

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 057**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

C08L 1/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2010 PCT/US2010/054823**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.05.2011 WO11053841**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2010 E 10827563 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2493459**

54 Título: **Dispositivos de administración ocular de fármacos**

30 Prioridad:

30.10.2009 US 256915 P
07.10.2010 US 391040 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.02.2017

73 Titular/es:

ATON PHARMA, INC. (50.0%)
3150 Brunswick Pike, Suite 230
Lawrenceville, NJ 08648, US y
LOUISIANA STATE UNIVERSITY AGRICULTURAL
AND MECHANICAL COLLEGE (50.0%)

72 Inventor/es:

JACOB, JEAN THERESA;
HALLORAN, KEVIN JOHN y
MCKEE, YURI

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 603 057 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

Dispositivos de administración ocular de fármacos

- 5 [0001] Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Protección Provisional de EEUU 61/256,915, solicitada el 30 octubre 2009 y la Solicitud de Protección Provisional de EEUU 61/391,040, solicitada el 7 octubre 2010.

Antecedentes

- 10 [0002] Se utilizan insertos oculares para tratar una variedad de problemas oculares.
Por ejemplo, Lacrisert® disponible comercialmente, se utiliza para tratar el ojo seco.
Lacrisert® es un inserto estéril, translúcido, en forma de barra, soluble en agua, oftálmico hecho de hidroxipropilcelulosa para su administración en el fondo de saco inferior del ojo por el paciente o profesional médico.
Una vez insertado, la hidroxipropilcelulosa se disuelve lentamente en el ojo sobre un periodo de varias horas a un
15 día.
En el caso del tratamiento del ojo seco, la hidroxipropilcelulosa ayuda en la retención de la lágrima y aumenta la viscosidad de esta, para aliviar los síntomas asociados al ojo seco.

- [0003] Insertos oculares poliméricos, incluyendo Lacrisert®, se preparan típicamente mediante procesos de moldeo polimérico, tales como moldeo por compresión, moldeo por inyección o extrusión.
En cada uno de estos procesos, los polímeros (y cualquier ingrediente que se vaya a incorporar en el inserto) son expuestos a temperaturas elevadas (por ejemplo, temperaturas de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 400 °C).
Sin embargo, muchos principios activos farmacéuticos útiles (API) son inestables térmicamente a estas
25 temperaturas.
Así, los tipos de principios activos farmacéuticos que se pueden incorporar en muchos insertos oculares poliméricos se limitan a los que pueden sobrevivir a los procesos de moldeo polimérico de alta temperatura.
Además, estos procesos de moldeo convencional, que requieren un equipo diseñado especialmente, son de larga duración, complicados y costosos.
30 Otro método de formación de los insertos oculares poliméricos implica el colado de películas, donde el polímero y cualquier ingrediente asociado (por ejemplo, un API) que se va a incorporar en el inserto se disuelve frecuentemente a temperaturas elevadas.
Este método no solo requiere frecuentemente temperaturas elevadas, sino también se requieren solventes capaces de disolver el polímero y un API.
35 En general, los métodos anteriormente descritos no permiten las condiciones para la formación de polímero moldeado que debe optimizarse independientemente de las condiciones para la carga del polímero con otros ingredientes, tal como un API.

- [0004] Aunque algunos problemas oculares se pueden tratar con insertos oculares, determinados trastornos
40 oculares son típicamente tratados con gotas oftálmicas.
Por ejemplo, gotas oftálmicas fortificadas con tobramicina y vancomicina son frecuentemente usadas para tratar infecciones bacterianas del estroma corneal.
La queratitis bacteriana es una infección de este tipo.
La queratitis bacteriana se ha visto en aproximadamente 3,02 de cada 1000 visitas clínicas, aunque el índice de
45 incidencia se aumenta en la población que lleva lentes de contacto.
De todos los cultivos de queratitis bacteriana, el 28,9 % se atribuye a *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*).
Las infecciones bacterianas severas del estroma corneal requieren un tratamiento inmediato e intenso para prevenir la pérdida de visión, la córnea e incluso el ojo entero.
Frecuentemente se requiere la hospitalización del paciente con un cuidado de enfermería intensivo para administrar
50 los fármacos vía gotas oftálmicas cada media hora.
Tal cuidado es de larga duración, costoso e invasivo al paciente.
Además, aproximadamente el 90-95 % de gotas tópicas se esclarecen rápidamente de la película lagrimal mediante el drenaje en la nariz o vertiéndose sobre la mejilla.
Realizar una concentración significativa de fármaco en la superficie del ojo y en la córnea presenta un desafío
55 desalentador.
Con modalidades de tratamiento topical corriente, el diagnóstico de infecciones severas de la córnea queda muy pobre.

Resumen

- 60 [0005] Aquí se proporcionan dispositivos de administración ocular, métodos de la formación de los dispositivos de administración ocular y métodos del uso de los dispositivos de administración ocular para tratar una variedad de problemas oculares.
Los métodos implican exponer un polímero sólido, conformado de celulosa a una solución que incluye un API y un
65 solvente capaz de la solubilización del API.
Durante este paso, el polímero absorbe al menos una porción de la solución, incluyendo el API y el solvente, de este

modo se llena adecuadamente con el API.

Los métodos implican, además, la eliminación de al menos una porción del solvente absorbido del polímero, permitiendo al solvente absorbido evaporarse del polímero o secar el polímero, opcionalmente al vacío.

Así, los métodos proporcionan insertos oculares poliméricos cargados sin requerir ninguna temperatura excesiva.

5 Los métodos descritos, no solo son más rápidos, más simples y menos costosos que los métodos convencionales, sino que también, los métodos descritos pueden permitir las condiciones para el proceso de moldeo polimérico que deben optimizarse independientemente de las condiciones para la carga del polímero con API.

10 Como resultado, los dispositivos de administración ocular descritos se pueden formar con una gama más amplia de ingredientes farmacéuticos activos que es posible con métodos convencionales para la formación de insertos oculares.

Finalmente, los dispositivos de administración ocular descritos son capaces de una provisión más eficaz, tratamientos más convenientes para una variedad de problemas oculares, incluyendo la queratitis bacteriana.

15 [0006] Por "conformado" se entiende que el polímero de celulosa es tridimensional, tiene una longitud, ancho (por ejemplo; diámetro) y altura.

En formas de realización preferidas de la invención, el polímero de celulosa tiene una longitud decreciente en un rango de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 7 mm, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mm y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 mm.

20 Asimismo, una forma de realización del polímero de celulosa tiene un ancho (o diámetro en el caso de cilindros o discos) descendiente en un rango de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 4 mm, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mm y más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mm.

25 Donde la forma de realización del polímero de celulosa tiene una dimensión de altura, luego la altura desciende en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 mm, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 mm y más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mm.

Por lo tanto, el polímero de celulosa de la invención puede tener una forma que puede ser descrita como, en forma de barra, tipo disco, en forma de bloque, alargada, en forma de balón, en forma rectangular, en forma semi-cilíndrica, o en forma de medio-cilindro y similar.

30 El polímero de celulosa puede tener superficies lisas (como en un cilindro o cubo) o superficies irregulares como las de una pasa (es decir, superficies homogéneas, cilíndricas o de tipo pasa).

El polímero de celulosa también se puede hinchar y/o estar irregularmente formado.

Todavía en otras formas de realización, un polímero de celulosa tiene dimensiones que no son las mismas que aquellas mostradas por Lacrisert® disponibles comercialmente, que se forma como un cilindro liso cuyas dimensiones son 1,27 mm de diámetro y 3,5 mm de longitud.

35 Además, mientras que las características ópticas de la superficie de Lacrisert® disponible comercialmente son visualmente opacas, la superficie de un polímero de celulosa de la presente invención puede ser descrita como translúcida.

40 Sin embargo, dependiendo de la naturaleza del fármaco siendo llenado en el Lacrisert®, la superficie del polímero de celulosa de la presente invención puede parecer que es similar al, más translúcido que o más opaco que el de Lacrisert® disponible comercialmente.

[0007] Los polímeros, sólidos, conformados de celulosa se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Según algunas formas de realización, los polímeros sólidos, conformados son preparados vía extrusión, moldeo o mecanización.

45 Por ejemplo, los polímeros se pueden extrudir con un equipo de extrusión tal como un uni- o extrusionadora de husillo único o doble.

En algunas formas de realización, los polímeros son moldeados usando el moldeo por compresión o moldeo por solución.

50 En algunas formas de realización, los polímeros sólidos, conformados de celulosa se obtienen a partir de polvos del polímero de celulosa, incluyendo sin limitación, por extrusión termofundible del polímero de celulosa.

Así, en tales formas de realización, los polímeros sólidos, conformados de celulosa no son polvos.

[0008] En un aspecto, un método de formación de un dispositivo de administración ocular se proporciona, incluyendo la colocación de un polímero sólido, conformado de celulosa en un vaso adaptado para limitar la inflamación del polímero en al menos una dirección (por ejemplo, axialmente, radialmente y similar); exponiendo el polímero, mientras está en el vaso, a una solución que incluye un ingrediente farmacéutico activo y un solvente capaz de la solubilización de dicho principio farmacéutico activo, donde el polímero absorbe al menos una porción de la solución, incluyendo el principio farmacéutico activo y solvente, permitiendo el solvente absorbido que evapore del polímero o secando el polímero; y liberando el polímero del vaso, para así formar el dispositivo de administración ocular.

60 En algunas formas de realización, al menos una dirección es una dirección radial.

En otras al menos una dirección puede ser longitudinalmente o longitudinal.

En algunas formas de realización, la forma y dimensión de una superficie interior del vaso combina sustancialmente la forma y dimensión de una superficie externa del polímero.

En algunas formas de realización, el vaso es un vaso tubular.

65 En algunas formas de realización, el vaso es un vaso tipo abrevadero.

En algunas formas de realización, la superficie interior del vaso está recubierta con un agente de liberación de

superficie.

Agentes de liberación de superficie adecuados incluyen, pero no de forma limitativa, dimetildiclorosilano, polisiloxano, octametilclotetrasiloxano, (dimetilamino) trimetilsilano, N-(trimetilsilil)dimetilamina, hexametildisilazano/trimetilclorosilano/1-cloronaftaleno, clorotributilsilano, tributilsililcloride y similar.

5 En algunas formas de realización, el dispositivo de administración ocular es capaz de liberar el principio farmacéutico activo en la exposición del dispositivo de administración ocular a un medio.

En algunas formas de realización, el medio incluye líquido lagrimal.

En algunas formas de realización, sustancialmente todo el solvente absorbido se puede evaporar del polímero o donde el polímero se seca para eliminar sustancialmente todo el solvente absorbido del polímero.

10 En algunas formas de realización, el polímero es hidroxipropilcelulosa.

En algunas formas de realización, el ingrediente farmacéutico activo es inestable térmicamente aproximadamente por encima de 80 °C.

15 [0009] En algunas formas de realización, el dispositivo de administración ocular es capaz de liberar el principio farmacéutico activo durante largos periodos de tiempo de 1 hora hasta 24 horas.

En algunas formas de realización, la liberación del principio farmacéutico activo del dispositivo de administración ocular es sustancialmente de orden cero de cerca de dos a cerca de seis horas después de exponer el dispositivo de administración ocular al medio.

20 [0010] En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para liberar un principio farmacéutico activo del dispositivo de administración ocular, donde el dispositivo de administración ocular incluye un medio cilindro (o semi-cilindro) de un polímero de celulosa y un principio farmacéutico activo, el método incluye el contacto del dispositivo de administración ocular con una solución acuosa o medio, que incluye lágrimas animales.

Los polímeros de celulosa adecuados son aquellos que se han descrito anteriormente.

25 En algunas formas de realización, el medio-cilindro es un inserto ocular Lacrisert® que ha sido cortado longitudinalmente, bien en porciones iguales o desiguales.

En algunas formas de realización, al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 60 %, o aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % del principio farmacéutico activo se libera sobre un período de tiempo de una hora.

30 En algunas formas de realización, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 % o aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 65 % del principio farmacéutico activo se libera sobre aproximadamente 2 horas.

35 En algunas formas de realización, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 % o aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 65 % del principio farmacéutico activo se libera sobre aproximadamente 4 horas.

A continuación, ver también las figuras 13, 14, 16 y 20.

45 [0011] En algunas formas de realización, aproximadamente el 50 % del principio farmacéutico activo se libera en aproximadamente 5 horas.

En algunas formas de realización, al menos aproximadamente el 90 % del principio farmacéutico activo se libera en aproximadamente 5 horas.

50 [0012] En algunas formas de realización, la identificación de liberación de API del dispositivo de administración de fármacos ocular se realiza *in vitro* o *in vivo*.

Cuando se realizan *in vitro*, tales métodos se pueden utilizar para la identificación de agentes de fármacos activos que pueden ser o necesitan ser, administrados al ojo a un índice determinado.

55 Cuando se realiza *in vivo*, tales métodos se pueden utilizar como modelos animales de administración de fármacos oculares.

Cuando se libera *in vivo* en seres humanos, el método puede llevar a un alivio de uno o varios efectos negativos asociados a una condición médica, especialmente, a una condición oftálmica cuando se libera en o sobre un ojo humano.

60 [0013] En otro aspecto, un método de formación de un dispositivo de administración ocular incluye la exposición de un polímero sólido, conformado de celulosa a una solución que incluye un principio farmacéutico activo y un solvente capaz de la solubilización de dicho principio farmacéutico activo, donde el polímero absorbe al menos una porción de la solución, con el principio farmacéutico activo y solvente; y la eliminación sustancialmente de todo el solvente absorbido del polímero, por ejemplo, permitiendo sustancialmente que todo el solvente absorbido se evapore del polímero o secando el polímero opcionalmente al vacío, formando así el dispositivo de administración ocular.

65

- 5 [0014] En otro aspecto, un método de formación de un dispositivo de administración ocular que incluye exponer un polímero sólido, conformado de hidroxipropilcelulosa a una solución que incluye un principio farmacéutico activo y un solvente capaz de la solubilización de dicho principio farmacéutico activo, donde el polímero absorbe al menos una porción de la solución, con el principio farmacéutico activo y solvente; y permitiendo que el solvente absorbido se evapore del polímero o secar el polímero, formando así el dispositivo de administración ocular.
- 10 [0015] En otro aspecto, un dispositivo de administración ocular se proporciona como se ha preparado, según cualquiera de los de los métodos descritos.
- 15 [0016] En otro aspecto un método de formación de un dispositivo de administración ocular proporcionado, cuyo método incluye la colocación de un medio-cilindro de un polímero de celulosa sólido en un canal y la exposición el medio-cilindro a una solución que incluye un principio farmacéutico activo y un solvente capaz de la solubilización del principio farmacéutico activo.
- 20 En algunas formas de realización del método, el medio-cilindro absorbe al menos una porción de la solución, con el principio farmacéutico activo y el solvente, formando así el dispositivo de administración ocular.
En algunas formas de realización, el canal se adapta para limitar la inflamación del medio-cilindro al menos en una dirección.
En algunas formas de realización, el método incluye, además, permitir que el solvente absorbido se evapore del medio-cilindro o medio-cilindro seco después de la exposición a la solución de principio farmacéutico activo.
En algunas formas de realización, el método además incluye la liberación del dispositivo de administración ocular del canal.
En formas de realización preferidas, el ingrediente farmacéutico activo es Acebutolol, aciclovir, Betaxolol, Bimatoprost, tartrato de Brimonidina, Brinzolamida, Bromfenac sodio, cefazolina, cefalexina, Cefadroxilo, ciprofloxacino, ciprofloxacino HCl, Ciclosporina, dexametasona, Dorzolamida HCl, Epinastina HCl, eritromicina, Ganciclovir, Gatifloxacina, sulfato de Gentamicina, Trometamina de Ketorolaco, Labetalol, Latanoprost, Loteprednol Etabonato, moxifloxacino HCl, Nepafenac, ofloxacina, Opatadina HCl, penicilina, Pindolol, prednisolona, Propanolol, Sulfato de polimixina B/sulfato de Trimetoprima, Sulfacetamida sódica, maleato de Timolol, Trifluridina, tobramicina, Travoprost, vancomicina o una mezcla de dos de cualquiera de ellos o más de los mismos.
- 25 En algunas formas de realización, el ingrediente farmacéutico activo es Ciclosporina.
En algunas formas de realización, el medio-cilindro se forma separando longitudinalmente una barra (o cilíndrico) del polímero de celulosa en dos partes sustancialmente iguales.
En algunas formas de realización, se divide un Lacrisert en dos partes iguales o desiguales para formar el medio-cilindro.
- 30 En algunas formas de realización, la solución incluye un solvente alcohólico, tal como metanol, etanol y similar.
Otros solventes orgánicos polares o no polares, soluciones acuosas y sus mezclas derivadas pueden ser útiles en la disolución del principio farmacéutico activo de interés, antes de ponerse en contacto con el polímero de celulosa sólido con la solución que comprende el principio farmacéutico activo.
- 35 [0017] En otro aspecto, se proporciona un dispositivo de administración ocular incluyendo un polímero sólido, conformado de celulosa y una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo dispersado en el polímero.
En algunas formas de realización, el ingrediente farmacéutico activo es seleccionado de Acebutolol, aciclovir, Betaxolol, Bimatoprost, tartrato de Brimonidina, Brinzolamida, Bromfenac sodio, cefazolina, cefalexina, Cephadroxil, ciprofloxacino, ciprofloxacino HCl, Ciclosporina, dexametasona, Dorzolamida HCl, Epinastina HCl, eritromicina, Ganciclovir, gatifloxacina, sulfato de Gentamicina, Trometamina de Ketorolaco, Labetalol, Latanoprost, Loteprednol Etabonato, moxifloxacino HCl, Nepafenac, ofloxacina, Opatadina HCl, penicilina, Pindolol, prednisolona, Propanolol, sulfato de polimixina B/sulfato de Trimetoprima, Sulfacetamida sódica, maleato de Timolol, Trifluridina, tobramicina, Travoprost, vancomicina o una mezcla de dos o más de cualquiera de los mismos.
- 40 En algunas formas de realización, el principio farmacéutico activo es seleccionado de Bimatoprost, tartrato de brimonidina, Brinzolamida, Bromfenac sodio, Ciclosporina, Dorzolamida HCl, Epinastina HCl, Gatifloxacina, sulfato de Gentamicina, Trometamina de Ketorolaco, Latanoprost, Loteprednol Etabonato, moxifloxacino HCl, Nepafenac, ofloxacina, Opatadina HCl, Travoprost, vancomicina o una mezcla de cualquier dos o más de cualquiera de los mismos.
- 45 En algunas formas de realización, el polímero comprende más del 30 % en peso de hidroxipropilcelulosa.
En otras formas de realización, el polímero consiste esencialmente en hidroxipropilcelulosa.
En algunas formas de realización, el dispositivo de administración ocular no se suspende en una pomada o un líquido.
Dentro de estas formas de realización, en algunas formas de realización, el dispositivo ocular se empaqueta y se inserta en el ojo como tal.
- 50 [0018] En otro aspecto, se proporciona un dispositivo de administración ocular incluyendo, un polímero sólido, conformado de celulosa y una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo dispersado en el polímero.
- 55 En algunas formas de realización, el polímero sólido, conformado de celulosa tiene un área de superficie para una proporción en volumen mayor de aproximadamente 4 o mayor de aproximadamente 5, o mayor de aproximadamente

6, o mayor de aproximadamente 7, o mayor de aproximadamente 8, o mayor de aproximadamente 9, o mayor de aproximadamente 10.

