendo disminuir la solubilidad del agente terapéutico en el núcleo de fármaco de tal manera que se controle la cinética de liberación del agente terapéutico. La solubilidad puede ser controlada proveyendo moléculas y/o sustancias apropiadas que incrementan y/o hacen disminuir la solubilidad del agente terapéutico hacia la matriz. La solubilidad del agente terapéutico puede estar relacionada con las propiedades hidrófobas y/o hidrofílicas de la matriz y el agente terapéutico. Por ejemplo, pueden agregarse surfactantes, tinuvina, sales y agua a la matriz y puede incrementarse 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, pueden agregarse aceites y moléculas hidrófobas a la matriz y puede incrementarse la solubilidad del agente de tratamiento hidrófobo en la matriz. Alternativamente, pueden agregarse diversos oligómeros y polímeros, por ejemplo polisacáridos tales como alginatos, o proteínas tales como albúmina. Los solventes tales como el glicerol pueden ser utilizados para modificar la tasa de liberación del agente a partir de la matriz hacia el líquido lacrimal.

En vez de o además de controlar la tasa de migración con base 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 tasa deseada de migración del fármaco desde el núcleo hasta el sitio objetivo. Por ejemplo, un área de superficie expuesta más grande del núcleo incrementará la tasa de migración del agente de tratamiento desde el núcleo de fármaco al sitio objetivo, y un área de superficie expuesta más pequeña del núcleo de fármaco hará disminuir la tasa de migración del agente terapéutico desde el núcleo de fármaco hasta el sitio objetivo. El área de superficie expuesta del núcleo de fármaco puede incrementarse en cualquier número de maneras, por ejemplo mediante el almenado de la superficie expuesta, una superficie que tiene canales expuestos conectados con la lágrima o la película lacrimal, indentación de la superficie expuesta, protrusión de la superficie expuesta. La superficie expuesta puede ser incrementada mediante la adición de sales que se disuelven y dejan cavidades una vez que se disuelve la sal. Pueden utilizarse hidrogeles, y pueden hincharse en tamaño para proveer un área de superficie expuesta más grande.

Además, pueden utilizarse materiales porosos impregnados del fármaco, tales como mallas, tales como los divulgados en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2002/0055701, o capa de polímeros bioestables como se describe en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2005/0129731. Pueden utilizarse ciertos procesos poliméricos para incorporar el fármaco en los dispositivos de la presente invención tales como, los llamados "fármacos de autoliberación" o PolymerDrugs (Polymerix Corporation, Piscataway, NJ) diseñados para degradarse solamente hacia compuestos terapéuticamente útiles y moléculas de enlazamiento fisiológicamente inertes, detalladas adicionalmente en la Publicación

de Patente de los Estados Unidos No. 2005/004812 (East). Tales polímeros de administración pueden ser empleados en los dispositivos de la presente invención para proveer una tasa de liberación que es igual a la tasa de erosión y degradación del polímero y es constante a lo largo del transcurso de la terapia. Tales polímeros de administración pueden ser utilizados como recubrimientos de dispositivo o en la forma de microesferas para un depósito de fármaco inyectable (tal como un reservorio de la presente invención). Puede adaptarse también una tecnología de administración de polímeros adicional a los dispositivos de la presente invención tal como la descrita en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2004/0170685 (Carpenter) y tecnologías disponibles de Medivas (San Diego, CA).

En realizaciones específicas, la matriz de núcleo de fármaco comprende un material sólido, por ejemplo silicona, que encapsula las inclusiones del fármaco. El fármaco comprende moléculas que son muy insolubles en agua y ligeramente solubles en la matriz de núcleo de fármaco encapsulante. Las inclusiones encapsuladas por el núcleo de fármaco pueden ser micropartículas que tienen dimensiones desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 100 μm a través de la misma. Las inclusiones de fármaco pueden comprender cristales, por ejemplo cristales de bimatoprost, y/o gotitas de aceite, por ejemplo aceite de latanoprost. Las inclusiones de fármaco pueden disolverse en la matriz de núcleo de fármaco sólida y saturar sustancialmente la matriz de núcleo de fármaco con el fármaco, por ejemplo la disolución de aceite de latanoprost en la matriz de núcleo de fármaco sólida. El fármaco disuelto en la matriz de núcleo de fármaco es transportado, frecuentemente por difusión, desde la superficie expuesta del núcleo de fármaco hacia la película lacrimonal. A medida que el núcleo de fármaco es saturado sustancialmente con el fármaco, en muchas realizaciones la etapa limitante de la tasa de administración del fármaco es el transporte del fármaco desde la superficie de la matriz de núcleo de fármaco expuesta hasta la película lacrimonal. A medida que la matriz de núcleo de fármaco está sustancialmente saturada con el fármaco, los gradientes en concentración y fármaco dentro de la matriz son mínimos y no contribuyen significativamente a la tasa de administración del fármaco. Un área de superficie del núcleo de fármaco expuesta a la película lacrimonal es casi constante, y la tasa de transporte del fármaco desde el núcleo de fármaco hacia la película lacrimonal puede ser sustancialmente constante. Trabajos en relación con la presente invención sugieren que la solubilidad del agente terapéutico en agua y el peso molecular del fármaco pueden afectar el transporte del fármaco desde la matriz sólida a la lágrima. En muchas realizaciones, el agente 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 que va desde 400 gramos/mol a aproximadamente 1200 gramos/mol.

En muchas realizaciones el agente terapéutico tiene una muy baja solubilidad en agua, por ejemplo desde aproximadamente 0.03% en peso hasta aproximadamente 0.002% en peso, un peso molecular desde aproximadamente 400 gramos por mol (g/mol) hasta aproximadamente 1200 g/mol y es fácilmente soluble en un solvente orgánico. La ciclosporina A (CsA) es un sólido con una solubilidad acuosa de 27.67 $\mu\text{g/mL}$ a 25°C, o a aproximadamente 0.0027% en peso, y un peso molecular (M.W.) de 1202.6 g/mol. El Latanoprost (Xalatan) es un análogo de la prostaglandina F_{2 α} , un aceite líquido a temperatura ambiente, y tiene una solubilidad acuosa de 50 $\mu\text{g/mL}$ en agua a 25°C, o aproximadamente 0.005% en peso y un M.W. de 432.6 g/mol.

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

Trabajos en relación con la presente invención indican que los surfactantes de origen natural en la película lacrimonal, por ejemplo surfactante D y fosfolípidos, pueden efectuar el transporte del fármaco disuelto en la matriz sólida desde el núcleo hasta la película lacrimonal. El núcleo de fármaco puede ser adaptado en respuesta al surfactante en la película lacrimonal para proveer liberación sostenida del fármaco hacia la película lacrimonal a niveles terapéuticos. Por ejemplo, pueden generarse datos empíricos a partir de una población de pacientes, por ejemplo 10 pacientes cuyas lágrimas son recolectadas y analizadas en cuanto al contenido de surfactante. Los perfiles de elusión en las lágrimas recolectadas para un fármaco que es ligeramente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, también pueden medirse y compararse con perfiles de elusión en regulador y surfactante de tal manera que se desarrolla un modelo *in vitro* de surfactante lacrimonal. Una solución *in vitro* con surfactante con base en estos datos empíricos puede utilizarse para ajustar el núcleo de fármaco en respuesta al surfactante de la película lacrimonal.

Los núcleos de fármaco también pueden ser modificados para utilizar vehículos portadores tales como nanopartículas o micropartículas que dependen del tamaño de la molécula que va a ser administrada tales como las composiciones de nanofibras latentes-reactivas para composiciones y superficies nanotexturadas (Innovative Surface Technologies, LLC, St. Paul, MN), silicio poroso nanoestructurado, conocido como BioSilicon[®], incluyendo partículas de tamaño de micrones, membranas, fibras tejidas o dispositivos de implante micromaquinados (pSividia, Limited, Reino Unido) y sistemas de nanojaula de proteínas que apuntan a células selectivas para administrar un fármaco (Chimeracore).

En muchas realizaciones, el inserto de fármaco comprende una vaina de tubo de poliimida de pared delgada con un núcleo de fármaco que comprende latanoprost disuelto en NuSil 6385 (MAF 970), una silicona sólida grado médico que sirve como matriz para la administración del fármaco. El extremo distal del inserto de fármaco es sellado con una película curada de adhesivo Loctite 4305 grado médico sólido. El inserto de fármaco puede ser colocado dentro del orificio del tapón de punto

5 lacrimonal; el adhesivo Loctite 4305 no entra en contacto con el tejido o con la película lacrimonal. El diámetro interno del inserto de fármaco puede ser de 0.32 mm; y la longitud puede ser de 0.95 mm. Se pueden probar clínicamente tres concentraciones de Latanoprost en el producto de fármaco terminado. Los núcleos de fármaco pueden comprender 3.5, 7 o 14 µg de latanoprost con porcentaje por peso en concentraciones de 5, 10 y 20% respectivamente. Asumiendo una tasa de elución global de aproximadamente 100 ng/día, el núcleo de fármaco que comprende 14 µg de latanoprost está adaptado para suministrar fármaco durante aproximadamente al menos 100 días, por ejemplo 120 días. El peso global de núcleo de fármaco, incluyendo el latanoprost, puede ser ~70 µg. El peso del inserto de fármaco incluyendo el manguito de poliimida puede ser aproximadamente de 100 µg.

10 En muchas realizaciones, el núcleo de fármaco puede eluir con un nivel elevado inicial de agente terapéutico seguido por una 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 las gotas y aún proveer un beneficio al paciente. Un nivel elevado de agente terapéutico eluido puede dar como resultado una cantidad residual de agente terapéutico y/o efecto residual del agente terapéutico para proveer alivio al paciente. En realizaciones en donde el nivel terapéutico es aproximadamente 80 ng por día, el dispositivo puede suministrar aproximadamente 100 ng por día para un período de administración inicial. Los 20 ng extra administrados por día pueden tener un efecto beneficioso inmediato. A medida que la cantidad de fármaco administrado puede ser controlada con precisión, una dosis elevada inicial puede no dar como resultado complicaciones y/o eventos adversos para el paciente.

20 Adicionalmente, puede utilizarse un implante que incluye 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 de tratamiento de glaucoma, puede ser deseable tratar un paciente con prostaglandinas múltiples o una prostaglandina y un agente colinérgico o un antagonista adrenérgico (bloqueador beta), tal como Alphagan® o prostaglandina y un inhibidor de la anhidrasa carbónica.

25 En diversas realizaciones, el implante puede tener al menos una superficie y liberar una cantidad terapéutica de dos agentes terapéuticos en el fluido lacrimonal o de película lacrimonal del ojo a través de un período de tiempo de al menos una semana cuando el implante es implantado con al menos una superficie expuesta al fluido lacrimonal o de película lacrimonal. Por ejemplo, el implante puede ser adaptado para liberar los agentes terapéuticos en cantidades terapéuticas durante un período de tiempo de aproximadamente 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.

30 En algunas realizaciones, el implante comprende un núcleo de fármaco sencillo 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 realizaciones específicas, al menos una porción del implante puede ser bioerosionable, y los agentes terapéuticos pueden ser liberados mientras que una porción del implante se erosiona.

35 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico puede comprender un agente contrarrestante 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 simpatomimético, un parasimpatomimético, un agente bloqueador beta, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, o un análogo de la prostaglandina. En otro ejemplo, el primer agente terapéutico puede ser esteroides y el segundo agente terapéutico puede ser antibióticos, en donde los esteroides comprometen la respuesta inmune, pero los antibióticos proveen cubrimiento frente a infección. En otro ejemplo, el primer agente terapéutico puede ser pilocarpina y el segundo agente terapéutico puede ser un fármaco antiinflamatorio no esterooidal (NSAID). Un analgésico puede ser un buen complemento para el tratamiento.

40 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 hasta aproximadamente uno. En realizaciones específicas el rango va desde aproximadamente cero hasta aproximadamente un medio, por ejemplo desde aproximadamente cero hasta 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 esta dentro de un rango de aproximadamente cero hasta aproximadamente un medio para al menos aproximadamente un mes después de que la estructura es insertada, por ejemplo el orden puede estar dentro del rango de aproximadamente 3 meses después de que la estructura es insertada.

45 Con referencia ahora a la figura 17, se muestra un implante, por ejemplo un tapón 1700 de punto lacrimonal, el cual comprende un cuerpo 1710 de silicona, un núcleo 1720 de fármaco y estructuras 1730 de retención. El cuerpo 1710 comprende un canal 1714 proximal dimensionado para recibir el inserto de 1720 de núcleo de fármaco. Un filamento 1734

puede ser insertado en el cuerpo 1710 y envuelto alrededor de la barra 1732 de hidrogel para fijar la barra 1732 de hidrogel al cuerpo 1710. El inserto de núcleo de fármaco y la manufactura del inserto de núcleo de fármaco están descritos en US 2007-0269487 y US 2007-0243230. Aunque se muestra un inserto de núcleo de fármaco, algunas realizaciones pueden comprender un reservorio de fármaco, una membrana semipermeable, un recubrimiento de fármaco o similares, tal como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,196,993 (Cohan) y 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 de punto lacrimal sin fármaco portado sobre el implante, por ejemplo un implante similar al tapón 1700 de punto lacrimal sin canal 1714 ni inserto 1720 de núcleo de fármaco.

Las estructuras 1730 de retención pueden comprender barra de hidrogel, recubrimiento de hidrogel y protrusiones. La barra 1732 de hidrogel puede ser insertada a través del punto 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, pueden hidratarse expandiéndose hasta una configuración de perfil ancho.

La figura 18A muestra una vista en sección transversal de un implante 1800 de liberación sostenida que tiene dos agentes terapéuticos para tratar un ojo. El implante 1800 tiene un extremo 1812 proximal el cual los agentes terapéuticos son liberados y un extremo 1814 distal. El implante 1800 incluye dos núcleos 1810, 1815 de fármaco concéntricos. El primer núcleo 1810 de fármaco es una estructura en forma de cilindro con una abertura central que incluye un primer agente terapéutico, y el segundo núcleo 1815 de fármaco es una estructura en forma de cilindro que incluye un segundo agente terapéutico. El segundo núcleo 1815 de fármaco está configurado para encajar dentro de la abertura central del primer núcleo 1810 de fármaco, como se muestra en las figuras. El primer núcleo 1810 de fármaco comprende una primera matriz 1870 que contiene primeras inclusiones 1860 del primer agente terapéutico, y el segundo núcleo 1815 de fármaco comprende una segunda matriz 1875 que contiene segundas inclusiones 1865 del segundo agente terapéutico. A la primera y segunda inclusiones 1860, 1865 comprenderán frecuentemente 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 con el tiempo disolverse en la primera matriz 1870 del primer núcleo 1810 de fármaco y la segunda matriz 1875 del segundo núcleo 1815 de fármaco. La primera y segunda matrices 1870 y 1875 pueden comprender una matriz de silicona o similares, 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 de fases múltiples. 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 que incluyen formulación y/o solubilidad. En algunas realizaciones, la primera y segunda inclusiones 1860, 1865 comprenden gotitas de un aceite del agente terapéutico, por ejemplo aceite de Latanoprost. En algunas realizaciones, la 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 primeras inclusiones 1860 y la segunda matriz 1875 contiene segundas inclusiones 1865. La primera y segunda inclusiones 1860, 1865 pueden comprender micropartículas que tienen dimensiones que van desde aproximadamente 0.1 μm hasta aproximadamente 100 μm o 200 μm . Las inclusiones contenidas se disuelven al menos parcialmente en la matriz sólida circundante, por ejemplo silicona, que contiene las micropartículas de tal manera que la primera y segunda matrices 1870, 1875 están sustancialmente saturadas con el agente terapéutico a medida que el agente terapéutico es liberado desde el núcleo.

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

La figura 18B muestra una vista en sección transversal lateral del implante de liberación sostenida de la figura 18A. El primer núcleo 1810 de fármaco con un primer agente terapéutico es una estructura con forma cilíndrica y se muestra con una sección transversal circular con un centro abierto. El segundo núcleo 1815 de fármaco con un segundo agente terapéutico es una estructura en forma cilíndrica y se muestra con una sección transversal circular y está configurado para ajustarse dentro del primer núcleo 1810 de fármaco, como se muestra en las figuras. El cuerpo 1820 de vaina comprende una porción anular dispuesta sobre el primer núcleo 1810 de fármaco.

La figura 19A muestra una vista en sección transversal de un implante 1900 de liberación sostenida que tiene agentes terapéuticos para tratar un ojo. El implante 1900 tiene un extremo 1912 proximal en el cual los agentes terapéuticos son liberados y un extremo distal 1914. El implante 1900 incluye primero y segundo núcleos 1910, 1915 de fármaco que están posicionados en un lado por configuración lateral. El primer núcleo 1910 de fármaco es una estructura de forma cilíndrica que incluye el primer agente terapéutico y el segundo núcleo 1915 de fármaco es una estructura de forma cilíndrica que

incluye el segundo agente terapéutico. El primero y segundo núcleos 1910 y 1915 de fármaco están colocados adyacentes el uno al otro y pueden tener la misma longitud, o longitudes diferentes, como se muestra en la figura. El primer núcleo 1910 de fármaco comprende una primera matriz 1970 que contiene las primeras inclusiones 1960 del primer agente terapéutico y el segundo núcleo 415 de fármaco comprende una segunda matriz 1975 que contiene segundas inclusiones 1965 del segundo agente terapéutico. La primera y segunda inclusiones 1960, 1965 comprenderán frecuentemente 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 con el tiempo disolverse en la primera matriz 1970 del primer núcleo 1910 de fármaco y en la segunda matriz 1975 del segundo núcleo 1915 de fármaco. La primera y segunda matrices 1970, 1975 pueden comprender una matriz de silicona o similares, y la mezcla de agentes terapéutico 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 de fases múltiples. La primera matriz puede diferir de la segunda matriz, incluyendo, por ejemplo, un área de superficie expuesta como un surfactante, un agente de entrecruzamiento, un aditivo, y/o materiales que incluyen 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. La primera y segunda inclusiones 1960, 1965 pueden comprender micropartículas que tiene dimensiones desde aproximadamente 0.1 μm hasta aproximadamente 100 μm o 200 μm . Las inclusiones contenidas se disuelven al menos parcialmente en la matriz sólida circundante, por ejemplo silicona, que contiene las micropartículas de tal manera que la primera y segunda matrices 1970, 1975 están sustancialmente saturadas con el agente terapéutico mientras que el agente terapéutico es liberado del núcleo.

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

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

La figura 20A muestra una vista en sección transversal de un implante 2000 de liberación sostenida que tiene agentes terapéuticos para tratar uno ojo. El implante 2000 tiene un extremo 2012 proximal y un extremo distal 2014. El implante 2000 incluye dos núcleos 2010, 2015 de fármaco concéntricos con centros huecos para permitir el flujo de fluido a través del implante 2000. El primer núcleo 2010 de fármaco es una estructura en forma cilíndrica hueca que incluye un primer agente terapéutico y el segundo núcleo 2015 de fármaco es una estructura en forma cilíndrica hueca que incluye un segundo agente terapéutico. El segundo núcleo 2015 de fármaco está configurado para ajustarse dentro de una abertura central del primer núcleo 2010 de fármaco, como se muestra en las figuras. El primero y segundo núcleos 2010, 2015 de fármaco pueden tener la misma longitud, o diferentes longitudes, como se muestra en las figuras. El primer núcleo 2010 de fármaco comprende una primera matriz 2070 que contiene primeras inclusiones 2060 del primer agente terapéutico y el segundo núcleo 2015 de fármaco comprende una segunda matriz 2075 que contiene segundas inclusiones 2065 del segundo agente terapéutico. La primera y segunda inclusiones 2060, 2065 comprenderá frecuentemente 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 disolverse con el tiempo en una primera matriz 2070 de primer núcleo 2010 de fármaco y una segunda matriz 2075 del segundo núcleo 2015 de fármaco, respectivamente. La primera y segunda matrices 2070, 2073 pueden comprender una matriz de silicona o similares, 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 de fases múltiples. 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 que incluyen 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 de bimatoprost sólidas. La primera y segunda inclusiones 2060, 2065 pueden comprender micropartículas que tiene dimensiones desde aproximadamente 0.1 μm hasta aproximadamente 100 μm , o aproximadamente 200 μm . Las inclusiones contenidas se disuelven al menos parcialmente en la matriz sólida circundante, por ejemplo silicona, que

contiene las micropartículas de tal manera que la primera y segunda matrices 2070, 2075 están sustancialmente saturadas con el agente terapéutico mientras que el agente terapéutico es liberado del núcleo.

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

15 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 510 de fármaco con el primer agente terapéutico es mostrado con una sección transversal circular con una primera porción de centro abierta. El segundo núcleo 2015 de fármaco con el segundo agente terapéutico es mostrado con una sección transversal circular con un segundo centro abierto y está configurado para ajustarse dentro de la primera porción de centro abierta del primer núcleo 2010 de fármaco, mientras permite el flujo a través del centro del segundo núcleo 2015 de fármaco, como se muestra en las figuras. El cuerpo 2020 de vaina comprende una porción anular dispuesta sobre el primer núcleo 2010 de fármaco.

25 Los núcleos de fármaco 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 hacia el tejido objetivo, por ejemplo cuerpo ciliar del ojo. La superficie ocular podría ser direccionada para ciclosporina A (control de la inflamación) e inductores de la mucina para ojos secos. La úvea podría ser objetivo de esteroides, NSAID y CSA para la uveítis. El primero y segundo agentes terapéuticos pueden ser opcionalmente solos solubles ligeramente en la matriz de tal manera 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 están disponibles para liberaciones de las superficies expuestas de los núcleos de fármaco. Puesto que el primero y segundo agentes terapéuticos se derivan desde las superficies expuestas de los núcleos de fármaco hacia la lágrima o película lacrimal, la rata de migración de los núcleos de fármaco a la lágrima o 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 ser controlada 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 deseada de liberación del segundo agente terapéutico. En algunas realizaciones la rata deseada de liberación del primer agente terapéutico puede ser diferente a la rata deseada de liberación del segundo agente terapéutico. El primero y segundo agentes terapéuticos incluidos en los núcleos de fármaco pueden incluir formas líquidas, sólidas, de gel sólido, sólidas cristalinas, sólidas amorfas, sólidas en partículas, y/o disueltas de los agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, los núcleos de fármaco comprenden una matriz de silicona que contienen el primero y segundo agentes terapéuticos.

45 El primero y segundo agentes terapéuticos pueden comprender cualquier sustancia, por ejemplo un fármaco, que tiene efecto sobre el ojo. En algunas realizaciones, el primero y segundo agentes terapéuticos trabajan juntos en el tratamiento del ojo. En otras realizaciones, el primer agente terapéutico puede contrarrestar posibles efectos colaterales del segundo agente terapéutico. El agente terapéutico contrarrestante adicional puede estar comprendido dentro del núcleo que libera el agente terapéutico que trata el ojo, tal como se muestra en la Figura 2A, o pueden proveerse núcleos de fármaco separados para liberar separadamente el agente terapéutico contrarrestante adicional, tal como se muestra en las Figuras 3A, 4A y 5A.

50 Por ejemplo, un efecto colateral posible de un agente terapéutico ciclopléjico es la dilatación de pupila que puede dar como resultado fotofobia. Por lo tanto, un agente terapéutico miótico es liberado en el ojo para contrarrestar la dilatación de pupila causada por el ciclopléjico. Los agentes terapéuticos ciclopléjicos pueden incluir atropina, ciclopentolato, succinil colina, homatropina, escopolamina y tropicamida. Los agentes terapéuticos mióticos pueden incluir ecotiofato, pilocarpina, salicilato de fisostigmina, diisopropil fluorofosfato, carbacol, metacolina, betanecol, epinefrina, dipivefrina, neostigmina, yoduro de ecotiopato y bromuro de demecio. Otros agentes terapéuticos adecuados incluyen midriáticos tales como hidroxí anfetamina, efedrina, cocaína, tropicamida, fenilefrina, ciclopentolato, oxifenonio y eucatropina. Además pueden emplearse anticolinérgicos tales como pirenzepina. Ejemplo de agentes terapéuticos aplicables pueden encontrarse en las Solicitudes de Patentes de los Estados Unidos 20060188576 y 20030096831.

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

Otros ejemplos no limitantes de los agentes o medicaciones activos que son apropiados para el uso con la invención incluyen, por ejemplo solamente: derivados tópicos de prostaglandina tales como latanoprost, travaprost y bimatoprost utilizados para el tratamiento tópico de glaucoma. También es apropiado un tratamiento de infecciones de la córnea utilizando ciprofloxacina, moxifloxacina o gatifloxacina. Las medicaciones sistémicas útiles para esta invención son las usadas para hipertensión tales como atenolol, nifedipina o hidrocloreotiazida. Podrían utilizarse para cualquier otra enfermedad crónica que requiera medicación crónica. Los agentes activos o medicaciones pueden ser agentes antiinfecciosos. Por ejemplo para bacterias se utilizan fluoroquinolonas, β lactano, aminoglicósidos o cefalosporinas. Para agentes antivirales se utilizan antimicóticos. Para agentes antiinflamatorios se usan esteroides glucocorticoides, NSAID y otros analgésicos.

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

La lista de agentes activos no es exhaustiva y pueden utilizarse muchos otros agentes con la presente invención. Por ejemplo, un tratamiento para ojos secos con ciclosporina tópica es particularmente interesante para administración mediante la presente invención, en la cual una cantidad terapéutica de ciclosporina puede ser administrada cada día que sea menor que la cantidad administrada diariamente en gotas, por ejemplo, la cantidad terapéutica puede ser de 5 a 10% de la cantidad administrada en gotas de ciclosporina o Restasis[®], disponible comercialmente de Allergan. Hay muchos otros agentes activos que también pueden ser administrados utilizando el método y aparato de la invención. Los agentes activos pueden ser lubricantes y emolientes como PVA, PVP, moléculas de celulosa modificada tales como carboximetil celulosa e hidroxipropil metil celulosa, también ácido hialurónico y estimuladores de mucina.

También debe anotarse que algunos agentes terapéuticos tendrán más de un efecto sobre el ojo. Por ejemplo, los agentes terapéuticos antiglaucoma también pueden producir 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.

El primero y segundo agentes terapéuticos son liberados a niveles terapéuticos para proveer una respuesta de tratamiento deseada cuando los implantes divulgados más arriba son implantados en un tejido o cerca del ojo. El primero y segundo agentes terapéuticos son liberados preferiblemente a una rata uniforme, por ejemplo a una rata que corresponde a cinética de orden cero, aunque los agentes terapéuticos pueden ser liberados a ratas que corresponden a otros órdenes de cinética de reacción, por ejemplo primer orden. En muchas realizaciones, el orden cinético de la reacción variará de orden cero a 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 ordenes cinéticos que varían desde aproximadamente cero hasta aproximadamente uno. Idealmente, los núcleos de fármaco son retirados antes de que la rata a la cual el primero y segundo agentes terapéuticos son liberados cambie significativamente de tal manera que provean administración uniforme del primero y segundo agentes terapéuticos. Puesto que la rata uniforme de liberación es deseada, puede ser deseable retirar y/o reemplazar los núcleos de fármaco antes de que suceda la transición de la cinética de reacción completamente a primer orden. En otras realizaciones, pueden ser deseables cinéticas de liberación de primer y segundo orden durante parte de o todo el tratamiento, en tanto 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 primero y segundo agentes terapéuticos a una rata efectiva durante un periodo de una semana a 5 años, más particularmente en el rango de 3-24 meses. Como se señaló más arriba, en algunas realizaciones puede ser deseable que los núcleos de fármaco tengan ratas de liberación similares para el primero y segundo agente terapéuticos. En otras realizaciones, puede ser deseable que los núcleos de fármaco tengan diferentes ratas de liberación para el primero y segundo agentes terapéuticos, dependiendo de los agentes terapéuticos usados.

La rata de liberación del primero y segundo agentes terapéuticos puede estar relacionada con la concentración de primero y segundo agentes terapéuticos disueltos en los núcleos de fármaco. En muchas realizaciones, los núcleos de fármaco

comprenden agentes no terapéuticos adicionales que se seleccionan 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 pueden comprender polímeros tal cómo se describió más arriba 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 agentes de tratamiento hidrofílicos. En algunas realizaciones, pueden agregarse grupos funcionales al polímero para modular la cinética de liberación de uno o ambos agentes terapéuticos. Por ejemplo, pueden unirse grupos funcionales al polímero de silicona. En algunas realizaciones, iones diferentes pueden generar sales diferentes con diferente solubilidad.

En algunas realizaciones, los aditivos fueron utilizados para controlar la concentración del primero y segundo agentes terapéuticos incrementando o haciendo disminuir la solubilidad de los agentes terapéuticos en los núcleos de fármaco. La solubilidad puede ser controlada para proveer moléculas y/o sustancias apropiadas que incrementan y/o hacen disminuir la solubilidad de la forma disuelta de los agentes terapéuticos en 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 los agentes terapéuticos. Por ejemplo, pueden agregarse surfactantes, sales, polímeros hidrofílicos a la matriz para modular la cinética de liberación. Además, pueden agregarse aceites y moléculas hidrófobas a la matriz para modular la cinética de liberación de la matriz.

En vez de o además de controlar la rata de migración con base en la concentración del primero y segundo agentes terapéuticos disueltos en la matriz, el área de superficie de los núcleos de fármaco también puede ser controlada para alcanzar la rata deseada de migración del fármaco desde el núcleo al sitio objetivo. Por ejemplo, un área de superficie expuesta mayor 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 un área de superficie expuesta menor del núcleo de fármaco hará disminuir 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 incrementarse en cualquier número de formas, por ejemplo haciendo que la superficie expuesta sea tortuosa o porosa, incrementando por lo tanto el área de superficie disponible para los núcleos de fármaco.

