

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 458**

51 Int. Cl.:

A61F 9/00 (2006.01)

A61F 9/007 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2007 PCT/US2007/065789**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2007 WO07115259**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2007 E 07759961 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2010096**

54 Título: **Implantes del sistema de drenaje nasolagimal para terapia medicamentosa**

30 Prioridad:

31.03.2006 US 787775 P

26.12.2006 US 871864 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2017

73 Titular/es:

MATI THERAPEUTICS INC. (100.0%)
4317 Dunning Lane
Austin, TX 78746, US

72 Inventor/es:

DE JUAN, JR., EUGENE;
BOYD, STEPHEN;
REICH, CARY;
RAPACKI, ALAN;
GIFFORD, HANSON, S. y
DEEM, MARK

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 640 458 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

Implantes del sistema de drenaje nasolagrimal para terapia medicamentosa

La presente solicitud está relacionada con implantes para uso en o cerca del sistema de drenaje nasolagrimal, con realizaciones que proporcionan implantes canaliculares, implantes de saco lagrimal, tapones lagrimales y tapones lagrimales con capacidades de suministro de fármacos.

Los pacientes y los médicos en el área del suministro ocular de fármacos enfrentan una variedad de desafíos. En particular, la naturaleza repetitiva de las terapias (inyecciones múltiples, la instilación de múltiples regímenes de gotas para los ojos por día), los costos asociados, y la falta de cumplimiento del paciente puede afectar significativamente la eficacia de las terapias disponibles, lo que lleva a la reducción de la visión y muchas veces la ceguera.

El cumplimiento del paciente al tomar los medicamentos, por ejemplo, ponerse las gotas oculares, puede ser errático, y en algunos casos, los pacientes pueden no seguir el régimen de tratamiento dirigido. La falta de cumplimiento puede incluir, fallo al ponerse las gotas, técnica ineficaz (ponerse menos de lo requerido), el uso excesivo de las gotas (que conduce a efectos secundarios sistémicos) y el uso de gotas no prescritas o el fracaso para seguir el régimen de tratamiento que requiere múltiples tipos de gotas. Muchos de los medicamentos pueden requerir que el paciente se las ponga hasta 4 veces al día.

Además del cumplimiento, el costo de al menos algunas medicaciones de gotas para los ojos está aumentando, llevando a algunos pacientes con ingresos limitados a enfrentarse con la elección de comprar sus necesidades básicas o en lugar de ello obtener sus recetas completas. Muchas veces el seguro no cubre el costo total de la medicación de gotas para los ojos prescrita, o en algunos casos de gotas para los ojos que contienen múltiples medicaciones diferentes de gotas para los ojos.

Además, en muchos casos, los medicamentos aplicados tópicamente tienen un efecto ocular máximo en aproximadamente dos horas, después de lo cual se deben realizar aplicaciones adicionales de los medicamentos para mantener el beneficio terapéutico. Además, la inconsistencia en los regímenes de medicamentos auto administrados o ingeridos puede resultar en una terapia sub óptima. La publicación PCT WO 06/014434 (Lazar) puede ser relevante para estas y/o otras cuestiones asociadas con gotas para los ojos. Las US 6,375,972 y US2004/208910 describieron un dispositivo de liberación sostenida para el suministro ocular de fármacos. El dispositivo incluye un núcleo interior, un tubo que encierra una porción del núcleo y un elemento o tapón permeable que cierra una porción expuesta del núcleo.

Un enfoque prometedor para el suministro de medicamentos oculares es colocar un implante que libera un fármaco en el tejido cerca del ojo. Aunque este enfoque puede ofrecer alguna mejora con respecto a las gotas para los ojos, algunos problemas potenciales de este enfoque pueden incluir la implantación del implante en la ubicación deseada del tejido, retención del implante en la localización de tejido deseada y liberación sostenida del fármaco al nivel terapéutico deseado durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, en el caso de tratamiento de glaucoma, la pérdida no detectada y prematura de un implante puede dar lugar a que no se administre el fármaco, y el paciente potencialmente pueda sufrir una reducción de la visión, posiblemente incluso ceguera.