En algunas formas de realización, el polímero sólido, conformado de celulosa tiene un área de superficie para una proporción en volumen de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10, de aproximadamente 5 a aproximadamente 9, de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, de aproximadamente 5 a aproximadamente 7, de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

Como se utiliza en este caso, la unidad de longitud para medir el área de superficie y el volumen es la misma.

10 [0019] En otro aspecto, se proporciona un dispositivo de administración ocular, que incluye un medio-cilindro de un polímero de celulosa y un principio farmacéutico activo dispersado en este.

En algunas formas de realización, el ingrediente farmacéutico activo es Acebutolol, aciclovir, Betaxolol, Bimatoprost, tartrato de Brimonidina, Brinzolamida, Bromfenac sodio, cefazolina, cefalexina, Cefadroxilo, ciprofloxacino, ciprofloxacino HCl, Ciclosporina, dexametasona, Dorzolamida HCl, Epinastina HCl, eritromicina, Ganciclovir, Gatifloxacina, sulfato de Gentamicina, Trometamina de Ketorolaco, Labetalol, Latanoprost, Loteprednol Etabonato, moxifloxacino HCl, Nepafenac, ofloxacina, Olopatadina HCl, penicilina, Pindolol, prednisolona, Propanolol, sulfato de polimixina B/sulfato de Trimetoprima, Sulfacetamida sódica, maleato de Timolol, Trifluridina, tobramicina, Travoprost, vancomicina o una mezcla de dos o más de cualquiera los mismos.

15 En algunas formas de realización, el dispositivo de administración ocular incluye una cantidad terapéuticamente eficaz del principio farmacéutico activo.

En algunas formas de realización, el medio-cilindro se prepara dividiendo una barra en modo longitudinal en partes iguales o desiguales.

En algunas formas de realización, el principio farmacéutico activo es Ciclosporina.

25 [0020] En otro aspecto, un método de tratamiento de problema ocular incluye el depósito de uno o más de un dispositivo de administración ocular que tiene un principio farmacéutico activo en el fondo de saco del párpado inferior de un sujeto con necesidad del mismo.

En algunas formas de realización, el problema ocular incluye una infección corneal.

En algunas formas de realización, la infección corneal incluye queratitis bacteriana.

30 En algunas formas de realización, el principio farmacéutico activo incluye una mezcla de vancomicina y tobramicina.

[0021] En los varios aspectos y formas de realización de la presente invención, en algunas formas de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz del API incluida en un dispositivo de administración ocular de la presente invención es aproximadamente 1 μg a aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 5 μg a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 μg a aproximadamente 1 mg, aproximadamente 20 μg a aproximadamente 500 μg o aproximadamente 50 μg a aproximadamente 250 μg .

40 [0022] Al leer esta divulgación, un experto en la materia entenderá que, al igual que varios principios activos son útiles conforme a la presente invención, sales farmacéuticamente aceptables de algunos de estos principios activos y formas de base libre de algunos de estos principios activos también son útiles conforme a la presente invención.

[0023] En algunas formas de realización, la fracción administrada por un dispositivo de administración ocular aquí proporcionado excede el administrado por una gota oftálmica.

Como se utiliza en este caso, la "fracción" es la proporción de la cantidad del principio farmacéutico activo retenida en los tejidos oculares después de la finalización de la administración y la cantidad total del ingrediente farmacéutico activo en el dispositivo de administración ocular o la gota oftálmica.

Cuando se usan las mismas cantidades del principio farmacéutico activo en el dispositivo de administración ocular y la gota oftálmica, la fracción se puede expresar sencillamente mediante las cantidades respectivas retenidas en los tejidos del ojo.

50 Por ejemplo, la fracción o la cantidad de fármaco administrada a varios tejidos de un ojo, utilizando un dispositivo de administración ocular de la invención es aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 % o aproximadamente el 80 % más que el administrado por una gota oftálmica.

La fracción se puede determinar utilizando una variedad de métodos, incluyendo, sin limitación, el uso de principios farmacéuticos activos marcados radioisotópicamente, como los descritos a continuación.

Las gotas oftálmicas comparativas pueden estar disponibles comercialmente o ser fácilmente formuladas por el experto en la materia, usando componentes conocidos y los procedimientos conocidos posteriores.

Breve descripción de los dibujos

60 [0024]

FIG. 1 es una fotografía de Lacrisert® (A) descargado, sencillo y Lacriserts® después de ser cargado con vancomicina marcada fluorescentemente y secada (B-D).

FIG. 2 muestra los resultados de un estudio de la liberación de la vancomicina (FVanc) de Lacrisert® marcada fluorescentemente.

Como se muestra en la figura, $50 \pm 4\%$ (~625 μg) FVanc fue liberado del Lacrisert® cargado sobre un periodo

de ocho horas.

FIG. 3 muestra los resultados de un estudio *in vivo* de la eficacia de Lacrisert® cargado con vancomicina (Vanc). La figura es un gráfico de las unidades formadoras de colonias (UFC) cultivadas de córneas de control (Cntrl), córneas tratadas con Lacrisert® descargado (sencillo) y córneas tratadas con Lacrisert® cargado de Vanc (cargado de Vanc).

FIG. 4 muestra un Lacrisert® cargado de fármaco, que es cerca de dos veces de largo como Lacrisert® descargado disponible comercialmente.

FIG. 5 muestra un Lacrisert® cargado de fármaco, que tiene forma rectangular comparado con Lacrisert® descargado disponible comercialmente.

FIG. 6 muestra un Lacrisert® descargado, que ha sido dividido longitudinalmente y colocado extremo con extremo en un canal polimérico (es decir, la forma) hecho de poli(metilmacrilato) o PMMA.

Luego se introduce una solución de fármaco en el molde y tiene lugar la absorción.

Después, el Lacrisert® cargado de fármaco puede ser secado.

La forma resultante puede ser un medio-cilindro o de forma más rectangular.

Las dos mitades también se pueden fundir juntas.

FIG. 7 es un gráfico de los índices de liberación de dos polímeros de celulosa cargados de Vanc de la invención. Uno absorbió 25 microlitros de una solución de Vanc y el segundo absorbió 50 microlitros de la misma solución de Vanc.

Ese es un dispositivo que contenía dos veces la cantidad de Vanc como el otro y además el índice de liberación puede ser descrito como orden cero entre tiempo (hora) 3-8, como se muestra en el gráfico.

FIG. 8 ilustra gráficamente la liberación media de Ciclosporina de mitades de Lacrisert, un dispositivo de administración conformado de la presente invención, que se cargan con Ciclosporina para 2 pruebas sobre periodos de 8 horas, como se describe con mayor detalle en los ejemplos.

Figuras 9 (todos los tejidos) y 10 (varios tejidos) ilustran gráficamente la cantidad de Ciclosporina retenida en tejidos oculares, como se ha proporcionado mediante mitades de Lacrisert cargado de Ciclosporina, al final de un periodo experimental de 12 horas, como se describe con mayor detalle en los ejemplos.

FIG. 11 ilustra gráficamente el perfil de liberación medio de Latanoprost de mitades de Lacrisert cargado de Lanoprost sobre un periodo de 8 horas para 2 pruebas, como se describe con mayor detalle en los ejemplos.

FIG. 12 ilustra gráficamente la cantidad de Latanoprost retenida en varios tejidos oculares, como se ha proporcionado mediante mitades de Lacrisert cargado de Latanosport, al final del periodo experimental de 12 horas, como se describe con mayor detalle en los ejemplos.

FIG. 13 ilustra gráficamente el perfil de liberación farmacológica de mitades de Lacrisert cargado de Vancomicina, como se describe con mayor detalle en los ejemplos.

FIG. 14 ilustra gráficamente el perfil de liberación farmacológica de mitades de Lacriser cargado de Ciclosporina, como se describe con mayor detalle en los ejemplos.

FIG. 15 ilustra gráficamente la cantidad media de Betaxolol liberada de mitades de Lacrisert cargado de Betaxolol, sobre un periodo de 8 horas, como se describe con mayor detalle en los ejemplos.

FIG. 16 ilustra gráficamente el perfil de liberación en porcentaje para las mitades de Lacrisert cargado de Betaxolol sobre un periodo de 8 horas, como se describe con mayor detalle en los ejemplos.

Figuras 17 (todo el tejido) y 18 (varios tejidos) ilustran gráficamente una concentración de Betaxolol en el ojo como se ha liberado mediante mitades de Lacrisert cargado de Betaxolol, 8 horas después de la administración, como se describe con mayor detalle en los ejemplos.

FIG. 19 ilustra gráficamente la cantidad media de Gentamicina liberada de mitades de Lacrisert cargado de Gentamicina, sobre un periodo de 8 horas, como se describe con mayor detalle en los ejemplos.

FIG. 20 ilustra gráficamente el perfil de liberación en porcentaje para las mitades de Lacrisert cargado de Gentamicina sobre un periodo de 8 horas, como se describe con mayor detalle en los ejemplos.

Figuras 21 (todos los tejidos) y 22 (varios tejidos) ilustran gráficamente la concentración de Gentamicina en el ojo como se ha proporcionado mediante mitades de Lacrisert cargado de Gentamicina, 8 horas después de la administración, como se describe con mayor detalle en los ejemplos.

Descripción detallada

[0025] Aquí se proporcionan dispositivos de administración ocular, métodos de formación de los dispositivos de administración ocular y métodos del uso de los dispositivos de administración ocular.

Métodos de formación de los dispositivos de administración ocular

[0026] Los métodos descritos de formación de los dispositivos de administración ocular implican exponer un polímero sólido, conformado de celulosa a una solución con un API y un solvente capaz de la solubilización del API. Durante este paso, el polímero absorbe al menos una porción de la solución, con el API y solvente, cargado así de forma favorecedora con el API.

Los métodos incluyen, además, la eliminación de al menos una porción del solvente absorbido del polímero, permitiendo que el solvente absorbido se evapore del polímero o secando el polímero.

Varias cantidades del solvente absorbido se pueden quitar del polímero.

En algunas formas de realización, al menos el 10 % del solvente absorbido es eliminado.

Este incluye formas de realización donde al menos el 30 %, 50 %, 70 %, 90 % o más del solvente absorbido se retira

del polímero.

Todavía, en otras formas de realización, sustancialmente todo el solvente absorbido es retirado.

Por "sustancialmente todo," se entiende que casi todo el solvente absorbido se retira del polímero, de manera que este sería reconocido por los expertos en la técnica como estando seco, aunque cada molécula única de solvente no puede retirarse necesariamente.

[0027] Permitir que el solvente absorbido se evapore del polímero se puede realizar por una variedad de medios.

Solo como medio de ejemplo, el polímero puede sencillamente ser expuesto al medio ambiente durante un periodo de tiempo hasta que la cantidad deseada de solvente se haya evaporado del polímero.

De forma similar, una variedad de técnicas se pueden utilizar activamente para secar el polímero después de que haya absorbido la solución que contiene API.

Solo por medio de ejemplo, el polímero se puede colocar en un horno de vacío durante un periodo de tiempo.

El secado se puede realizar a una variedad de temperaturas y presiones durante una variedad de periodos de tiempo.

En algunas formas de realización, el secado se realiza a temperatura ambiente.

En otras formas de realización, el secado se realiza por encima de la temperatura ambiente.

Todavía en otras formas de realización, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 79 °C.

En algunas formas de realización, el secado se realiza de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C.

En algunas formas de realización, el secado se realiza bajo un vacío de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 psi,

[0028] En algunas formas de realización, el secado se realiza durante al menos 30 segundos, al menos 1 minuto, al menos 10 minutos, al menos 20 minutos, al menos 30 minutos, al menos 45 minutos, al menos una hora, al menos dos horas, al menos tres horas, al menos cinco horas o al menos diez horas.

En algunas formas de realización, el secado se realiza de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 5 días, aproximadamente de 10 minutos a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 10 minutos a 12 horas, de aproximadamente 10 minutos a 10 horas, de aproximadamente 10 minutos a 8 horas, aproximadamente 10 minutos a 7 horas, aproximadamente 10 minutos a 6 horas, aproximadamente 10 minutos a 5 horas, aproximadamente 10 minutos a 4 horas, aproximadamente 10 minutos a 3 horas, aproximadamente 30 minutos a 8 horas, aproximadamente 30 minutos a 7 horas, aproximadamente 30 minutos a 6 horas, aproximadamente 30 minutos a 5 horas, aproximadamente 30 minutos a 4 horas, aproximadamente 30 minutos a 3 horas, aproximadamente 1 hora para aproximadamente 15 horas, aproximadamente 1 hora a 12 horas, aproximadamente 1 hora a 8 horas, aproximadamente 1 hora a 5 horas, o aproximadamente 1 hora para aproximadamente 3 horas.

En otras formas de realización, el secado se realiza durante aproximadamente 12 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 9 minutos, aproximadamente 8 minutos, aproximadamente 7 minutos, aproximadamente 6 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 1 minuto o aproximadamente 30 segundos.

Todavía en otras formas de realización, el secado se realiza durante toda la noche, preferiblemente, bajo condiciones estériles.

[0029] En algunas formas de realización, los métodos incluyen, además, la colocación del polímero en un vaso antes de exponer el polímero a la solución que contiene API.

La absorción de la solución por el polímero puede provocar que el polímero se hinche, aumentando así sus dimensiones y distorsionando su forma.

El vaso se puede adaptar para limitar la inflamación del polímero en, al menos, una dirección, en más de una dirección o en todas las direcciones del polímero.

Por "adaptar" se hace referencia a que la superficie interior del vaso tiene una forma y dimensiones suficientes para refrenar la inflamación del polímero en una dirección particular del polímero.

En algunas formas de realización, la forma y dimensión de una superficie interior del vaso se adapta sustancialmente a la forma y dimensión de una superficie externa del polímero.

Por "se adapta sustancialmente" se entiende que las formas y dimensiones de la superficie interior del vaso y la superficie externa del polímero son similares, pero no necesariamente idénticas.

La restricción de la forma previene que el polímero fluya.

[0030] Se puede utilizar una variedad de vasos que tienen una variedad de formas y dimensiones, dependiendo de la forma y dimensiones del polímero.

En algunas formas de realización, el vaso es un vaso tubular.

Solo como medio de ejemplo, un vaso tubular se puede utilizar para limitar la inflamación de un polímero en forma de barra.

Un vaso tubular que tiene un diámetro interno que se adapta sustancialmente al diámetro exterior del polímero en forma de barra es capaz de la restricción de la inflamación radial del polímero, ya que este absorbe la solución.

La longitud interna del vaso tubular puede, pero no necesita, sustancialmente adaptarse a la longitud externa del

polímero en forma de barra.

Si la longitud interna del vaso tubular sustancialmente no coincide con la longitud externa del polímero en forma de barra, se puede permitir que el polímero se hinche en la dirección longitudinal ya que el polímero absorbe la solución.

5 En otra forma de realización, el vaso se puede formar para aceptar un polímero en forma de disco.

El vaso puede tener una o varias perforaciones para permitir que la solución farmacológica impregne el contenido polimérico en el vaso.

Ejemplos no limitativos de vasos que son económicos y disponibles fácilmente son puntas de pipeta y tubos de vidrio o plástico.

10 [0031] Para aquellas formas de realización que incluyen el uso de un vaso, los métodos pueden incluir además la liberación del polímero del vaso.

En algunas formas de realización, el polímero cargado de fármaco puede moverse fácilmente del vaso o se puede expulsar.

15 En otras formas de realización, la superficie interior del vaso puede ser recubierta con un agente de liberación para facilitar la liberación del polímero del vaso.

Una variedad de agentes de liberación pueden ser utilizadas, dependiendo de la composición del polímero y de la composición del vaso.

Los agentes de liberación adecuados incluyen, pero de forma no limitativa, agentes de silanización.

20 Por ejemplo, un tubo de plástico o de vidrio puede ser recubierto con un agente de silanización que se liberará fácilmente del polímero después de la carga de fármaco.

Los agentes de silanización se conocen bien en la técnica y los ejemplos incluyen, pero no de forma limitativa isocianato- \odot -propiltrimetoxisilano, 3-(acriloxipropilo)triclorsilano, 3-aminopropiltriethoxisilano, 3-aminopropiltrimetoxisilano, (3-glicidoxipropilo)trimetoxisilano, (3-glicidoxipropilo)-triethoxisilano, (3-mercaptopropilo)triethoxisilano y (3-mercaptopropilo)-trimethoxisilano.

25 Finalmente, cuando se usan los vasos, el polímero puede permanecer en el vaso durante la etapa de evaporación o de secado.

30 [0032] En algunas formas de realización, el dispositivo de administración ocular formado es capaz de la liberación del API absorbido en la exposición del dispositivo de administración ocular a un medio líquido.

En algunas tales formas de realización, el medio incluye un líquido lagrimal.

El líquido lagrimal puede ser de un animal, incluido un humano, un primate, un conejo, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo, una cobaya, una rata o un ratón.

En algunas formas de realización, el líquido lagrimal es un líquido lagrimal humano o un medio tamponado.

35 El periodo de tiempo sobre que el API absorbido es liberado puede variar.

En algunas formas de realización, el dispositivo de administración ocular libera el API absorbido sobre un periodo de aproximadamente 1/2 hora a aproximadamente 72 horas.