El cuerpo de vaina de los implantes divulgados anteriormente comprende formas y materiales apropiados para controlar la migración del primero y segundo agentes terapéuticos de los núcleos de fármaco. El cuerpo de vaina aloja los núcleos de fármaco y puede encajar cómodamente contra los núcleos. El cuerpo de vaina esta hecho de un material que es sustancialmente impermeable a los agentes terapéuticos de tal forma que la rata de migración de los agentes terapéuticos puede ser controlada grandemente por el área de superficie expuesta de los núcleos de fármaco que no está cubierta por el cuerpo de vaina. Típicamente, la migración de los agentes terapéuticos a través del cuerpo de vaina será 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 parte o menos. En otras palabras, la migración de los agentes terapéuticos a través del cuerpo de vaina es al menos 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 para cuerpo de vaina adecuados incluyen poliimida, tereftalato de polietileno (de aquí en adelante "PET"). El cuerpo de vaina tiene un espesor de pared desde aproximadamente 0.00025" hasta aproximadamente 0.0015". El diámetro total de la vaina que se extiende a través del núcleo de fármaco varía desde aproximadamente 0.2 mm hasta aproximadamente 1.2 mm. Los núcleos de fármaco pueden ser formados por recubrimiento por inmersión de los núcleos de fármaco en el material de vaina. Alternativamente, el cuerpo de vaina puede ser un tubo y los núcleos de fármaco introducidos en la vaina en forma de un líquido o deslizarse en el tubo de cuerpo de vaina.

El cuerpo de vaina puede ser provisto con características adicionales para facilitar el uso clínico del implante. Por ejemplo, la vaina puede recibir núcleos de fármaco reemplazables que son intercambiables mientras que el elemento de retención y el cuerpo de vaina permanecen implantados en el paciente. El cuerpo de vaina frecuentemente esta unido de manera rígida al elemento de retención tal como se describió más arriba 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 ser provisto con protrusiones externas que aplican fuerza al cuerpo de vaina cuando se oprimen y producen eyección de los núcleos de fármaco desde el cuerpo de vaina. Otro núcleo de fármaco puede ser posicionado en el cuerpo de vaina.

En otra realización, el implante terapéutico incluye un cuerpo implantable que está dimensionado y conformado para 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 receptáculo durante un período sostenido cuando el implante es implantado para uso. Tal como se divulga aquí, la rata de liberación y/o el período de liberación del primero y segundo agentes terapéuticos puede ser el

mismo o diferente. En otras realizaciones, el primero y segundo receptáculos serán 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 lacrimal en la forma de un tapón 2100 de punto lacrimal para uso en un implante terapéutico configurado para sostener un implante de liberación sostenida con al menos un núcleo de fármaco que contiene un primero y segundo agentes terapéuticos. El tapón 2100 puntual incluye un collarete 2110 en un extremo proximal el cual descansa sobre el exterior del punto 11, 13 (véase figura 34), un bulbo 2120 con una porción 2125 ahusada que termina en una punta 2135 en un extremo distal que se proyecta de manera bloqueante dentro del canalículo 10, 12 (véase figura 34) y una porción 2130 de cuerpo que conecta al collarete 2110 y el bulbo 2120. El tapón 2100 de punto lacrimal tiene aproximadamente 2.0 mm de longitud. El bulbo 2120 está diseñado para evitar que el tapón 2100 de punto lacrimal sea desenganchado fácilmente del canalículo 10, 12 y puede ser ahusado para facilidad de inserción en el punto 11, 13. El collarete 2110 está diseñado para tener un diámetro para evitar que el tapón 2100 de punto lacrimal entre completamente en el canalículo 10, 12 y es preferiblemente suave para minimizar la irritación del ojo. Las porciones 2130 de cuerpo del tapón 2100 de punto lacrimal son esencialmente una conexión no funcional entre el collarete 2110 y las porciones 2120 de bulbo. El collarete 2110 incluye una abertura 2140 que se extiende dentro de la porción 2130 de cuerpo en la cual se coloca un implante 2145. El tamaño de la abertura 2140 es seleccionado para mantener el implante en su lugar durante el tratamiento. En algunas realizaciones, un cuerpo de vaina del implante puede ser omitido y el núcleo de fármaco puede ser insertado directamente en la abertura 2140 del tapón 2100 de punto lacrimal. En algunas realizaciones, la punta 2135 es cerrada, en otras realizaciones una abertura 2150 en la punta 2135 en el extremo distal permite el acceso a la abertura 2140, permitiendo que el fluido fluya a través del tapón de punto lacrimal. En algunas realizaciones, se provee una cabeza 2115 no porosa opcional 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 materiales diferentes, pudiendo estar moldeado el cuerpo 2110 o conformado de alguna otra manera de un material flexible, tal como silicona que es impermeable a los agentes terapéuticos, y estando hecha la cabeza 2125 de un segundo material biocompatible, preferiblemente suave y flexible, el cual es permeable a la medicación. Cuando el tapón 2100 de punto lacrimal está en su lugar, los agentes terapéuticos son desplegados desde el núcleo de fármaco hacia las lágrimas del lago lacrimal en donde los agentes terapéuticos se mezclan, como lo hacen las gotas para ojos, con las lágrimas que penetran el ojo para tener el efecto farmacológico buscado. El tamaño de la abertura 2140 es seleccionado para mantener el implante en su lugar durante el tratamiento.

Las figuras 22-25 muestran diferentes realizaciones de los implantes terapéuticos que tienen una estructura, tal como un tapón 2100 de punto lacrimal. Otras estructuras adecuadas para incorporación con la presente invención están descritas en las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nos. 2006/0020253, titulada "Dispositivo implantable que tiene liberación controlada de medicación y método para manufactura del mismo", publicada en nombre de Prescott el 26 de enero de 2006; y la Patente de los Estados Unidos No. 7,117,870 titulada "Inserto lacrimal que tiene reservorio con liberación controlada de medicación y método para manufactura del mismo", emitida 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 2200 terapéutico que tiene un tapón 2100 de punto lacrimal y un implante de liberación sostenida que contiene un primero y segundo agentes terapéuticos. En la realización mostrada, el implante de liberación sostenida es el implante 2200 de liberación sostenida discutido más arriba que tiene núcleo 2210 de fármaco con primeras inclusiones 2260 de un primer agente terapéutico y segundas inclusiones 2265 de un segundo agente terapéutico. Esta realización del segundo implante 2200 terapéutico incluye adicionalmente la cabeza 2115 opcional en un extremo proximal que es permeable al primero y segundo agentes terapéuticos. Cuando el implante 2200 terapéutico está en su lugar, el primero y segundo agentes terapéuticos son desplegados desde el extremo proximal del núcleo de fármaco a través de la cabeza permeable hacia las lágrimas del lago lacrimal en donde el primero y segundo agentes terapéuticos se mezclan, como lo hacen las gotas para ojos, con las lágrimas y penetran el ojo para tener el efecto farmacológico buscado. El tamaño de la abertura 2240 se selecciona para mantener el implante de liberación sostenida en su lugar durante el tratamiento. En la realización mostrada, el cuerpo de vaina también está dentro de la abertura 2140. En otras realizaciones, el cuerpo 2220 de vaina puede ser omitido y el núcleo 2210 de fármaco puede ser insertado directamente en la abertura 2140 del tapón 2100 de punto lacrimal.

La figura 23 ilustra esquemáticamente una realización del implante 2300 terapéutico que tiene un tapón 2100 de punto lacrimal y un implante de liberación sostenida que tiene primero y segundo núcleos de fármaco concéntricos con primero y segundo agentes terapéuticos. En la realización mostrada, el implante de liberación sostenida es el implante 2300 de liberación sostenida que tiene un primer núcleo 2310 de fármaco externo con primeras inclusiones 2360 de un primer agente terapéutico y un segundo núcleo 2315 de fármaco interno con segundas inclusiones 2365 de un segundo agente terapéutico. Cuando el implante 2300 terapéutico está en su lugar, el primero y segundo agentes son desplegados desde los núcleos de fármaco en el extremo expuesto proximal y hacia las lágrimas del lago lacrimal en donde el primero y segundo agentes terapéuticos se mezclan, como lo hacen las gotas para ojos, con las lágrimas y penetran el ojo para tener el efecto farmacológico buscado. El tamaño de la abertura 2140 es seleccionado para mantener el implante de liberación sostenida

en su lugar durante el tratamiento. En algunas realizaciones, el cuerpo 2320 de vaina del implante 2300 puede ser omitido y el primero y segundo núcleos 2310, 2315 de fármaco pueden ser insertados directamente en la abertura 2140 del tapón 2100 de punto lacrimal. Opcionalmente, una cabeza 2115 puede ser utilizada siendo permeable al primero y segundo agentes terapéuticos, en donde el primero y segundo agentes terapéuticos son desplegados a partir del primero y segundo núcleos 2310, 2315 de fármaco a través de la cabeza 2115 permeable.

La figura 24 ilustra esquemáticamente una realización de un implante 2400 terapéutico que tiene un tapón 2100 de punto lacrimal y un implante de liberación sostenida que tiene primero y segundo núcleos de fármaco que contienen primero y segundo agentes terapéuticos. En la realización mostrada, el implante de liberación sostenida es el implante 2400 de liberación sostenida que tiene un primer núcleo 2410 de fármaco y primeras inclusiones 2460 de un primer agente terapéutico próximo a un segundo núcleo 241 de fármaco con inclusiones 2465 de un segundo agente terapéutico. Cuando el implante 2400 terapéutico está en su lugar, el primero y segundo agentes terapéuticos son desplegados desde los núcleos de fármaco en los extremos expuestos o proximal y hacia las lágrimas del lago lacrimal en donde el primero y segundo agentes terapéuticos se mezclan, como lo hacen las gotas para ojos, con las lágrimas y penetran el ojo para tener el efecto farmacológico buscado. El tamaño de la abertura 2140 es seleccionado para mantener el implante 2400 en su lugar durante el tratamiento. En algunas realizaciones, el cuerpo 2420 de vaina del implante 400 puede ser omitido y el primero y segundo núcleos 2410, 2415 de fármaco pueden ser insertados directamente en la abertura 2140 del tapón 2100 de punto lacrimal. Opcionalmente, una cabeza 2115 puede ser usada siendo permeable al primero y segundo agentes terapéuticos, en donde el primero y segundo agentes terapéuticos son desplegados desde el primero y segundo núcleos 2410, 2415 de fármaco a través de la cabeza 2115 permeable.

La figura 25 ilustra esquemáticamente una realización del implante 2500 terapéutico que tiene un tapón 2100 de punto lacrimal y un implante de liberación sostenida que tiene primero y segundo núcleos de fármaco concéntricos en una configuración de flujo a través, conteniendo cada núcleo de fármaco un agente terapéutico. En la realización mostrada, el implante de liberación sostenida es el implante 2500 de liberación sostenida que tiene un primer núcleo 2510 de fármaco externo con primeras inclusiones 2560 del primer agente terapéutico y un segundo núcleo 2515 de fármaco interno con segundas inclusiones 2565 de un segundo agente terapéutico. En la realización mostrada el tapón 2100 de punto lacrimal incluye una abertura 2150 en la punta 2135 en el extremo distal permitiendo que el fluido fluya a través del cuerpo del tapón 2100 de punto lacrimal desde el extremo proximal hasta el extremo distal y a través del primero y segundo núcleos 2510, 2515 de fármaco. Cuando el implante 2500 terapéutico está en su lugar, el primero y segundo agentes terapéuticos son desplegados desde los núcleos 2510, 2515 de fármaco en los extremos expuestos y las superficies 2585, 2580 internas expuestas a medida que el fluido fluya a través de ellos. El tamaño de la abertura 2140 del tapón 2100 de punto lacrimal es seleccionado para mantener el implante en su lugar durante el tratamiento y la abertura 2150 es dimensionada para permitir suficiente flujo a través del implante 2100 y el primero y segundo núcleos 2510, 2515 de fármacos. En algunas realizaciones, el cuerpo de vaina del implante puede ser omitido y el primero y segundo núcleos 510, 2515 de fármaco pueden ser insertados directamente en la abertura 2140 del tapón 2100 de punto lacrimal. Opcionalmente, puede usarse una cabeza 2115 que es impermeable al primero y segundo agentes terapéuticos. Otras estructuras de flujo a través adecuadas para incorporación en la presente invención están descritas en US 2007-0243230.

Las figuras 26A-26C muestran implantes 2600, 2600', 2600'' terapéuticos que abarcan tapones de punto lacrimal y estructuras que liberan primero y segundo agentes terapéuticos, de acuerdo con una realización de la presente invención. Estructuras adecuadas para incorporación con la presente invención están descritas en la Patente de los Estados Unidos No. 3,49,750, titulada "Tapón de punto lacrimal y método para tratar queratoconjuntivitis sicca y otras enfermedades oftálmicas utilizando los mismos", emitida a nombre de Freeman el 13 de abril de 1976. La porción de cabeza puede incluir cualesquier dos de los agentes terapéuticos descritos aquí para tratar el ojo.

En el tratamiento de enfermedades oftálmicas donde se desea evitar o disminuir el drenaje de fluido lacrimal y/o medicación desde el ojo, la abertura de punto lacrimal en uno o en ambos de los párpados superior e inferior se bloquean mediante implantes terapéuticos, dos realizaciones respectivas de lo cual se muestran en las figuras 26A y 26B. Con referencia inicial a la realización de la figura 26A, el implante 2600 terapéutico tiene una punta redondeada o porción 2620 de púa en un extremo distal, un cuello medio o porción de cintura 26130 de un diámetro ligeramente inferior a la punta, y una porción 2610 de cabeza similar a un disco suave en un extremo proximal de diámetro relativamente mayor. El implante 2600' terapéutico de la figura 26B es de dimensiones en general similares a la realización descrita primeramente con una punta redondeada o una porción 2620' de púa, una porción 2630' media cilíndrica de sustancialmente la misma dimensión, y una porción 2610' de cabeza en forma de domo de diámetro un poco más pequeño que su contraparte en la realización de la figura 26A. La porción 2610, 2610' de cabeza de ambas realizaciones puede ser provista, si se desea, como una alternativa para asirla con fórceps, con una abertura de agujero central 2640, 2640' adaptada para recibir la punta proyectante de una herramienta de inserción para proveer un asa liberable sobre el implante terapéutico a medida que es manipulado para inserción, como se describe más adelante.

La figura 26C muestra un implante 2600'' terapéutico hueco que es generalmente de dimensiones similares a la primera realización descrita y tiene una punta redondeada o porción 2620'' de púa, con un cuello medio o porción de cintura 2630'' de diámetro un poco inferior al de la punta, una porción 2610'' de cabeza similar a un disco suave de diámetro relativamente más grande y un orificio 2640'' central que se extiende a través del tapón. El orificio 2640'' central permite que el fluido fluya desde un extremo proximal al extremo distal del implante 2600'' terapéutico.

En algunas realizaciones de la invención, los dos agentes terapéuticos tal como se describe aquí están incorporados en un tapón de punto lacrimal tal como se describe en la Publicación de Solicitud de los Estados Unidos No. 2005/0197614. Puede utilizarse un gel para formar el implante 2600, 2600', 2600'' terapéutico y el gel puede hincharse a partir de un primer diámetro hasta un segundo diámetro en el cual el segundo diámetro es aproximadamente 50% mayor que el primer diámetro. El gel puede ser utilizado para atrapar el primero y segundo agentes terapéuticos, por ejemplo dentro de una estructura microporosa en la cual los agentes son dispersados uniformemente, y el gel puede eluir lentamente el primero y segundo agentes terapéuticos hacia el paciente.

En otras realizaciones de la invención, el cuerpo completo o solo porciones de los implantes 2600, 2600', 2600'' terapéuticos pueden ser hechos de un material poroso impregnable con la medicación tal como un polímero HEMA hidrofílico, o pueden ser de alguna otra manera adaptados con capilares o similares, para almacenar y dispensar lentamente fármacos oftálmicos al ojo a medida que son drenados por los fluidos lacrimales. Por ejemplo, la porción 2610, 2610', 2610'' de cabeza de cada realización puede ser un material poroso impregnable por la medicación impregnado con primero y segundo agentes terapéuticos.

La figura 27 muestra implantes terapéuticos que contienen primero y segundo agentes terapéuticos a medida que se aplican en el ojo. En la realización mostrada, un implante 2700 terapéutico está diseñado para inserción dentro de la abertura 13 de punto inferir en el ojo dos, y a lo largo del canalículo 12 que comunica con la abertura. El implante 2700 terapéutico incluye un collarate 2710 en un extremo proximal, una porción 2720 expandida en un extremo distal, una porción 2730 de cuello. El collarate 2710 está diseñado para asentarse contra la abertura 13. Ejemplos de implantes 2700 terapéuticos adecuados que contienen dos agentes terapéuticos han sido descritos anteriormente, e incluyen implantes 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2600' y 2600'' terapéuticos. El implante 2700 terapéutico puede ser utilizado 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 2700 terapéutico es mostrado como una forma de pajilla hueca que permite el paso de las lágrimas. Los ejemplos de estos incluyen implantes 2500 y 2600'' terapéuticos. A diferencia de los implantes 2200, 2300, 2400, 2600 y 2600'' terapéuticos que detienen las lágrimas, los implantes 2500 y 2600'' terapéuticos huecos proveen un método, esquema y estructura de administración de fármaco muy diferente. El implante terapéutico hueco es particularmente útil porque los agentes activos están disponibles en la superficie interior o inferior del implante terapéutico, y está estructurado únicamente para que pasen las lágrimas y así administrar los agentes terapéuticos activos a la corriente de lágrimas en una forma que es controlada por el flujo de lágrimas que así actúa como portador para los agentes terapéuticos.

La figura 27 muestra adicionalmente un implante 2700' que contiene primero y segundo agentes terapéuticos que es sustancialmente cilíndrico en su forma y que ha sido insertado en la abertura 11 de punto superior, para bloquear el flujo de lágrimas al canalículo 10, mientras que el tapón 2700 de punto lacrimal inferior hace pasar las lágrimas al canalículo 12. Ejemplo de implantes 2700' adecuados que contienen dos agentes terapéuticos pueden ser cualquiera de los implantes descritos aquí, o puede ser un tapón oclusivo de algún material biocompatible inerte.

El implante 2700 y el implante 2700' terapéuticos pueden ser usados en cualquier combinación deseada, bien sea separadamente o en combinación (mostrados en la figura 27). Por ejemplo, el implante 2700' puede ser posicionado en el canalículo inferior y el implante 2700 terapéutico puede ser posicionado en el canalículo superior. Alternativamente, dos de los mismos implantes 2700 o 2700' terapéuticos pueden ser posicionados en ambos canalículos.

Las figuras 28, 29A-29D, 30A y 30B muestran realizaciones de diversos elementos de núcleo de administración de fármaco para uso en un implante terapéutico que pueden ser dimensionados a cada paciente individual con base en sus necesidades. Los elementos de núcleo del implante terapéutico tiene forma de tajada de tarta y pueden ser ensamblados en núcleos de fármaco configurados cilíndricamente con muchas diferentes configuraciones con muchos diferentes agentes terapéuticos. Al hacer esto se pueden obtener configuraciones de implante terapéutico para maximizar el manejo de cada paciente individual. Esta metodología puede ajustar el tratamiento para utilizar múltiples agentes terapéuticos para el manejo de enfermedades. La metodología también puede ajustar la dosis del agente terapéutico con base en la condición genética y/o fisiológica del paciente.

La figura 28 muestra diversos elementos de núcleo, o núcleos de fármaco, que son combinables, por ejemplo, en un núcleo de fármaco de forma cilíndrica de acuerdo con realizaciones de la presente invención. El núcleo de fármaco no necesita ser cilíndrico, pero un núcleo de fármaco cilíndrico es preferido por su facilidad de manufactura. El núcleo 2810 de fármaco es un elemento de núcleo blanco que no contiene un agente terapéutico, el núcleo 2820 de fármaco contienen un agente 2825

5 terapéutico con una concentración X, el núcleo 2830 de fármaco contiene un agente 2835 terapéutico con una concentración Y, y el núcleo 2840 de fármaco contiene un agente 2845 terapéutico con una concentración Z. Los núcleos y los agentes terapéuticos pueden ser cualquiera de los núcleos y agentes terapéuticos divulgados aquí. Mientras que los núcleos de fármaco son mostrados como formas en tajada de tarta (vectores), los núcleos de fármaco no están limitados a ninguna forma en particular. Puesto que los núcleos 2810, 2820, 2830 y 2840 de fármaco, o cualquier combinación de los mismos, pueden formar juntos una forma cilíndrica recta (por ejemplo, véase las figuras 29A-D) cada núcleo de fármaco en este caso es una forma prismática recta con la sección transversal particular, por ejemplo, una sección transversal de sector. Los núcleos de fármaco pueden tener muchas diferentes formas combinables, por ejemplo cuadradas, rectangulares, ovals, en forma de pieza de puzle para nombrar unos pocos.

10 Cada núcleo de fármaco individual comprende una matriz que contiene el agente terapéutico, el cual 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 puede con el tiempo disolverse en la matriz del núcleo de fármaco. Una cierta concentración del agente puede ser disuelta en la matriz en equilibrio con las inclusiones del agente. La concentración del agente disuelto puede ser una concentración de saturación. 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 no homogénea de fases múltiples. 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 que incluyen 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 de bimatoprost sólidas en forma cristalina. En muchas realizaciones, la matriz encapsula inclusiones, y las inclusiones pueden comprender micropartículas que tienen dimensiones desde aproximadamente 0.1 μm hasta aproximadamente 100 μm , o aproximadamente 200 μm . Las inclusiones encapsuladas se disuelven en la matriz sólida circundante, por ejemplo 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.

30 Las figuras 29A-29D muestran diferentes realizaciones de un núcleo de fármaco de forma cilíndrica que utiliza los elementos de núcleo de la figura 28 rodeados por un cuerpo 2920 de vaina. El cuerpo 2920 de vaina es sustancialmente impermeable a los agentes terapéuticos de tal manera que los agentes terapéuticos son liberados frecuentemente de una superficie expuesta sobre un extremo del núcleo de fármaco de forma cilíndrica que no está cubierto con el cuerpo 2920 de vaina. En algunas realizaciones, el cuerpo de vaina puede ser omitido y el núcleo de fármaco de forma cilíndrica puede ser colocado directamente en el implante, tal como una colocación en una abertura de un tapón de punto lacrimal. Mientras que se muestran solo otras cuatro realizaciones para el núcleo de fármaco de forma cilíndrica, pueden usarse cualesquiera núcleo de fármaco y agentes terapéuticos.

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

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

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

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

50 Las figuras 30A y 30B muestran otras realizaciones de un núcleo de fármaco de forma cilíndrica ensamblado a partir de elementos de núcleo en formas diferentes. La figura 30A muestra un núcleo 3000 de fármaco de forma cilíndrica hecho a partir de dos elementos 3010, 3015 de núcleo que son semicirculares en forma circundados por un cuerpo 3020 de vaina. La figura 30B muestra un núcleo 3030 de fármaco de forma cilíndrica hecho a partir de tres elementos 3040, 3045 y 3050 de núcleo circundados por un cuerpo 3020 de vaina. Mientras que las realizaciones pueden incluir una pluralidad de elementos de núcleo de tamaños sustancialmente homogéneos como se muestra, otras realizaciones pueden incluir elementos de

núcleo de dos o más tamaños diferentes. Por ejemplo, un elemento 3010 de núcleo semicircular puede ser combinado con dos elementos 2830 y 2840 de núcleo 1/4 circulares. Una amplia variedad de tamaños diferentes y formas no homogéneas también pueden ser combinados con una variedad de geometrías, con o sin material de cuerpo de vaina (u otro material que sea sustancialmente impermeable a uno o más de los agentes terapéuticos) dispuestos entre los elementos de núcleo de fármaco adyacentes. Por ejemplo, pueden formarse separadamente láminas de material de núcleo de fármaco (incluyendo matriz y un agente asociado y apiladas o conformadas en capas, y/o pueden ser formadas secuencialmente polimerizando la matriz sobre un sustrato o una lámina de elemento de núcleo de fármaco subyacente. Las láminas de elemento de núcleo de fármaco de capas múltiples pueden ser entonces cortadas a través de las capas hasta una longitud y/o anchura de núcleo de fármaco deseadas. Un extremo y/o lado de la lámina puede ser expuesto en el dispositivo implantado, con el extremo o lado implantado de cada elemento de núcleo de fármaco en capas con un área de superficie dependiente del espesor de la capa o lámina de núcleo de fármaco asociadas.

La figura 31 muestra una vista en sección de un implante 3100 de liberación sostenida que tiene un primer núcleo 3110 de fármaco con un primer agente 3160 terapéutico y un segundo núcleo 3115 de fármaco con un segundo agente 3165 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.

La figura 31 muestra una vista en sección transversal de un implante 3100 de liberación sostenida que tiene dos agentes terapéuticos para tratar un ojo 2, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. El implante 3100 tiene un extremo 3112 proximal en el cual los agentes terapéuticos son liberados en un extremo 3114 distal. El implante 3100 incluye dos núcleos 3110, 3115 de fármaco. El primer núcleo 3110 de fármaco es una estructura en forma cilíndrica que incluye un primer agente terapéutico, y el segundo núcleo 3115 de fármaco es una estructura en forma cilíndrica que incluye un segundo agente terapéutico. El primer núcleo 3110 de fármaco y el segundo núcleo 3115 de fármaco están ensamblados en una configuración apilada, como se muestra en las figuras, estando posicionado el primer núcleo 3110 de fármaco cercano al extremo 3112 proximal. El primer núcleo 3110 de fármaco comprende una primera matriz 3170 que contiene primeras inclusiones 3160 del primer agente terapéutico, y el segundo núcleo 3115 de fármaco comprende una segunda matriz 3175 que contiene segundas inclusiones 3165 del segundo agente terapéutico. La primera y segunda inclusiones 3160, 3165 comprenderán frecuentemente una forma concentrada de un primero y segundo agentes terapéuticos, por ejemplo una forma líquida o sólida de los agentes terapéuticos, y los agentes terapéuticos pueden disolverse con el tiempo en la primera matriz 3170 del primer núcleo 3110 de fármaco y la segunda matriz 3175 del segundo núcleo 3115 de fármaco. 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 de fases múltiples. 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 que incluyen la formulación y/o solubilidad. En algunas realizaciones, las 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 primeras inclusiones 3160 y la segunda matriz 3175 contiene segundas inclusiones 3165. La primera y segunda inclusiones 3160, 3165 pueden comprender micropartículas que tienen dimensiones desde aproximadamente 0.1 μm hasta aproximadamente 100 μm , o aproximadamente 200 μm . Las inclusiones contenidas se disuelven al menos parcialmente en la matriz sólida circundante, por ejemplo silicona, que contiene las micropartículas de tal manera que la primera y segunda matrices 3170, 3175 están sustancialmente saturadas con el agente terapéutico mientras que el agente terapéutico es liberado desde el núcleo.

El primero y segundo núcleos 3110, 3115 de fármaco están circundados por un cuerpo 3120 de vaina, excepto en una superficie expuesta en donde el agente terapéutico es liberado, en este caso el extremo 3112 proximal. El cuerpo 3120 de vaina es sustancialmente impermeable a los agentes terapéuticos, de tal manera que los agentes terapéuticos son liberados desde la superficie expuesta sobre el primero y segundo núcleos 3110, 3115 de fármaco que no están cubiertos con el cuerpo 3120 de vaina. En algunas realizaciones, el cuerpo de vaina es similar al cuerpo 3120 de vaina divulgado más arriba, y una estructura de retención y un elemento de oclusión, tal como un elemento de retención y un elemento de oclusión como se discutieron más arriba, pueden estar conectados al cuerpo de vaina. En otras realizaciones, el implante puede ser incorporado en una estructura diferente, tal como un tapón de punto lacrimal (véase figura 32).

La figura 32 ilustra esquemáticamente una realización de un implante 3200 terapéutico que tiene un tapón de punto lacrimal y un implante de liberación sostenida que tiene primero y segundo núcleos de fármaco apilados con primero y segundo agentes terapéuticos. En la realización mostrada, el implante de liberación sostenida es el implante 3100 de liberación sostenida que tiene un primer núcleo 3110 de fármaco proximal con primeras inclusiones 3160 de un primer agente terapéutico y un segundo núcleo 3115 de fármaco distal con segundas inclusiones 3165 de un segundo agente terapéutico. Cuando el implante 3200 terapéutico está en su lugar, el primer agente terapéutico es desplegado desde el primer núcleo de

fármaco proximal en el extremo expuesto o proximal y hacia las lágrimas del lago lacrimal donde el primer agente terapéutico se mezcla, como lo hacen las gotas para ojos, con las lágrimas y penetra el ojo para tener el efecto farmacológico buscado. Subsecuente a eso, el segundo agente terapéutico es desplegado desde el segundo núcleo de fármaco distal, a través del primer núcleo de fármaco al extremo expuesto o proximal y dentro de las lágrimas del lago lacrimal donde el segundo agente terapéutico se mezcla, como lo hacen las gotas para ojos, con las lágrimas y penetra en el ojo para tener el efecto farmacológico buscado. El tamaño de la abertura 2140 es seleccionado para sostener el implante 3100 de liberación sostenida en su lugar durante el tratamiento. En algunas realizaciones, el cuerpo 3120 de vaina del implante 3100 puede ser omitido y el primero y segundo núcleos 3110, 3115 de fármaco pueden ser insertados directamente en la abertura 2140 del tapón 2100 de punto lacrimal. Opcionalmente, puede utilizarse una cabeza 2115, tal como se muestra en la figura 22, que es permeable al primero y segundo agentes terapéuticos, en donde el primero y segundo agentes terapéuticos son desplegados desde el primero y segundo núcleos 3110, 3115 de fármaco a través de la cabeza 3115 permeable.