Este incluye formas de realización donde el API absorbido se libera sobre un periodo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 20 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 15 horas o aproximadamente 2 horas a aproximadamente 12 horas.

Sin embargo, otros periodos temporales son posibles.

En algunas formas de realización, la liberación del API del polímero es sustancialmente constante.

45 Por "sustancialmente constante," se entiende que el índice de liberación del polímero es casi constante durante los periodos de tiempo arriba descritos, aunque el índice de liberación no puede ser exactamente constante.

En algunas formas de realización, el índice de liberación aumenta en los periodos de tiempo iniciales después de la inserción (es decir, se produce inicialmente un vertido del fármaco), seguido de un índice de liberación constante sustancialmente o sustancialmente de orden cero, un índice de liberación, para la inserción siguiente en periodos de tiempo intermedios, seguida de un índice de liberación decreciente en la inserción siguiente en periodos temporales posteriores.

Por ejemplo, en las primeras una o dos horas después de la inserción del inserto cargado de fármaco en el ojo, se produce el vertido del fármaco del inserto, seguido por un índice de liberación sustancialmente de orden cero sobre 1, 2 o 3 hasta 6 horas, seguido de un índice de liberación decreciente después de 6 o 7 horas.

55 [0033] Como se ha indicado anteriormente, los métodos descritos implican dispositivos de administración ocular de polímeros sólidos, conformados de celulosa.

Se puede utilizar una variedad de polímeros de celulosa, incluyendo, pero no limitada a celulosa hidroximetilica, celulosa de hidroxietilo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o una mezcla de dos o más de cualquiera de los mismos.

En algunas formas de realización, el polímero incluye hidroxipropilcelulosa.

En algunas formas de realización, el polímero incluye más del 30 % de hidroxipropilcelulosa.

Todavía en otras formas de realización de este tipo, el polímero consiste esencialmente en hidroxipropilcelulosa.

65 [0034] Los polímeros de celulosa usados en los métodos descritos se caracterizan por el hecho de que son en fase sólida y tienen una forma particular.

La forma y dimensión de los polímeros sólidos no se limita particularmente siempre que el polímero se pueda insertar en un ojo del sujeto mientras se minimiza la irritación y/o daño al ojo dado el tamaño del inserto.

Los polímeros pueden tener una variedad de formas, incluyendo, pero no limitándose a barras, rectángulos, discos y similares.

5 Las dimensiones adecuadas de los polímeros son aquellas que proporcionan una área de superficie que varía de aproximadamente 0,1 mm² a aproximadamente 200 mm².

Sin embargo, otras áreas de superficie son posibles.

Se conocen métodos para la formación de los polímeros sólidos, conformados de celulosa.

10 [0035] En algunas formas de realización, la forma del dispositivo de inserto ocular tiene una longitud de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 8 mm, aproximadamente 1 mm a aproximadamente 7 mm, aproximadamente 1 mm a aproximadamente 6 mm, aproximadamente 1 mm a aproximadamente 5 mm, aproximadamente 1 mm a aproximadamente 4 mm, aproximadamente 1 mm a aproximadamente 3 mm, aproximadamente 1 mm a aproximadamente 2,5 mm, aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 8 mm, aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 7 mm, aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 6 mm, aproximadamente 2 mm a aproximadamente 8 mm, aproximadamente 2 mm a aproximadamente 7 mm o aproximadamente 2 mm a aproximadamente 6 mm, aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 5, aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 4 mm, aproximadamente 2 mm a aproximadamente 3 mm y aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 2,5 mm.

20 En algunas formas de realización, la forma del dispositivo de inserto ocular tiene un ancho de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 3,5 mm, aproximadamente 1 mm a aproximadamente 2 mm, aproximadamente 1 mm a aproximadamente 1,5 mm, aproximadamente 1,2 mm a aproximadamente 3 mm, aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 2 mm, aproximadamente 1,2 mm a aproximadamente 1,5 mm, aproximadamente 1,3 mm a aproximadamente 3 mm, aproximadamente 1,3 mm a aproximadamente 2 mm o aproximadamente 1,3 mm a aproximadamente 1,5 mm.

25 En algunas formas de realización, la forma se aproxima a un cilindro y el ancho es un diámetro.

[0036] En algunas formas de realización, las dimensiones y o forma del inserto se distorsionan en comparación con un inserto que no está cargado con un API.

30 Tales distorsiones se pueden expresar a través del área de superficie para una proporción en volumen.

Un Lacrisert® típico, sin ningún API tiene un área de superficie para una proporción en volumen de aproximadamente 3,9.

35 Así, en algunas formas de realización, el polímero sólido, conformado de celulosa tiene un área de superficie para una proporción en volumen mayor de aproximadamente 4 o mayor de aproximadamente 5, o mayor de aproximadamente 6, o mayor de aproximadamente 7, o mayor de aproximadamente 8, o mayor de aproximadamente 9, o mayor de aproximadamente 10.

40 En otras formas de realización, el polímero sólido, conformado de celulosa tiene un área de superficie para una proporción en volumen de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, de aproximadamente 4 a aproximadamente 9, de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, de aproximadamente 4 a aproximadamente 6, de aproximadamente 4 a aproximadamente 5, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10, de aproximadamente 5 a aproximadamente 9, de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, de aproximadamente 5 a aproximadamente 7, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

45 Tal aumento en la área de superficie en volumen puede permitir el contacto del área de superficie superior con lágrimas u otro medio, aumentando o modulando así el índice de administración de fármacos del dispositivo de administración ocular.

[0037] En los métodos descritos, los polímeros sólidos, conformados de celulosa son expuestos a una solución que tiene un API y un solvente.

Se puede utilizar una variedad de principios activos, tal como los útiles para tratar o evitar un enfermedad ocular.

50 Abajo se describen ejemplos de trastornos oculares.

En algunas formas de realización, el API es un API que es inestable térmicamente aproximadamente a 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 200 °C o aproximadamente 300 °C.

55 Estas son temperaturas que se usan típicamente durante procesos convencionales de moldeo de polímeros, tales como moldeo por compresión, moldeo por inyección o extrusión.

Así, en algunas formas de realización, el API es uno que es inestable al moldeo por inyección o temperaturas de extrusión.

60 [0038] Los principios activos incluyen, pero no de forma limitativa, antibióticos, antibacterianos, antivirales, anti-alérgicos, anti-inflamatorios no esteroideos, anti-inflamatorios esteroideos, descongestivos, mióticos, anti-colinesterasas, midriáticos, simpatomiméticos y ®-bloqueantes.

65 Ejemplos no limitativos de principios activos incluyen Acebutolol, aciclovir, Betaxolol, Bimatoprost, tartrato de Brimonidina, Brinzolamida, Bromfenac sodio, cefazolina, cefalexina, Cephadroxilo, ciprofloxacino, ciprofloxacino HCl, Ciclosporina, dexametasona, Dorzolamida HCl, Epinastina HCl, eritromicina, Ganciclovir, Gatifloxacina, sulfato de Gentamicina, Trometamina de Ketorolaco, Labetalol, Latanoprost, Loteprednol Etabonato, moxifloxacino HCl, Nepafenaco, ofloxacina, Opatadina HCl, penicilina, Pindolol, prednisolona, Propanolol, sulfato de polimixina

B/sulfato de trimetoprima, Sulfacetamida sódica, maleato de Timolol, Trifluridina, tobramicina, Travoprost, vancomicina o una mezcla de dos o más de cualquiera de los mismos.

Otros ejemplos no limitativos de principios activos incluyen Azelastine HCl, sulfato de atropina, Betametasona, carbacol, Feniramina, cromolín sódico, Ciclopentolato, Demecarium bromuro, dexametasona 21-fosfato, Base de eritromicina, Fluorometolona, Gatifloxacín, Homatropina, Hidroxiamfetamina, idoxuridina, Medrisona, Metilprednisolona, Nafazolina, resolvins, fosfolípidos, fenilefrina, yoduro de fosfolina, acetato de prednisolona, sulfato de sodio de prednisolona, sulfafurazol, Tetrahidrazolina HCl, Timolol, sulfato de tobramicina, tropicamida, 6-hidroxi-2-sulfamoilbenzo[b]tiofeno, 6-acetoxi-2-sulfamoilbenzo[b]tiofeno, 5,6-dihidro-4H-4-hidroxitieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamide-7,7-dioxideo o una mezcla de dos o además de cualquiera de los mismos.

En algunas formas de realización, el API es Vancomicina.

En algunas formas de realización, el API es Ciclosporina.

En otras formas de realización, el API es una mezcla de vancomicina y tobramicina.

[0039] De forma similar, se puede utilizar una variedad de solventes.

De hecho, el solvente no se limita particularmente a no ser que el solvente sea capaz de solubilizar el API deseado.

La frase "capaz de solubilizar" implica incluir aquellos solventes que solubilizan completamente y aquellas que solubilizan parcialmente el API deseado.

Un solvente ejemplar es agua.

Sin embargo, se pueden utilizar solventes orgánicos, incluyendo, pero no de forma imitativa, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, tert-butanol, éter dietílico, éter de metiletilo, éter de metil-tert-butilo, éter dietílico, etilenglicol, propilenglicol, dioxano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o mezclas de dos o más de cualquiera de tales solventes.

La única limitación con respecto al solvente es que este es susceptible de ser secado del polímero por evaporación o vacío.

En algunas formas de realización, el solvente es agua desionizada o un sistema tamponado.

[0040] La concentración del API en la solución puede variar.

De hecho, la concentración no se limita particularmente y se puede elegir dependiendo del volumen de la solución usado para exponer el polímero, la cantidad deseada de API para ser absorbida por el polímero y la máxima cantidad de API que puede absorber el polímero antes de la saturación.

La cantidad deseada de API puede ser esa cantidad, lo que proporciona un efecto terapéutico deseado en un sujeto tratado con el dispositivo de administración ocular.

Ya que la cantidad deseada de API para ser adsorbida depende, al menos, de la naturaleza del problema del ojo, las características del sujeto (por ejemplo, la edad del sujeto, peso corporal, salud general, sexo y dieta) y el régimen de dosificación deseada, y ya que la cantidad de API que se puede absorber depende al menos del tipo de API y el tipo y dimensiones del polímero, no es práctico proporcionar gamas de concentración específicas.

Sin embargo, se pueden determinar concentraciones adecuadas de API fácilmente, tomando en consideración estos y otros factores.

Además, los ejemplos de abajo proporcionan una concentración ejemplar de cuando se usa Lacrisert como el polímero, la vancomicina como el API y el problema que se va a tratar es una infección de *S. aureus*.

[0041] Como se ha descrito anteriormente, los métodos descritos implican una etapa de exposición del polímero a una solución que contiene API (es decir, una etapa de "cargar" o "carga") y una etapa de eliminación de al menos una porción del solvente absorbido del polímero (es decir, una etapa de "evaporación" o "secado").

Los métodos pueden implicar además la repetición de estos pasos para cargar el polímero con API adicional o un API diferente.

En otras palabras, los métodos pueden implicar una o varias etapas de carga y una o varias fases de evaporación o secado.

Solo como medio de ejemplo, en una forma de realización, el método incluye una primera fase de exposición del polímero a una primera solución que tiene un API y un solvente, una segunda fase de permitir al solvente absorbido desde la primera solución que se evapore del polímero o secado del polímero, una tercera etapa de exposición del polímero a una segunda solución que tiene un API y un solvente, y una cuarta etapa de permitir al solvente absorbido que se evapore de la segunda solución del polímero o el secado del polímero.

Cada una de estas fases puede repetirse.

En otro ejemplo no limitativo, el método puede incluir múltiples fases de carga y una o varias fases de secado.

En otras palabras, no se necesita una fase de secado para cada fase de carga y el orden de la fase de secado puede variar.

Dispositivos de administración ocular

[0042] También se proporcionan dispositivos de administración ocular formados por cualquiera de los métodos anteriormente descritos.

Los dispositivos de administración ocular incluyen un polímero sólido, conformado de celulosa y una cantidad terapéuticamente eficaz de un API dispersado en el polímero.

Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende la cantidad que produce un efecto terapéutico deseado para un problema ocular en particular.

Como, además, se describe abajo, un efecto terapéutico deseado puede ser el alivio, completamente o en parte, de síntomas asociados al problema ocular; la interrupción de otra progresión o empeoramiento de esos síntomas; o la prevención del problema ocular.

Como se ha descrito anteriormente, la cantidad necesitada para conseguir estos efectos se puede determinar fácilmente considerando los factores pertinentes (por ejemplo, naturaleza del problema ocular, las características del sujeto, régimen de dosificación, etc.).

Cualquiera de los polímeros de celulosa o principios activos anteriormente descritos se pueden utilizar en los dispositivos.

De forma similar, los dispositivos pueden poseer cualquiera de las características anteriormente descritas.

[0043] Los dispositivos de administración ocular descritos se distinguen de dispositivos de administración ocular convencionales en varias formas.

Solo como medio de ejemplo, los dispositivos descritos pueden incluir principios activos particulares que no se encontrarían típicamente en insertos oculares poliméricos, debido a que los principios activos son incompatibles con los métodos convencionales de formación de tales insertos.

Estos métodos convencionales incluyen, pero no de forma limitativa, moldeo por compresión, moldeo por inyección y extrusión, cada uno de los cuales requiere temperaturas de tratamiento relativamente altas y la fundición de películas, que puede requerir temperaturas elevadas (80 °C y superior) y un solvente que es capaz de disolver el polímero y el API.

Así, en algunas formas de realización, el API en el dispositivo de administración ocular es seleccionado de Acebutolol, aciclovir, Betaxolol, Bimatoprost, tartrato de Brimonidina, Brinzolamida, Bromfenac sodio, cefazolina, cefalexina, Cefadroxil, ciprofloxacino, ciprofloxacino HCl, Ciclosporina, dexametasona, Dorzolamida HCl, Epinastina HCl, eritromicina, Ganciclovir, Gatifloxacina, sulfato de Gentamicina, Trometamina de Ketorolaco, Labetalol, Latanoprost, Loteprednol Etabonato, moxifloxacino HCl, Nepafenac, ofloxacina, Opatadina HCl, penicilina, Pindolol, prednisolona, Propanolol, sulfato de polimixina B/sulfato de Trimetoprima, Sulfacetamida sódica, maleato de Timolol, Trifluridina, tobramicina, Travoprost, Vancomicina o Ciclosporina o una mezcla de dos o más de cualquiera de los mismos.

Más Acelastina HCl, sulfato de atropina, Betametasona, carbacol, feniramina, Cromolín sódico, Ciclopentolato, Demecarium bromuro, dexametasona 21-fosfato, Base de eritromicina, Fluorometolona, Gatifloxacina, Homatropina, Hidroxiamfetamina, idoxuridina, Medrisona, Methilprednisolona, Nafazolina, resolvins, fosfolípidos, fenilefrina, fosfolina yoduro, acetato de prednisolona, sulfato de sodio de prednisolona, sulfafurazol, Tetrahidrazolina HCl, Timolol, sulfato de tobramicina, tropicamida, 6-hidroxi-2-sulfamoilbenzo[b]tiofeno, 6-acetoxi-2-sulfamoilbenzo[b]tiofeno, 5,6-dihidro-4H-4-hidroxitieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dioxideo o una mezcla de dos o más de cualquiera de los mismos.

En otras formas de realización, el API es Vancomicina.

En algunas formas de realización, el API es Ciclosporina.

En todavía otras formas de realización, el API es una mezcla de vancomicina y tobramicina.

[0044] Como otro ejemplo no limitativo, el polímero de celulosa de los dispositivos descritos pueden incluir una cantidad sustancial de hidroxipropilcelulosa.

Tales dispositivos se distinguen de dispositivos convencionales que tratan de limitar la cantidad de hidroxipropilcelulosa debido al potencial de este polímero para causar visión borrosa.

En algunas formas de realización, el polímero incluye más del 30 % de hidroxipropilcelulosa.

En otras formas de realización, el polímero consiste esencialmente en hidroxipropilcelulosa.

[0045] En otras formas de realización, el dispositivo de administración ocular descrito no se suspende en un líquido o pomada.

Tales dispositivos se distinguen de dispositivos convencionales en que, debido a una variedad de limitaciones, tal como tamaño, se pueden requerir para entregar a un sujeto en un medio líquido o pomada.

[0046] Finalmente, en los dispositivos de administración ocular descritos, el polímero ha sido expuesto a una solución que comprende el API y un solvente capaz de la solubilización de dicho API y además, se ha permitido que el solvente absorbido se evapore del polímero o secar el polímero para eliminar el solvente absorbido.

En consecuencia, los polímeros de los dispositivos descritos han sido "pre-hinchados," lo que resulta en una disolución más rápida del polímero en un medio, incluyendo el líquido lagrimal.

En algunas formas de realización, el polímero de los dispositivos descritos se disuelve más rápido que si el polímero no se hubiese pre-hinchado.

En algunas de estas formas de realización, la disolución es 1,5 veces, 2 veces, 3 veces, 5 veces más rápido o incluso más.

Métodos del uso los dispositivos de administración ocular

[0047] Los métodos del uso los dispositivos de administración ocular incluyen el tratamiento de un problema ocular mediante el depósito de cualquiera de los dispositivos de administración ocular descritos en o sobre un ojo de un sujeto que lo necesite.

En una forma de realización particular de la invención, el dispositivo de administración ocular es colocado, insertado

o depositado, en el fondo de saco inferior del ojo.

Por "tratamiento" se entiende el alivio, completamente o en parte, de síntomas asociados a un problema ocular; la interrupción de otra progresión o el empeoramiento de esos síntomas; o la prevención del desarrollo del problema ocular.

5 Por ejemplo, en el tratamiento de un problema ocular, la prevención, reducción o eliminación del problema son los ejemplos de efectos terapéuticos deseables.

Finalmente, el tratamiento no se realiza necesariamente administrando un dispositivo de administración ocular, sino tras la administración de una serie de dispositivos de administración ocular sobre un periodo de tiempo específico.

10 [0048] Los dispositivos descritos se pueden utilizar para tratar una variedad de problemas o traumas oculares y una variedad de sujetos.

Los problemas oculares pueden incluir infecciones provocadas por bacterias o virus, procedimientos quirúrgicos y problemas oculares, tales como glaucoma, melanoma ocular, retinitis pigmentosa, presión intraocular elevada, degeneración fotorreptora, neovascularización intraocular, vitreoretinopatía, degeneración retinal, isquemia retinal, neovascularización retinal, enfermedad de epitelio pigmentario de la retina, síndrome de ojo seco, alergias estacionarias y tracoma.

En algunas formas de realización, el síndrome de ojo seco comprende la disfunción de la glándula de Meibomio y ojo seco deficitario acuoso.

20 Los problemas oculares también pueden incluir periodos posoperatorios donde la curación y/o las infecciones pueden ser de interés.

Solo como medio de ejemplo, el problema ocular puede incluir una infección corneal.

La infección corneal puede incluir queratitis vírica o bacteriana.

Los sujetos incluyen cualquier animal que se pueda beneficiar de la administración de los dispositivos descritos.

25 En algunas formas de realización, el sujeto es un mamífero (por ejemplo, un humano, un conejo, un primate, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo, una rata o ratón).

En algunas formas de realización, el sujeto es un humano.

30 [0049] Como entenderá un experto en la técnica, para todos y cualquiera de los fines, particularmente en cuanto a proporcionar una descripción escrita, todas las gamas descritas aquí también abarcan todas y cualquiera de las subgamas posibles y combinaciones de subgamas de las mismas.

Se puede reconocer fácilmente que cualquier gama enumerada describe suficientemente y permite que la misma gama se descomponga en al menos mitades iguales, tercios, trimestres, quintos, décimas, etc. Como un ejemplo no limitativo, cada gama discutida aquí se puede descomponer fácilmente en un tercio inferior, tercio medio y tercio superior, etc. Como también entenderá un experto en la técnica, toda expresión, tal como "hasta", "al menos", "mayor de", "menos que" y similar incluye el número citado y referido a gamas que se pueden descomponer sustancialmente en subgamas, como se ha expuesto anteriormente.

Finalmente, como entenderá un experto en la técnica, una gama incluye cada miembro individual.

40 [0050] El uso de los términos "un", "una", "el" y referentes similares en el contexto de la descripción de los elementos (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se debe interpretar para cubrir el singular y el plural, a menos que se indique lo contrario aquí o se contradiga claramente en el contexto.

Los términos "comprende", "tiene", "incluye" y "contiene" se deben interpretar como términos abiertos (*ed.*, significa "incluye, pero no se limita a,"), a menos que se indique lo contrario.

45 La enumeración de gamas de valores, aquí está meramente destinada a servir como un método abreviado de la referencia individual a cada valor separado decreciente en el rango, a menos que aquí se indique lo contrario y cada valor separado se incorpora en la especificación como si aquí se nombrara de forma individual.

Todos los métodos descritos aquí se pueden realizar en cualquier orden adecuado, a menos que aquí se indique lo contrario o de otro modo que se contradiga claramente por el contexto.

50 El uso de todos y cualquiera de los ejemplos o expresión ejemplar (*p. ej.*, "tal como") aquí proporcionados, se destina meramente a iluminar mejor las formas de realización y no plantean una limitación en el alcance de las reivindicaciones, a menos que se declare de otro modo.

Ninguna expresión en la especificación debería ser interpretada como indicativo de que cualquier elemento no reivindicado es esencial para la práctica de la invención.

55 [0051] Como se utiliza en este caso, "aproximadamente" se entenderá por los técnicos en la materia y variará hasta cierto punto dependiendo del contexto donde se use.

Si hay usos del término que no sean claros para los técnicos en la materia, dado el contexto donde se usa, "aproximadamente" significa hasta mas o menos un 10 % del término particular.

60 [0052] Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes expedidas y otros documentos a los que se hace referencia en esta especificación se incorporan aquí por referencia como si cada publicación individual, solicitud de patente, patente expedida u otro documento fuera específicamente e individualmente indicada para ser incorporada por referencia a su totalidad.

65 Las definiciones que contiene el texto incorporadas por referencia se excluyen en la medida en que estas contradigan definiciones en esta divulgación.

[0053] Las formas de realización, descritas aquí ilustrativamente se pueden practicar adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no específicamente descritos aquí.

Así, por ejemplo, los términos "comprende", "incluye", "contiene", etc. se deben leer extensamente sin ninguna limitación.

5 Adicionalmente, los términos y expresiones empleados aquí han sido usados como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención de usar tales términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, pero se reconoce que varias modificaciones son posibles dentro del campo de la invención reivindicada.

10 Adicionalmente la frase "consiste esencialmente en" se entenderá que incluye aquellas elementos específicamente nombrados y aquellos elementos adicionales que materialmente no afectan a las características básicas e innovadoras de la invención reivindicada.

La frase "consiste en" excluye cualquier elemento no específicamente especificado.

15 Además, donde se describen características o aspectos de la divulgación en términos de grupos Markush, aquellos expertos en la técnica reconocerán que, de este modo, la divulgación también se describe en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush.

[0054] La presente invención, descrita así generalmente, se entenderá más fácilmente por referencia a los ejemplos siguientes, que se proporcionan mediante ilustraciones y no se destinan para ser una limitación de la presente invención.

20

Ejemplos

Ejemplo 1. Absorción y liberación de API por un polímero sólido, conformado de hidroxipropilcelulosa.

25 [0055] *Materiales:* vancomicina marcada fluorescentemente (FVanc) fue usada como el API. Lacrisert® de Aton Pharma, Inc. (Lawrenceville, Nueva Jersey, USA) fue usado como el polímero sólido, conformado de celulosa.

30 Lacrisert® es un inserto oftálmico estéril semi-transparente a opaco, en forma de barra (diámetro ~ 1,27 mm, longitud ~ 3,5 mm), soluble en agua, hecho de hidroxipropilcelulosa para la administración en el fondo de saco inferior del ojo.

Cada Lacrisert® incluía 5 mg de hidroxipropilcelulosa y no contenía ningún conservante u otros ingredientes. Se usaron punzadas de micropipeta como un vaso para limitar la inflamación del polímero.

[0056] FVanc fue disuelto en agua desionizada a 50 mg/mL.

35 Un único Lacrisert® se colocó en una punta de pipeta, bloqueando la punta.

Veinticinco µL de la solución de FVanc se añadió a la punta de pipeta.

El Lacrisert® absorbió la solución de FVanc en minutos.

Aunque se hinchó el Lacrisert®, como absorbió la solución, la pipeta restringió la inflamación del polímero en la dirección radial.

40 La pipeta con el Lacrisert® hinchado fue colocada en un horno de vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas.

Tras el secado, el Lacrisert® cargado de fármaco fue retirado de la punta de pipeta, cortando el extremo de la punta de pipeta y liberando el Lacrisert®.

45 Figuras 1A-1D muestran y el Lacrisert® descargado (A), y Lacriserts® seco y cargado FVanc (B-D), con tiempos de secado variable.

El Lacrisert® mostrado en la FIG. 1B fue usado para el estudio de liberación descrito inmediatamente abajo.

[0057] Para el estudio de liberación, el Lacrisert® cargado fue colocado en 750 µL de una solución salina equilibrada (BSS) solución de lavado y sacudido suavemente a 32° C a oscuras.

50 Después de una hora, la solución de lavado BSS se retiró, la fluorescencia de la solución de lavado BSS se midió y el Lacrisert® cargado fue expuesto a otra 750 µL BSS.

Como se muestra en la FIG. 2, $2,50 \pm 4\%$ (~625 µg) FVanc fue liberada del Lacrisert® cargado sobre un periodo de ocho horas.

55 Sobre todo, hay un vertido (índice de liberación más alta) del FVanc en los periodos de tiempo inicial, seguidos de un periodo de liberación uniforme sustancial, antes de un índice reducido de liberación en los periodos temporales posteriores.

[0058] La cantidad de FVanc liberada del Lacrisert® cargado fue similar a la cantidad de API proporcionado en tratamientos convencionales.

60 Los tratamientos de vancomicina convencionales implican proporcionar a un ojo aproximadamente 8 gotas (27 µL por gota) de vancomicina fortificada (25 mg/mL) sobre un periodo de ocho horas, dando como resultado la administración de un total de 5400 µg de vancomicina.

Sin embargo, aproximadamente el 90 % del tratamiento saca la película lagrimal vía el sistema lacrimal o sobre la mejilla del paciente antes de ejercitar cualquier actividad biológica.

65 Así, los tratamientos convencionales proporcionan aproximadamente 540 µg de vancomicina sobre un periodo de ocho horas.

Ejemplo 2. Estudio *in vivo* del polímero de hidroxipropilcelulosa cargado de API

[0059] *Materiales:* vancomicina (Vanc) fue usada como el API.

5 Lacrisert® de Aton Pharma, Inc. fue usado como el polímero sólido, conformado de celulosa. Los Lacriserts® cargados de Vanc fueron formados como se describe en el ejemplo 1 de arriba.

[0060] Se usaron cinco conejos blancos de Nueva Zelanda de un vendedor comercial.

ATCCA 25923, se usó una cepa sensible a la vancomicina de *S. aureus* como un modelo de queratitis bacteriana.

10 Los siguientes anestésicos o analgésicos se usaron en el estudio: quetamina (50 mg/kg) en eutanasia e inoculación; quetamina (5 mg/kg) en eutanasia e inoculación; proparacaína (0,5 % de solución, 1-2 gotas) en inoculación; y buprenorfina (0,03 mg/kg) cada 8-10 horas.

Se usó una inyección intracardiaca de sodio pentobarbital (90 mg/kg) como método de eutanasia.

15 [0061] Se infectaron las córneas de conejo interestromalmente en el laboratorio, usando protocolos de bioseguridad de nivel 2.

Una parte alícuota de dilución bacteriana (10 µL, 100 unidades formadoras de colonias

20 [0062] Se inyectaron (UFC)) en el estroma corneal de ambos ojos de cada conejo (un total de diez ojos, cinco conejos).

Antes de la inyección, todos los conejos fueron anestesiados mediante una inyección subcutánea de xilacina/ketamina y dos gotas de hidrocloreuro de proparacaína tópicamente aplicadas en cada ojo.

En la infección posterior, cada una conejo recibió inyecciones intramusculares apropiadas de buprenorfina para aliviar cualquier dolor o aflicción provocado por la infección corneal.

25 Un conejo fue excluido del estudio debido a una perforación de córnea involuntaria.

[0063] Doce horas después de la inoculación, cada ojo fue valorado mediante un examen con lámpara de hendidura (SLE) con un biomicroscopio de lámpara de hendidura, utilizando un sistema de marcado publicado.

Se realizó una clasificación SLE mediante un observador único que fue cegado para grupos de tratamiento.

30 Además, en ese momento, un Lacrisert® cargado o descargado de fármaco, Lacrisert® sencillo fue colocado en el fondo de saco precorneal del ojo.

Del total de ocho ojos estudiados (cuatro conejos), dos ojos no recibieron ningún tratamiento en absoluto (control); dos ojos recibieron un Lacrisert® sencillo descargado y cuatro ojos recibieron un Lacrisert® cargado de fármaco.

35 Ocho horas después de la iniciación del tratamiento (veinte horas tras la inoculación), los ojos fueron reexaminados mediante SLE, el tratamiento retirado, los precorneales lavados con BSS, los animales sacrificados y las córneas aseptícamente retiradas para el cálculo de colonia.

Las córneas cosechadas fueron homogeneizadas en el suero salino tamponado con fosfato (PBS), centrifugadas y ocho diluciones en serie del sobrenadante fueron realizadas.

40 Cada homogeneizada y cada una de las diluciones en serie fueron colocadas en placas en el agar de soja tríptica por triplicado e incubadas durante 48 horas antes de la cuenta de las UFC.

[0064] Los resultados de los cultivos se muestran en la FIG. 3.

Esta figura marca la UFC cultivada de las córneas de control (Cntrl), las córneas tratadas con Lacrisert® descargado (sencillo) y las córneas tratadas con Lacrisert® cargado de Vanc (cargado de Vanc).

45 Los resultados muestran que el Lacriserts® sencillo aumentó la cantidad de infección presente en el ojo en comparación con los ojos de control, aunque el aumento no fue significativo estadísticamente.

Sin embargo, los Lacrisert® cargados de Vanc significativamente redujeron las UFC de *S. aureus* en comparación con los ojos de control.

50 **Ejemplo 3.** Estudio *in vivo* de polímero de hidroxipropilcelulosa llenado de API en modelos animales de problemas oculares

[0065] Lacrisert® o mitades de Lacrisert de Aton Pharma, Inc. será usado como el polímero sólido, conformado de celulosa.

55 Los Lacriserts® serán cargados con un agente terapéutico dirigido al tratamiento de la enfermedad de ojo inflamatorio, como se describe en el ejemplo 1.

Los animales modelo de enfermedades humanas serán seleccionados para una uniformidad de condición basada en un estándar de clasificación apropiado y divididos en grupos de control y experimentales.

60 Los Lacriserts® descargados y cargados de fármaco serán administrados a animales de control y experimentales, respectivamente, por los métodos del ejemplo 2.

Las mitades de Lacrisert serán cargadas con un agente terapéutico y aplicadas como un par como se ejemplifica abajo.

Después de un periodo apropiado de tratamiento, los animales serán subjetivamente evaluados en cuanto al alcance de la regresión de la enfermedad.

65 Luego, los animales son eutanasiados y los tejidos pertinentes se examinan histológicamente.

Los parámetros pertinentes serán tabulados y comparados para valorar la eficacia del fármaco.

[0066] Los animales solían servir de modelos para problemas oculares de humanos, incluidos ratones, ratas, perros, gatos, conejos, monos, cerdos y conejillos de Indias.

Las enfermedades potenciales para las que se puede servir de modelo incluyen, pero no de forma limitativa problemas oculares inflamatorios, trastornos neoplásicos, retinitis pigmentosa, presión intraocular elevada, degeneración fotoreceptora, neovascularización intraocular, vitreoretinopatía, degeneración retinal, isquemia retinal, neovascularización retinal, enfermedad de epitelio pigmentario de retina y tracoma.

Ejemplo 4. Liberación *in vitro* de Ciclosporina de mitades de Lacrisert cargado de Ciclosporina

[0067] Se preparó y cargó un inserto ocular de fármaco de la siguiente manera.

Barras de Lacrisert® individual fueron divididas en modo longitudinal en aproximadamente medias partes para proporcionar las medias barras o medio-cilindros.

Las medias barras, cuando se vieron desde un extremo, tenían una forma semicircular.

Las medias barras fueron luego colocadas individualmente en un canal y empapadas en un 100% de tritiado (³H) ciclosporina (T-CsA) en etanol (0,0125 mg, 2 µL) por mitad de Lacrisert o media barra.

La cantidad de la ciclosporina usada por media barra era equivalente a la mitad de esta en una gota oftálmica de ciclosporina comercial.

Utilizando un molde plexiglás de canal, dos mitades de Lacrisert fueron alineadas por el pozo/canal.

El canal fue dimensionado para aproximar el tamaño de la media barra, de manera que la forma de la media barra fue mantenida sustancialmente por el canal durante el remojo.

La ciclosporina caliente (0,0125 mg, 2 µL) en el etanol fue pipetada sobre cada mitad de Lacrisert.

Los Lacriserts se dejaron secar en el molde durante 1 hora a temperatura ambiente.

Luego el molde fue colocado en un horno al vacío a 20 psi durante 20-24 horas a 37 °C.

Las mitades de Lacrisert fueron retiradas de las mitades de molde con pinzas pequeñas.

Dieciséis Lacriserts cargados de T-CsA fueron medidos para dar una carga de línea base.

Para comparación, gotas de tritiado (³H) ciclosporina en el etanol y aceite mineral (0,05 %, 0,0125 mg por gota) fueron preparadas mediante la mezcla de 2 µL tritiado (³H) ciclosporina (100 %) en el etanol y 23 µL de aceite mineral.

La gota de ciclosporina comercial contiene 0,025 mg de ciclosporina en una base de glicerina/aceite.

[0068] La liberación *in vitro* fue evaluada de la siguiente manera.

Un conjunto (2 mitades de Lacrisert = 1, n = 8) de mitades de Lacrisert® cargadas fueron colocadas en los tubos de microcentrifugación con una solución salina equilibrada (BSS, 750 µL) y agitadas al baño maría (baño de agua con agitación Lab-line Orbital 3540) a 34 °C y 100 rpm.

A cada hora durante 8 horas, se retiraron los tubos del baño maría.

El BSS fue retirado de cada tubo para el cálculo.

El BSS (750 µL) fue restablecido en los tubos originales y estos tubos retornados al baño maría.

El seis partes alícuotas 100 µL del BSS retirado fueron individualmente colocadas en frascos de centelleo líquido marcados con 5 mL de Universol.

Luego se leyó y se registró la actividad de cada frasco durante 2 min en un contador de centelleo (analizador Perkin Elmer de centelleo de líquido, modelo Tri Carb 2900 TR).

Luego se multiplicó la actividad media de las partes alícuotas de cada periodo de tiempo a igual que para 750 µL.

Al final del periodo de 8 horas, también se leyó cada uno de los Lacrisert restantes.

Estas pruebas fueron realizadas dos veces.

[0069] FIG. 8 ilustra gráficamente la liberación media de ciclosporina de un par de mitades de Lacrisert sobre periodo de 8 horas para las dos pruebas.

Un total medio de $0,0247 \pm 0,00117$ mg de ciclosporina fue eluido de dos mitades de Lacrisert *in vitro*.

Las dos mitades de Lacrisert contenían un promedio de 0,0247 mg de fármaco, que demuestran que un fármaco hidrofóbico puede ser eficazmente cargado para mitades de Lacrisert, usando, por ejemplo, una solución farmacológica en el etanol.

In vitro, el Lacrisert liberó toda la ciclosporina después de 8 horas con al menos aproximadamente el 50 % del fármaco entregado en la primera hora.

Otros solventes orgánicos polares (por ejemplo, acetato de etilo, metanol, acetona y similar) también se puede usar, al igual que solventes orgánicos no polares (por ejemplo, éter, cloroformo, cloruro de metileno), dependiendo de las características de solubilidad del API.

La mezcla de solventes orgánicos y acuosos (incluyendo soluciones tamponadas) también puede ser adecuada.

Ejemplo 5. Administración *in vivo* de ciclosporina para borde corneal y escleral de mitades de Lacrisert cargadas de ciclosporina

[0070] Treinta y seis ojos de conejo fueron preparados por la eliminación de las membranas nictitantes antes de la administración. Los ojos fueron divididos en los grupos siguientes.

	Gotas ³ H-CsA	Mitades de Lacrisert ³ H-CsA	Lacrisert (control - ningún fármaco)
Ojos	16	16	4

[0071] Dos gotas de fármaco o dos mitades de Lacrisert fueron colocadas pre-cornealmente en un ojo de cada conejo.