Las figuras 34 y 35 muestran estructuras de tejido anatómico de un ojo 2 adecuadas para tratamiento con implantes, de acuerdo con una realización de la presente invención. El ojo 2 incluye una córnea 4 y un iris 6. Una esclerótica 8 rodea la córnea 4 y el iris 6 y aparece de color blanco. Una capa 9 de conjuntiva es sustancialmente transparente y dispuesta sobre la esclerótica 8. Un lente cristalino 5 está localizado dentro del ojo. Una retina 7 está localizada cerca de la parte posterior del ojo y es generalmente sensible a la luz. La retina 7 incluye una fovea 7F que provea alta agudeza visual y visión de color. La córnea 4 y el lente 5 refractan la luz desde una imagen sobre la fovea 7F y la retina 7. El poder óptico de la córnea 4 y el lente 5 contribuyen a la formación de imágenes sobre la fovea 7F y la retina 7. Las localizaciones relativas de la córnea 4, el lente 5 y la fovea 7F son también importantes para la calidad de la imagen. Por ejemplo, si la longitud axial del ojo 2 desde la córnea 4 de 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 una buena visión cercana de los objetos próximos al ojo.

Las estructuras de tejido anatómico mostrado en la figura 34 también incluyen el sistema lacrimal, el cual incluye un canalículo 10 superior y un canalículo 12 inferior, colectivamente los canalículos, y un ducto nasolacrimal o saco 14. El canalículo 10 superior y el canalículo 12 inferior se extienden desde el saco 14 lacrimal y terminan en un punto 11 superior y un punto 13 inferior, respectivamente, también denominados como aberturas de punto. Las aberturas de punto están situadas sobre una ligera elevación en el extremo medio de la margen del párpado en la unión 15 de las porciones ciliar y lacrimal cerca al canto 17 medio. Las aberturas de punto son aberturas redondas o ligeramente ovoides rodeadas por un anillo conector de tejido. Cada canalículo se extiende desde aberturas 11, 13 de punto y comprende una posición 10v, 12v verticales del respectivo canalículo antes de girar horizontalmente para unirse a su otro canalículo en la entrada del saco 14 lacrimal. Los canalículos son tubulares y recubiertos por un epitelio escamoso estratificado rodeado por tejido elástico lo que permite que el canalículo sea dilatado. Los canalículos superior e inferior pueden comprender una ampolla 10a, 12a, o pequeñas dilatación en el canalículo respectivo.

Manufactura de los implantes

La figura 6A muestra un método 600 para manufacturar un implante, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. Un submétodo 610 manufactura un tapón de punto lacrimal. Un submétodo 650 manufactura un inserto de núcleo de fármaco, por ejemplo como se describe más arriba. Un submétodo 690 ensambla los componentes en un sistema de administración de fármacos integrado.

La figura 6B muestra un método 620 de manufactura de una barra de hidrogel del tapón de punto lacrimal de acuerdo con el método 600 de la figura 6A. En algunas realizaciones, el método 620 comprende un submétodo, una subetapa, del método 610. Una tapa 622 combina 40% en peso de hidrogel con un solvente orgánico. En algunas realizaciones, el porcentaje de hidrogel comprende un rango desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 50% de hidrogel, por ejemplo desde aproximadamente 20% hasta 40% de hidrogel. Una etapa 624 mezcla el hidrogel con el solvente. En algunas realizaciones, el hidrogel puede disolverse 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 ambos, puede ser utilizado para sacar el solvente, por ejemplo a través del molde permeable, para curar el hidrogel. Una etapa 629 corta el hidrogel curado hasta una longitud deseada. El curado puede ser optimizado con procesos/estudios de validación empíricos con un tamaño de muestra adecuado, por ejemplo 10 muestras de hidrogeles curados, para determinar la variabilidad del material y/o la variabilidad del proceso con el tiempo. Las variables de proceso que pueden ser optimizadas incluyen tiempo, presión y temperatura de curado. También puede llevarse a cabo un análisis de tolerancia asociada con el proceso.

La figura 6C muestra un método 630 para moldear un cuerpo 630 de tapón de silicona de acuerdo con el método 600 de la figura 6A. Una etapa 632 enrolla un filamento que comprende un material sólido, por ejemplo un alambre 632C, y el calor fija el filamento. Una etapa 634 coloca el filamento que comprende el alambre 632C fijado por calor en un molde. Una etapa 636 moldea el cuerpo 637 de tapón con el alambre 632C encajado en el mismo. El cuerpo de tapón puede comprender

5 manguitos, tubos, estructuras de retención y/o al menos una cámara tal como se describe más arriba. El filamento puede comprender al menos de un material activado por calor, Nitinol, un material con memoria de forma, un polímero, polipropileno, poliéster, nylon, 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), ácido poliglicólico (PGA) o ácido poli láctico-co-glicólico (PLGA). La fijación por calor del filamento puede ser optimizada controlando apropiadamente el tiempo y/o temperatura del filamento con calor con base en datos empíricos a partir de una muestra de filamentos fijados por calor, por ejemplo 10 filamentos. El moldeado del tapón en la etapa 636 puede ser optimizado de diversas maneras, tal como mediante tiempo y temperatura apropiados, moldeo en frío del molde, un molde de cavidades múltiples, y parámetros de equipamiento de molde. En algunas realizaciones, un filamento para remoción del inserto de núcleo de fármaco, como se describió más arriba, puede ser moldeado con el cuerpo de tapón de tal manera que el filamento está incorporado en el cuerpo de tapón y posicionado cerca al canal que recibe el inserto de núcleo de fármaco.

10 La figura 6D muestra un método 640 para ensamblar los componentes de tapón de punto lacrimonal de acuerdo con el método 600 de la figura 6A. La etapa 630 moldea el cuerpo 637 de tapón de punto lacrimonal con un alambre 632C. La etapa 620 moldea una barra de hidrogel. Una etapa 642 inserta el componente de barra de hidrogel en un canal del componente de cuerpo de tapón. Una etapa 644 extiende el enrollamiento de alambre 632C sobre la barra de hidrogel. Una etapa 648 recubre por inmersión la barra de hidrogel y el cuerpo de tapón. Una etapa 646 puede preparar una solución 646 para recubrimiento de hidrogel que comprende por ejemplo una solución al 5% de hidrogel en peso. Una aguja 648N puede ser colocada en un canal del cuerpo de tapón para sostener el cuerpo mientras que la barra de hidrogel y el cuerpo de tapón son sumergidos en la solución.

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

20 La etapa 661 puede utilizar jeringas comercialmente disponibles conocidas en el ensamblaje de jeringa. El ensamblaje de jeringa puede comprender un tubo de jeringa y un ensamblaje de cartucho. El tubo de jeringa y el ensamblaje de cartucho pueden comprender un tubo unido a una punta de aguja modificada que se une a una jeringa. La jeringa puede ser conectada a una bomba de jeringa u otro mecanismo para presurizar el tubo. El ensamblaje de jeringa puede ser utilizado para inyección de la mezcla de núcleo de fármaco y/o material en la tubuladura de poliimida. En algunas realizaciones, pueden usarse múltiples jeringas, por ejemplo para manufactura de insertos de fármaco que comprenden dos o más núcleos de fármaco. En algunas realizaciones, el ensamblaje de jeringa puede comprender un repartidor con dos o más puntos de inyección que pueden ser utilizados con jeringas separadas en las cuales cada jeringa incluye una mezcla de núcleo de fármaco diferente.

25 La etapa 662 puede preparar la tubuladura de poliimida por inyección uniendo una longitud de 15 centímetros de tubuladura de poliimida a una luer. El luer puede ser conectado a la jeringa para inyección de la mezcla de núcleo de fármaco y/o material. En algunas realizaciones, la tubuladura conectada a la jeringa puede comprender PMMA y/o PET. En muchas realizaciones la tubuladura comprende un material que inhibe la liberación del agente terapéutico desde el núcleo de fármaco a través de la tubuladura, por ejemplo un material que es sustancialmente impermeable al flujo del agente terapéutico a través de la tubuladura, de tal forma que el flujo de agente terapéutico es dirigido hacia el extremo expuesto del núcleo de fármaco. En algunas realizaciones, por ejemplo insertos de núcleo de fármaco que comprenden dos o más núcleos de fármaco concéntricos, la tubuladura puede comprender tubos concéntricos, por ejemplo tubos de poliimida concéntricos, con un tubo externo dispuesto para recibir otro núcleo de fármaco externo y un tubo interno dispuesto para recibir una mezcla de núcleo de fármaco interno. Con un núcleo de fármaco anular como se describe más arriba, pueden usarse tubos concéntricos para formar el núcleo de fármaco anular, con un tubo interno que puede ser retirado después de que el material de matriz del núcleo de fármaco ha solidificado.

30 En algunas realizaciones, un filamento para eliminación del inserto de núcleo de fármaco puede ser incorporado en el núcleo de fármaco. El filamento puede ser desplazado a través de la vaina, por ejemplo tubuladura, y la mezcla inyectada en la tubuladura. El material de matriz es curado entonces con el filamento embebido en la matriz.

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

núcleo de fármaco separado, por ejemplo dos mezclas una para un núcleo de fármaco interno y una para un núcleo de fármaco externo.

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

Preparación de agente terapéutico:

10 El aceite de latanoprost puede ser provisto como una solución al 1% en acetato de metilo. Una cantidad apropiada de la solución al 1% puede ser colocada en una placa. Puede utilizarse una corriente de nitrógeno para evaporar la solución hasta que solamente permanezca el latanoprost. La placa con aceite de latanoprost puede ser colocada bajo vacío durante 30 minutos. En algunas realizaciones, por ejemplo las que utilizan bimatoprost disponibles como cristales como agente terapéutico, la evaporación y el vacío pueden no ser utilizados para preparar el agente terapéutico.

15 En algunas realizaciones con agente terapéutico sólido, por ejemplo cristales de bimatoprost, el agente terapéutico puede ser triturado y pasado a través de un tamiz, antes de mezclarlo con el material de matriz. En algunas realizaciones, el tamiz puede comprender un tamiz 120 (125 μm) y/o un tamiz 170 (90 μm). Trabajos en relación con las realizaciones de la presente invención indican que un tamiz puede retirar una fracción muy pequeña del agente terapéutico y que muchas realizaciones trabajaran con inclusiones de agente terapéutico que tienen 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 las partículas desde aproximadamente 0.1 μm hasta aproximadamente 100 μm . En algunas realizaciones, el tamaño y/o distribución de tamaño de las partículas y/o inclusiones pueden ser caracterizados con al menos uno de un tamiz, mediciones por dispersión lumínica del núcleo, microscopía lumínica del núcleo, microscopía electrónica de barrido del núcleo o microscopía electrónica de transmisión de secciones del núcleo. Un tamiz puede utilizarse en general para crear tamaños de partícula deseables y/o excluir tamaños de partícula indeseables antes de ser mezcladas con la matriz. El tamiz de ejemplo comprende una malla fina que deja pasar solamente las partículas de tamaño deseado o más pequeñas, limitando por lo tanto al agente terapéutico a partículas de fármaco más finas. Este puede ser utilizado para producir un núcleo de fármaco y/o un tamaño de partícula de fármaco más homogéneos que son más fáciles de mezclar con la matriz de silicona que uno que tenga partículas excesivamente grandes, aunque pueden permanecer variaciones significativas entre tamaños de partícula. Puede utilizarse una variedad de tamices. Por ejemplo, puede utilizarse un tamiz # 120 de tal forma que el diámetro de partícula más grande que pasa es aproximadamente 0.0049 pulgadas. El tamiz # 170 puede permitir el paso de partículas de 0.035 pulgadas de diámetro o más pequeñas. Un tamiz # 70 puede permitir un tamaño de partícula de 0.083 pulgadas de diámetro para que pasen a través del mismo. Los tamices pueden ser utilizados opcionalmente en serie.

Preparación de silicona:

La silicona, por ejemplo NuSil 6385, puede ser obtenido a partir del fabricante en un contenedor sellado. Puede pesarse una cantidad apropiada de silicona con base en el tamaño del lote de la fabricación.

35 Agente terapéutico combinado con silicona:

40 El agente terapéutico, por ejemplo latanoprost, puede ser combinado con silicona, con base en el porcentaje previsto y/o medido de agente terapéutico en la matriz de núcleo de fármaco. El porcentaje de latanoprost con respecto a la silicona puede ser determinado mediante el peso total de la matriz de fármaco. El agente terapéutico, por ejemplo latanoprost, se incorpora en la silicona pesando la cantidad apropiada de los componentes. Puede utilizarse la siguiente fórmula para determinar el porcentaje terapéutico en la matriz de núcleo de fármaco:

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

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

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

45 El agente terapéutico, por ejemplo latanoprost es combinado y mezclado con la silicona utilizando métodos y aparatos conocidos para la mezcla de siliconas. En algunas realizaciones, el agente terapéutico que comprende aceite de latanoprost puede formar una microemulsión que comprende emulsiones que pueden dispersar la luz y parecer blancas.

Cuando se usa un agente terapéutico tal como el latanoprost, el cual está en un estado físico líquido a alrededor de la temperatura ambiente (22°C), y así también está en estado líquido a la temperatura del cuerpo humano (37°C), el agente y

el material de matriz pueden ser mezclados por técnicas que generan un alto grado de dispersión de las gotitas de latanoprost líquido en el material de matriz en el cual puede ser sustancialmente soluble. Las técnicas de mezcla deberían proveer una dispersión de las gotitas dentro del material de matriz, de tal manera que cuando tiene lugar el curado, el agente terapéutico líquido está presente como gotitas discretas relativamente pequeñas dispersas de manera homogénea dentro de la matriz de material de silicona sólido. Por ejemplo la mezcla puede incluir sonicación, esto es, el uso de frecuencias de ultrasonido, tales como las generadas por una sonda de ultrasonido. La sonda puede ser puesta en contacto con la mezcla del material de matriz y agente terapéutico líquido para preparar una mezcla íntima de los dos materiales sustancialmente invisibles. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 12 más abajo.

La etapa 672 puede inyectar la mezcla de agente terapéutico y silicona en la tubuladura. Una jeringa, por ejemplo una jeringa de 1 ml, puede ser conectada al ensamblaje de tubo de jeringa y cartucho. Puede colocarse una gota de catalizador apropiado para la silicona, por ejemplo agente de curado MED-6385, en la jeringa y la jeringa es llenada entonces con la mezcla no curada de silicona y agente terapéutico, o matriz de fármaco de silicona. La mezcla, esto es la mezcla de la silicona no curada y el agente aún suficientemente líquido para fluir o bombear, puede ser enfriada a temperaturas por debajo del ambiente. Por ejemplo, la muestra puede ser enfriada a temperatura de menos de 20°C. Por ejemplo, las mezclas pueden ser enfriadas a 0°C, o a -25°C. El tubo de poliimida es inyectado con la mezcla fármaco/matriz hasta que se llena el tubo. El tubo y el aparato asociado también pueden ser enfriados para mantener la temperatura subambiente de la mezcla a lo largo del proceso de llenado o inyectar la vaina con la mezcla. En diversas realizaciones, el tubo de poliimida, o vaina, es llenado con la mezcla de matriz de fármaco bajo presión, por ejemplo a través del uso de una bomba de alta presión. Por ejemplo, la mezcla fármaco/matriz, tal como puede ser obtenida en mezcla de latanoprost con MED-6385 Parte A a la cual se han agregado cantidades de catalizador Parte B, puede ser bombeada hacia el tubo a una presión de al menos aproximadamente 40 psi. El tubo puede ser llenado a cualquier rata adecuada, pero preferiblemente, a ratas de menos de aproximadamente 0.5 cm lineales/segundo. Se considera por parte de los inventores aquí que el llenado del tubo de manera relativamente rápida bajo una cabeza de presión relativamente alta puede reducir el grado de separación de fases del aceite de latanoprost y el material monomérico de silicona sustancialmente inmiscibles, de tal manera que en la polimerización ("curado") para proveer el producto polimérico de silicona final, las gotitas de latanoprost están finamente dispersadas en la matriz sólida en la cual son solo ligeramente solubles.

El curado tiene lugar en la presencia del catalizador ("Parte B") del NuSil MED-6385, y puede llevarse a cabo a temperaturas de al menos aproximadamente 40°C, a una humedad relativa (RH) de al menos aproximadamente 80%, o ambas. El curado puede ser iniciado directamente después del llenado del tubo y de asegurar los extremos del tubo llenado para evitar la formación de vacíos y pérdida del material precursor desde los extremos del tubo.

Después del curado, el cual puede estar completo en aproximadamente 16-24 horas a 40°C y 80% de humedad relativa, las pinzas de cierre pueden ser retiradas de los extremos de la tubuladura, y la silicona se fija por completo. La tubuladura puede ser cortada entonces en secciones de longitud adecuada para ser utilizadas como insertos de fármaco, por ejemplo, longitudes de aproximadamente 1 mm.

Cuando la extrusión se lleva a cabo a temperaturas subambiente, pueden resultar inclusiones pequeñas y más uniformes del agente. Por ejemplo, cuando el agente es latanoprost, un líquido a temperatura ambiente, la extrusión a -5°C proporciona 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 produjo 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 gotita de 19 µm. Es evidente que la técnica de extrusión en frío provee inclusiones más pequeñas, más uniformes que la extrusión a temperatura ambiente. Esto a su vez da como resultado una concentración más uniforme de fármaco a través del núcleo, o del inserto que contiene el núcleo, lo cual es deseable para aplicaciones médicas puesto que se mejora la uniformidad de la dosis.

El extremo abierto del tubo de poliimida puede ser cerrado hasta que la silicona comience a solidificar. En algunas realizaciones con dos o más núcleos de fármaco, dos o más mezclas separadas pueden ser inyectadas cada una separadamente desde dos o más jeringas.

La etapa 680 cura la matriz de núcleo de fármaco que comprende la mezcla de silicona y el agente terapéutico. La silicona se deja curar, por ejemplo durante 12 horas. La cantidad de tiempo y temperatura del curado pueden ser controladas, y pueden generarse datos empíricos para determinar tiempos y temperaturas ideales para el curado. Trabajos en relación con las realizaciones de la presente invención indican que el material de silicona y la carga de fármaco del núcleo, por ejemplo un porcentaje de un agente terapéutico en el núcleo, pueden afectar el tiempo y temperatura óptimos del curado. En algunas realizaciones, pueden generarse datos empíricos para cada material de matriz de silicona y el porcentaje de cada agente terapéutico para determinar una cantidad óptima de tiempo para curar la mezcla inyectada. En algunas realizaciones con

dos o más núcleos de fármaco en un inserto de núcleo de fármaco, pueden curarse juntas dos o más mezclas para curar los núcleos de fármaco del inserto.

La Tabla 1 muestra siliconas de inserto de fármaco que pueden ser utilizadas y propiedades de curado asociadas, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. El material de matriz de inserto del núcleo de fármaco puede incluir un polímero de base que comprende dimetil siloxano, tal como MED-4011, MED-6385 y MED-6380, cada uno de los cuales es disponible comercialmente de la compañía NuSil. El polímero de base puede ser curado con un sistema de curado tal como un sistema de curado de hidruro de platino-vinilo y/o un sistema de curado de alcoxi estaño, ambos obtenibles comercialmente de NuSil. En muchas realizaciones, el sistema de curado puede comprender un sistema de curado conocido comercialmente disponible para un material conocido, por ejemplo un sistema de curado de hidruro de platino vinilo conocido con MED-4011 conocido. En una realización específica mostrada en la Tabla 1, 90 partes de MED-4011 pueden ser combinadas 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 para inserto de fármaco

Material	Polímero de base	Sistema de curado	Porcentaje de agente de entrecruzamiento	Propiedades de curado
MED-4011	Dimetil siloxano Material de agente de relleno de sílica	Sistema de hidruro de platino vinilo	10%	Curado inhibido a altas concentraciones de latanoprost
MED-6385	Dimetil siloxano Material de agente de relleno de tierra de diatomáceas	Alcoxi estaño	2.5%	Inhibición muy ligera de curado a altas concentraciones de latanoprost
MED-6380	Dimetil siloxano sin material de relleno	Alcoxi estaño	2,5% a 5%	Inhibición muy ligera de curado a altas concentraciones de latanoprost

Trabajos en relación con las realizaciones de la presente invención sugieren que el sistema de curado y tipo de material de silicona pueden afectar las propiedades de curado del inserto de núcleo de fármaco sólido, y potencialmente puede afectar el rendimiento de agente terapéutico desde el material de matriz de núcleo de fármaco. En realizaciones específicas, el curado de MED-4011 con el sistema de hidruro de platino vinilo puede ser inhibido con altas concentraciones de latanoprost, por ejemplo, por encima de 20% de latanoprost, de tal manera que no puede formarse un núcleo de fármaco sólido. En realizaciones específicas, el curado de MED-6385 y/o MED 630 con el sistema de alcoxi y estaño puede ser inhibido ligeramente con altas concentraciones, por ejemplo 20% de latanoprost. Esta ligera inhibición del curado puede ser compensada incrementando el tiempo y/o temperatura del proceso de curado. Por ejemplo, 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 tiempos y temperaturas de curado apropiados. Pueden obtenerse resultados similares con el sistema MED-6380 y el sistema alcoxi estaño y un tiempo de curado y/o temperatura apropiados. En muchas realizaciones, el núcleo de fármaco sólido se forma de tal manera que se obtiene 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 del sistema de curado de alcoxi estaño, trabajos en relación con las realizaciones de la presente invención sugieren que puede haber un límite superior, por ejemplo por encima de 50% de latanoprost, en el cual el sistema de curado de 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 que puede ser al menos aproximadamente 5%, por ejemplo un rango de aproximadamente 5% a 50%, y puede ser desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 40% en peso del núcleo de fármaco. En realizaciones específicas con una carga moderada a alta del agente terapéutico en el núcleo de fármaco, el núcleo de fármaco puede comprender desde aproximadamente 25% hasta 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 la prostaglandina tal como latanoprost, bimatoprost o travoprost, cada uno de los cuales puede comprender un doble enlace carbono-carbono insaturado que puede reaccionar potencialmente con el sistema de curado de hidruro de platino vinilo. Estos dobles enlaces insaturados carbono-carbono pueden ser similares al grupo vinilo en el sistema de curado de hidruro de platino vinilo, y pueden reaccionar potencialmente con el sistema de curado de 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. Trabajos en relación con realizaciones de la presente invención indican que la reacción de hidrosilación del doble enlace insaturado en los análogos de prostaglandina con el sistema de curado de hidruro de platino vinilo no reduce significativamente la cantidad de análogo de prostaglandina disponible para liberación desde este núcleo de fármaco.

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 grupos hidroxilo que pueden reaccionar potencialmente con el sistema de curado de alcoxi estaño. Estos grupos hidroxilo pueden reaccionar potencialmente con los grupos alcoxi a través de una reacción de condensación de alcoxi. El bimatoprost, el latanoprost y el travoprost comprenden cada uno una molécula con tres grupos hidroxilo que pueden reaccionar potencialmente a través de la reacción de condensación de alcoxi. Trabajos en relación con realizaciones de la presente invención indican que la reacción de condensación de alcoxi de los grupos hidroxilo en los análogos de prostaglandina con el sistema de curado de alcoxi estaño no reducen significativamente la cantidad de análogo de prostaglandina disponible a partir del núcleo de fármaco. Trabajos en relación con realizaciones de la presente invención indican que una cantidad despreciable del agente terapéutico es consumida por la solidificación o de otra manera no está disponible, como datos de extracción del agente terapéutico para núcleos sólidos mostrando que al menos el 95%, por ejemplo 97% o más, del agente terapéutico pueden ser extraídos del núcleo de fármaco.

En algunas realizaciones, el material de silicona puede comprender un agente de relleno inerte para agregar rigidez a la matriz curada. Trabajos en relación con realizaciones de la presente invención sugieren que el material de relleno puede incrementar la tasa de liberación del agente terapéutico. Los materiales MED-401 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 añadir rigidez a la matriz de silicona curada. El MED-4385 puede comprender material de relleno de tierra de diatomáceas para añadir rigidez a la matriz de silicona curada inerte.

El material de relleno inerte puede incrementar la concentración de fármaco en la silicona de la matriz componente puesto que el material de relleno puede no sustancialmente absorber el agente terapéutico y el material de relleno inerte puede reducir la fracción de silicona en el material de matriz de núcleo de fármaco. En algunas realizaciones, el MED-4385 comprende aproximadamente 25% de agente de relleno de tierra de diatomáceas y aproximadamente 75% de dimetil siloxano. En una realización específica, el núcleo de fármaco puede comprender 40% del agente terapéutico y 60% del material. El 60% de material, por ejemplo MED-4385, corresponde a 45% del polímero base de dimetil siloxano y 15% de agente de relleno de tierra de diatomáceas inerte. Asumiendo que muy poco agente terapéutico es absorbido en el material de relleno inerte, el 40% del agente terapéutico está contenido dentro del 45% del polímero base de dimetil siloxano, de tal forma que la concentración de agente terapéutico en el polímero de base es 47% o aproximadamente 50%. Consecuentemente, la tasa de liberación del agente terapéutico desde la superficie expuesta del inserto de núcleo de fármaco de silicona puede ser incrementada ligeramente a medida que la concentración de 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 50% del material en el núcleo de fármaco sólido curado y también puede comprender una concentración de aproximadamente 50% en el polímero de base de la matriz.

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

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

Corte de los insertos de fármaco hasta su longitud:

La tubuladura de poliimida puede ser insertada en una fijación y cortada hasta una sección de la longitud especificada. En algunas realizaciones, las secciones cortadas de la tubuladura de poliimida pueden ser colocadas en un vacío durante 30 minutos. La tubuladura de poliimida de sección cortada que comprende el inserto de núcleo de fármaco puede ser inspeccionada y pesada después del vacío y el peso puede ser registrado.

Cierre del extremo del inserto de núcleo de fármaco:

Puede aplicarse un adhesivo a un extremo del inserto de núcleo de fármaco. El adhesivo puede ser aplicado en forma líquida 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 de núcleo de fármaco comprende un material que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico de tal manera que la liberación del agente terapéutico a través del extremo cubierto es inhibida. Esta inhibición de la liberación desde el núcleo de fármaco a través del extremo cubierto puede dar como resultado una 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 objetivo y/o al fluido corporal, por ejemplo a la película lacrimal de lágrimas líquidas. En algunas realizaciones, un filamento puede ser unido al extremo como se describió más arriba, para facilitar el retiro del inserto de núcleo de fármaco del implante.

En algunas realizaciones, el extremo puede ser cerrado por soldadura en calor, puncionando el extremo de tubo cerrado y cubriendo el extremo de tubo con una cubierta que comprende un material que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico para inhibir la liberación del agente terapéutico a través de la cubierta. En realizaciones con dos o más núcleos de fármaco o en el inserto de núcleo de fármaco, el extremo cubierto puede cubrir ambos núcleos, por ejemplo cubrir un núcleo cilíndrico interno y un núcleo anular externo.

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

En algunas realizaciones, el extremo opuesto expuesto al extremo cerrado puede ser configurado para incrementar el área de superficie del extremo expuesto como se describe más arriba. En algunas realizaciones, un cono con una punta aguda, similar a una punta de lápiz afilada, puede ser insertado 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 superficie.

La figura 6F muestra el método 690 hasta el 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 de punto lacrimal. Una etapa 694 empaqueta el tapón de punto lacrimal con el inserto de núcleo de fármaco en el canal. Una etapa 696 esteriliza el tapón empaquetado y el inserto de núcleo de fármaco. Una etapa 698 libera el producto.

La etapa 692 inserta el núcleo de fármaco en el implante, por ejemplo un tapón de punto 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 asegurar que el manguito que comprende la tubuladura cortada está completamente lleno sin vacíos o partículas extrañas en la matriz de silicona, que la silicona es fluida y que tiene la misma longitud que el tubo de poliimida, que el adhesivo que comprende cianoacrilato cubre completamente un extremo del tubo, y que el tubo tiene la longitud correcta. El inserto de fármaco y el implante que comprende el tapón de punto lacrimal puede ser cargado en una herramienta de inserción del fármaco y sostenimiento de la fijación. El inserto de fármaco puede ser cargado en el orificio del implante, o canal, utilizando el pistón sobre la herramienta de inserción de fármaco. La herramienta de inserción del inserto de fármaco puede ser retirada. El implante que comprende el tapón de punto lacrimal puede ser inspeccionado para verificar que el inserto de núcleo de fármaco está completamente asentado en el orificio, que el inserto de núcleo de fármaco está por debajo de la superficie de la pestaña del tapón de punto lacrimal y que no hay un daño visible en el ensamblaje de núcleo de fármaco del implante.

La etapa 694 empaqueta el tapón de punto lacrimal con el núcleo de fármaco insertado en el canal.