Las mitades de Lacrisert cargadas fueron preparadas como se describe en el ejemplo 4.

5 Doce horas más tarde, los conejos fueron sacrificados.

En el momento del sacrificio, se recogieron las lágrimas y el humor acuoso, se anotaron los volúmenes y se colocaron en tubos marcados individualmente.

La córnea, borde corneoescleral (el borde escleral) e iris fueron luego recogidos del ojo.

Los tejidos fueron recogidos cortando en la esclerótica aproximadamente 3 mms fuera del borde corneo-límbico.

10 La esclerótica fue luego cortada circunferencialmente alrededor del borde corneo-límbico para incluir 3 mm de esclerótica.

El interior de la sección retirada incluía el iris.

Una vez la capa corneal/esclerótica se retiró del ojo, el iris interior se separó y se colocó en un tubo marcado.

La córnea central fue luego trepanada con un trépano de 10 mm.

15 La córnea esclerótica restante, que incluía aproximadamente 3 mm de córnea y 3 mm de esclerótica fue recogida.

Todos los tubos de tejido fueron pesados antes del cálculo de centelleo.

Universol fluido (5 mL) fue colocado en cada tubo, sujetado a temperatura ambiente durante 24 horas para una interacción máxima entre el ³H y el Universol, y se leyeron los cálculos por minuto durante 2 min por muestra, utilizando un contador de centelleo.

20 [0072] Figuras 9 y 10 ilustran gráficamente la cantidad de ciclosporina retenida en y, al menos, administrada a varios tejidos oculares al final del periodo experimental de 12 horas.

La concentración media total del fármaco todavía en el tejido ocular fue $3,49 \times 10^{-3} \pm 6,27 \times 10^{-4}$ µg por g (para tejidos sólidos, por ejemplo, córnea, esclerótica, iris y similar) o por µL (para fluido o muestras líquidas, por ejemplo, desgarros, humor acuoso y similar) para administración de mitades de Lacrisert frente a $1,73 \times 10^{-3} \pm 1,37 \times 10^{-4}$ µg/g o µg/µL para administración por gotas de ojo.

25 *In vivo*, las mitades de Lacrisert proporcionaron significativamente más fármaco a la córnea y esclerótica que las gotas (p=0,005). Doce horas después de la administración, hubo un 52 % más de ciclosporina en los ojos cuando se trataron con el sistema de entrega de mitades de Lacrisert en comparación con los ojos tratados con gotas oftálmicas.

30

Ejemplo 6. Administración de fármacos por mitades de Lacrisert cargadas de Latanoprost

[0073] Este ejemplo demuestra cómo se hicieron mitades de Lacrisert cargadas de Latanoprost y se evaluaron sus perfiles de liberación de fármaco *in vivo* e *in vitro*.

35

Las medias barras o mitades de Lacrisert fueron preparadas y cargadas con el API de la siguiente manera.

Cada Lacrisert fue cortado por la mitad en modo longitudinal.

Las dos mitades fueron cargadas individualmente con 0,725 mg de una mezcla de Latanoprost 22 % caliente/78 % frío.

40 Así, junto a su carga farmacológica igualó una gota de Latanoprost comercial (1,5 mg/gota), compuesta por Latanoprost 22 % caliente, tritiado (3H) en el etanol (0,335 mg) y 78 % frío, Latanoprost no radioactivo (1,165 mg, 1 Ci @ 500 µCi/mL, actividad=10 Ci/mmol).

[0074] Una mezcla de calor (15,5 µL, 0,335 mg de Latanoprost) y frío (19,4 µL, 1,165 mg Latanoprost) las soluciones de Latanoprost fueron pipetadas en el tubo de Eppendorf plástico.

45

Los Lacrisert fueron cortados y alineados longitudinalmente, utilizando hojas de afeitar (2 por cavidad de molde).

Los moldes, Lacrisert y la mezcla farmacológica fueron calentados en un horno (sin vacío) a 50 °C durante aproximadamente 30 minutos y retirados del horno.

50 Los fármacos mezclados (8,725 µL) fueron pipetados sobre cada mitad de Lacrisert y dejados secar a 50 °C (sin vacío) durante 30 min a una hora o hasta que el líquido fue absorbido en la mitad de Lacrisert.

Se remojó y secó el fármaco de nuevo una vez, de modo que cada mitad de Lacrisert recibida 17,45 µL de la solución de fármaco mezclada.

Las mitades de Lacrisert fueron mantenidas durante toda la noche en el vacío a 20 psi y a 50 °C, de modo que se secaron y endurecieron.

55

Las mitades de Lacrisert fueron retiradas del molde con pinzas pequeñas.

Dieciséis mitades de Lacrisert llenado de T-Latanoprost fueron medidas para dar una carga de línea base.

Para la comparación, las gotas de Latanoprost comercial aumentaron con un 22% tritiado (3H) Latanoprost en el etanol (0,335 mg por gota) fueron usados de modo que una gota igualada a 34,9 µL con un total de 1,5 mg de Latanoprost.

60

A. Liberación *in vitro* de Latanoprost

[0075] Un conjunto (2 mitades de Lacrisert = 1; n=16) de Lacrisert cargados fueron colocados en los tubos de microcentrifugación con una solución salina equilibrada (750 µL) y agitados al baño maría (baño de agua con

agitación Lab-line Orbital 3540) a 34 °C y 100 rpm.

A cada hora durante 8 horas, los tubos fueron retirados del baño maría.

El BSS (750 µL) fue retirado de cada tubo para el cálculo.

Los BSS fueron restablecidos (750 µL) en los tubos originales y estos tubos retornados al baño maría.

5 Las seis 100 µL partes alícuotas del BSS retirado fueron individualmente colocadas en frascos de centelleo líquido marcadas con 5 mL de Universol.

Luego, se leyó y registró la actividad de cada frasco durante 2 min en un contador de centelleo (analizador Perkin Elmer de centelleo de líquido, modelo Tri Carb 2900 TR).

Al final del periodo de 8 horas, también se leyó cada uno de los Lacrisert restantes.

10 Estas pruebas fueron realizadas 2 veces.

Los resultados se representan en la FIG. 11.

Un total medio de $1,486 \pm 0,085$ mg de Latanoprost fue eluido sobre 8 horas de cada Lacrisert *in vitro*.

Estas pruebas demostraron cómo se realizaron las mitades de Lacrisert cargadas de Latanoprost y se evaluó su perfil de liberación farmacológica.

15 Cada Lacrisert completo (*ed.*, 2 mitades de Lacrisert) contenía un promedio de 1,486 mg de fármaco.

In vitro, las mitades de Lacrisert liberaron todos los Latanoprost después de 8 horas con aproximadamente un tercio del fármaco entregado en la primera hora.

20 B. Análisis *in vivo*

[0076] Se quitó a los conejos (18) las membranas nictitantes 1 semana antes de la experimentación.

Los ojos (36) fueron divididos en los grupos siguientes

	Gotas de ³ H-Latanoprost	Mitades de ³ H-Latanoprost- Lacrisert	Lacrisert
Ojos	16	16	4

25 Una gota de fármaco o dos mitades de Lacrisert (cargado o descargado) fueron colocadas pre-cornealmente en un ojo de cada conejo.

Horas doce más tarde, los conejos fueron sacrificados.

En el momento del sacrificio, se recogieron lágrimas y humor acuoso, se anotaron los volúmenes y se colocaron en tubos marcados individualmente.

30 Luego la córnea, el borde corneoescleral e iris fueron recogidos del ojo.

Se retiró el tejido realizando un corte en la esclerótica de aproximadamente 3 mms fuera del borde corneo-límbico.

Luego se cortó la esclerótica circunferencialmente alrededor del borde corneo-límbico para incluir 3 mm de esclerótica.

El interior de la sección retirada incluía el iris.

35 Una vez la capa corneal/esclerótica se retiró del ojo, el iris interior se separó y colocó en un tubo marcado.

Luego, la córnea central fue trepanada hacia fuera con un trépano de 10 mm y colocada en un tubo marcado por separado.

El corneal escleral restante que incluía aproximadamente 3 mm de córnea y 3 mm de esclerótica fue colocado en un tubo marcado por separado.

40 Todos los tubos de tejido fueron pesados antes del cálculo de centelleo.

El fluido Universol (5 mL) fue colocado en cada tubo, contenido a temperatura ambiente durante 24 horas para maximizar la interacción de ³H con el Universol y se leyeron las cuentas por minuto durante 2 min por muestra, utilizando un contador de centelleo.

Los resultados se representan en la FIG. 12.

45 La concentración media total de fármaco todavía en el tejido ocular fue $34,44 \times 10^{-3} \pm 8,44 \times 10^{-3}$ mg/g (para tejidos) o µL (para lágrimas y tales líquidos) para la administración de gotas frente a $18,42 \times 10^{-3} \pm 4,25 \times 10^{-3}$ mg/g o µl para las mitades de Lacrisert.

In vivo, las mitades de Lacrisert proporcionaron el fármaco en varios tejido oculares.

Bajo las condiciones de prueba, la gota proporcionó más fármaco a la córnea que las mitades de Lacrisert.

50

Ejemplo 7. Administración de fármacos mediante mitades de Lacrisert cargado de Betaxolol

[0077] Este ejemplo demuestra cómo se realizaron las mitades de Lacrisert cargado de Betaxolol y sus perfiles de liberación farmacológica fueron evaluados *in vivo* e *in vitro*.

55 Las medias barras o mitades de Lacrisert fueron preparadas y cargadas con el API de la siguiente manera.

Cada Lacrisert fue cortado por la mitad en modo longitudinal.

Cada una de las mitades fueron cargadas con 31,51 µg de Betaxolol 0,18 % caliente/99,82 % frío, de modo que junto a su carga farmacológica aproximadamente igualó la carga farmacológica en una gota de 25 µL de Betaxolol comercial (63,025 µg Betaxolol, compuesto por 0,18 % tritiado (³H) Betaxolol (0.525 µg) y 99,82 % de Betaxolol frío (62.5 µg)).

60

La concentración de Betaxolol comercial es 2,5 mg/mL.

Pacientes se instruyen para instilar 1 gota (25 µL/gota) dos veces al día.

[0078] El [³H]-Betaxolol caliente disponible en el etanol fue secado con gas nitrógeno en el frasco.

Luego se añadió Betaxolol comercial (1 mL) al frasco de [³H]-Betaxolol, se cubrió el frasco y se agitó en vórtex durante 15 seg.

Utilizando un molde plexiglás de canal, se alinearon 2 mitades de Lacrisert por canal (o cavidad).

La mezcla de Betaxolol [³H] (6,25 μ L, 15,75 μ g) fue pipetada sobre cada mitad de Lacrisert.

5 Las mitades de Lacrisert se dejaron secar en el molde durante 1 hora a temperatura ambiente.

Las mitades de Lacrisert parecían de tipo gel.

Un 6,25 μ L adicional de la mezcla de Betaxolol [³H] se añadió a cada medio y la mitad se dejó secar al aire en el molde durante 1 hora.

Un total de 12,5 μ L (31,51 μ g) de [3H]-Betaxolol se añadió a la mitad del Lacrisert.

10 Luego, el molde fue colocado en un horno de vacío a 20 psi y 37 °C durante 20-24 horas.

Las mitades de Lacrisert secas fueron quitadas del molde con pinzas pequeñas.

Seis Lacrisert enteros cargados de [³H]-Betaxolol (2 mitades cargadas = entero) fueron individualmente colocadas en frascos de centelleo con Universol (5 mL) y contados para dar una carga de línea base.

15 A. Liberación *in vitro* de Betaxolol

[0079] La liberación de Betaxolol de mitades de Lacrisert cargado de Betaxolol se realizaron como se describe en el ejemplo 6A de arriba.

Los resultados se representan en las figuras 15 y 16.

20 *In vitro*, el Lacrisert liberó todos los Betaxolol después de 8 horas con más del 70 % del fármaco proporcionado en la primera hora.

FIG. 15 ilustra gráficamente la cantidad media liberada sobre el periodo de 8 horas.

Un total medio de 51,53 \pm 11,495 μ g de Betaxolol fue eluido sobre 8 horas de cada Lacrisert *in vitro*.

25 En general, al final del periodo experimental, los Lacrisert fueron esencialmente solo acumulaciones pequeñas de HPC.

Algún API (1.098 \pm 0.431 μ g) fue asociado al HPC restante.

FIG. 16 ilustra gráficamente el perfil de liberación en porcentaje para los Lacrisert cargados de Betaxolol sobre el periodo de 8 horas.

30 B. Análisis *in vivo*

[0080] La administración de Betaxolol de mitades de Lacrisert cargado de Betaxolol fue evaluada *in vivo*, como se describe en el ejemplo 6B de arriba.

Los resultados se representan en las figuras 17 y 18.

35 Después de la administración por mitades de Lacrisert en el fondo de saco del ojo, la concentración media total del fármaco todavía en el tejido ocular fue determinada bajo las condiciones de prueba para ser 2,64es \pm 1,05 μ g/g o μ L. El porcentaje muy bajo (0,18 %) de moléculas de [3H]-Betaxolol en la mezcla de fármaco final fue problemático en algunas vías, sin embargo, estos problemas pueden ser eliminados fácilmente usando, por ejemplo, una concentración más alta del API caliente.

40

Ejemplo 8. La administración de fármacos por mitades de Lacrisert cargado de Gentamicina

[0081] Este ejemplo demuestra cómo se realizaron mitades de Lacrisert cargado de Gentamicina y fueron testados sus perfiles de liberación farmacológica *in vivo* e *in vitro*.

45 Las medias barras o mitades de Lacrisert fueron preparadas y cargadas con el API de la siguiente manera.

Cada Lacrisert se cortó por la mitad en modo longitudinal.

Cada mitad fue cargada con sulfato de Gentamicina 39,062 μ g de 4 % caliente/96 % frío, de modo que junto a su carga farmacológica aproximadamente igualó la carga farmacológica en una gota de 25 μ L de Gentamicina comercial (78,125 μ g, compuesto por 4 % de tritiado (³H) Gentamicina (3,125 μ g) y 96 % de Gentamicina fría (75 μ g)).

50

La concentración usual de Gentamicina comercial es 3 mg/mL.

Los pacientes se instruyen para añadir 1 o 2 gotas (aproximadamente 25 μ l/gota) cada cuatro horas.

[0082] La [³H]-Gentamicina caliente en el etanol fue secada con gas nitrógeno en el frasco enviado original.

55 Se añadió un mL de Gentamicina comercial al frasco de [³H]-Gentamicina, se cubrió el frasco y se agitó en vórtex durante 15 seg.

Utilizando un molde plexiglás de canal, 2 mitades de Lacrisert fueron alineadas por canal (o cavidad).

Después, 6,25 μ L de la mezcla de [³H] Gentamicina (19,516 μ g) fueron pipetados sobre cada mitad de Lacrisert.

Las mitades de Lacrisert se dejaron secar en el molde durante 1 hora a temperatura ambiente.

60 Las mitades de Lacrisert parecían de tipo gel.

Se añadió un 6,25 μ L adicional de la mezcla de [³H] Gentamicina a cada medio y se dejó secar al aire en el molde durante una hora.

Por lo tanto, se añadió un total de 12,5 μ L (39.062 μ g) de [³H]-Gentamicina a la mitad del Lacrisert.

Luego se colocó el molde en un horno de vacío a 20 psi durante 20-24 horas a 37 °C.

65 Las mitades de Lacrisert secas fueron eliminadas de las mitades de molde con pinzas pequeñas.

Se colocaron seis Lacrisert enteros [³H] cargados de Gentamicina (2 mitades = uno entero) en frascos de centelleo

individuales con 5 mL de Universol y se contaron para dar una carga de línea base.

A. Liberación *in vitro* de Gentamicina

5 [0083] La liberación de Gentamicina de mitades de Lacrisert cargado de Gentamicina se realizaron como se describe en el ejemplo 6A de arriba.

Los resultados se representan en las figuras 19 y 20.

In vitro, el Lacrisert liberó toda la Gentamicina después de 8 horas con más del 50 % del fármaco proporcionado en la primera hora.

10 *In vivo*, hubo una cantidad significativa de fármaco proporcionado al ojo mediante el Lacrisert.

FIG. 19 ilustra gráficamente la cantidad media de Gentamicina liberada sobre el periodo de 8 horas.

Se determinó un total medio de $85,690 \pm 7,565$ μg de Gentamicina para haber sido liberado sobre 8 horas de cada Lacrisert entero *in vitro*.

15 En general, al final del periodo experimental, los Lacriserts fueron esencialmente solo acumulaciones pequeñas de HPC.

Ningún fármaco fue asociado al HPC restante.

FIG. 20 ilustra gráficamente el perfil de liberación en porcentaje para los Lacriserts cargados de Gentamicina sobre el periodo de 8 horas.

20 B. Análisis *in vivo*

[0084] La administración de Gentamicina de mitades de Lacrisert cargado de Gentamicina fue evaluada *in vivo* como se describe en el ejemplo 6B de arriba.

25 Figuras 21 y 22 muestran la cantidad de Gentamicina retenida en los tejidos oculares al final del periodo de prueba de 8 horas.

La concentración media total del fármaco todavía en el tejido ocular fue $3,30 \pm 0,69$ $\mu\text{g/g}$ o μL para la administración de Lacrisert.

In vitro, el Lacrisert liberó toda la Gentamicina después de 8 horas con más del 50 % del fármaco entregado en la primera hora.

30 *In vivo*, hubo una cantidad significativa de fármaco entregado al ojo mediante mitades de Lacrisert.

[0085] Mientras varios aspectos y formas de realización se han descrito aquí, otros aspectos y formas de realización serán aparentes para los expertos en la técnica. Los varios aspectos y formas de realización que aquí se describen son para fines de ilustración y no se destinan a ser una limitación, son indicados por las reivindicaciones siguientes con el alcance y espíritu reales.

35

REIVINDICACIONES

1. Método de formación de un dispositivo de administración ocular que comprende:
colocar un polímero sólido, conformado de celulosa en un vaso adaptado para limitar la inflamación del polímero en al menos una dirección;
exponer el polímero, mientras está en dicho vaso, a una solución que incluye un principio farmacéutico activo y un solvente capaz de la solubilización de dicho principio farmacéutico activo, donde el polímero absorbe al menos una porción de la solución, con el principio farmacéutico activo y solvente;
permitir que el solvente absorbido se evapore del polímero o secar el polimérico; y liberar el polímero del vaso.
2. Método, según la reivindicación 1, donde al menos una dirección es una dirección radial.
3. Método, según la reivindicación 1 o 2, donde la forma y dimensión de una superficie interior del vaso coincide sustancialmente en la forma y dimensión de una superficie externa del polímero.
4. Método, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el vaso es un vaso tubular.
5. Método, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la superficie interior del vaso está recubierta con un agente de liberación de superficie.
6. Método, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde sustancialmente todo el solvente absorbido puede evaporarse del polímero o donde el polímero se seca para eliminar sustancialmente todo el solvente absorbido del polímero.
7. Método, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende el secado del polímero al vacío.
8. Método, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el polímero se selecciona de celulosa de hidroximetilo, celulosa de hidroxietilo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o una mezcla de dos o más de cualquiera de las mismas.
9. Método, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el polímero es hidroxipropilcelulosa.
10. Método, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el principio farmacéutico activo es inestable térmicamente aproximadamente por encima de aproximadamente 80 °C.
11. Método, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el principio farmacéutico activo comprende Acebutolol, aciclovir, Betaxolol, Bimatoprost, tartrato de Brimonidina, Brinzolamida, Bromfenac sodio, cefazolina, cefalexina, Cefadroxilo, ciprofloxacino, ciprofloxacino HCl, ciclosporina, dexametasona, Dorzolamida HCl, Epinastina HCl, eritromicina, Ganciclovir, Gatifloxacina, sulfato de Gentamicina, Trometamina de Ketorolaco, Labetalol, Latanoprost, Loteprednol Etabonato, moxifloxacino HCl, Nepafenac, ofloxacina, Olopatadina HCl, penicilina, Pindolol, prednisolona, Propanolol, Sulfato de polimixina B/Sulfato de Trimetoprima, Sulfacetamida sódica, maleato de Timolol, Triflourodina, tobramicina, Travoprost, vancomicina, Azelastina HCl, sulfato de atropina, Betametasona, carbacol, Feniramina, Cromolín sódico, Ciclopentolato, Demecarium bromuro, dexametasona 21-fosfato, Base de eritromicina, Fluorometolona, Gatifloxacina, Homatropina, Hidroxiamfetamina, idoxuridina, Medrisona, Metilprednisolona, Nafazolina, resolvins, fosfolípidos, fenilefrina, Fosfolina yoduro, acetato de prednisolona, sulfato de sodio de prednisolona, sulfafurazol, Tetrahidrazolina HCl, Timolol, sulfato de tobramicina, tropicamida, 6-hidroxi-2-sulfamoilbenzo[b]tiofeno, 6-acetoxi-2-sulfamoilbenzo[b]tiofeno, 5,6-dihidro-4H-4-hidroxitieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dioxideo o una mezcla de dos o más de cualquiera de los mismos.
12. Método, según la reivindicación 11, donde el principio farmacéutico activo es Ciclosporina.
13. Método, según la reivindicación 11, donde el principio farmacéutico activo es Vancomicina.
14. Método, según la reivindicación 11, donde el principio farmacéutico activo es una mezcla de Vancymycon y tobramicina.
15. Dispositivo de administración ocular preparado según un método, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
16. Dispositivo de administración ocular, según la reivindicación 15, para usar en el tratamiento de un problema ocular que comprende:
depositar o administrar uno o varios de los dispositivos de administración ocular a un ojo de un sujeto con la necesidad del mismo.
17. Dispositivo de administración ocular para su uso, según la reivindicación 16, donde el problema ocular comprende una infección corneal o un síndrome de ojo seco.