El tapón de punto lacrimal puede ser empaquetado con empaquetamientos y métodos conocidos, por ejemplo, con un bolsillo interno, un bolsillo Mylar externo, un sellador de bolsillo, gas argón, y una aguja para inflar. En realizaciones específicas, se colocan dos sistemas de administración de fármaco completos, en el bolsillo interno, y sellados en el bolsillo interno, comprendiendo cada uno el implante de punto lacrimal con inserto de núcleo de fármaco. El bolsillo interno sellado es colocado en el bolsillo externo. El bolsillo externo puede extenderse hasta $\frac{1}{4}$ más allá de un elemento de sellamiento del

bolsillo. La aguja de calibre número 25 puede ser insertada en el bolsillo y bajo el elemento de sellamiento con el argón en flujo. El elemento de sellamiento puede ser retirado y puede repetirse la operación de sellamiento. El empaquetamiento puede ser inspeccionado presionando suavemente sobre el bolsillo llenado con argón para verificar si hay fugas. Si se detecta una fuga, el bolsillo interno puede ser retirado y reempaquetado en un nuevo bolsillo externo Mylar.

- 5 La etapa 696 puede esterilizar el tapón esterilizado y el inserto de núcleo de fármaco con métodos de esterilización conocidos, por ejemplo con e-beam comercialmente disponible de Nutek Corporation of Hayward, CA.

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

- 10 Debe entenderse que las etapas específicas ilustradas en la figura 6A a 6E proveen un método particular de manufactura de un tapón con un inserto de núcleo de fármaco, de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención. Otras secuencias de etapas también pueden ejecutarse de acuerdo con realizaciones alternativas. Por ejemplo, realizaciones alternativas de la presente invención puede llevar a cabo las etapas delineadas más arriba en un orden diferente. Además, las etapas individuales ilustradas en las figuras 6A a 6E pueden incluir múltiples subetapas que pueden ser llevadas a cabo con diversas secuencias según sea apropiado para la etapa individual. Adicionalmente, pueden agregarse o eliminarse etapas adicionales dependiendo de las aplicaciones particulares. Una persona de habilidad normal en la técnica reconocerá diversas variaciones, modificaciones y alternativas.

Ejemplos

Ejemplo 1

Datos de elución de núcleo de fármaco de latanoprost

- 20 Se fabricaron núcleos de fármacos como se describió más arriba con diferentes tamaños de sección transversal de 0.006 pulgadas, 0.012 pulgadas y 0.025 pulgadas, y concentraciones de fármaco de 5%, 10% y 20% en una matriz de silicona. Estos núcleos de fármaco pueden ser hechos con un ensamblaje de tubo de jeringa y cartucho, mezclando latanoprost con silicona, e inyectando la muestra en un tubo de poliimida el cual es cortado en longitudes deseadas y sellado. La longitud en los núcleos de fármaco fueron aproximadamente de 0.80 a 0.95 mm, las cuales para un diámetro de 0.012 pulgadas (0.32 mm) corresponden a un contenido total 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.

- 30 Ensamblaje de tubo de jeringa y cartucho. 1. Se toma un tubo de poliimida de tres diámetros diferentes de 0.006 pulgadas, 0.0125 pulgadas y 0.025 pulgadas. 2. Se corta la tubuladura de poliimida de diámetros diferentes a ~15 cm de longitud. 3. Se insertan los tubos de poliimida en un adaptador de jeringa. 4. El adhesivo une el tubo de poliimida en el adaptador luer (Loctite, baja curva de viscosidad por UV). 5. Se recorta el extremo del ensamblaje. 6. Se limpia el ensamblaje del cartucho utilizando agua destilada y luego con metanol y se seca en un horno a 600 C.

- 35 Se mezcla Latanoprost con silicona. Preparación de Latanoprost. El Latanoprost es provisto como una solución al 1% en acetato de metilo. Se coloca la cantidad apropiada de solución en una placa y utilizando una corriente de nitrógeno se evapora la solución hasta que solamente permanezca el Latanoprost. Se coloca la placa con el aceite de Latanoprost bajo vacío durante 30 minutos. Se combina Latanoprost con silicona. Se preparan tres concentraciones diferentes de Latanoprost (5%, 10% y 20%) en silicona NuSil 6385 y se inyectan en tubuladuras de diferentes diámetros (0.006 pulgadas, 0.012 pulgadas y 0.025 pulgadas) para generar 3 X 3 matrices. El porcentaje de Latanoprost con respecto a la silicona es determinado por el peso total de la matriz de fármaco. Cálculo: peso de Latanoprost / (peso de Latanoprost + peso de silicona) X 100 = porcentaje de fármaco.

- 40 Tubo de inyección. 1. Se inserta el ensamblaje de cartucho y tubos de poliimida en una jeringa de 1ml. 2. Se agrega una gota de catalizador, (agente de curado MED-6385) en la jeringa. 3. Se fuerza la salida del exceso de catalizador del tubo de poliimida con aire limpio. 4. Se llena la jeringa con la matriz de fármaco de silicona. 5. Se inyecta el tubo con matriz de fármaco hasta que el tubo está lleno o el pistón de la jeringa se hace demasiado difícil de empujar. 6. Se cierra el extremo distal del tubo de poliimida y se mantiene la presión hasta que la silicona comience a solidificarse. 7. Se permite el curado a temperatura ambiente durante 12 horas. 8. Se coloca bajo vacío durante 30 minutos. 9. Se coloca el tubo en fijación trim de tamaño correcto (preparado internamente para mantener la tubuladura de tamaño diferente) y se cortan insertos de fármaco hasta una longitud (0.80-0.95 mm).

- 50 Prueba. Estudio de elución (*in vitro*). 1. Se colocan 10 tapones del mismo tamaño y misma concentración por tubo de centrifuga y se agregan 1.5 ml de solución reguladora de pH 7.4. 2. Se cambia el solvente con regulador de pH 7.4 fresco después del tiempo apropiado. 3. Se toma una HPLC del eluyente a 210 nm, con detector de PDA de 2996 utilizando una columna Sunfire C18, 3 mm x 10 mm (Waters Corporation, Milford, MA). Se utiliza mezcla de acetonitrilo y agua para el

gradiente de elución. La calibración se hizo internamente antes y después de cada análisis, utilizando estándares preparados internamente con concentración pesada con toda precisión de Latanoprost. 4. Se calcula la cantidad de liberación de fármaco por día por dispositivo para tubuladuras de diferentes tamaños que tienen diferentes concentraciones de Latanoprost. 5. Se representa gráficamente la rata de elución versus área y concentración para el día 1 y para el día 14.

5 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 de Latanoprost de aproximadamente 5%, 11 % y 18%. La rata de elución del Latanoprost en nanogramos (ng) por día es representada gráficamente versus la concentración en porcentaje. Estos datos muestran que la rata de elución es dependiente medianamente de la concentración y fuertemente dependiente del área de superficie expuesta en ambos periodos de tiempo. En el día 1, los núcleos de diámetro de 0.006 pulgadas, 0.012 pulgadas y 0.025 pulgadas liberaron aproximadamente 200 ng, 400 ng y 1200 ng de Latanoprost, respectivamente, mostrando que la cantidad de Latanoprost liberada se incrementa con un tamaño incrementado del área de superficie expuesta del núcleo de fármaco. Para cada diámetro de tubo, la cantidad de Latanoprost liberada es comparada con la concentración de fármaco en el núcleo de fármaco con al menos una línea de regresión por mínimos cuadrados. Para los núcleos de fármaco de 0.006, 0.012 y 0.025 pulgadas las pendientes de la línea de regresión son 11.8, 7.4 y 23.4, respectivamente. Estos valores indican que al doblar la concentración del fármaco Latanoprost en el núcleo no se lleva a duplicar la rata de elución del Latanoprost desde el núcleo, consistente con las gotitas de Latanoprost suspendidas en una matriz de núcleo de fármaco y saturación sustancial de la matriz de núcleo de fármaco con Latanoprost disuelto en la misma, como se describió más arriba.

20 En el día 14, los núcleos de 0.006 pulgadas, 0.012 pulgadas (0.32 mm) y 0.025 pulgadas de diámetro liberaron aproximadamente 25 ng, 100 ng y 300 ng de Latanoprost, respectivamente, mostrando que la cantidad de Latanoprost liberada se incrementa con un tamaño incrementado del área de superficie expuesta del núcleo de fármaco en periodos extendidos de tiempo, y que la cantidad de Latanoprost liberada es medianamente dependiente de la concentración de agente terapéutico en el núcleo. Para cada diámetro de tubo la cantidad de Latanoprost liberada es comparada con la concentración de fármaco en el núcleo de fármaco con al menos una línea de regresión por mínimos cuadrados. Para los núcleos de fármaco de 0.006, 0.012 y 0.025 pulgadas las pendientes 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 de Latanoprost en el núcleo no lleva a una duplicación de la rata de elución de Latanoprost desde el núcleo, 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 disuelto en ella, como se describió más arriba. Sin embargo, para el núcleo de diámetro de 0.006 pulgadas, hay una relación de aproximadamente primer orden entre la cantidad inicial del núcleo y la cantidad del fármaco liberada en el día 14, la cual puede ser causada por la pérdida de gotitas de fármaco de Latanoprost en el núcleo.

35 Las figuras 7D y 7E muestran dependencia de la rata de elución sobre el área de superficie expuesta del núcleo de fármaco para los tres diámetros de núcleo y las tres concentraciones como en las figuras 7A y 7B de Latanoprost en el día 1 y el día 14, respectivamente, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. La rata de elución de Latanoprost en nanogramos (ng) por día está representada gráficamente contra el área de superficie expuesta del núcleo de fármaco en mm^2 tal como se determina mediante el diámetro del núcleo de fármaco. Estos datos muestran que la rata de elución es medianamente dependiente de la concentración de fármaco en el núcleo y fuertemente dependiente del área de superficie expuesta tanto en el día 1 como en el día 14. Las áreas superficiales expuestas de los núcleos de 0.006 pulgadas, 0.012 pulgadas y 0.025 pulgadas de diámetro son aproximadamente 0.02, 0.07, y 0.32 mm^2 , respectivamente. En el día 1, los núcleos de 0.02, 0.07, y 0.32 mm^2 , liberaron aproximadamente 200 ng, 400 ng y 1200 ng de Latanoprost, respectivamente, mostrando que la cantidad de Latanoprost liberada se incrementa con un tamaño incrementado del área de superficie expuesta del núcleo de fármaco. Para cada concentración de agente terapéutico en el núcleo de fármaco, la cantidad de Latanoprost liberada es comparada con el área de superficie expuesta del núcleo de fármaco con una línea de regresión por mínimos cuadrados. Para los núcleos de fármaco de 5.1 %, 11.2%, y 17.9% las pendientes de las líneas de regresión son 2837.8, 3286.1 y 3411.6, respectivamente, con coeficientes R^2 de 0.9925, 0.9701 y 1, respectivamente. En el día 14, los núcleos de 0.02, 0.07, y 0.32 mm^2 liberaron aproximadamente 25 ng, 100 ng y 300 ng de Latanoprost, respectivamente, mostrando que la cantidad de Latanoprost liberada se incrementa con un tamaño incrementado del área de superficie expuesta del núcleo de fármaco. Para los núcleos de fármaco de 5.1 %, 11.2%, y 17.9% las pendientes de las líneas de regresión son 812.19, 1060.1 y 764.35, respectivamente, con coeficientes R^2 de 0.9904, 0.9924 y 0.9663, respectivamente. Estos valores indican que la rata 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 controla el área de superficie expuesta, como se describió más arriba. La débil dependencia de la elución del Latanoprost con respecto a la concentración del 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 disuelto en ella, tal como se describió más arriba.

La figura 7C muestra los datos de elución para el Latanoprost desde núcleos de fármaco de 0.32 mm de diámetro, 0.95 mm de longitud con concentraciones de 5, 10 y 20% y pesos de fármaco de 3.5, 7 y 14 μg , respectivamente, de acuerdo con

realizaciones de la presente invención. Los núcleos de fármaco fueron manufacturados como se describe más arriba. La rata de elución está representada gráficamente en ng por día de 0 a 40 días. El núcleo de 14 µg muestra ratas de aproximadamente 100 ng por día desde aproximadamente 10 a 40 días. El núcleo de 7 µg muestra ratas comparables de 10 a 20 días. Estos datos son consistentes 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 el Latanoprost disuelto en la misma, como se describió más arriba.

La Tabla 2 muestra los parámetros esperados para cada concentración de fármaco. Como se muestra en la figura 7C, en resultados *in vitro* en un sistema de elución con solución salina regulada se muestra que el tapón inicialmente eluye aproximadamente 500 ng de Latanoprost por día, cayendo rápidamente al cabo de 7-14 días hasta aproximadamente 100 ng/día, dependiendo de la concentración inicial del fármaco.

Tabla 2. Propiedades de elución de fármaco

Contenido total de Latanoprost	14 µg	7 µg	3.5 µg
Rata de elución <i>in vitro</i>	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 total de fármaco permanece en el inserto para fármaco, por ejemplo, cuando las ratas de elución se nivelan y permanecen sustancialmente constantes a aproximadamente 100 ng/día.

Ejemplo 2

Datos de elución de núcleo de fármaco de ciclosporina

Se hicieron núcleos de fármaco como se describe en el Ejemplo 1 con ciclosporina con una concentración de 21.2 %. La figura 8A muestra perfiles de elución de ciclosporina a partir de núcleos de fármaco en una solución reguladora sin surfactante y en una solución reguladora con surfactante, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. La solución reguladora fue hecha como se describió más arriba. La solución con surfactante incluye 95% de regulador y 5% de surfactante, UP-1005 Ultra Pure Fluid de Dow Corning, Midland MI. Trabajos en relación con realizaciones de la presente invención indican que en al menos algunos casos, los surfactantes pueden ser utilizados *in vitro* para modelar la elución *in situ* desde el ojo puesto que el ojo puede incluir surfactantes naturales, por ejemplo proteína surfactante D en la película lacrimal. El perfil de elución de la ciclosporina en el surfactante es aproximadamente 50 a 100 ng por día de 30 a 60 días. Los datos empíricos de lágrimas de una población de pacientes, por ejemplo 10 pacientes, puede medirse y utilizarse para refinar el modelo *in vitro*, con cantidades apropiadas de surfactante. La matriz de núcleo de fármaco puede ser modificada en respuesta al surfactante lacrimal humano según se determine con lo modificado en el modelo *in vitro*. El núcleo de fármaco puede ser modificado de muchas maneras en respuesta al surfactante de película lacrimal humano, por ejemplo con un área de superficie expuesta incrementada y/o aditivos para incrementar una cantidad de fármaco de ciclosporina disuelto en el núcleo, tal como se describió más arriba, para incrementar la elución desde el núcleo a niveles terapéuticos, si es apropiado.

Ejemplo 3

Datos de elución en volumen de bimatoprost

Se prepararon muestras en volumen de bimatoprost al 1% que tenían un diámetro conocido de 0.076 cm (0.76 mm). La altura de cada muestra fue determinada a partir del peso y diámetro conocido de la muestra.

Tabla 3. Tamaño de muestra en volumen

Muestra	Peso (mg)	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

Muestra	Peso (mg)	Diámetro (cm)	Altura calculada (cm)	Área de superficie expuesta (cm ²)
14-2-12	1.9	0.076	0.42	0.109

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 cm², proveyendo volúmenes de 0.09 cm³ y 0.015 cm³ para las muestras de 0.42 y 0.33 cm, respectivamente. El área de superficie expuesta de las muestras calculadas a partir de la altura y diámetro sin una vaina de fármaco fue de aproximadamente 0.1 cm². Se evaluaron tres formulaciones: 1) silicona 4011, Bimatoprost al 1%, surfactante al 0%; 2) silicona 4011, Bimatoprost al 1%, aproximadamente 11% de surfactante; y 3) silicona 4011, Bimatoprost al 1%, aproximadamente 33% de surfactante. Los datos de elución medidos a partir de las muestras en volumen con las formulaciones 1, 2 y 3 fueron normalizados a ng por dispositivo por día (ng/dispositivo/día) asumiendo un área de superficie del dispositivo de volumen de 0.1 cm² y el área de superficie del dispositivo clínico es 0.00078 cm² (0.3 mm de diámetro). La figura 9A muestra perfiles de elución normalizados en ng por dispositivo por día después de 100 días para muestras en bulto de silicona con 1% de bimatoprost, asumiendo un diámetro de superficie expuesta en 0.3 mm en el extremo del dispositivo, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. El perfil de elución normalizado es aproximadamente de 10 ng por día. Los datos muestran una cinética de liberación de orden de aproximadamente cero desde aproximadamente diez días hasta 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 de núcleo de fármaco con bimatoprost disuelto en la misma, como se describió más arriba. Pueden utilizarse formulaciones similares con vainas de núcleo de fármaco y una superficie expuesta conformada del núcleo expuesta a las lágrimas para incrementar el área de superficie expuesta tal como se describió más arriba y administrar el fármaco en cantidades terapéuticas durante un período extendido.

En algunas realizaciones, el núcleo puede comprender un núcleo de 0.76 mm de diámetro con un diámetro de superficie expuesta de 0.76 mm, correspondiente a un área de superficie expuesta de 0,0045 cm². El núcleo puede ser cubierto con una vaina para definir la superficie expuesta del núcleo tal como se describió más arriba. El perfil de elución normalizado para tal dispositivo, con base en los datos de muestras en volumen anteriores, es aproximadamente 6 veces (0.0045 cm²/0.00078 cm²) el perfil de elución para el dispositivo con un área de superficie expuesta de 0.3 mm de diámetro. Así, un perfil de orden de elución cero con una rata de elución de aproximadamente 60 ng por día puede obtenerse a lo largo de un período de aproximadamente 90 días. Si el área de superficie expuesta se incrementa a aproximadamente 0.0078 cm², por ejemplo con muchas de las formas de superficie expuestas tal como se describió más arriba, la rata de elución de orden cero es de aproximadamente 100 ng por día durante un periodo de aproximadamente 90 días. La concentración también puede ser incrementada desde 1%. Pueden obtenerse perfiles de elución similares con latanoprost.

Ejemplo 4

Datos de elución de latanoprost

Se manufacturaron núcleos de fármaco tal como se describió más arriba 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 perfiles de elución de Latanoprost desde 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 aproximadamente 100 ng por dispositivo por día por 3 semanas (21 días). Los resultados mostrados son para núcleos de fármaco no estériles. Se han obtenido resultados similares con núcleos de fármaco estériles de Latanoprost. Estos datos son consistentes con gotitas de Latanoprost suspendidas en una matriz de núcleo de fármaco y saturación sustancial de la matriz de núcleo de fármaco con Latanoprost disuelto en la misma, como se describió más arriba.

Ejemplo 5

Liberación de fármaco como una función del entrecruzamiento

La figura 11A muestra el efecto sobre la elución del material y el entrecruzamiento sobre núcleos de fármaco con 20% de latanoprost, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. Se fabricaron núcleos de fármaco como los descritos más arriba con métodos de manufactura como en la figura 6E y la Tabla 1. Los núcleos de fármaco comprendían silicona 4011, silicona 6385 con 2.5% de agente de entrecruzamiento, 6380 con 2.5% de agente de entrecruzamiento y 6380 con 5% de agente de entrecruzamiento. El agente terapéutico en todas las muestras comprendía aproximadamente 20% de

latanoprost. El material 6380 con 5% de agente de entrecruzamiento proveyó la rata de elución más baja en todos los puntos del tiempo. Puesto que el material 6380 con 5% de agente de entrecruzamiento eluye a una rata más baja que el material 6385 con 2.5% de agente de entrecruzamiento, el agente de entrecruzamiento incrementado y el entrecruzamiento concomitante parece hacer disminuir la rata de elución. El material 6385 con 2.5% de agente de entrecruzamiento posee las más altas ratas de elución a 1, 4, 7 y 14 días. El material 6380 con 2.5% de agente de entrecruzamiento tiene una rata de elución ligeramente más baja a 1, 4, 7 y 14 días que el material 6385. Los dos materiales 6385 y 6380 eluyen más rápidamente que el material 4011 que no incluye un material de relleno. Los materiales 4011, 6380 y 6385 comprenden dimetil siloxano como polímero de base. Como se anotó anteriormente, el material 6385 comprende material de relleno de tierra de diatomeas, y el material 6380 comprende material de relleno de sílica, indicando, con base en las ratas de elución anteriores, que el material de relleno innato puede incrementar la rata de elución.

Ejemplo 6

Efecto de la concentración de fármaco sobre la elución de latanoprost

La figura 11B muestra el efecto de la concentración de fármaco sobre la elución de latanoprost, de acuerdo con realizaciones de la presente invención, se fabricaron núcleos de fármaco tal como se describió más arriba con métodos de manufactura como en la figura 6E y Tabla 1. Los núcleos de fármaco comprendían material 6385 con 5, 10, 20, 30 y 40% de latanoprost, respectivamente. La cantidad de sistema de curado de alcoxi estaño fue de 2.5% en todas las muestras. La liberación del latanoprost es débilmente dependiente de la concentración de latanoprost en todos los periodos de tiempo con 40% del material de latanoprost eluyendo a la rata más alta y 5% de latanoprost eluyendo a la rata más baja. La rata de elución para todas las muestras cae entre 500 ng por día durante 7 días y continúa siendo liberado a niveles terapéuticos después de esto.

Ejemplo 7

Efecto del recubrimiento de un extremo del inserto de núcleo de fármaco

La figura 11C muestra el efecto de cubrir un extremo del inserto de núcleo de fármaco, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. Los núcleos de fármaco fueron manufacturados como se describió más arriba con métodos de manufactura como en la figura 6E y la Tabla 1. Los núcleos de fármaco comprendían material 6385 con 20% de latanoprost. La rata de elución de los tubos cortados tal como se describió más arriba fue medida con ambos extremos de cada tubo abiertos, denominados ambos extremos abiertos. La rata de elución de los tubos cortados con un extremo expuesto y uno cubierto por Loctite y curado con UV, tal como se describió más arriba, se midió con referencia a un extremo abierto. Para comparación, la rata de elución de los insertos de núcleo de fármaco con ambos extremos abiertos divididos por dos se muestra, citada como "ambos extremos abiertos/2". Los valores de ambos extremos abiertos/2 son muy cercanos a los de los datos de un extremo abierto en todos los puntos del tiempo, indicando que el recubrimiento de un extremo del inserto de núcleo de fármaco con un material adhesivo que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico puede inhibir liberación de agente terapéutico del núcleo de fármaco, de tal manera que el fármaco es suministrado efectivamente a través de la superficie expuesta del núcleo de fármaco sobre el extremo abierto del tubo.

Ejemplo 8

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

La figura 12A muestra la elución de fluoresceína y el efecto del surfactante sobre la elución de fluoresceína de acuerdo con realizaciones de la presente invención. Los datos de elución para la fluoresceína muestran la flexibilidad de núcleo de fármaco y los procesos de manufactura anteriores para la liberación sostenida de muchos agentes terapéuticos, incluyendo tanto los agentes terapéuticos solubles en agua como los insolubles en agua, y agentes terapéuticos de peso molecular relativamente bajo y peso molecular relativamente alto. La fluoresceína tiene una masa molecular de 332.32 g/mol, es soluble en agua, y puede servir como modelo para la liberación de agentes terapéuticos solubles en agua liberados desde el ojo. Trabajos en relación con las realizaciones de la presente invención indican que el peso molecular y la solubilidad en agua pueden afectar la rata de liberación del fármaco a partir de la matriz de núcleo de fármaco sólido. Por ejemplo, un peso molecular bajo puede incrementar la difusión a través del material de matriz sólido, esto es, a través de la silicona, de tal manera que los compuestos de bajo peso molecular pueden ser liberados más rápidamente. También, la solubilidad también puede afectar la rata de liberación del fármaco, y en algunos casos la solubilidad incrementada en agua del fármaco puede incrementar la rata de liberación, desde la matriz de núcleo de fármaco sólida, por ejemplo a través del transporte del material de matriz sólido hacia el líquido corporal, tal como el líquido lacrimal. De acuerdo con estas realizaciones, agentes terapéuticos con peso molecular más alto que la fluoresceína y con solubilidad en agua menor que la fluoresceína, por ejemplo la ciclosporina y las prostaglandinas como se muestran más arriba, pueden ser liberados del núcleo sólido a ratas

más bajas. Los surfactantes también pueden afectar la rata de liberación del agente terapéutico desde el núcleo de fármaco hacia el tejido y/o fluido corporal circundante, por ejemplo, fluido de película lacrimal.

Cada núcleo de fármaco probado comprendía silicona MED 4011. En una realización, una formulación 1210 de núcleo de fármaco comprende 9% de surfactante y 0.09% de fluoresceína. Se muestra un ajuste 1212 exponencial para la rata de elución de la formulación 1210 de núcleo de fármaco. En otra realización, una formulación 1220 de núcleo de fármaco comprendía 16,5% de surfactante y 0.17% de fluoresceína. Se muestra un ajuste 1222 exponencial para la rata de elución de la formulación 1220 de núcleo de fármaco. En otra realización, una formulación 1230 de núcleo de fármaco comprendía 22.85% de surfactante y 0.23% de fluoresceína. Se muestra un ajuste 1232 exponencial para la rata de elución de la formulación 1230 de núcleo de fármaco. En una realización sin surfactante, una formulación 1240 de núcleo de fármaco comprendía 0% de surfactante y 0.3% de fluoresceína. Se muestra un ajuste 1242 exponencial para la rata de elución de la formulación 1240 de núcleo de fármaco.

Los núcleos de fármaco fueron manufacturados con formulaciones clave que comprendían: surfactante de silicona "190 fluid" (Dow Corning); mezcla de surfactante: "190 fluid" + fluoresceína; silicona (NuSil): MED 4011 Parte A, MED 4011 Parte B; tubos para centrifuga; jeringa de 3 mL; aguja de calibre 20; tubo de teflón de 0.03 pulgadas de diámetro interno; y regulador.

Parámetros claves incluidos: Los parámetros clave incluían: 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 contienen 3.5 g de Parte A y 0.37 g de Parte B (relación 10:1); preparar cuatro (4) tubos de centrifuga cada uno con 0.5 g de silicona y pesos de mezcla de surfactante variables como sigue: A. 0.05 g de mezcla de 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; se inyecta cada una de las cuatro formulaciones en los respectivos tubos de teflón utilizando la jeringa y la aguja; se somete a curado el tubo inyectado a 140°C durante 45 minutos en el horno; se corta cada tubo en 3 piezas en longitudes de 4 mm; y se sumerge cada pieza cortada en un tubo de centrifuga que contiene 0.3 mL de regulador.

La recolección de datos comprendió: Recolectar muestras en puntos de tiempo de 24, 48, 72, 192, y 312 horas; someter cada muestra a análisis de espectrometría UV; convertir cada rata de elución de $\mu\text{g/mL/hora}$ a $\mu\text{g/cm}^2/\text{hora}$ utilizando las dimensiones del tubo de teflón (4 mm de longitud, diámetro interno de 0.031 pulgadas); representar gráficamente los datos para rata de elución versus tiempo para comparar las ratas de cada formulación de mezcla de surfactante.

El análisis comprendió el ajuste de las tendencias para cada rata de elución a una curva exponencial, como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Tendencias para cada rata de elución ajustadas a curvas exponenciales

Muestra #	% de surfactante	% de fluoresceína	R2	Ecuación 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 tendencia de la Tabla 4 indican lo siguiente: Los datos se ajustan a las curvas experimentales bien con valores R2 de 0.8785 a 0.9554. Las ecuaciones de tendencia muestran coeficientes exponenciales de -1.0711 a -1.3706. Las ratas de elución se incrementaron con niveles crecientes de surfactantes. A pesar de las 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, aunque la muestra A contiene solo una tercera parte 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 tendencia de $1.0711a - 1.3706$ son consistentes con liberación de primer orden, los datos incluyen un periodo inicial de 48 horas en el cual se observa liberación en bolus de fluoresceína desde el núcleo. Tal período inicial de lavado de 2 a 3 días con altos niveles de agente terapéutico liberado seguido por un periodo de liberación sostenida a niveles terapéuticos puede ser útil en algunas realizaciones, por ejemplo, cuando se toleran niveles elevados durante un período corto de tiempo y puede llevar a un efecto acelerado sobre el ojo.

Trabajos en relación con realizaciones de la presente invención sugieren que después de 48 horas los datos de elución pueden ser más cercanos al orden cero, por ejemplo dentro de un rango de aproximadamente orden cero hasta aproximadamente primer orden. En algunas realizaciones, el nivel de liberación del agente terapéutico puede ser disminuido con un área de superficie expuesta disminuida del núcleo de fármaco, por ejemplo como se describió más arriba, para liberar el fármaco a niveles terapéuticos para períodos sostenidos.

Ejemplo 9

El efecto de la esterilización sobre la elución del agente terapéutico

Trabajos en relación con realizaciones de la presente invención sugieren que radicales generados en el proceso de esterilización pueden entrecruzar el material de la matriz del núcleo de fármaco de manera que se inhibe la rata de liberación inicial del agente terapéutico desde el material de matriz de núcleo de fármaco. En realizaciones específicas con esterilización por e-beam, este entrecruzamiento puede ser limitado a la superficie y/o cerca a la superficie de la matriz del núcleo de fármaco. En algunas realizaciones, una bolsa Mylar conocida puede ser penetrada con el e-beam para esterilizar la superficie del núcleo de fármaco. En algunas realizaciones, pueden utilizarse otras técnicas de esterilización que efectúan la esterilización, por ejemplo esterilización por rayos gamma, y que no están limitadas a la superficie del núcleo de fármaco y penetran completa y/o uniformemente el material de núcleo de fármaco.

Los núcleos de fármaco fueron sintetizados y esterilizados por e-beam en empaque Mylar, como se describió más arriba. La figura 13A muestra la elución de núcleos de fármaco esterilizados y no esterilizados. Los núcleos de fármaco estériles y no estériles comprendían cada uno 20% de latanoprost en 6385 sintetizado como se describió más arriba. Los núcleos de fármaco fueron esterilizados por e-beam y las ratas de elución fueron medidas como se describió más arriba. 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 días 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 hacer disminuir una liberación inicial, o bolus, del agente terapéutico, y que la esterilización puede ser utilizada para proveer una rata de liberación más uniforme del agente terapéutico, por ejemplo en combinación con realizaciones descritas más arriba.

Ejemplo 10

El efecto de sales sobre la elución del agente terapéutico

Trabajos en relación con realizaciones de la presente invención sugieren que sales conocidas, por ejemplo cloruro de sodio pueden afectar la rata de elución desde el núcleo de fármaco.

La figura 14A muestra el efecto de la sal sobre la elución de agente terapéutico. Se fabricaron núcleos de fármaco que comprenden 20% de bimatoprost (BT) y matriz de núcleo de fármaco de silicona NuSil 6385 tal como se describió más arriba. Los núcleos de fármaco fueron manufacturados 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 hasta dos semanas, los datos de sal al 20% mostraron la rata de elución más alta y los datos de sal al 0% mostraron la rata de elución más baja. Estos datos muestran que la sal, por ejemplo muchas sales conocidas tales como cloruro de sodio pueden ser agregadas a la matriz para incrementar el orden de la rata de elución del agente terapéutico.

Ejemplo 11

Extracción de agente terapéutico de núcleos de fármaco para determinar el rendimiento en agente terapéutico

Se sintetizaron insertos de núcleo de fármaco que comprenden MED-6385 y 20% y 40% de latanoprost como se describió más arriba. Cada núcleo de fármaco fue pesado y el peso del material de núcleo de fármaco sólido fue determinado con corrección con respecto al peso del tubo de fármaco y el adhesivo. La cantidad de agente terapéutico presente en cada muestra fue determinada con base en el peso de material de núcleo de fármaco y el porcentaje de agente terapéutico en el material de núcleo de fármaco tal como se describió más arriba. El agente terapéutico fue extraído de los núcleos de

fármaco con alícuotas de 1 ml de acetato de metilo. La concentración de agente terapéutico en la solución para cada muestra fue medida con HPLC con gradiente en fase reversa con detección óptica e integración de picos a 210 nm. Las mediciones fueron tomadas para 6 núcleos de fármaco con 20% de latanoprost y 4 núcleos de fármaco con 40% de latanoprost. Para las muestras al 20%, la extracción promedio de latanoprost fue de 104.8% con una desviación estándar de aproximadamente de 10%. Para las muestras con 40%, la extracción promedio de latanoprost fue de 96.8% con una desviación estándar de aproximadamente 13%.

Ejemplo 12

Llenado a alta presión

Se utilizó una formulación de silicona de dos partes (MED 6385, NuSil Technologies) en la preparación de una resina compuesta que contenía latanoprost, la cual fue utilizada para llenar una sección de vaina de poliimida. La vaina que contenía la silicona polimerizada incorpora dominios de latanoprost discretos, existentes en la forma de gotitas de menos de aproximadamente 25 μm de diámetro máximo, dentro de la matriz. Se llevaron a cabo varios experimentos.

La Parte A de la formulación de silicona MED 6385 fue mezclada con 0.43 μL de Parte B, el catalizador de estaño, utilizando jeringas, para llevar a cabo la coagulación parcial del polímero al cabo de 30 minutos. Luego, se mezclaron 37 mg de ese material con una solución premezclada de 0.14 μL de catalizador adicional y 13 mg de latanoprost, y la mezcla pudo ser mezclada adicionalmente por sonicación con una sonda ultrasónica. La mezcla resultante fue transferida a una aguja de jeringa conectada a un adaptador de jeringa HP7x, el cual está conectado a una bomba EFD, la cual a su vez está conectada a un sistema de aire comprimido y la presión suministrada se ajustó a 40 psi. La mezcla silicona-latanoprost es extrudida entonces a lo largo de la longitud (10 cm) de la tubuladura de poliimida (IWG High Performance Conductors, Inc.). Cuando la mezcla viscosa alcanzó el fondo de la tubuladura de poliimida se aplicaron pinzas en el fondo de la tubuladura y la conexión superior con el adaptador de jeringa, luego se liberó la presión y se retiró la sección de tubuladura. La sección pinzada de la tubuladura fue colocada en una cámara de humedad (Thunder Scientific) para curado a 40°C y 80% de humedad relativa (RH) durante aproximadamente 16-24 horas.

Para procesar la tubuladura de poliimida llena que contiene la matriz ahora sólida que contiene latanoprost en insertos de fármaco individuales, la vaina del precursor llena fue cortada en segmentos de 1 mm con un alicate y una cuchilla de afeitar. Un extremo de cada uno de los segmentos de 1 mm fue sellado entonces con adhesivo de curado Loctite 4305 UV Flash y curado con vara Loctite UV. Cada uno de los segmentos en este punto estuvo listo para inserción en un tapón de punto lacrimal (Quintess) adaptado para recibir el inserto, y sellado su extremo hacia adentro.

Resultados

Las micrografías electrónicas de barrido de la vaina que contiene la matriz curada, esto es, la vaina llena con precursor, se muestra en la figura 15A-D en las magnificaciones indicadas. Los insertos fueron seccionados criogénicamente. Las figuras 15A y 15B, respectivamente, muestran los núcleos de inserto en donde la extrusión fue llevada a cabo a 40°C (A) o 25°C (B).

Ejemplo 13

La temperatura de la mezcla, y el aparato asociado involucrado en el llenado de la vaina de poliimida fueron mantenidos a diversas temperaturas durante el proceso de inyección. Entre las temperaturas usadas estuvieron una temperatura ligeramente elevada (40°C), temperatura ambiente aproximada (25°C), y temperaturas subambiente, tales como 0°C, -5°C, y -25°C. Los procedimientos de inyección subambiente se proveen en este Ejemplo.

Manufactura de mezcla 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 son combinadas en una relación final de 200:1 (Parte A:Parte B). Las cantidades requeridas de latanoprost, MED6385 Parte A y B fueron pesadas sobre una lámina de vidrio y mezcladas durante aproximadamente 2 minutos utilizando una miniespátula plástica. El peso o volumen de los componentes requeridos para preparar 50 mg de mezcla para ser extrudida se presenta en la Tabla a continuación.

Relación de componentes

Concentración (µg 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

Extrusión en tubuladura de poliimida

Preparación del sistema de extrusión de jeringa

- 5 Secciones de 15 cm son empujadas a través de un adaptador luer plástico y adheridos en su lugar utilizando adhesivo para curado Loctite 4304 UV Flash (figura 2). Una jeringa de 1 mL (Henke Sass Wolf NORMJect) es modificada cortando la punta del embolo de empuje. La pieza de tubuladura/adaptador previamente ensamblada es insertada en el cilindro de la jeringa y empujada hacia la salida del luer y ajustada en su lugar.

Extrusión

- 10 Después de que la mezcla silicona/latanoprost está completa, la mezcla se carga en el cilindro del sistema de extrusión por jeringa. El pistón es insertado y se elimina el exceso de aire. La jeringa entonces está lista para ser cargada en el aparato de extrusión enfriado. El aparato es un tubo con camisa todo en acero inoxidable en un intercambiador de calor soldado sanitario de tubo e incluye una purga de gas que es enfriada internamente por una espiral dentro del lado de enfriamiento del intercambiador de calor. El punto fijado de temperatura de operación del sistema de enfriamiento debería ser -10°C. La temperatura dentro del intercambiador de calor debería ser uniforme +/-2.5°C a lo largo de la longitud utilizable de la tubuladura de poliimida. La temperatura del estado de equilibrio del sistema de enfriamiento debe verificarse antes de la inserción de la jeringa y la tubuladura.

- 15 Después de la fijación, el EFD es activado y se extrude una mezcla silicona latanoprost hacia abajo de la longitud de la tubuladura de poliimida. Una vez que la mezcla alcanza el fondo de la tubuladura, puede ser detectada visualmente. La jeringa que incluye la tubuladura es retirada rápidamente del sistema de enfriamiento. La jeringa es retirada cortando la tubuladura con una cuchilla de afeitar. Luego la tubuladura es pinzada en ambos extremos.

Curado

La sección pinzada de la tubuladura es colocada en una cámara de humedad (Thunder Scientific) para ser curada a 40°C y 80% de humedad relativa durante aproximadamente 16-24 horas.

- 25 Resultados

Las micrografías electrónicas de barrido de la vaina que contiene la matriz curada, esto es, la vaina llena con precursor, se muestra en la figura 15A-D a las magnificaciones indicadas. Los insertos fueron seccionados criogénicamente. Las figuras 15C y 15D muestran los resultados de extrusiones llevadas a cabo a 0°C y -25°C respectivamente. Pueden ser comparadas con las figuras 15A y 15B que fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente (25°C) o superior (40°C).

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

Extrusión en frío (-5 °C): $0.006 \pm 0.002\text{mm}$ (n=40 inclusión)

Temperatura ambiente (22°C) : $0.019 \pm 0.019\text{mm}$ (n=40 inclusión)

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

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

Temperatura ambiente (22°C): $20,2 \pm 1.9$ (Promedio ±SD) RSD = 9.4

Reivindicaciones

1. Un método para manufacturar un inserto de fármaco para un cuerpo de implante adaptado para disposición dentro de o adyacente a un ojo de un paciente, comprendiendo el inserto un núcleo de fármaco que comprende un agente terapéutico y una matriz en donde la matriz comprende una matriz de silicona, en donde el agente terapéutico es uniforme y homogéneamente dispersado a través de la matriz, o el agente terapéutico al menos en parte forma inclusiones sólidas o líquidas dentro de la matriz en donde una cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica macroscópica del núcleo de fármaco varía desde una cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica macroscópica igual del núcleo de fármaco en no más de 30%, 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 adaptada para liberar el agente cuando el implante es insertado en el paciente; comprendiendo el método inyectar en un cuerpo de vaina precursor, a una temperatura subambiente de menos de 20°C, una mezcla que comprende un agente terapéutico y una matriz de silicona de tal manera que la vaina de precursor es llenada sustancialmente con la misma, siendo el cuerpo de vaina de precursor sustancialmente impermeable al agente,
- 5
- 10 curar la mezcla que comprende la matriz con el cuerpo de vaina para formar el inserto de fármaco, comprendiendo la etapa de curado calentar la mezcla a una temperatura de desde 20°C a 100°C, a una humedad relativa que comprende un rango que va de 40% a 100%, durante un período de tiempo que va de 1 minuto a 48 horas; y
- 15 dividir la vaina llena con precursor curada para formar una pluralidad de insertos de fármaco.
2. El método de la reivindicación 1, en donde las inclusiones comprenden gotitas de aceite del agente terapéutico.
3. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde las inclusiones comprenden gotitas de aceite de latanoprost.
- 20 4. El método de la reivindicación 2 o reivindicación 3, en donde las gotitas forman gotitas discretas homogéneamente dispersadas dentro de la matriz de material de silicona sólido.
5. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde las inclusiones tienen un diámetro promedio de menos de 20 μm , o menos de 15 μm , o menos de 10 μm .
- 25 6. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde las inclusiones comprenden gotitas de aceite de latanoprost con un diámetro promedio de 6 μm y una desviación estándar de 2 μm .
7. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la temperatura subambiente es -50°C hasta menos de 20°C.
8. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la inyección comprende inyectar bajo una presión de al menos 40 psi.
- 30 9. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la mezcla es inyectada de tal manera que el cuerpo de vaina es llenado a una rata de no más de 0.5 cm/segundo.
10. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde el inserto comprende 0.1% en peso a 50% en peso del agente.
11. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde el inserto comprende de 5% a 50% del agente.
12. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde el inserto comprende 50% del agente.
- 35 13. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la vaina o vaina de precursor 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.
14. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde el curado comprende tratamiento al vacío.
15. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la etapa de curado involucra calentar la mezcla a al menos 40°C a una humedad relativa de al menos 80%.
- 40 16. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde la división de la vaina de precursor llena curada forma una pluralidad de inserto de fármaco de 1 mm de longitud.
17. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde el inserto de fármaco es sellado adicionalmente en un extremo del inserto de fármaco; opcionalmente en donde cada inserto de fármaco es sellado en un extremo del mismo con

un adhesivo curable por UV, un cianoacrilato, un epoxi, por punción, con una soldadura en caliente, o con una cubierta; y opcionalmente en donde, se usa un adhesivo curable por UV, comprendiendo el método adicionalmente la irradiación del inserto de fármaco con luz UV cuando el inserto de fármaco es sellado con el adhesivo curable por UV.

5 18. El método de cualquier reivindicación precedente, que comprende adicionalmente insertar el inserto de fármaco en un implante.