FIG. 1



FIG. 2

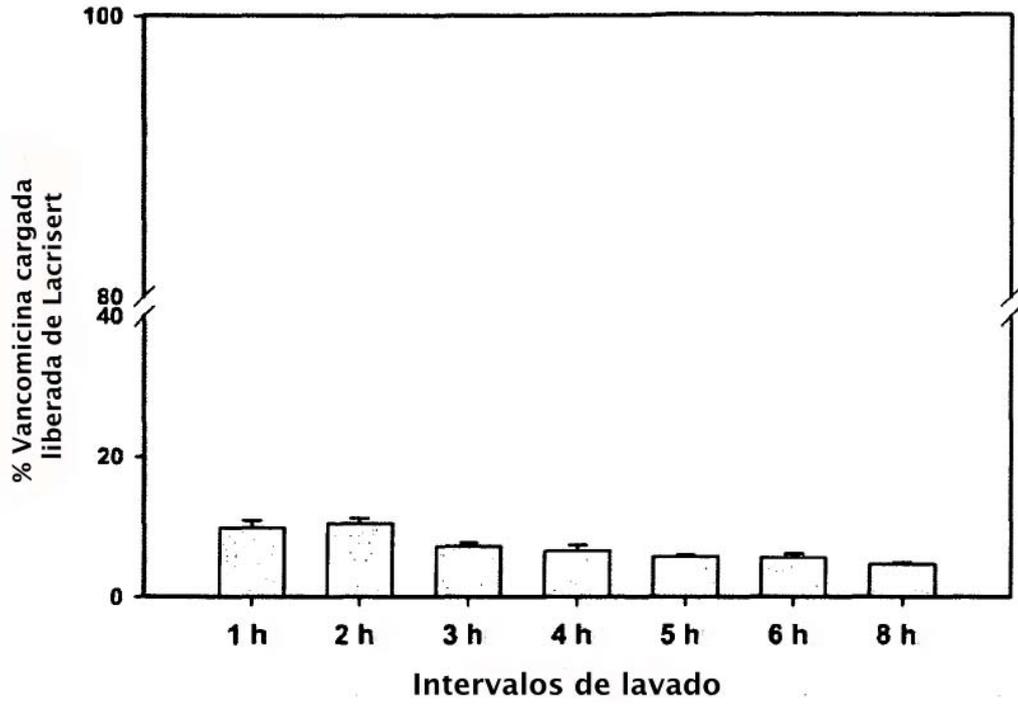


FIG. 3

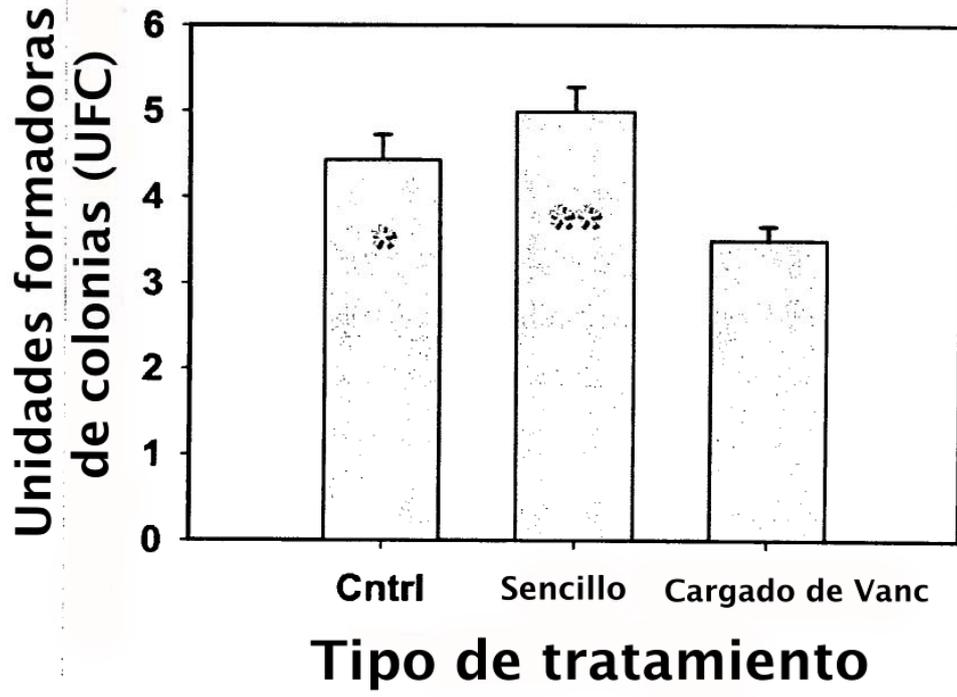


FIG. 4

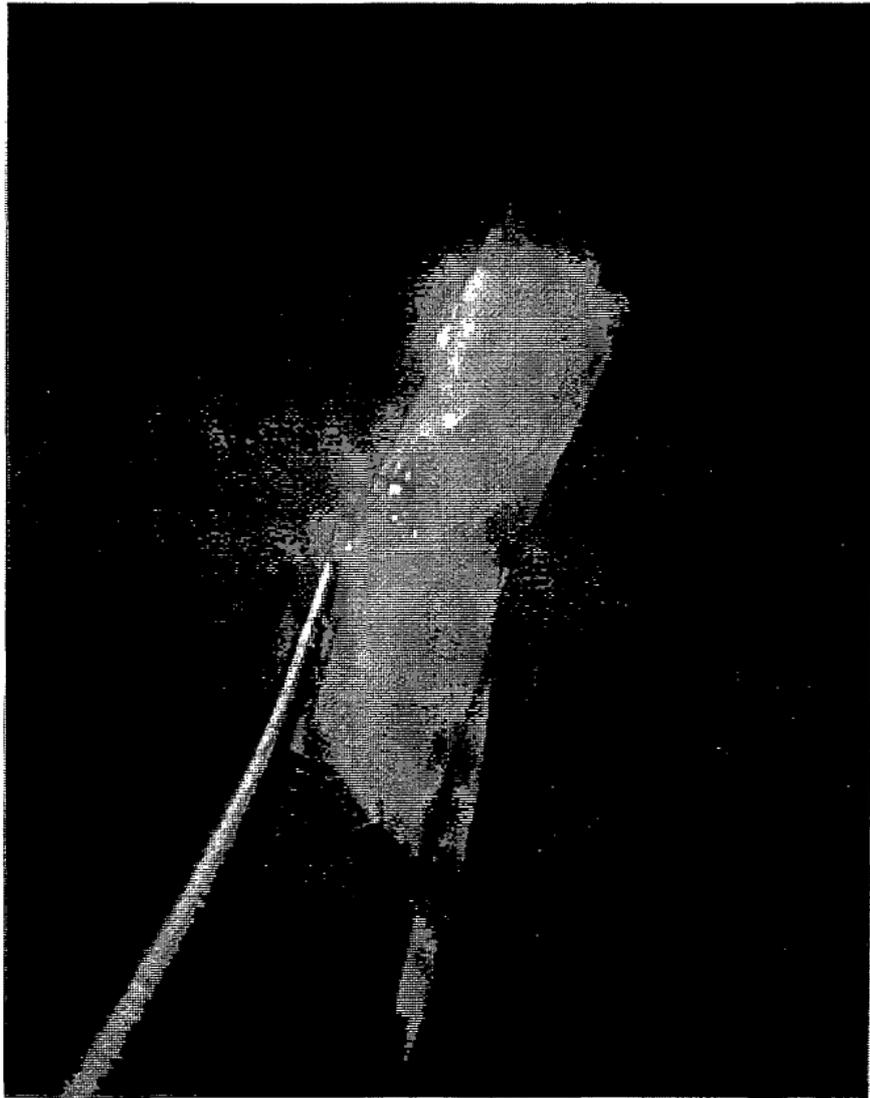


FIG. 5

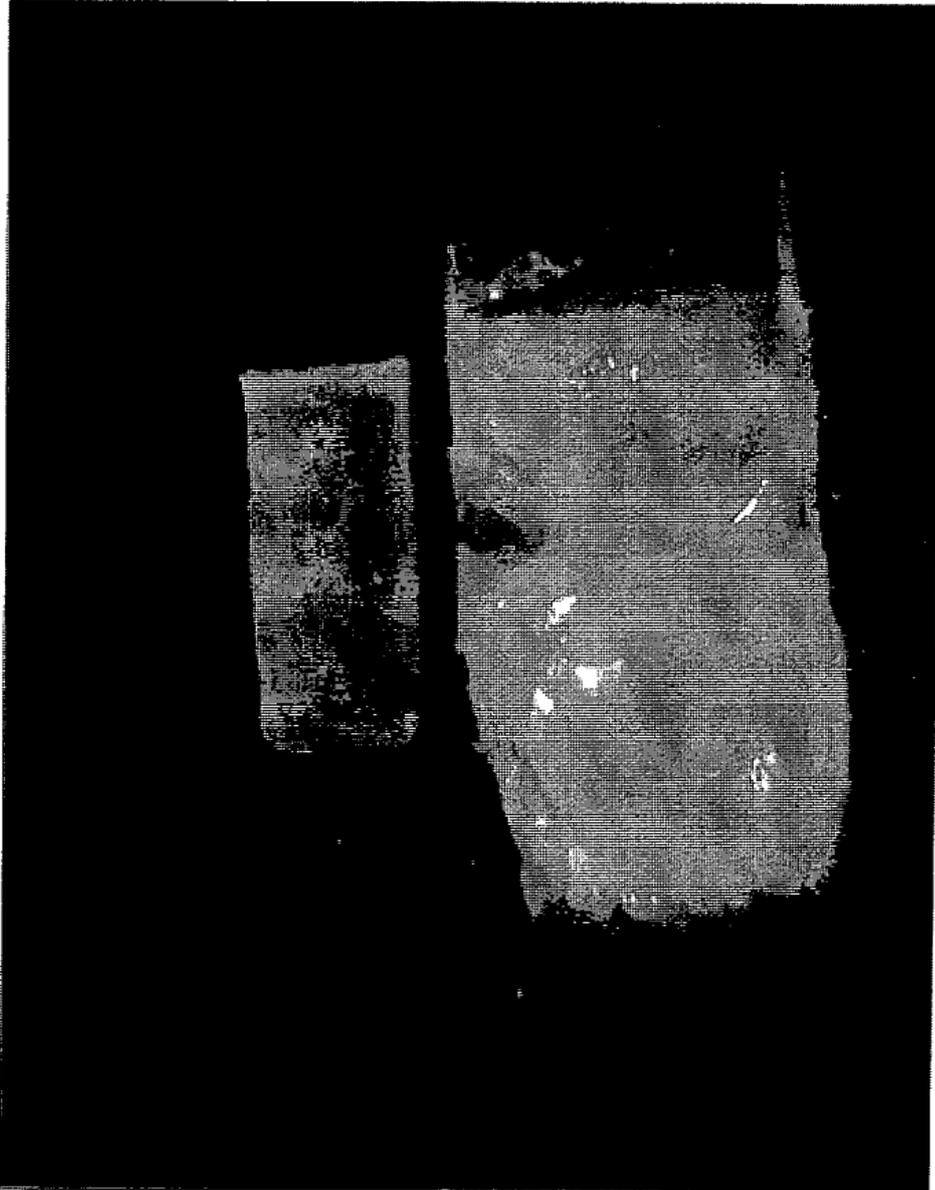


FIG. 6

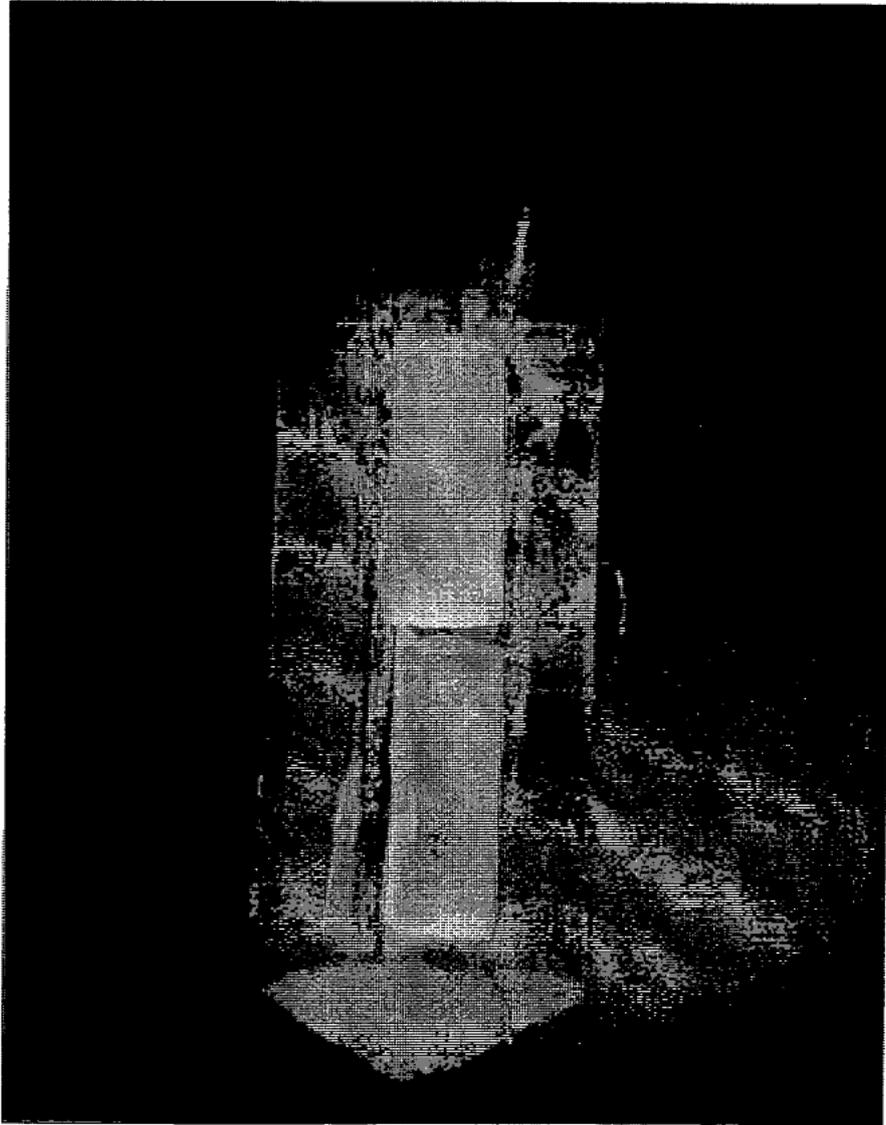


FIG. 7

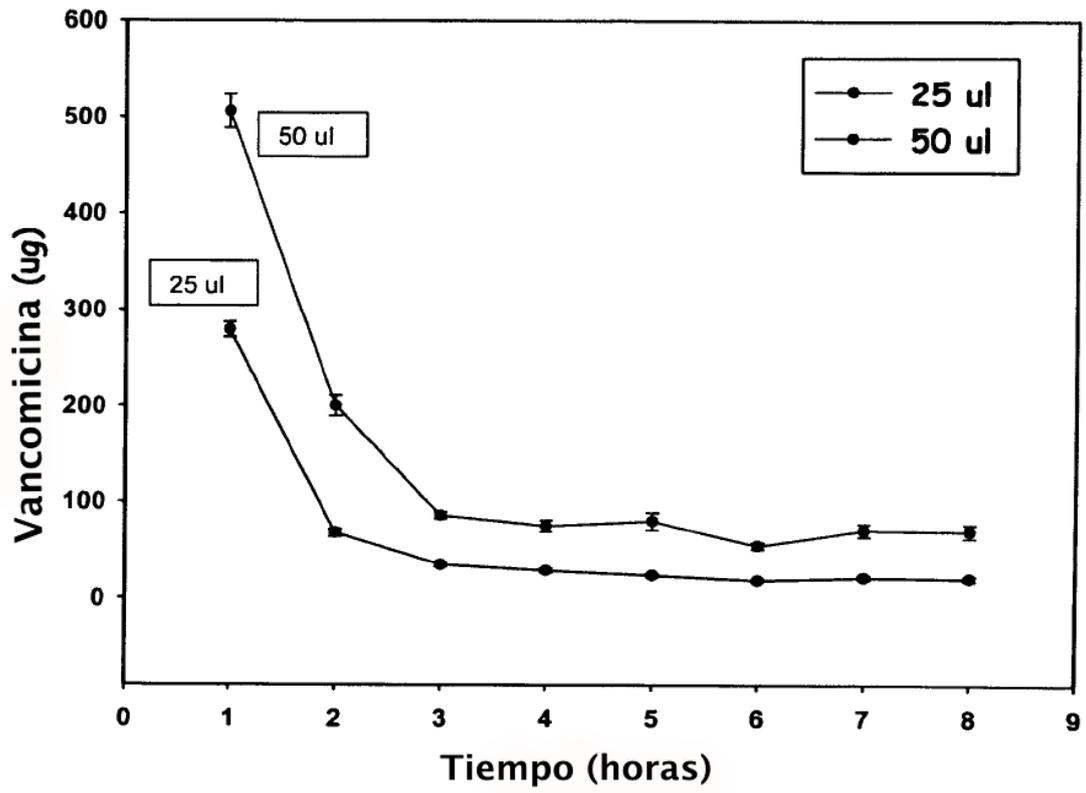


FIG. 8

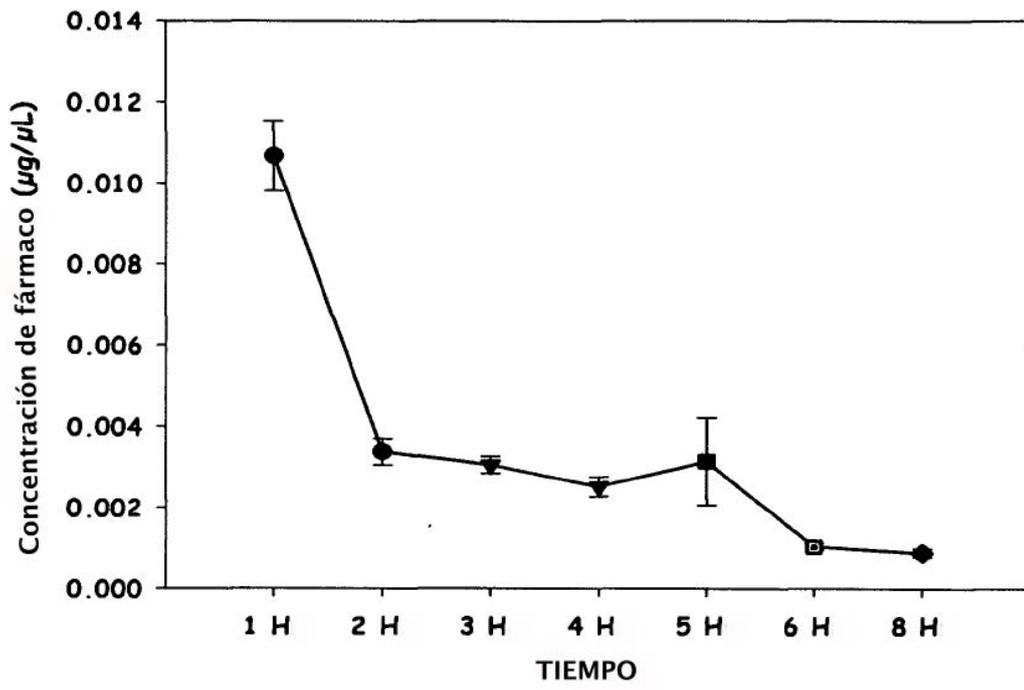


FIG. 9

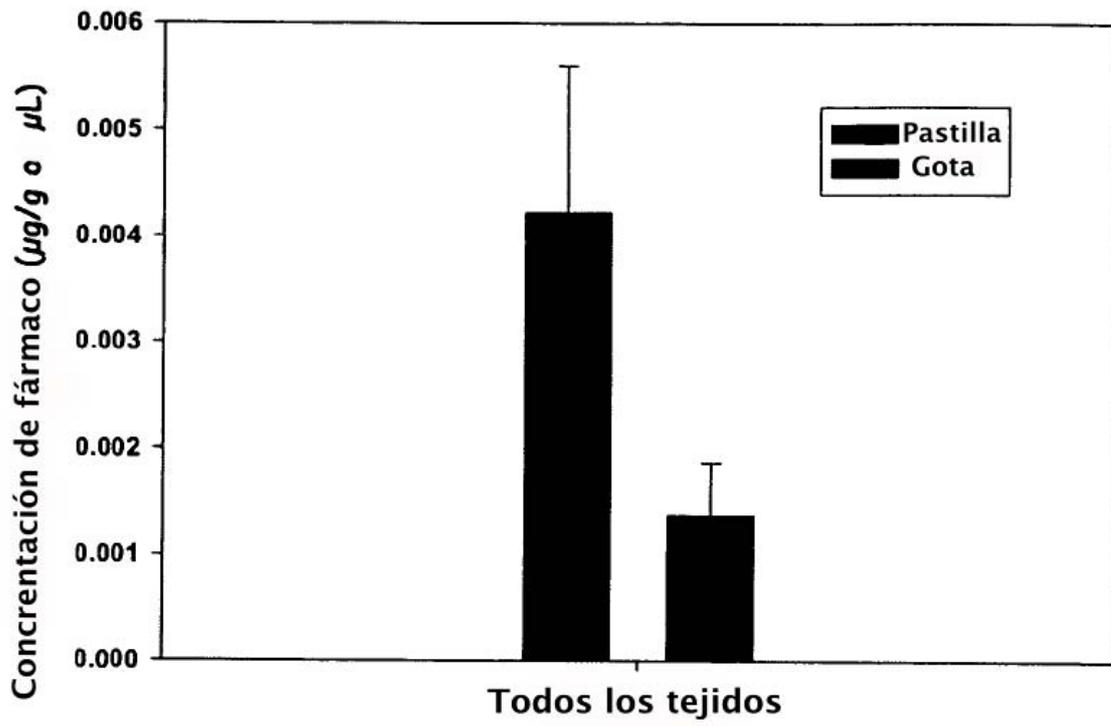


FIG. 10

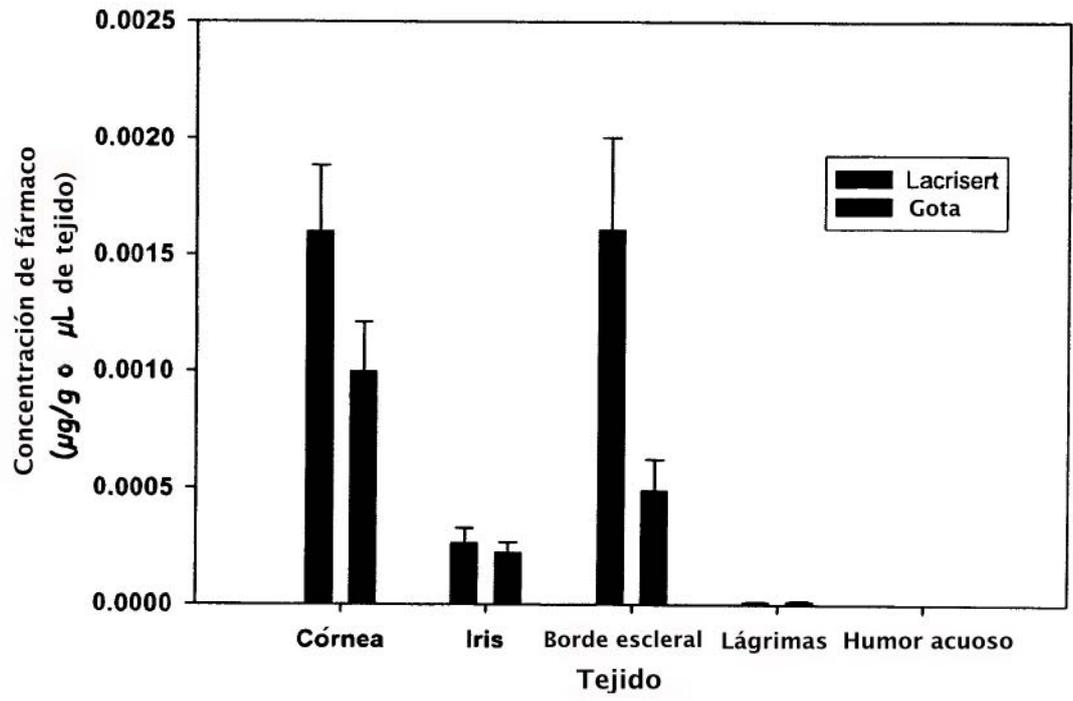


FIG. 11

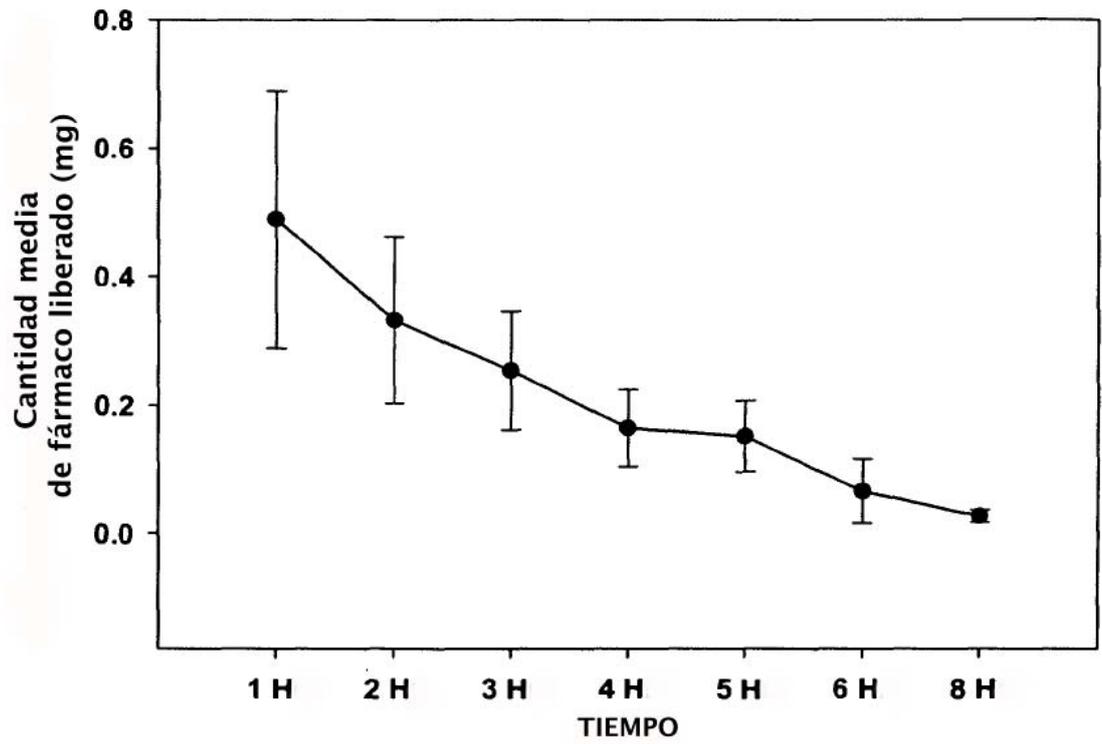