19. El método de cualquier reivindicación precedente, en donde el implante es un tapón de punto lacrimal.

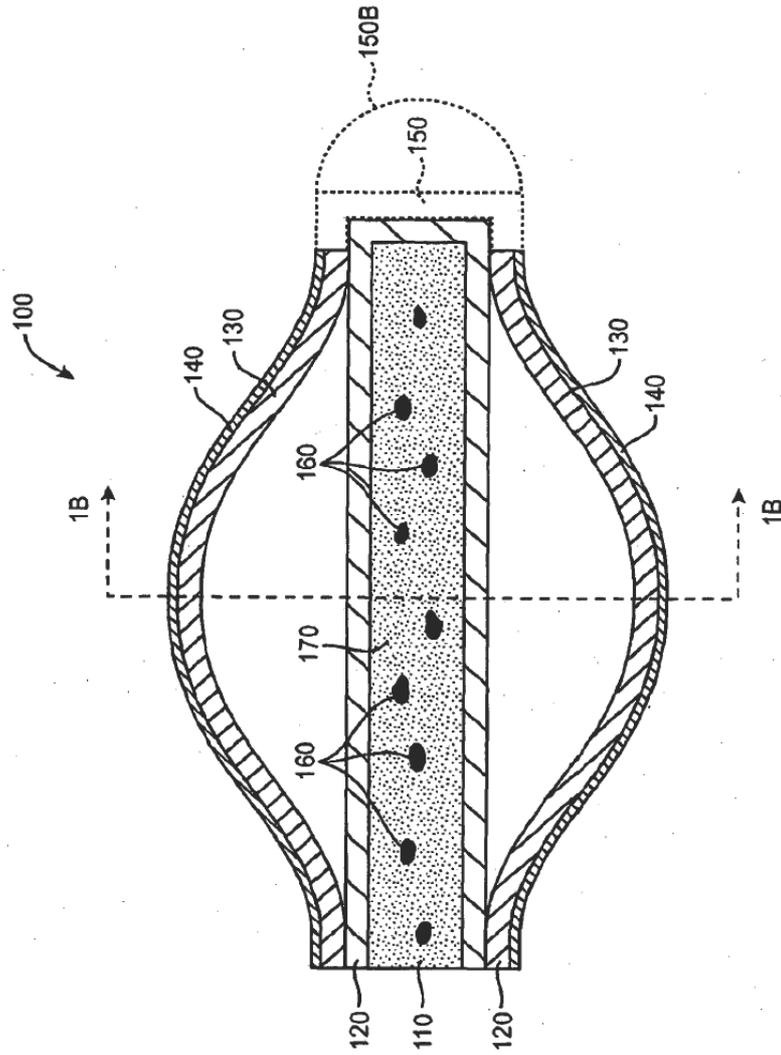


Fig. 1A

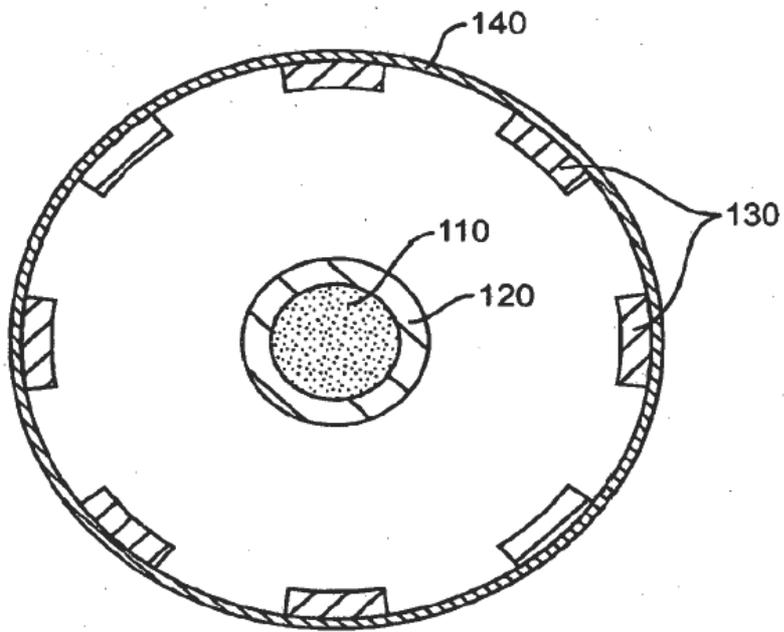


Fig. 1B

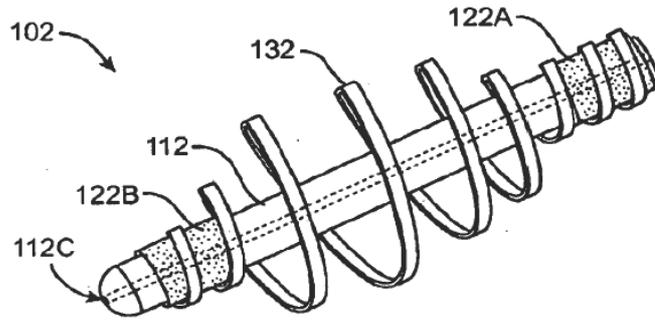


Fig. 1C

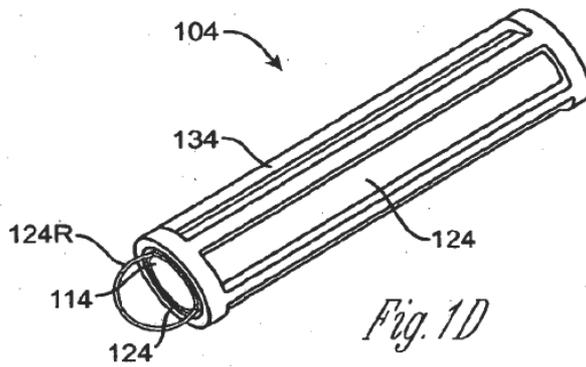


Fig. 1D

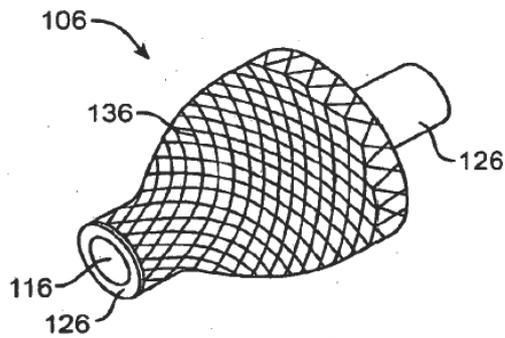


Fig. 1E

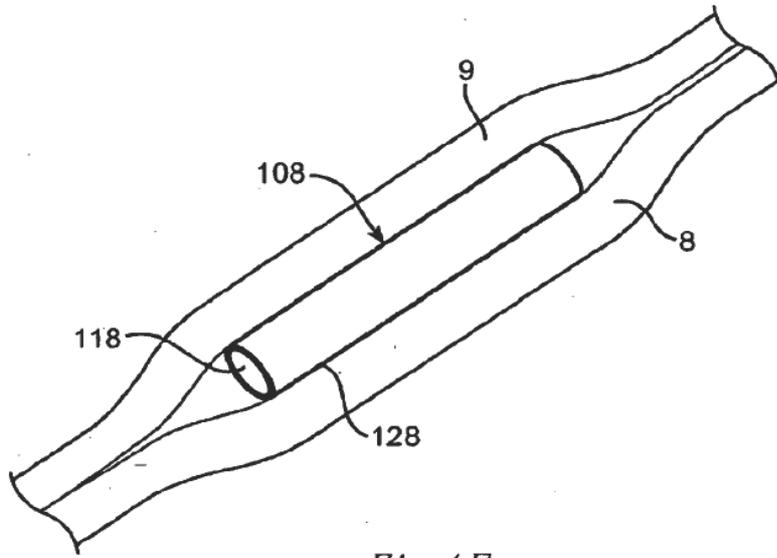


Fig. 1F

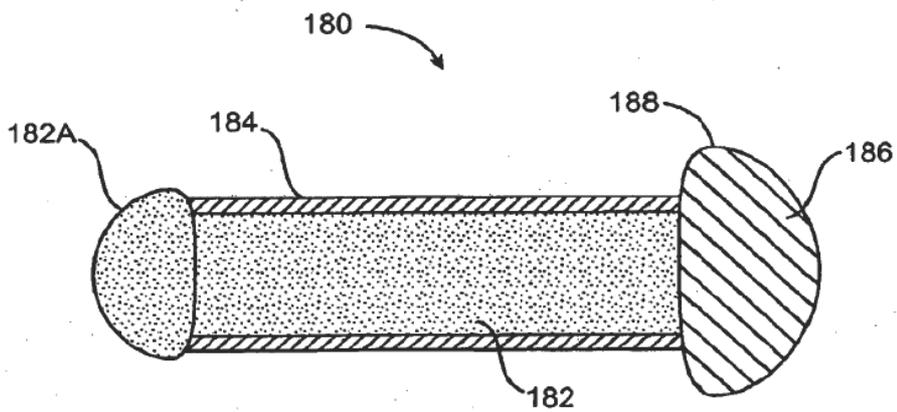


Fig. 1G

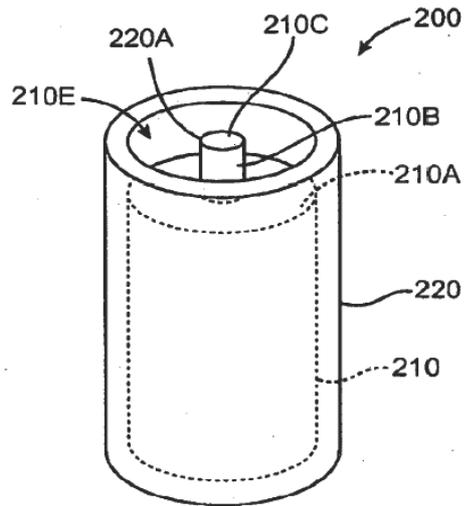


Fig. 2A

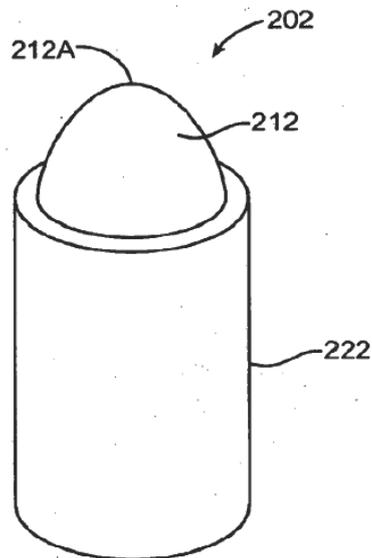


Fig. 2B

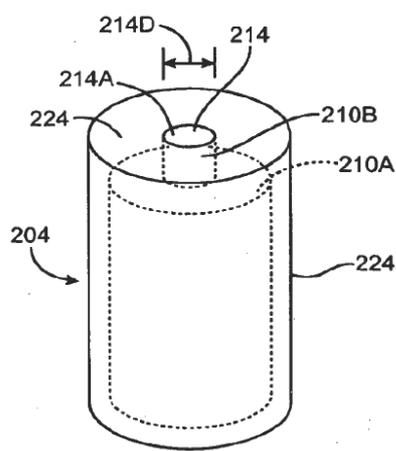


Fig. 2C

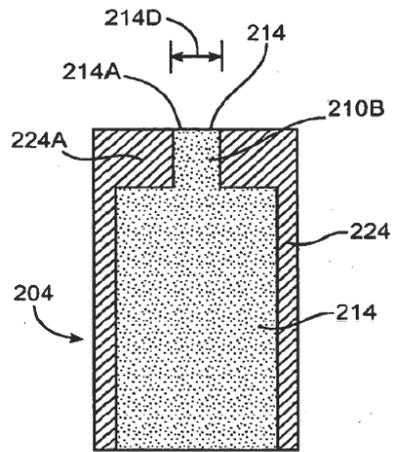


Fig. 2D

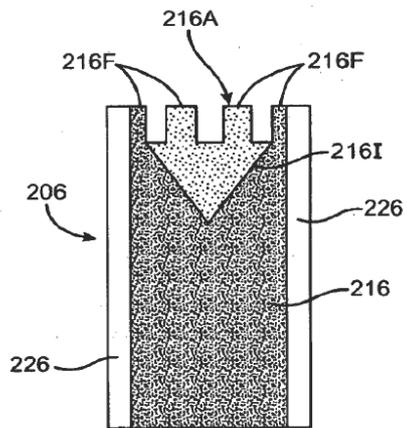


Fig. 2E

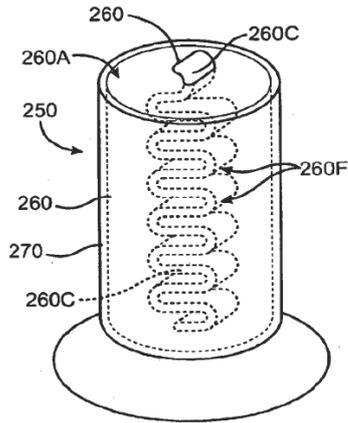


Fig. 2F

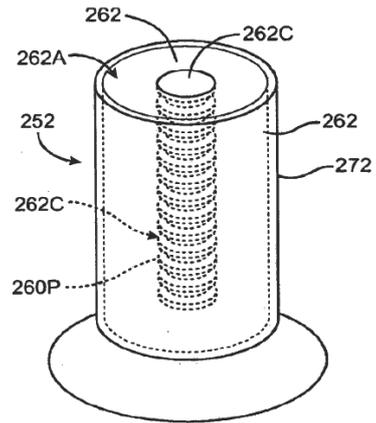


Fig. 2G

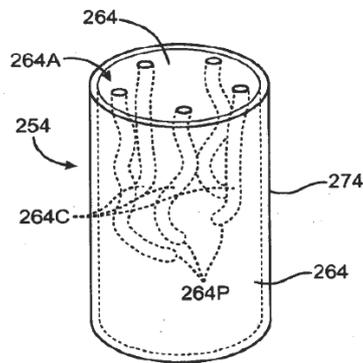


Fig. 2H

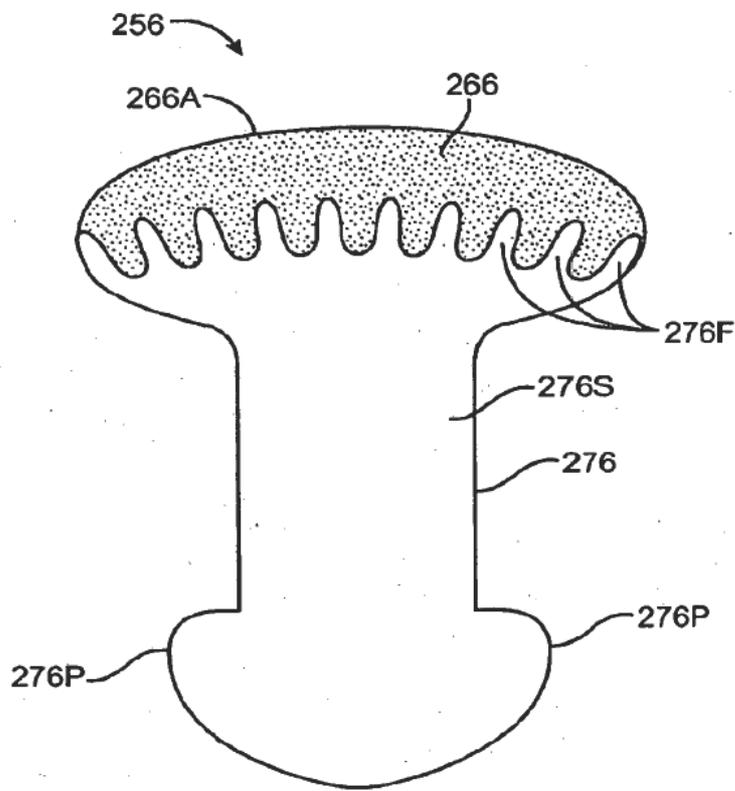


Fig. 21

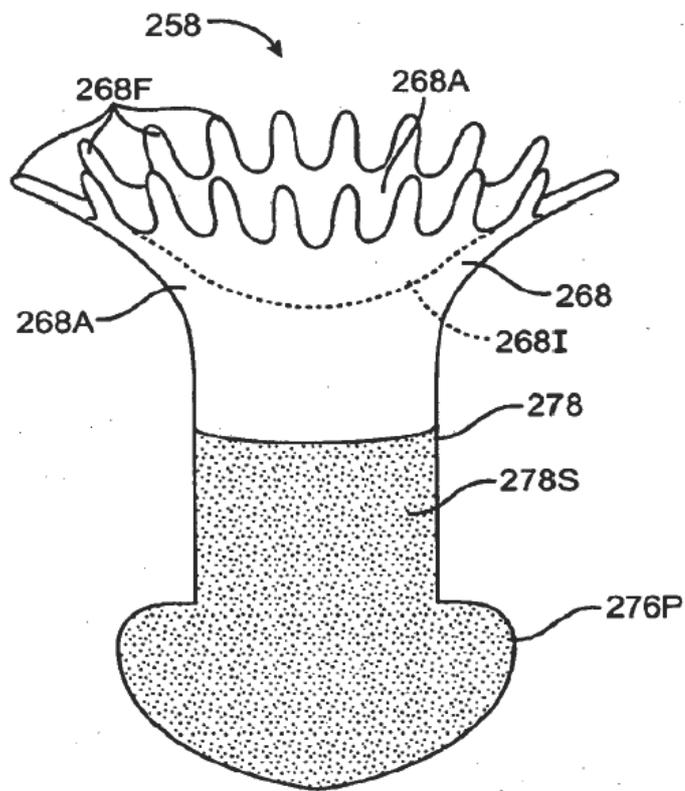


Fig. 2J

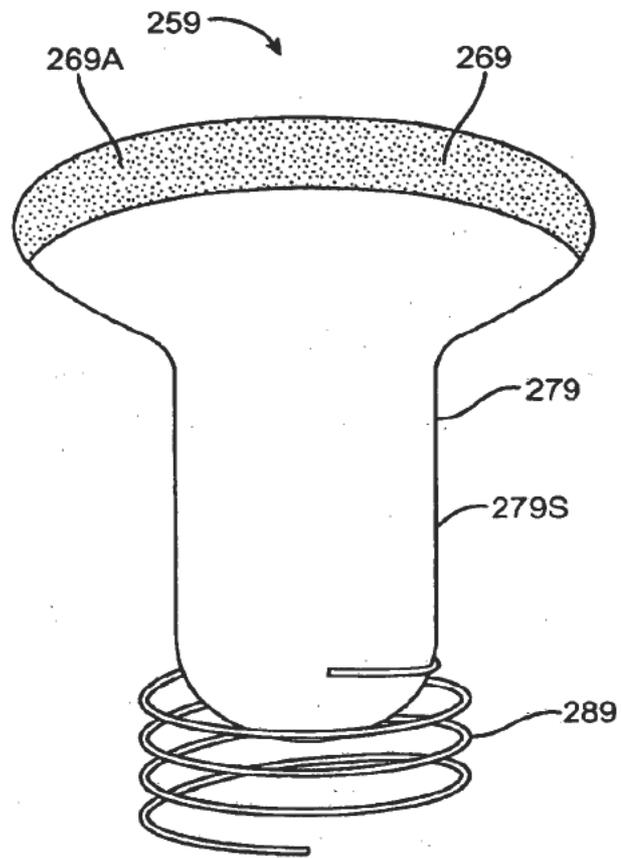


Fig. 2K

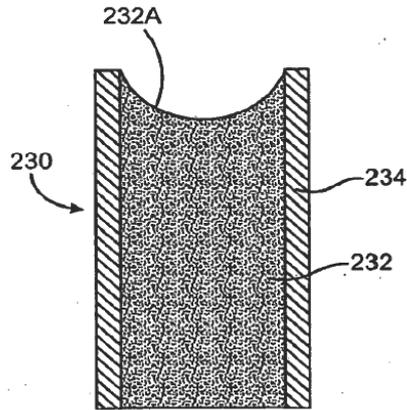


Fig. 2L

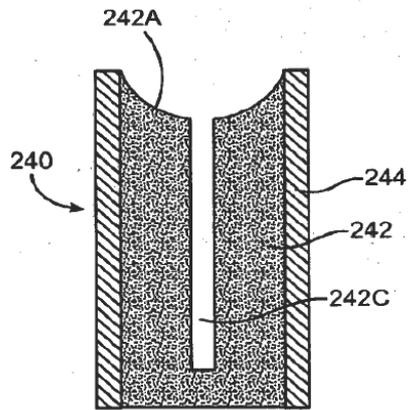
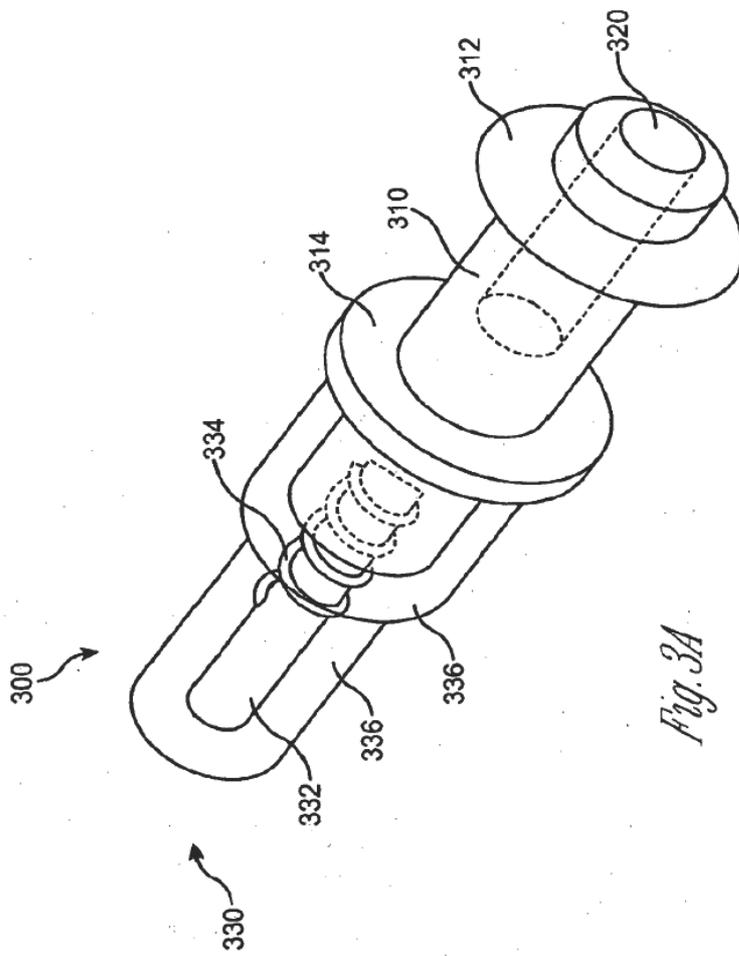


Fig. 2M



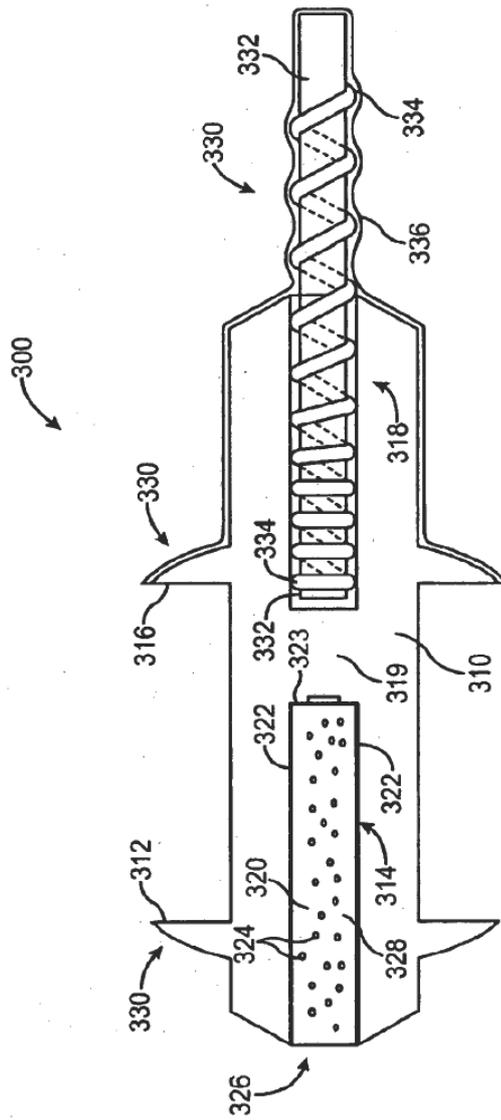


Fig. 3B

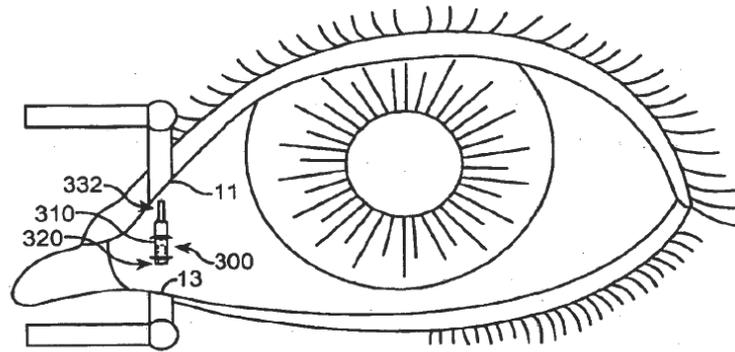


Fig. 3C

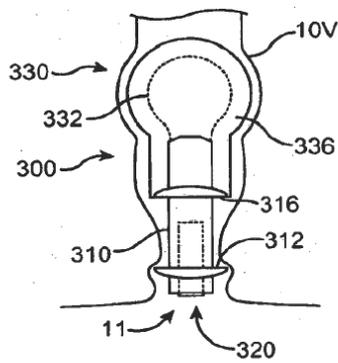


Fig. 3D

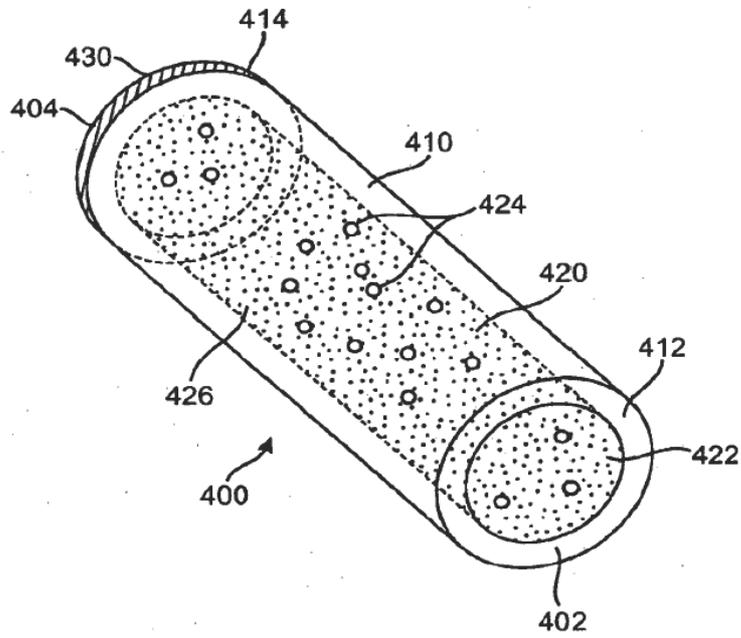


Fig. 4A

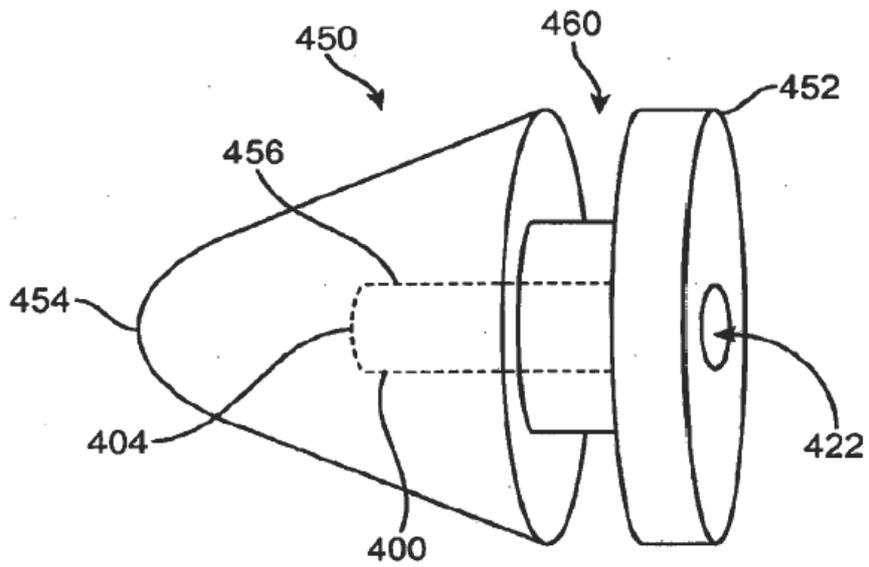


Fig. 4B

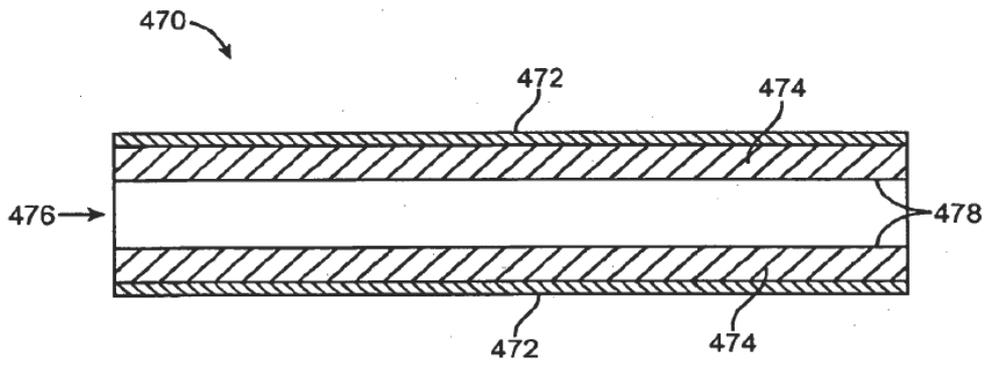


Fig. 4C

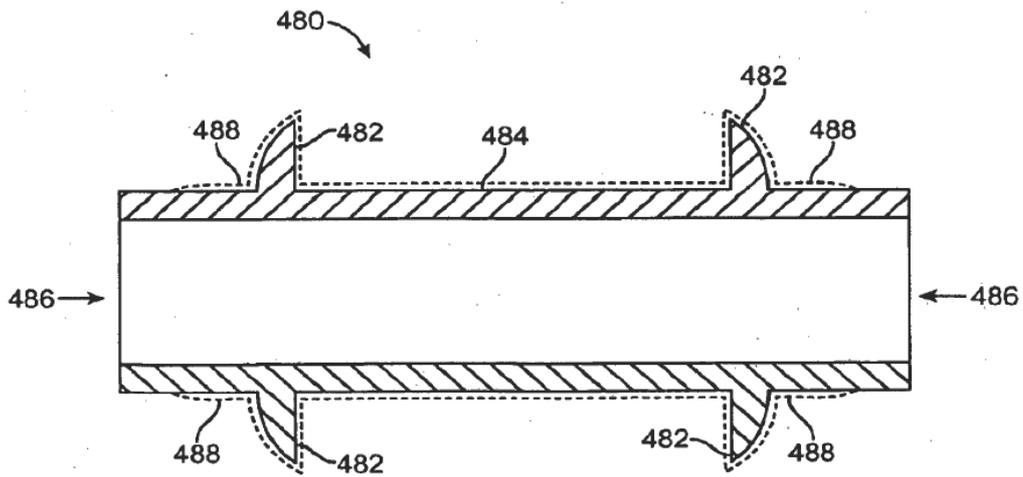


Fig. 4D

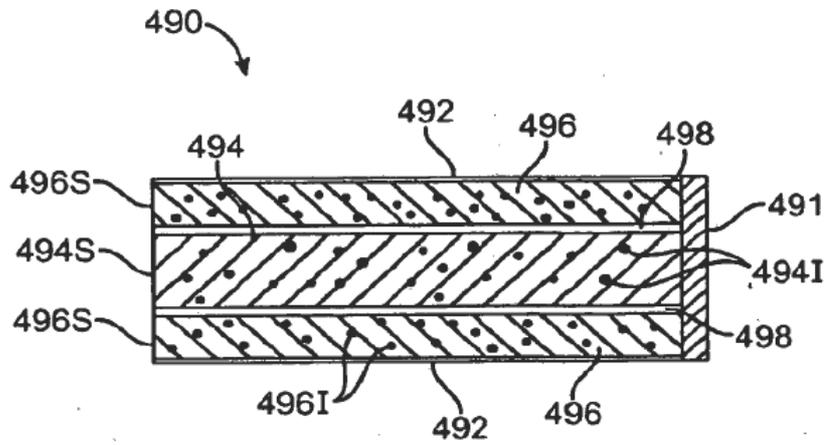


Fig. 4E

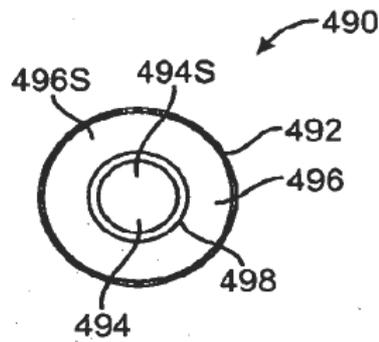


Fig. 4F

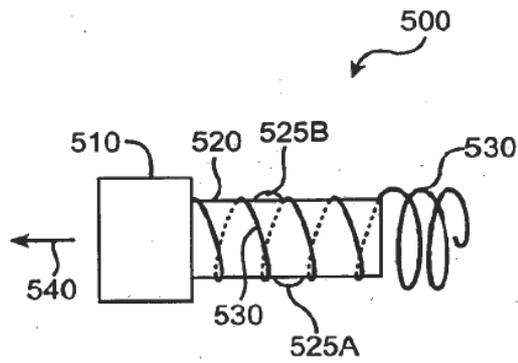


Fig. 5A

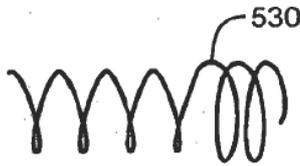


Fig. 5B

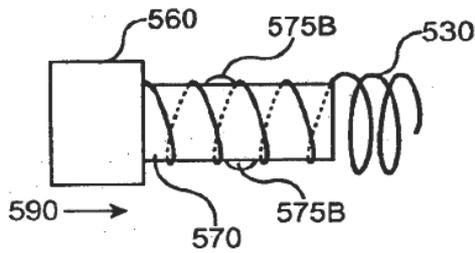


Fig. 5C

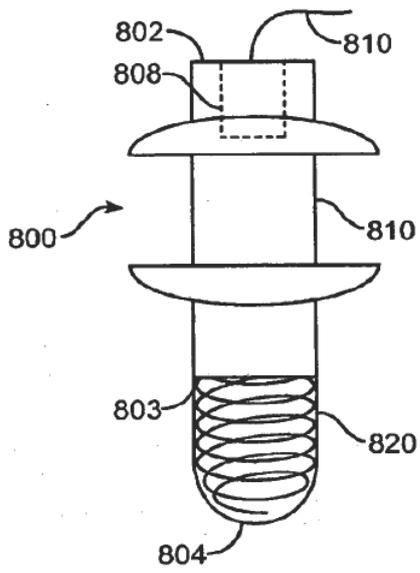


Fig. 5D

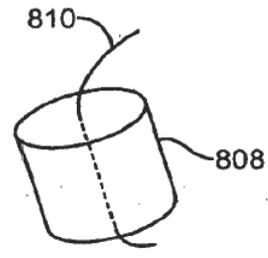


Fig. 5E

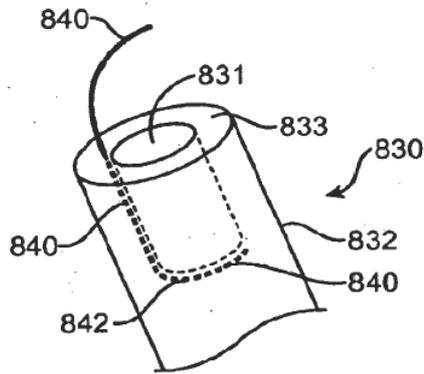


Fig. 5F

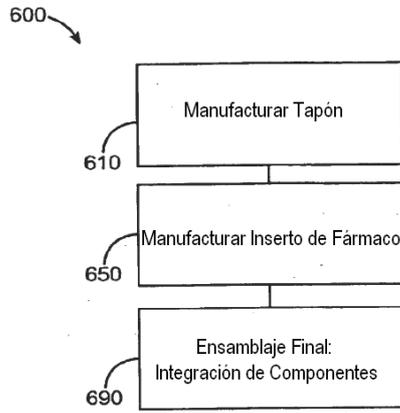


Fig. 6A

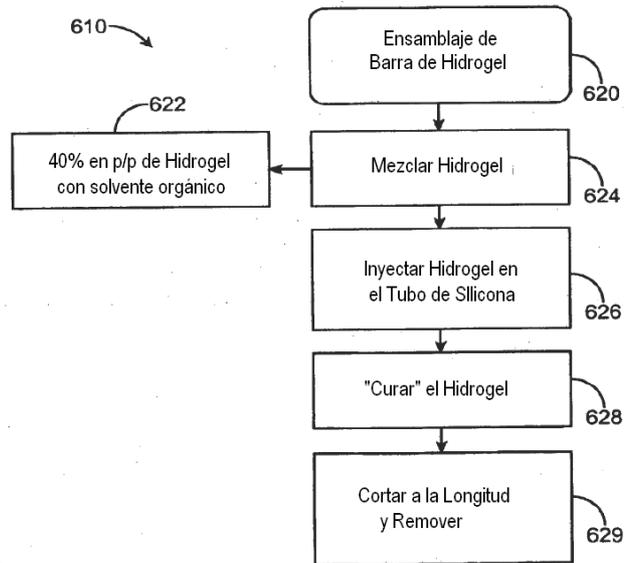


Fig. 6B

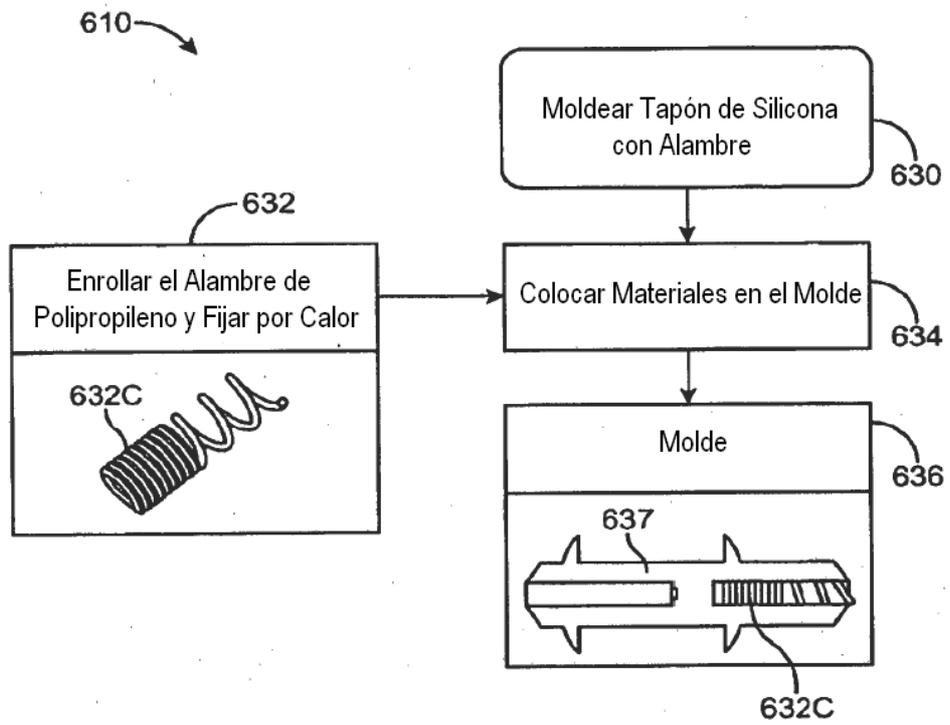


Fig. 6C

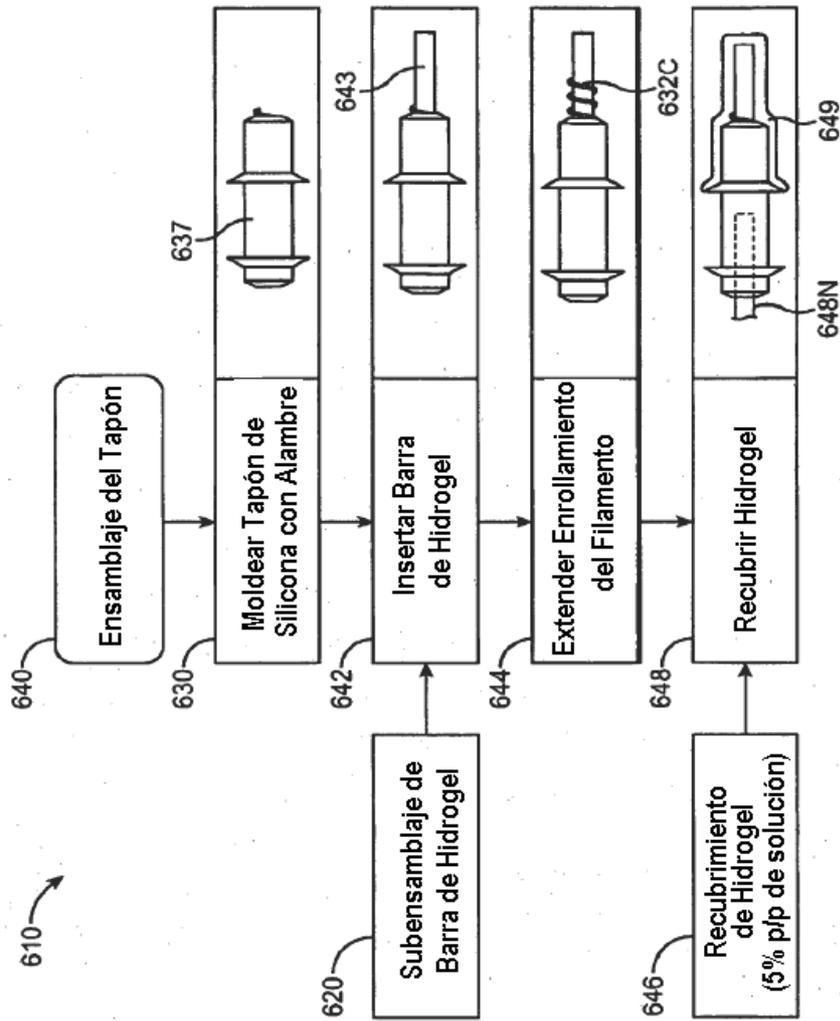


Fig. 6D

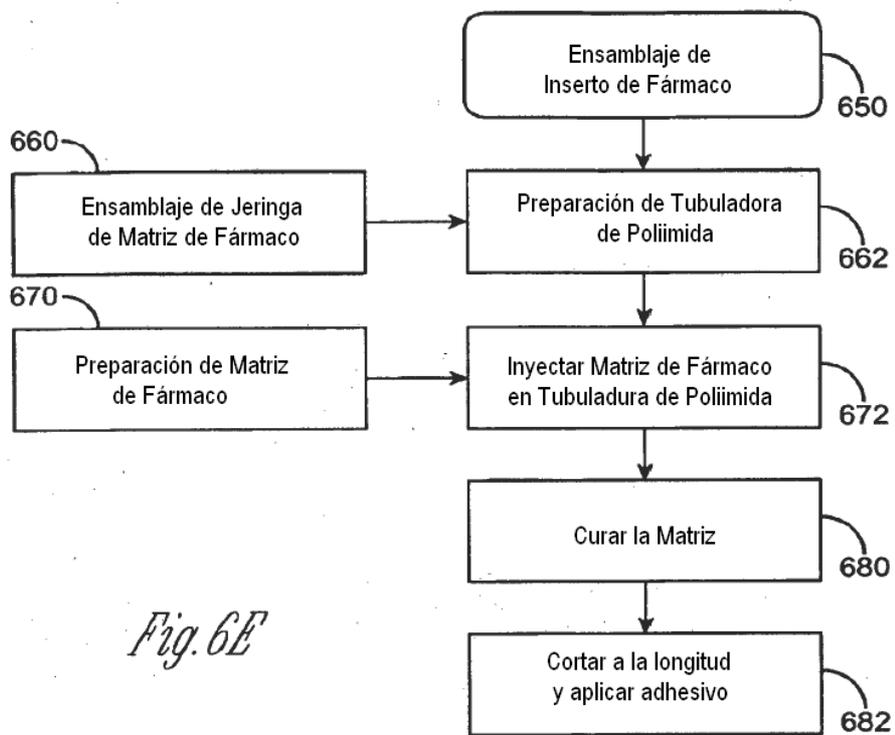


Fig. 6E

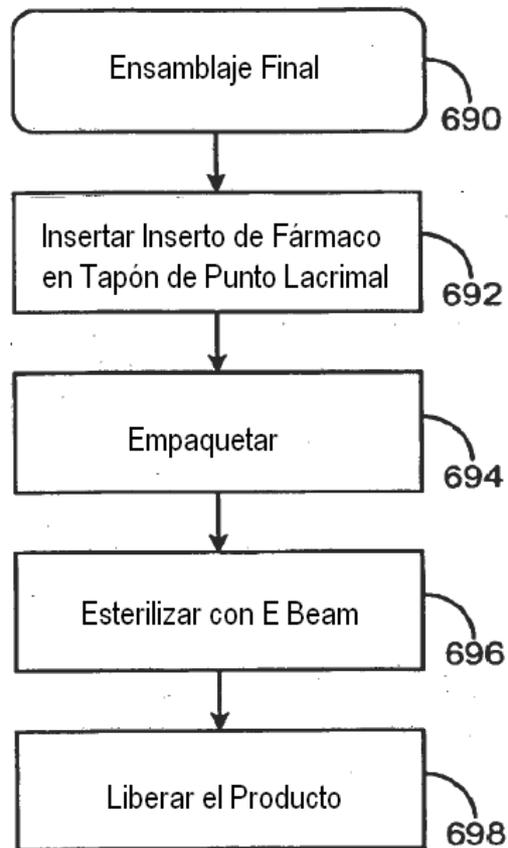


Fig. 6F

Estudio de Elución de Latanoprost para el Día 1

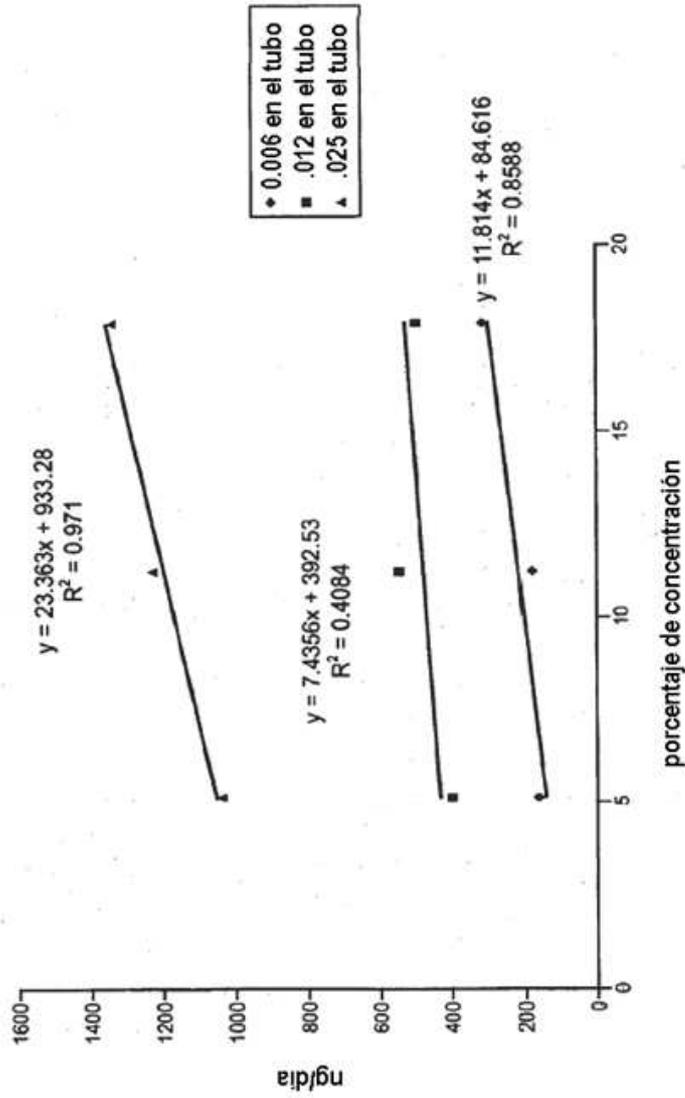


Fig. 7A

Estudio de Elución de Latanoprost para el Día 14

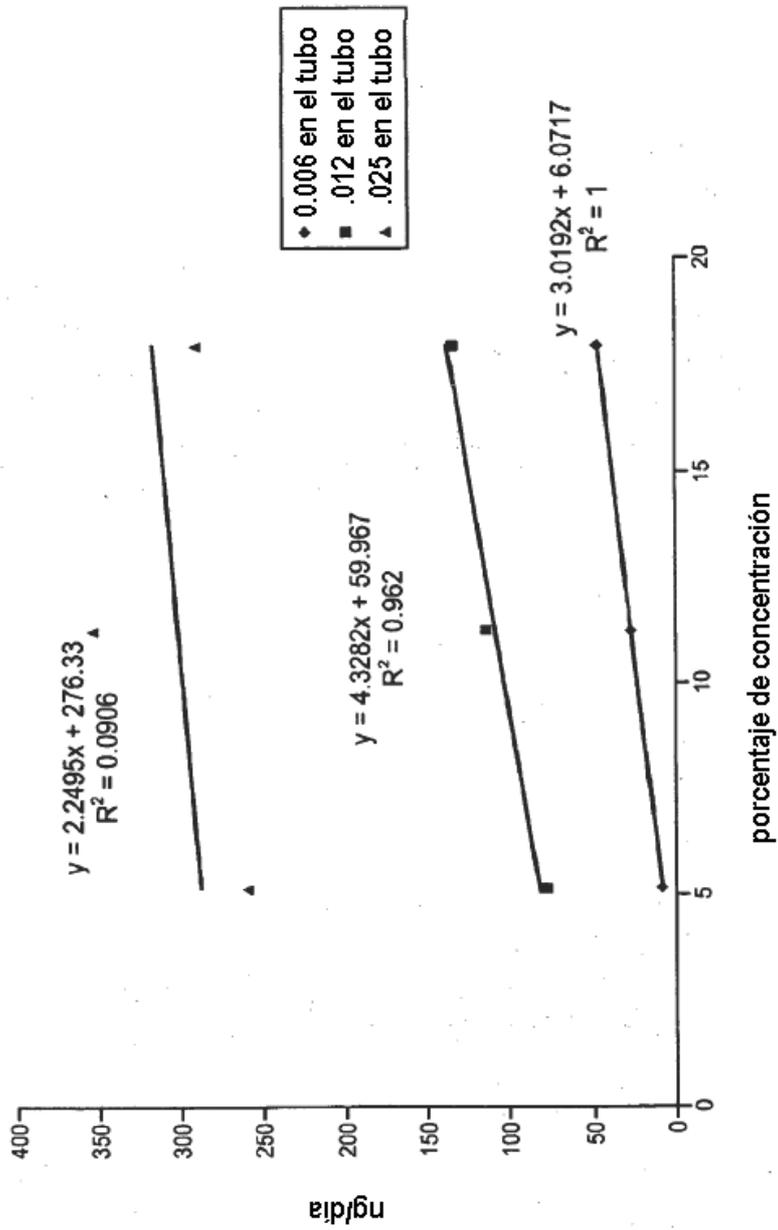


Fig. 7B

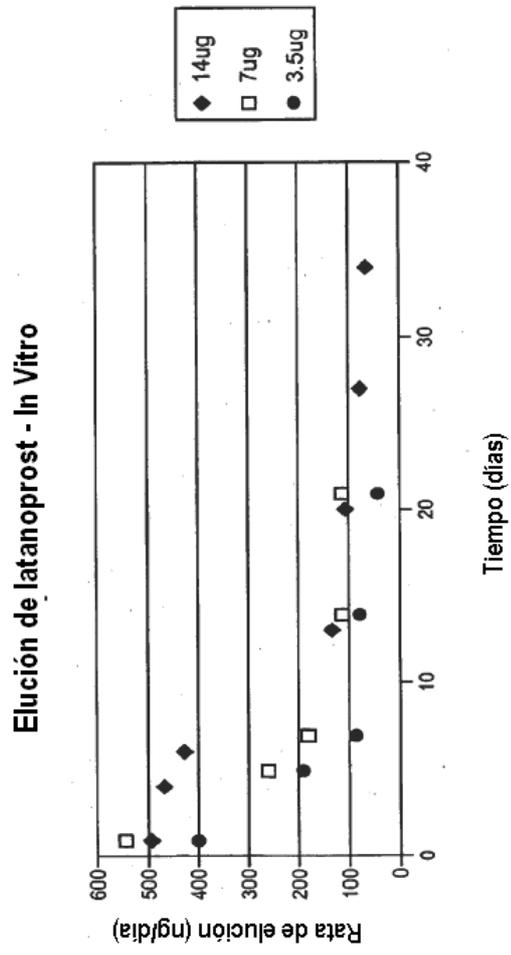


Fig. 7C

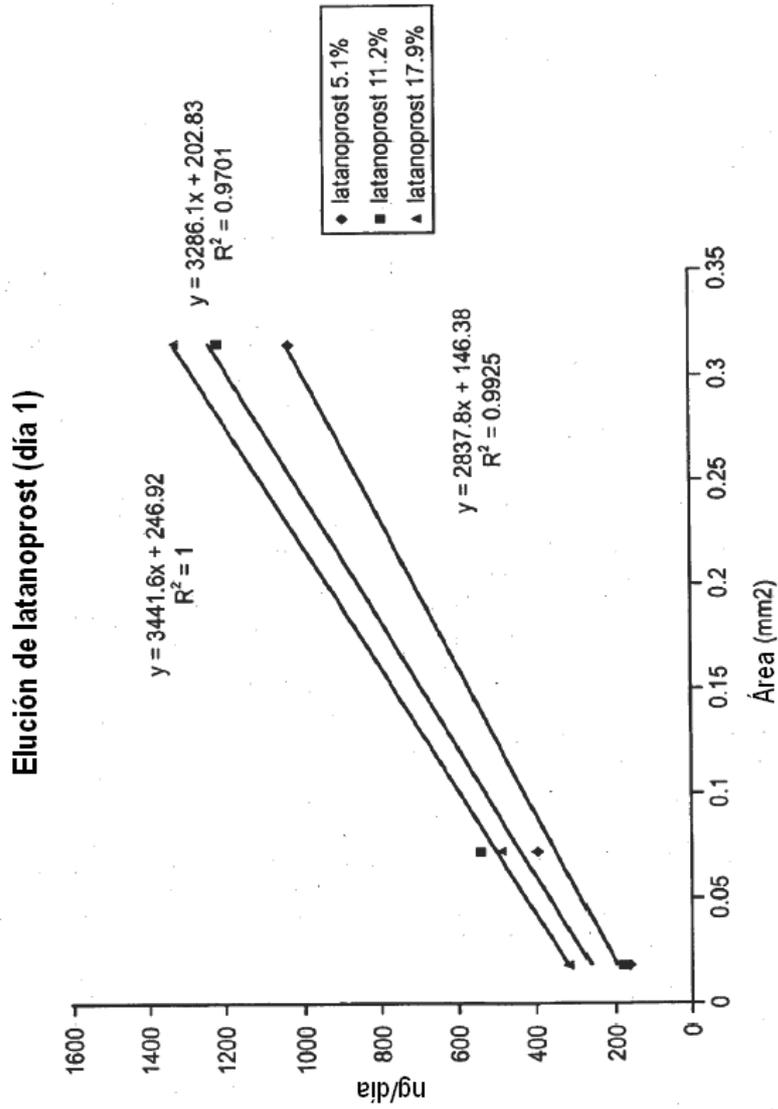


Fig. 7D

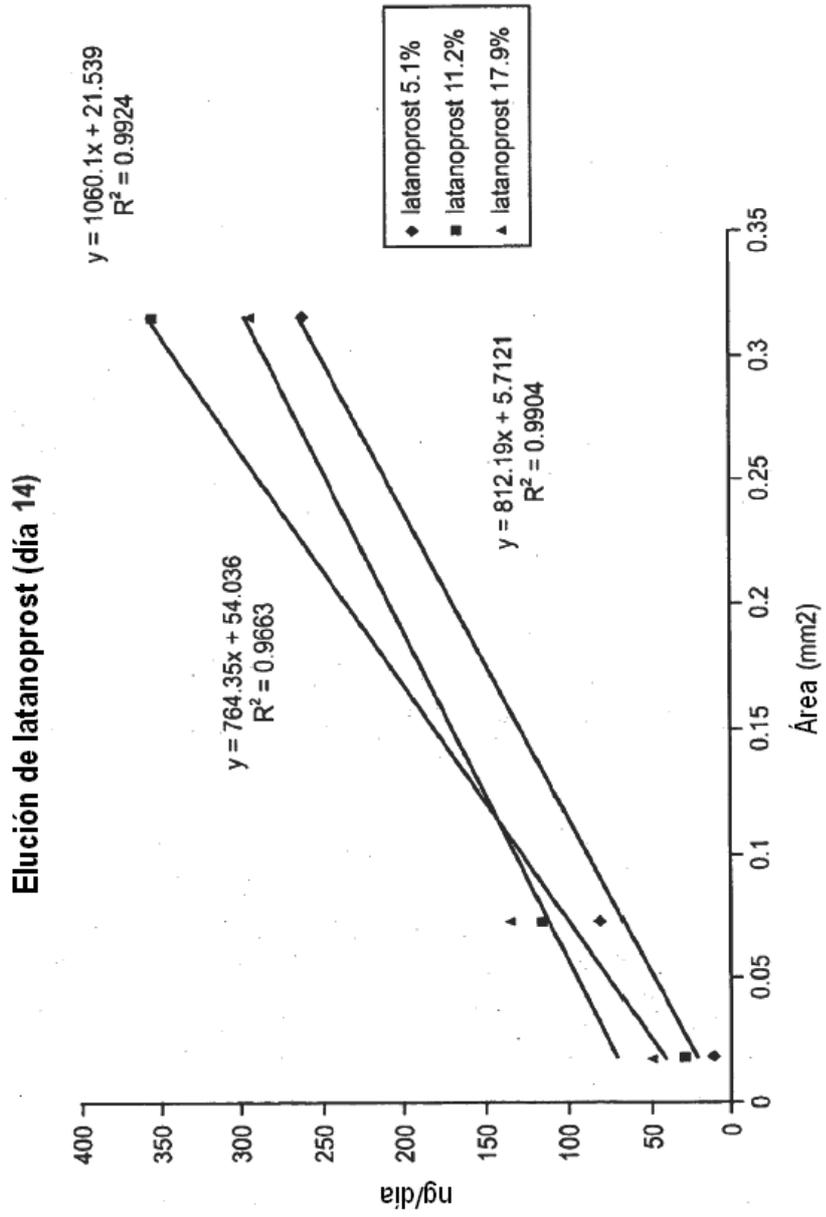


Fig. 7E

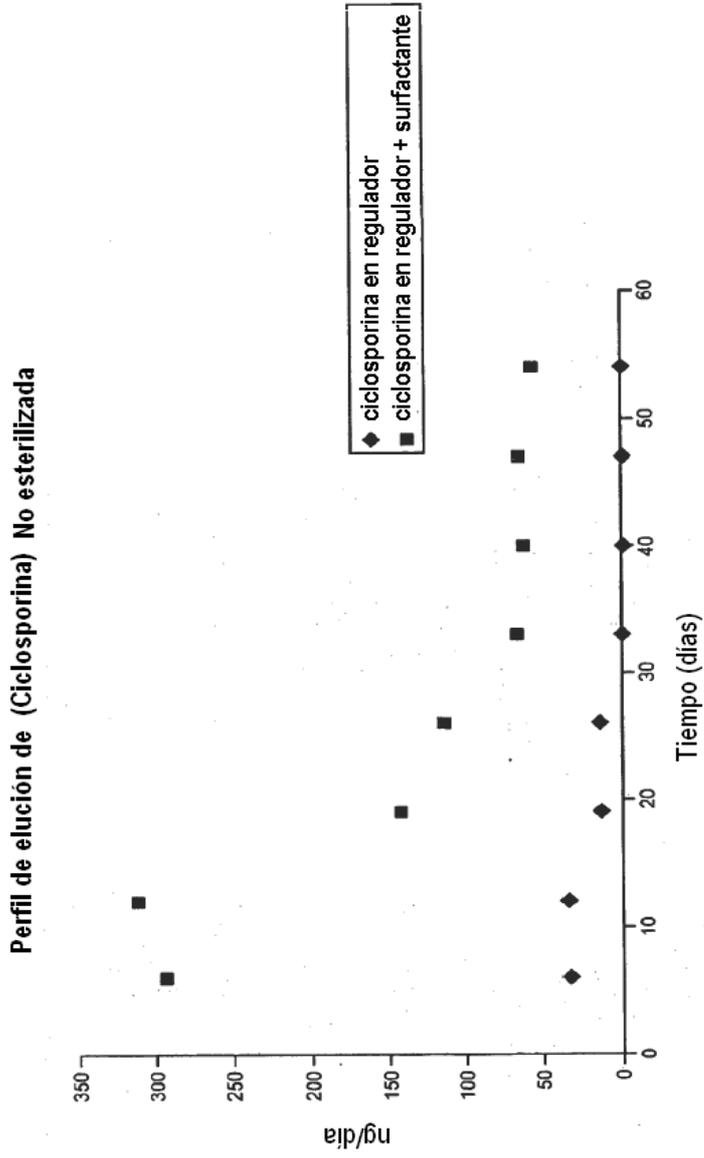


Fig. 8

Dispositivo a granel de elución de bimatoprost en 3 meses, 1% de bimatoprost

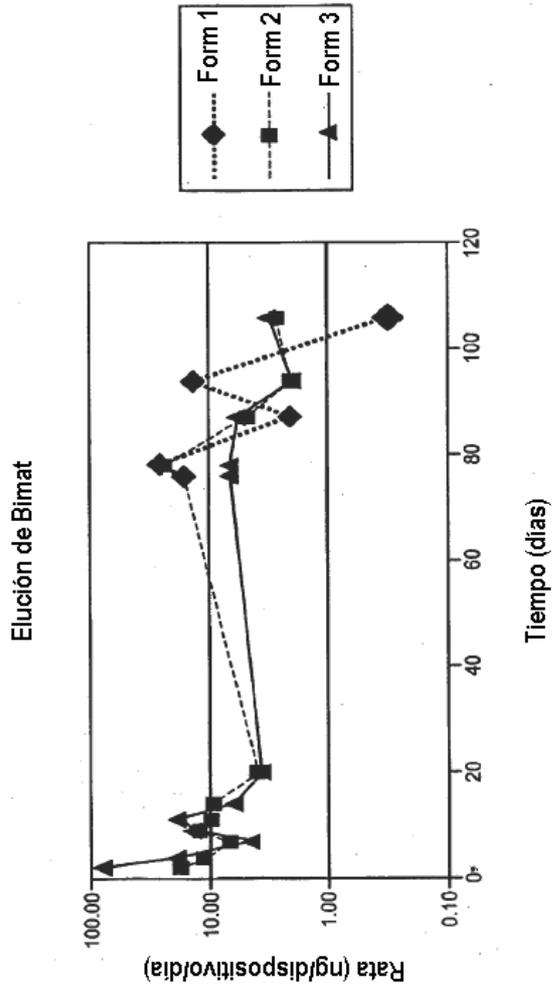


Fig. 9

Elución de Latanoprost en 3 Semanas (No esteril)

Perfil de Elución para Latanoprost (No esteril)