FIG. 12

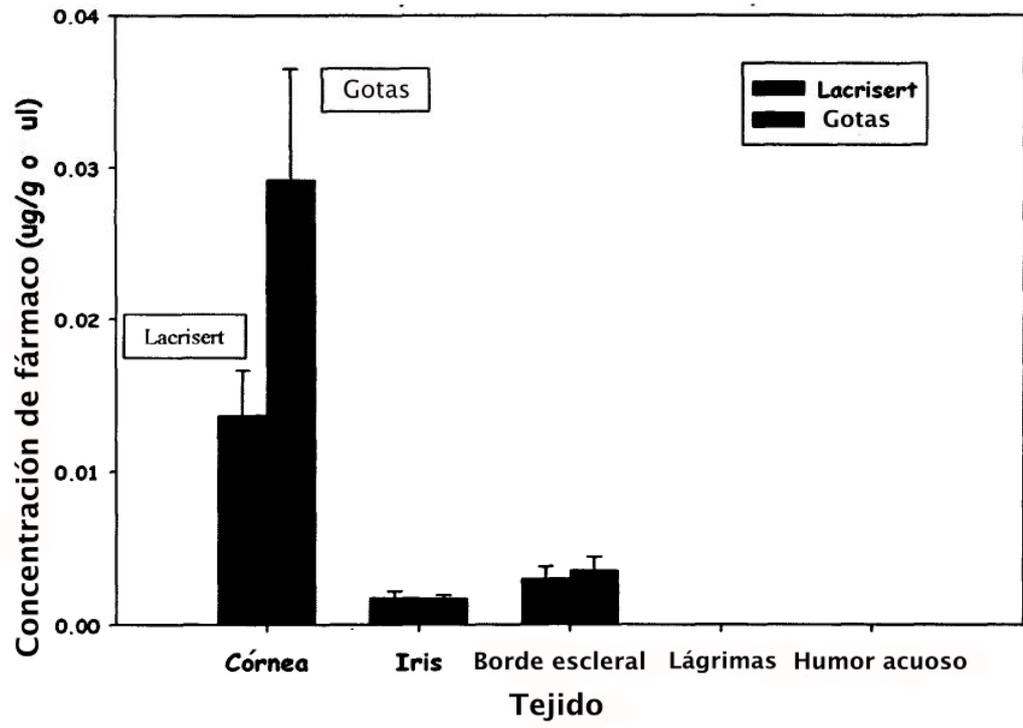


FIG. 13

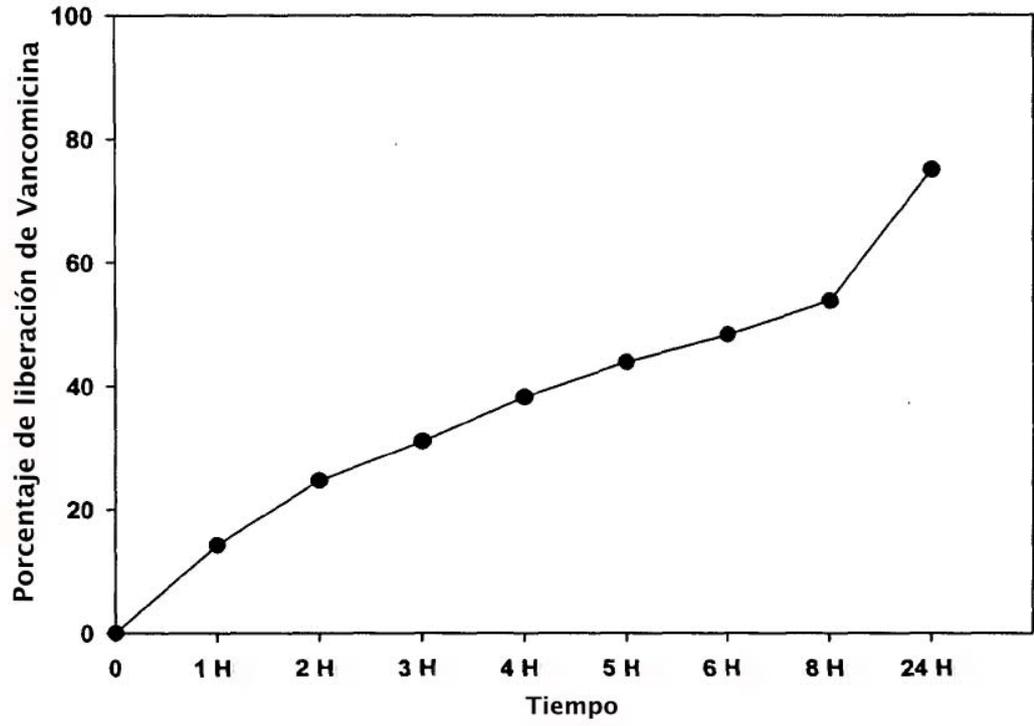


FIG. 14

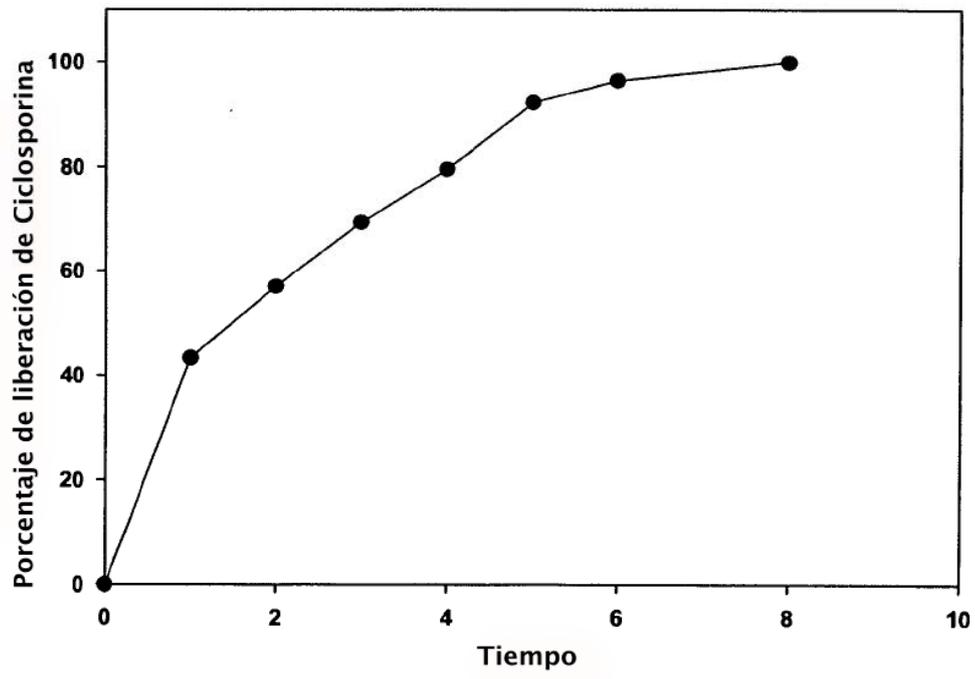


FIG. 15

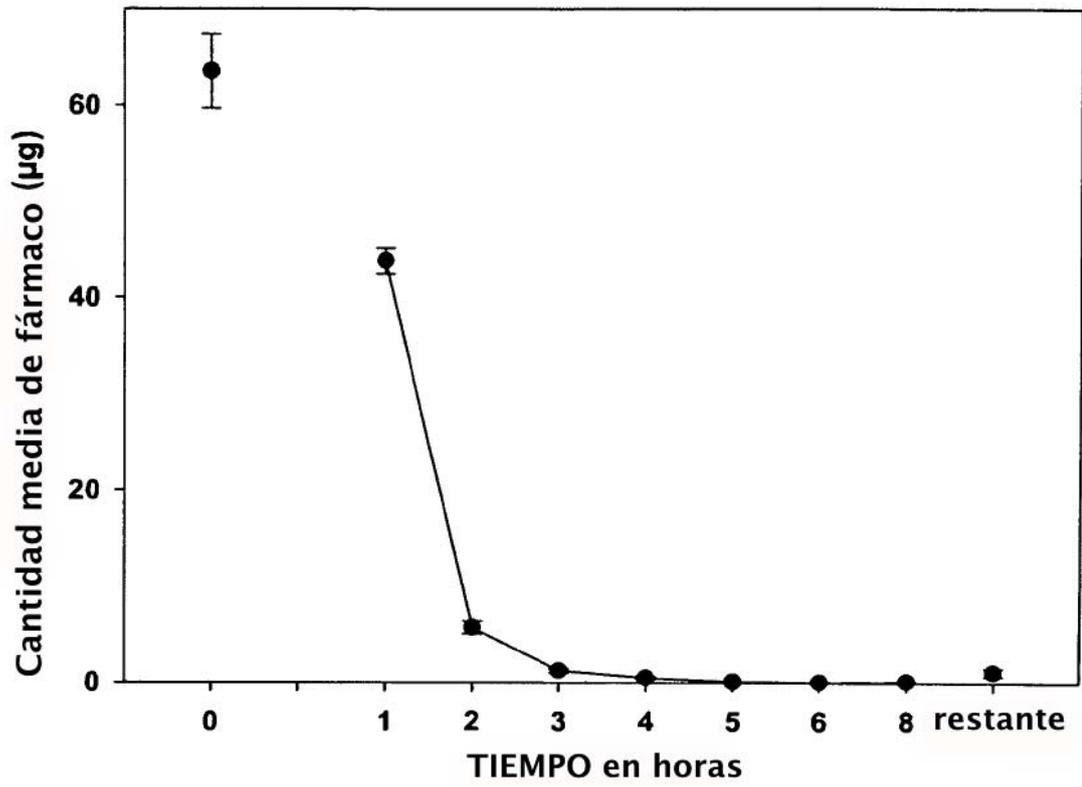


FIG. 16

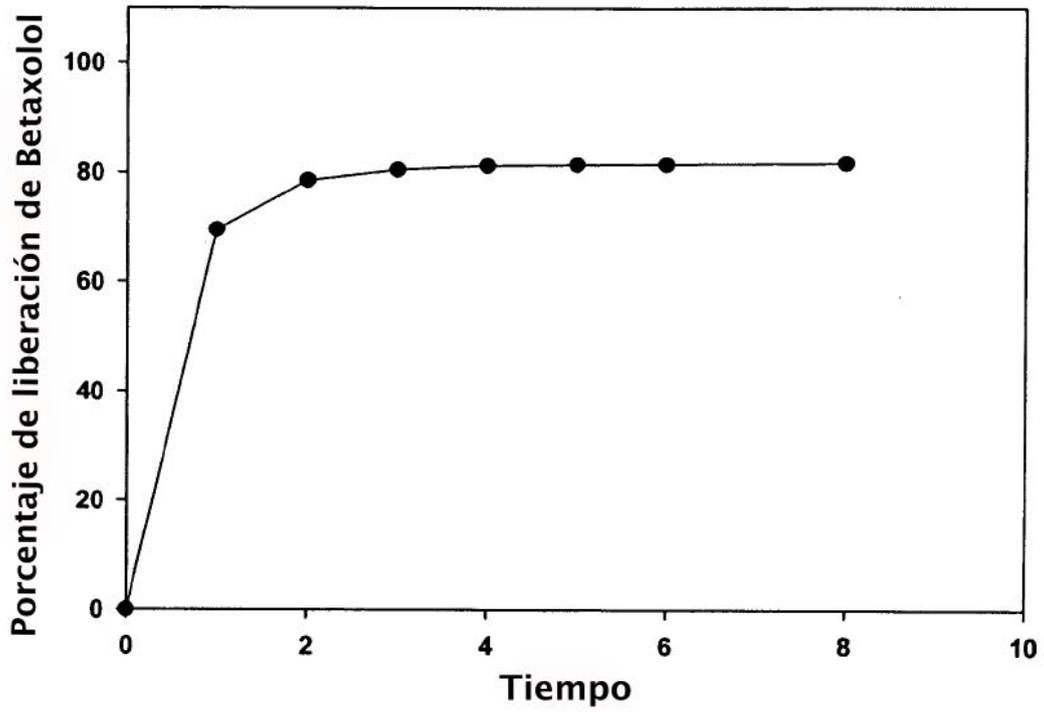


FIG. 17

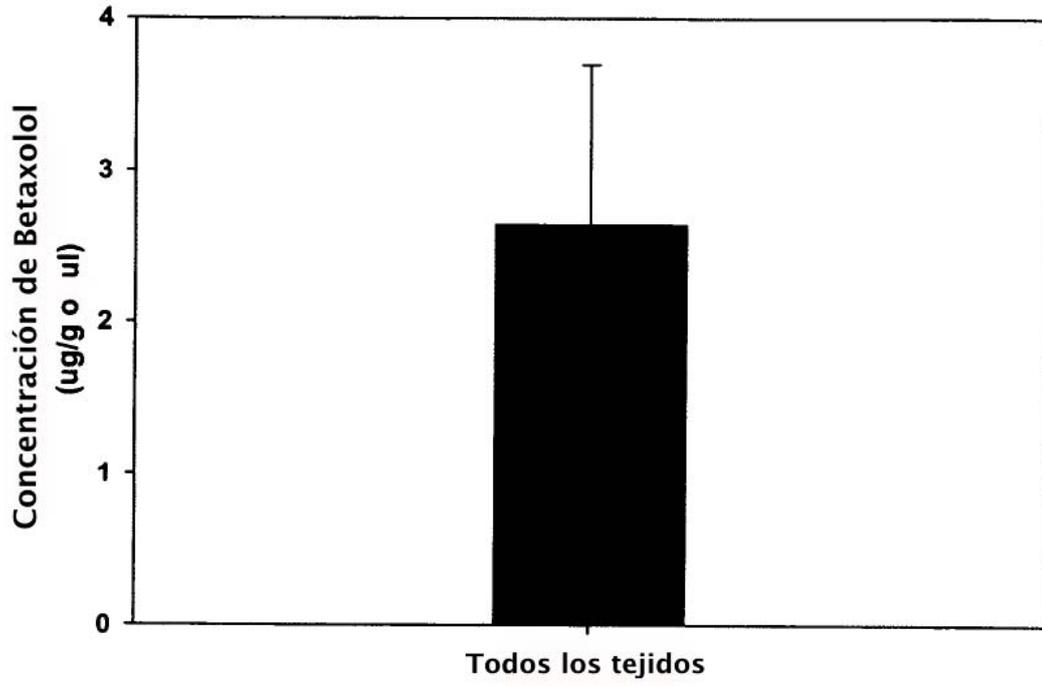


FIG. 18

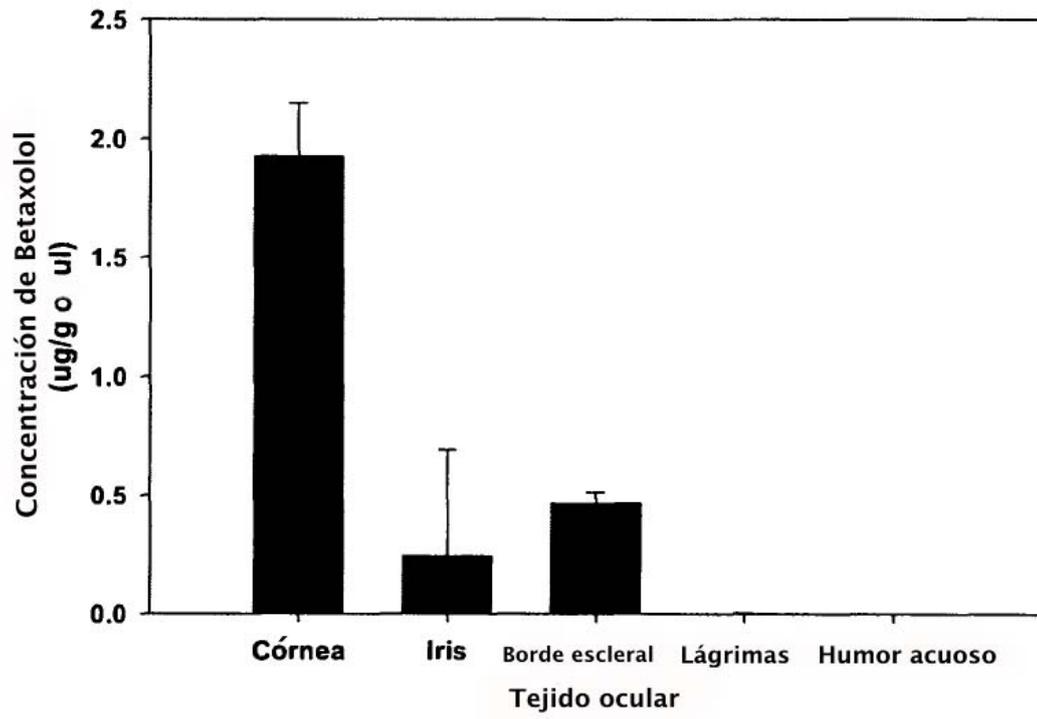


FIG. 19

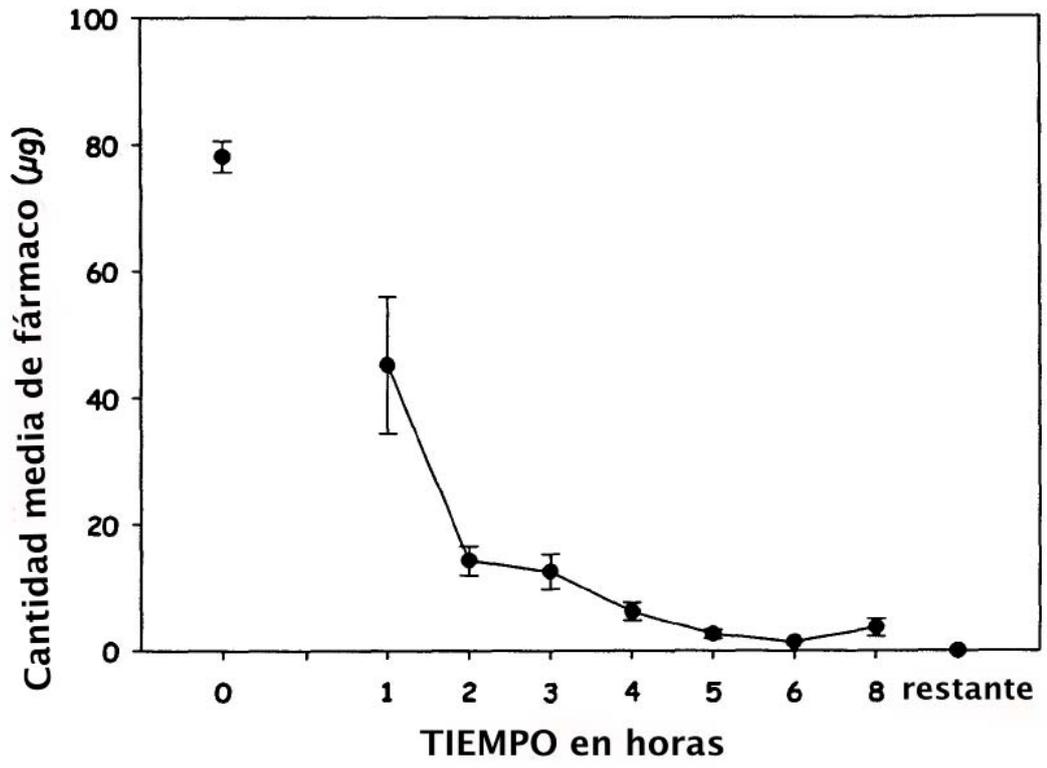


FIG. 20

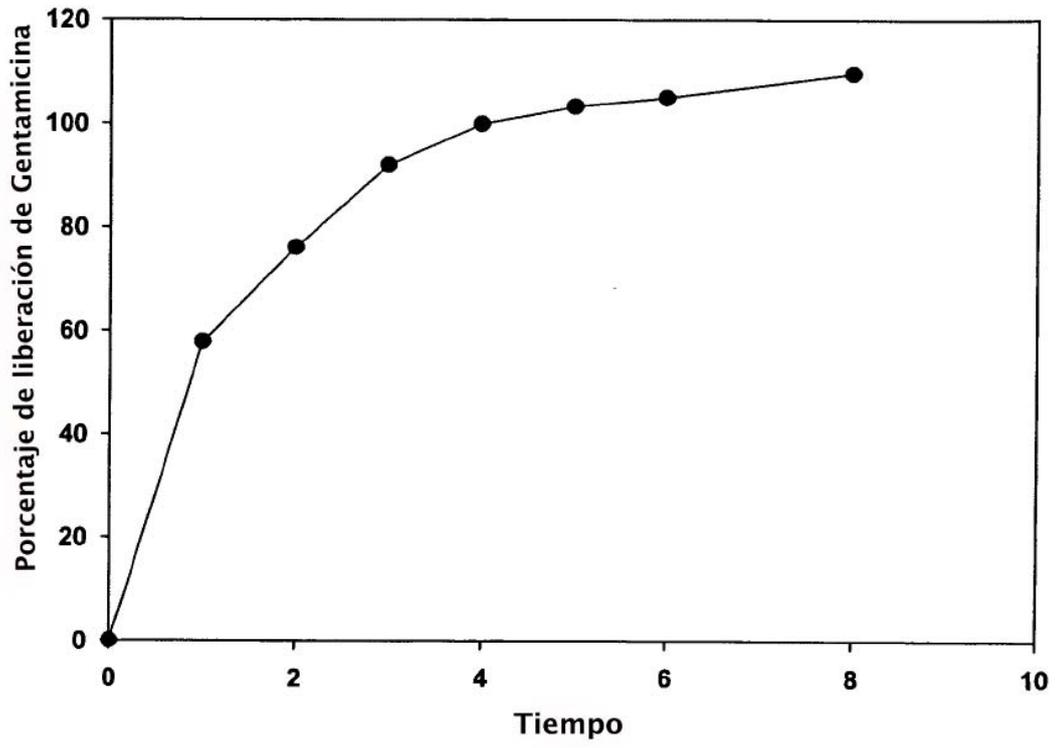


FIG. 21

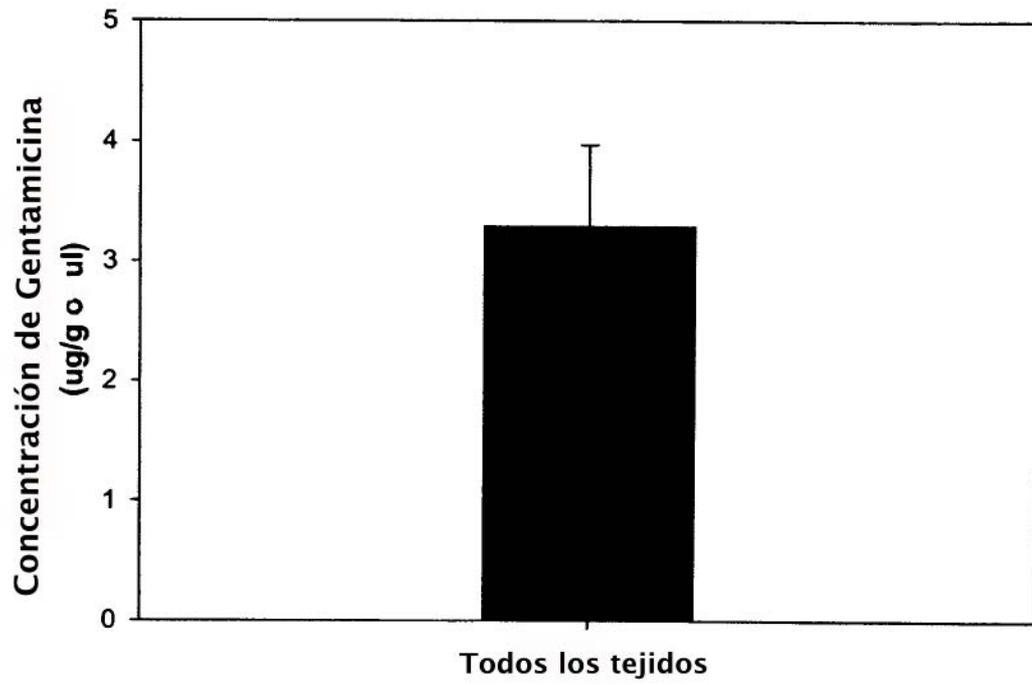


FIG. 22