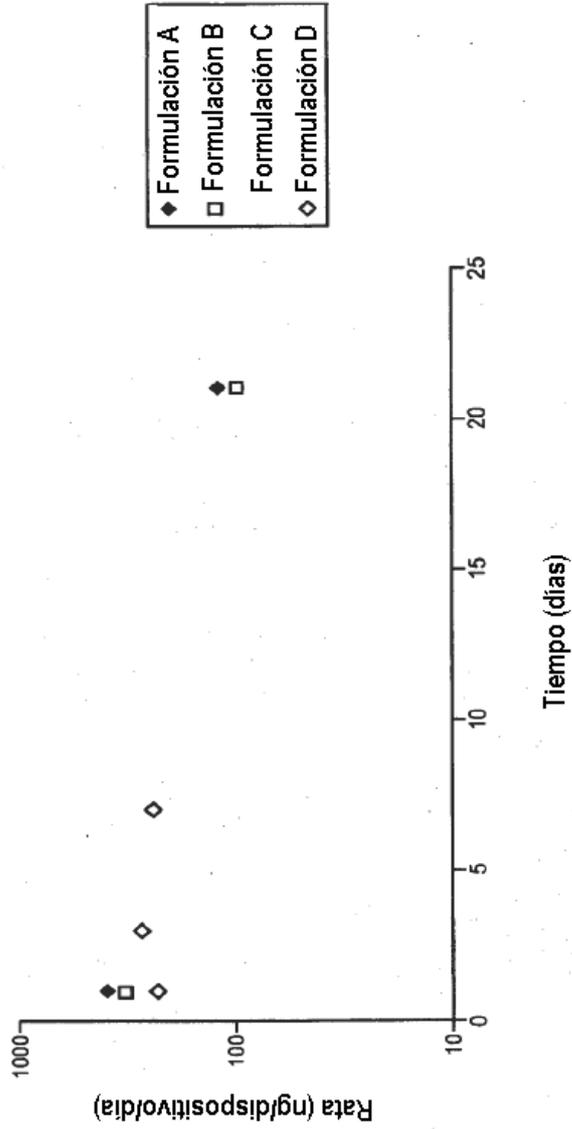


Fig. 10

Flujo de Manufactura 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

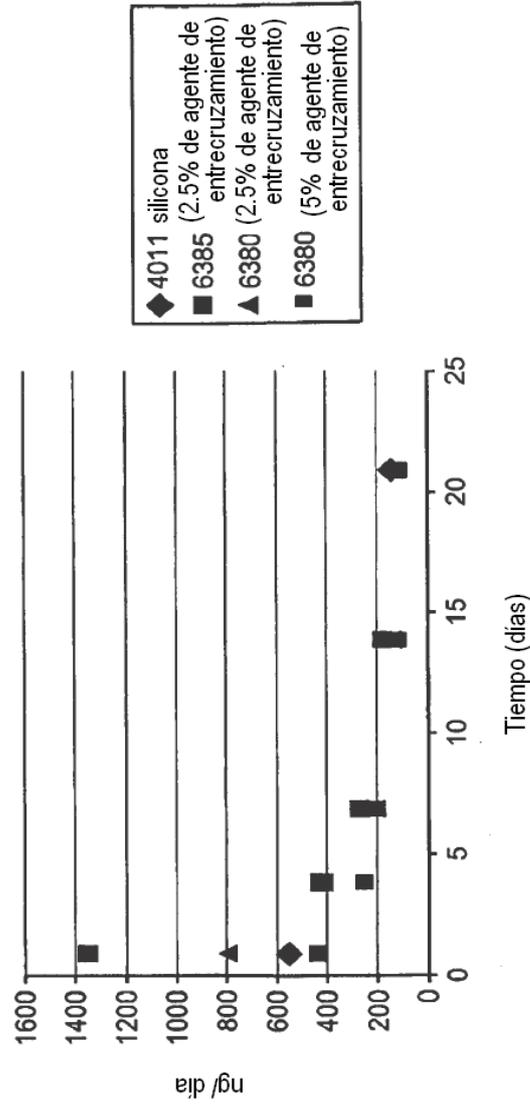


Fig. 11A

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

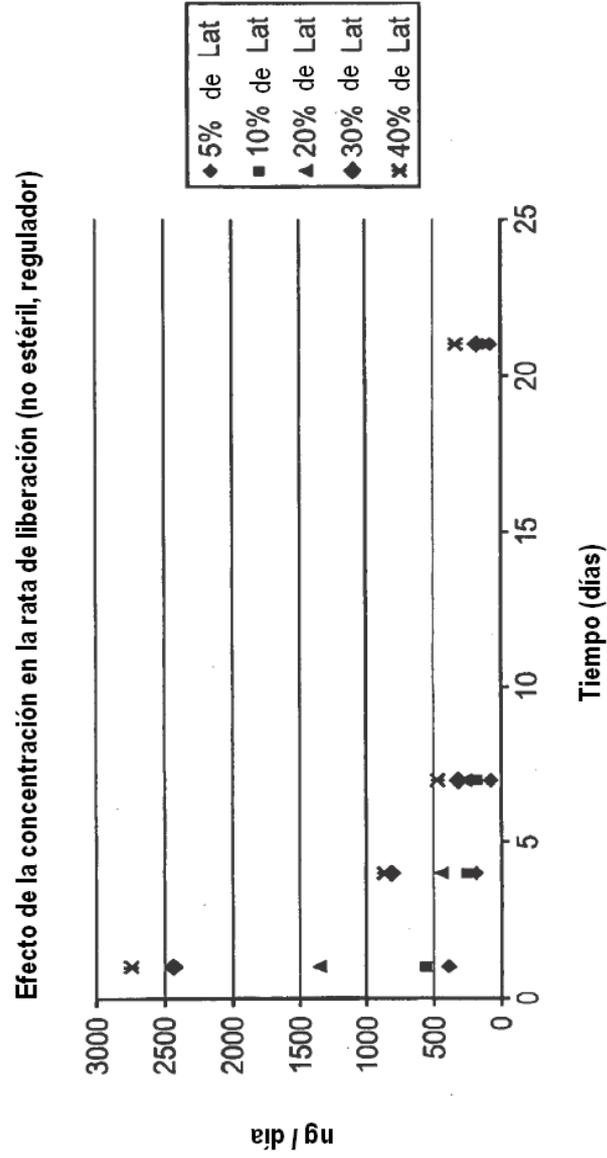


Fig. 11B

Liberación de Fármaco como una Función de Geometría

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

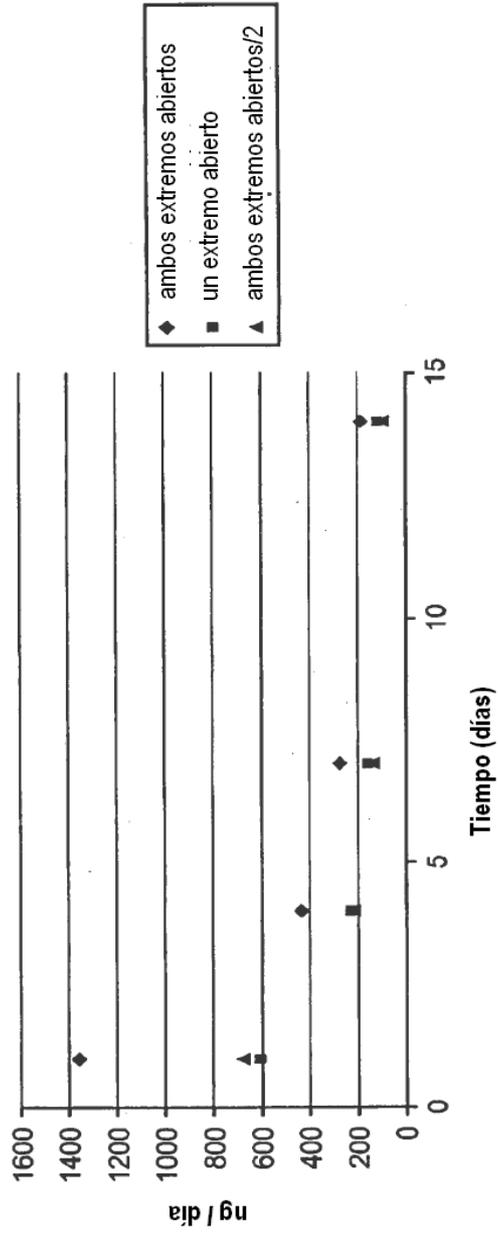


Fig. 11C

Ratas de Elución de Fluoresceína
 Proyecto de Tapón de Punto Lacrimal

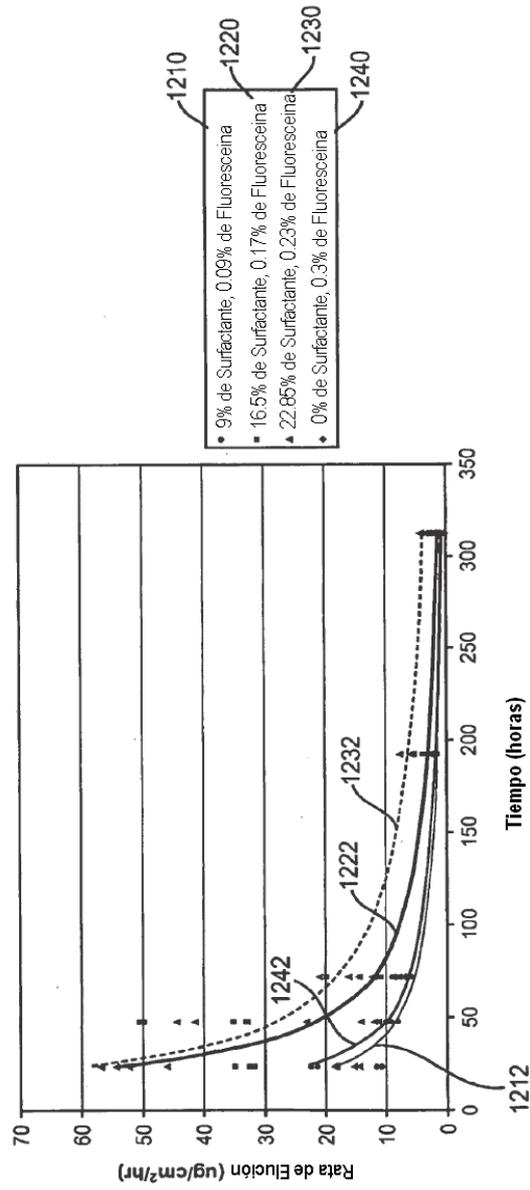


Fig. 12

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

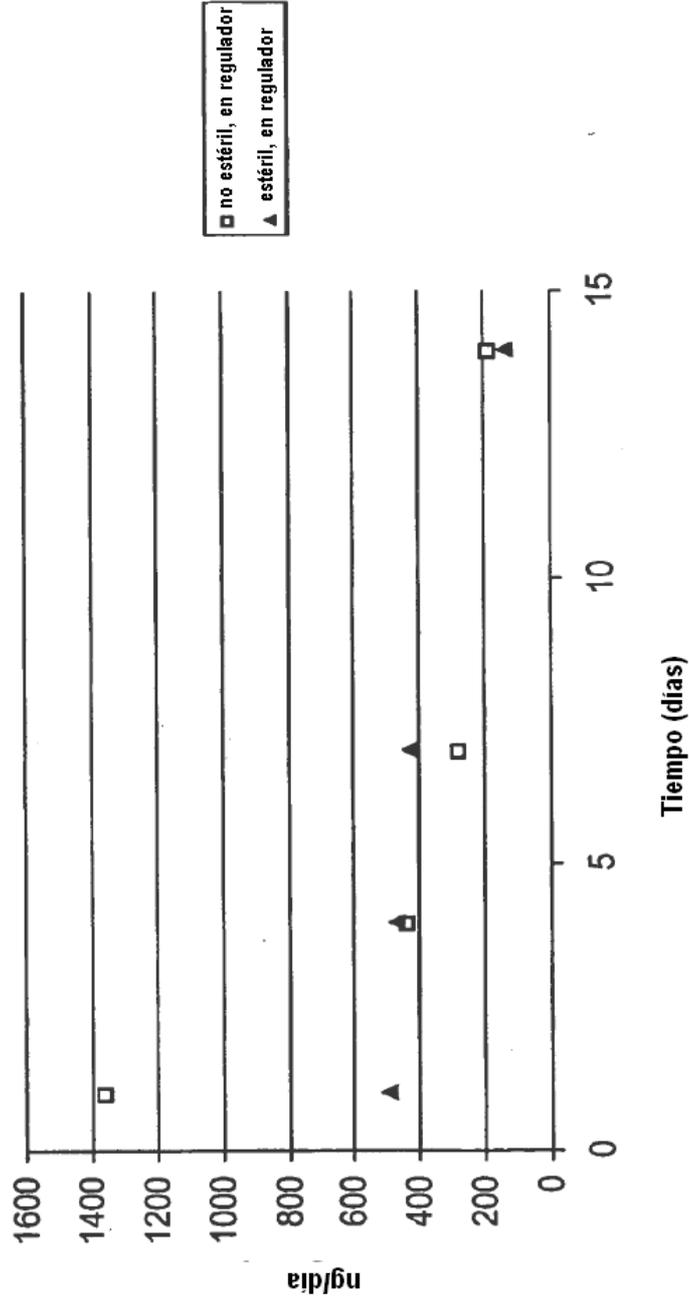


Fig. 13

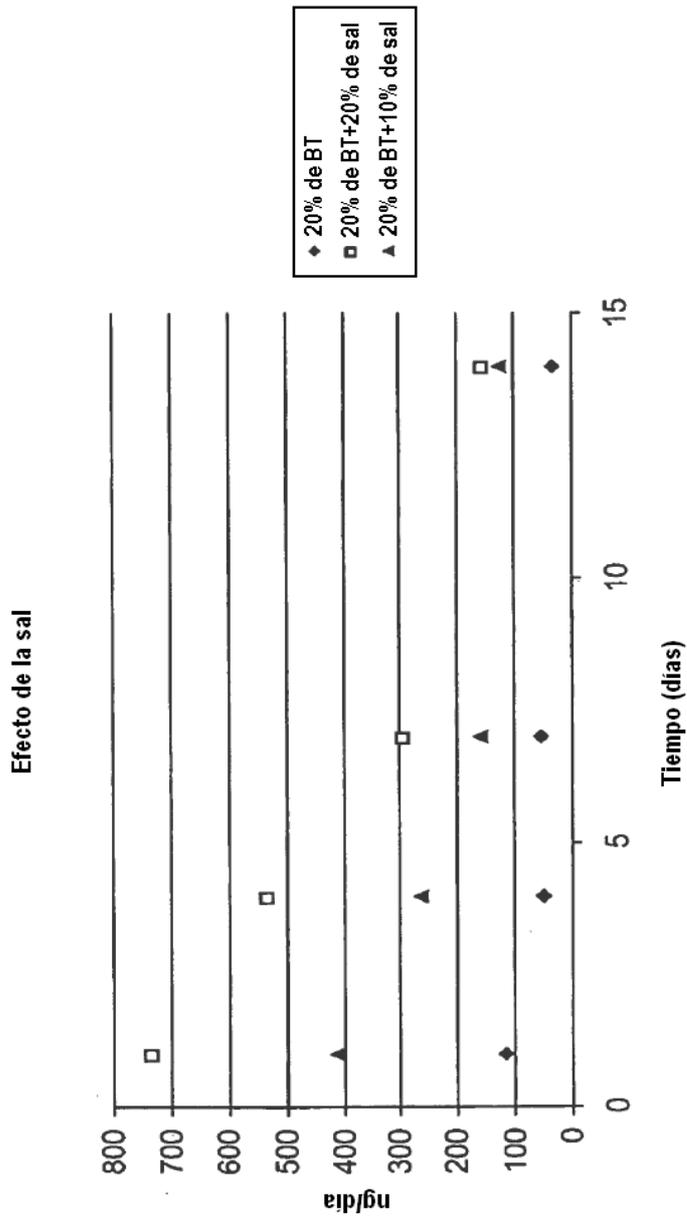


Fig. 14

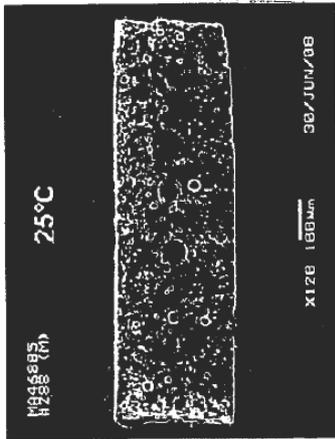


Fig. 15B

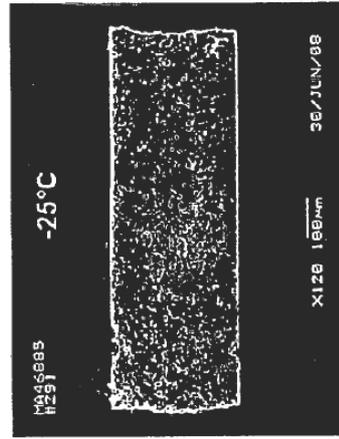


Fig. 15D

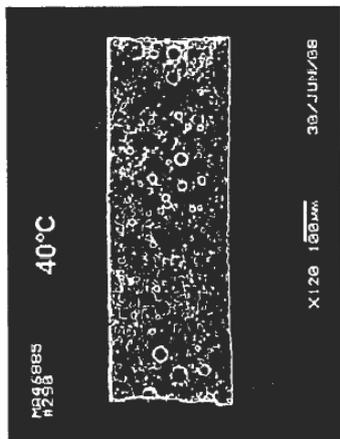


Fig. 15A

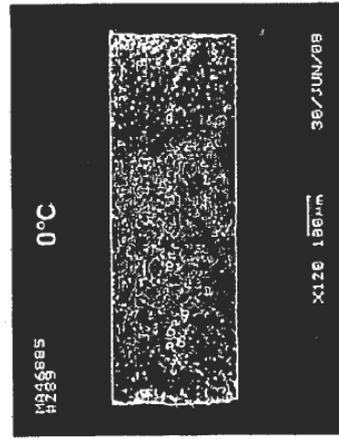


Fig. 15C

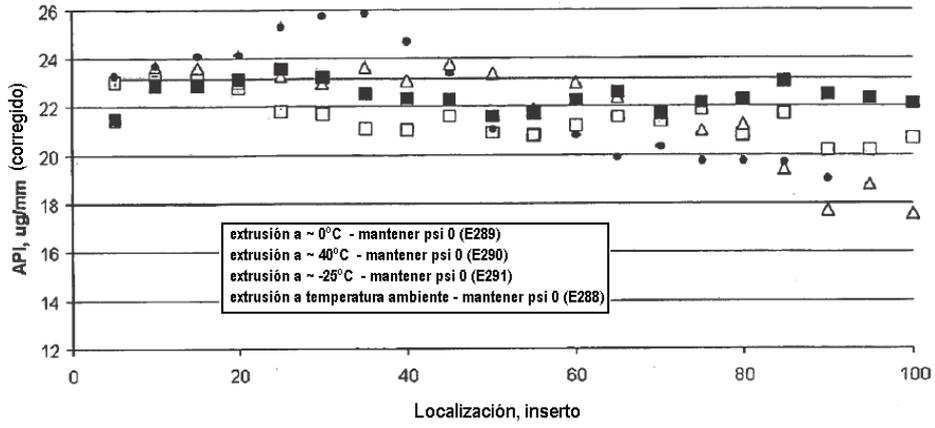


Fig. 16

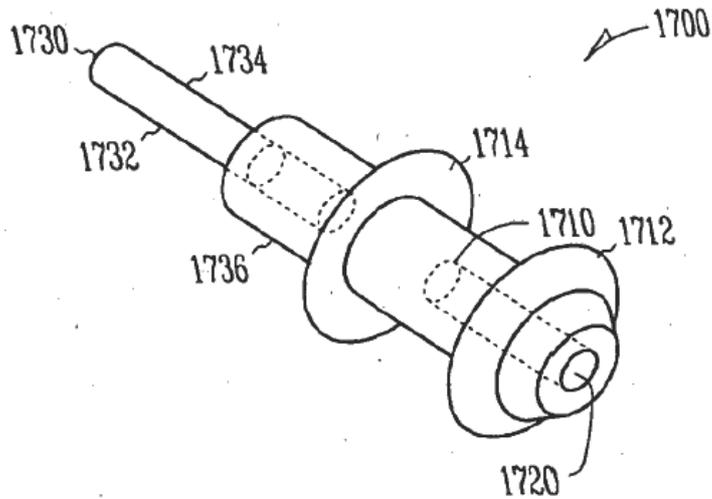
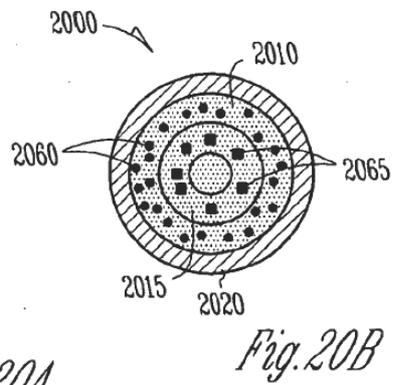
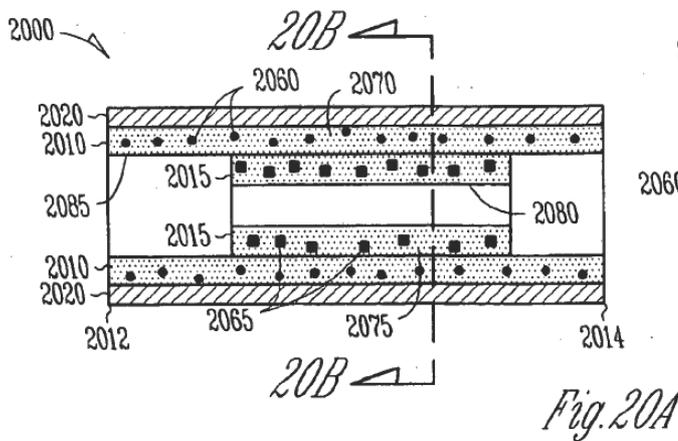
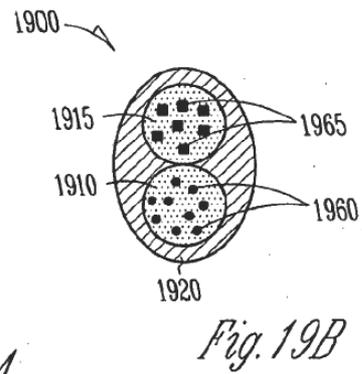
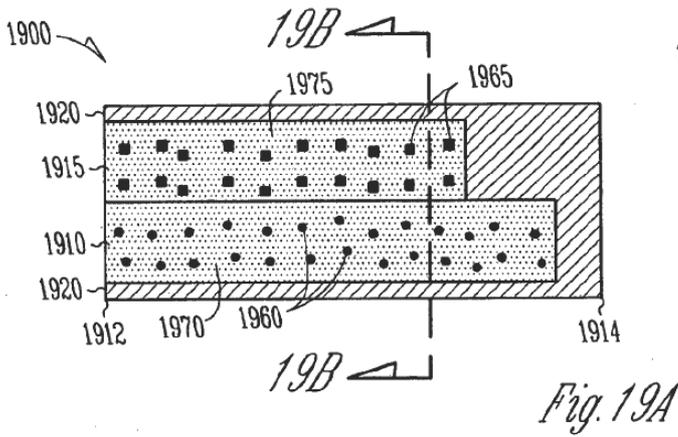
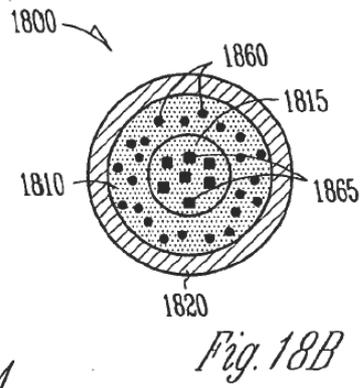
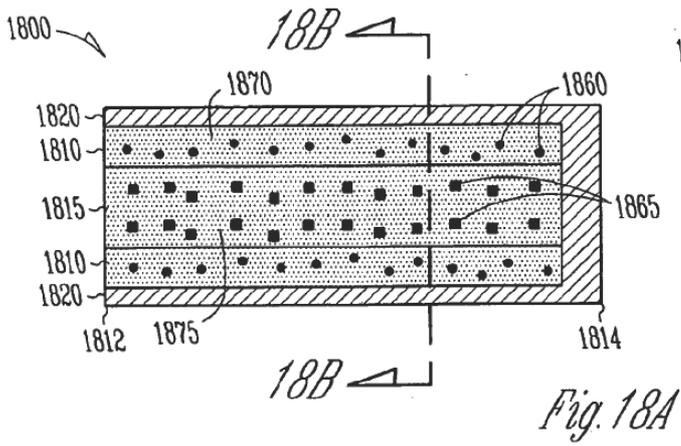
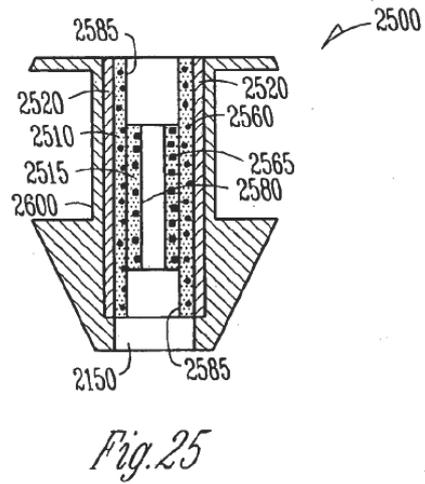
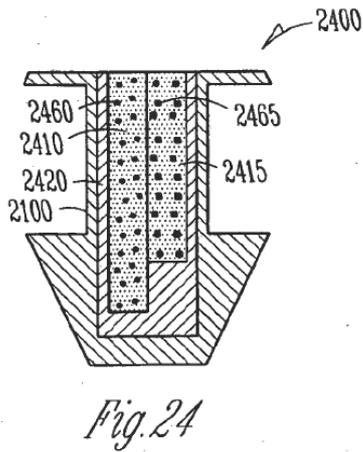
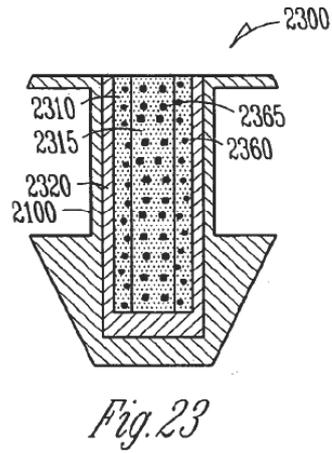
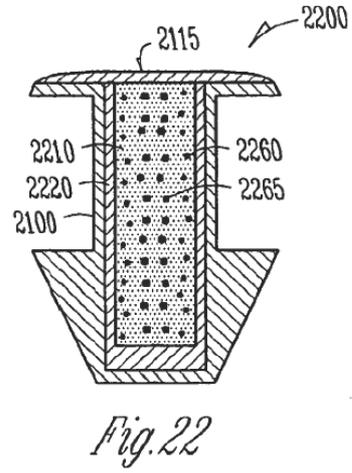
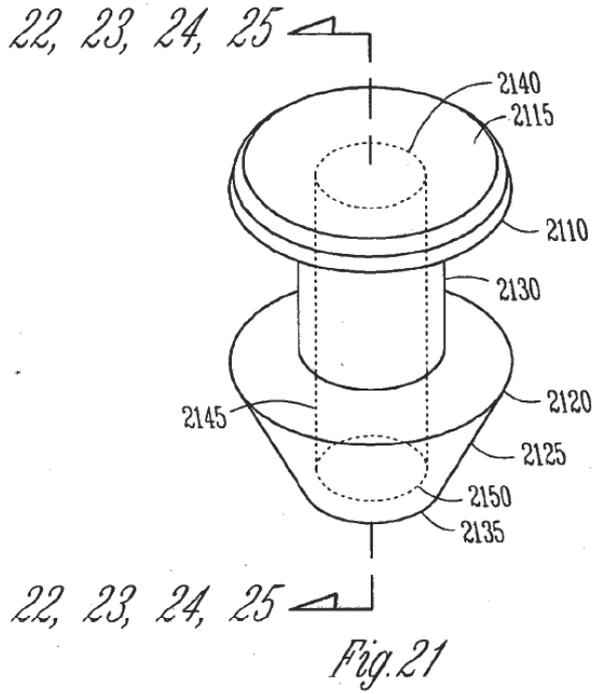


Fig. 17





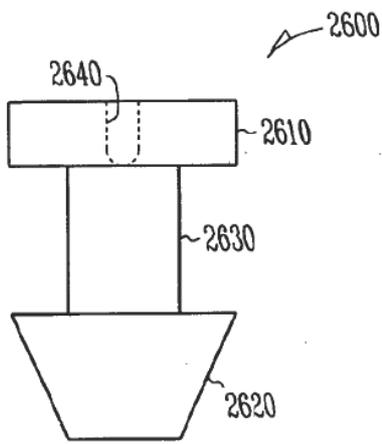


Fig. 26A

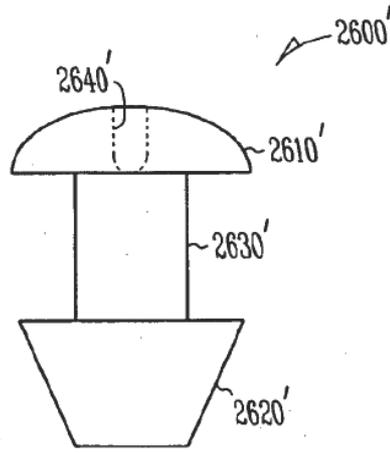


Fig. 26B

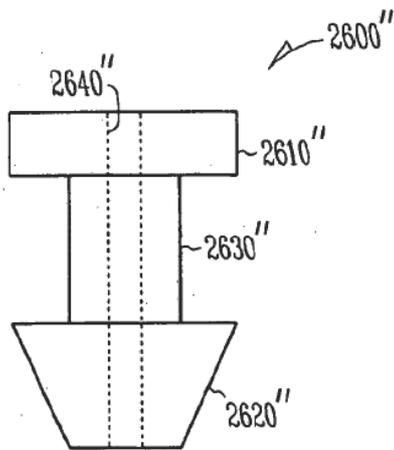


Fig. 26C

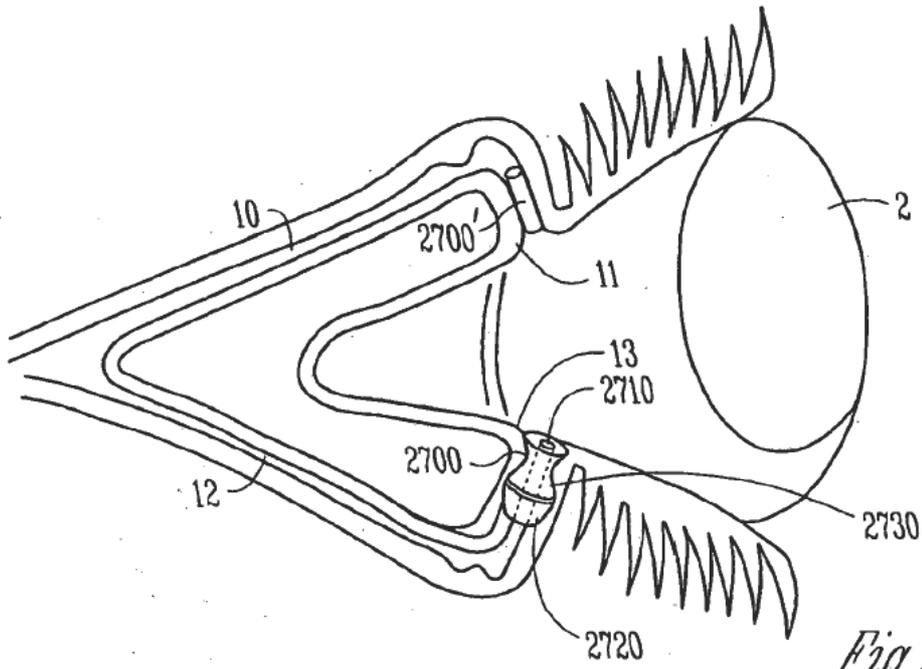


Fig. 27

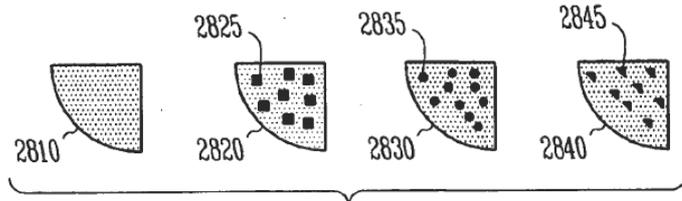


Fig. 28

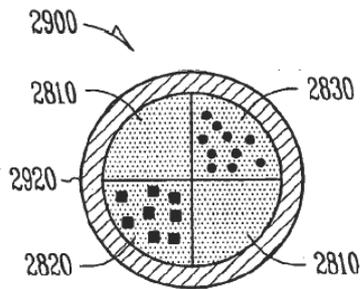


Fig. 29A

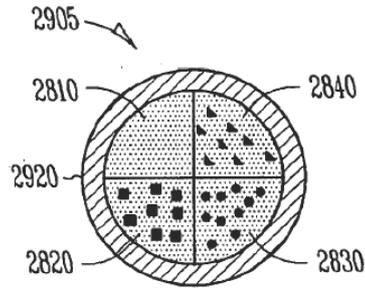


Fig. 29B

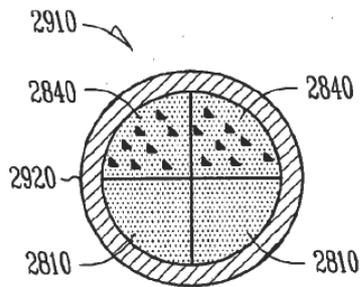


Fig. 29C

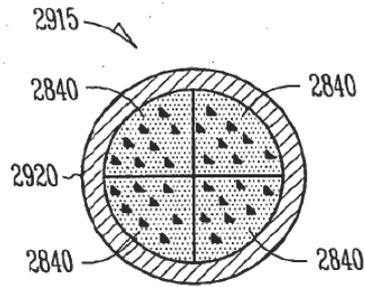


Fig. 29D

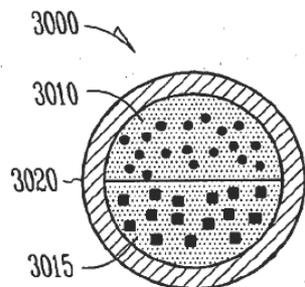


Fig. 30A

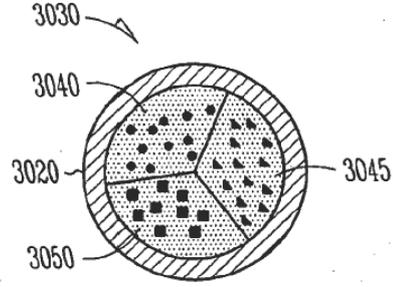


Fig. 30B

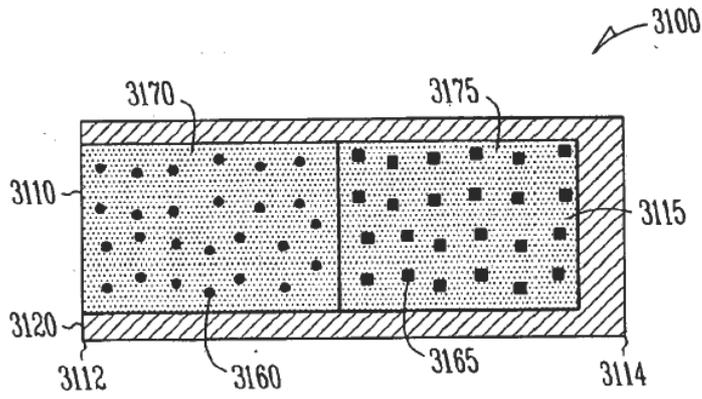


Fig. 31

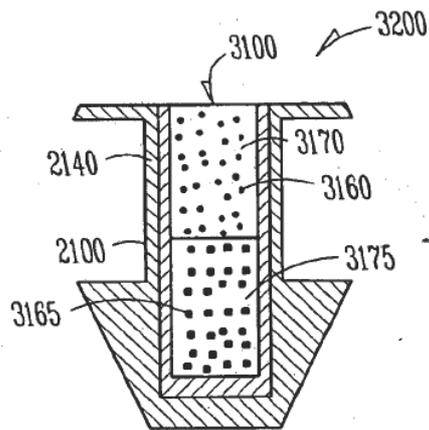
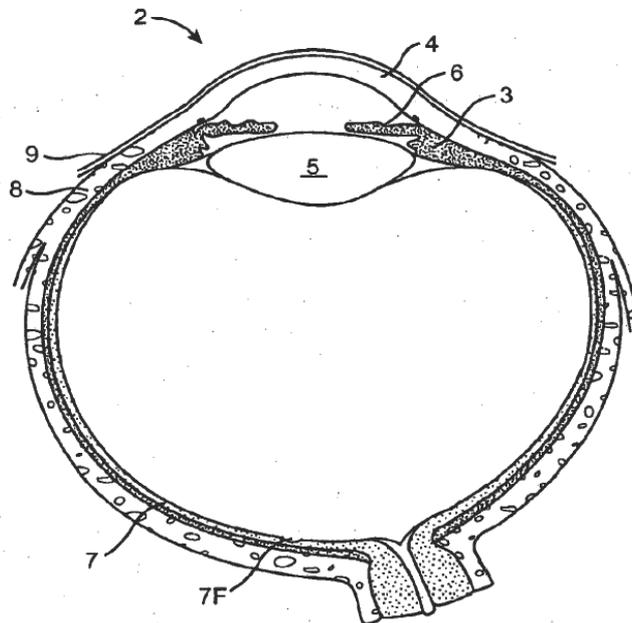
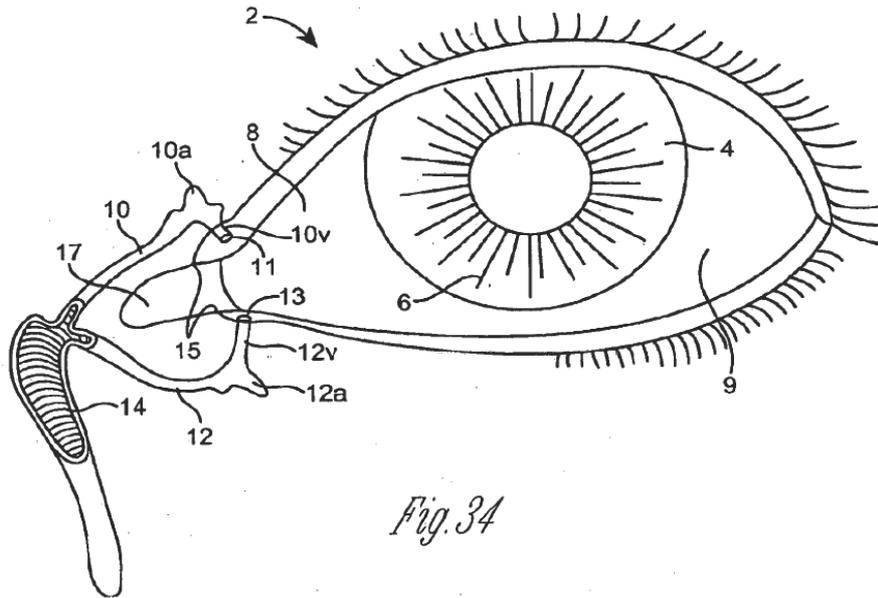


Fig. 32



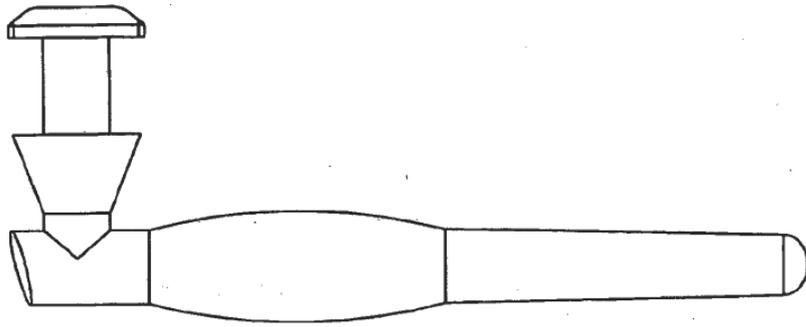


Fig. 36