A la luz de lo anterior, sería deseable proporcionar implantes de suministro de fármaco mejorados que superen al menos algunas de las deficiencias antes mencionadas.

Breve resumen de la invención

La invención se refiere a un sistema según se describe en la reivindicación 1. Cuando en lo que sigue se utiliza la palabra invención y/o las características se presentan como opcionales, esto debe interpretarse de tal manera que se busque protección para la invención reivindicada. La presente invención proporciona dispositivos y sistemas de implante mejorados para la inserción en un *punctum* de un paciente. En muchas realizaciones, el dispositivo de implante puede ser retenido de manera fiable en el ojo de tal manera que el agente terapéutico puede ser suministrado durante un periodo de tiempo prolongado.

En un primer aspecto, la invención proporciona un tapón lagrimal que tiene un orificio en el que se coloca un inserto de núcleo de fármaco, comprendiendo el inserto de núcleo de fármaco un revestimiento de fármaco que comprende poliimida y/u otro material que es sustancialmente impermeable al fármaco, que comprende el fármaco y los materiales para proporcionar la liberación sostenida del agente terapéutico y un extremo del inserto de núcleo de fármaco que está expuesto a ponerse en contacto con un fluido lagrimal o película lagrimal para permitir la difusión del fármaco en el lagrimal del ojo.

En un segundo aspecto, se proporciona un sistema de suministro de fármaco caracterizado porque comprende un sistema modular que incluye un inserto de núcleo de fármaco y un tapón de punta de silicona en el que puede alojar el inserto de fármaco, estando el inserto de fármaco adaptado para colocarse en el orificio del tapón de punta y

- 5 manteniéndose en su sitio mediante un ajuste de interferencia entre el diámetro exterior del inserto de fármaco y el diámetro interior del orificio del tapón de silicona, comprendiendo el inserto de núcleo de fármaco un revestimiento de fármaco que comprende poliimida y/u otro material que es sustancialmente impermeable al fármaco, el revestimiento que aloja un núcleo de fármaco que comprende el fármaco y los materiales para proporcionar la liberación sostenida del agente terapéutico y un extremo del inserto de núcleo del fármaco que está expuesto al contacto con un fluido lagrimal o película lagrimal para permitir la difusión del fármaco en el lagrimal del ojo
- Un tercer aspecto de la invención reside en un implante para su inserción en un *punctum* de un paciente, comprendiendo el implante:
- 10 un núcleo de fármaco que tiene un extremo distal y un extremo proximal, teniendo el extremo distal del núcleo de fármaco una sección transversal adecuada para la inserción a través de un *punctum*, comprendiendo el núcleo de fármaco un agente terapéutico que se puede suministrar al ojo; y
- un revestimiento dispuesto sobre una porción del núcleo de fármaco, estando hecho el cuerpo de revestimiento de un material que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico,
- 15 caracterizado porque el revestimiento define por lo menos una superficie expuesta del núcleo de fármaco, la al menos una superficie expuesta del núcleo de fármaco situada cerca del extremo proximal para ponerse en contacto con una fluido lagrimal o de película lagrimal y liberar el agente terapéutico a niveles terapéuticos durante un período sostenido cuando el implante es implantado para su uso, siendo la tasa de migración del agente terapéutico controlada en gran parte por la superficie expuesta del núcleo de fármaco que no está cubierta por el cuerpo de revestimiento.
- 20 Un cuarto aspecto de la invención es un inserto de núcleo de fármaco para colocar en un orificio de un tapón lagrimal, comprendiendo el inserto de núcleo de fármaco un revestimiento de fármaco que comprende poliimida y/u otro material que es sustancialmente impermeable al fármaco, el revestimiento que aloja un núcleo de fármaco que comprende el fármaco y los materiales para proporcionar la liberación sostenida del agente terapéutico y un extremo del inserto de núcleo del fármaco que está expuesto al contacto con una lágrima o un fluido de película lagrimal
- 25 permiten la difusión del fármaco en el lagrimal del ojo, caracterizado porque el revestimiento está hecho de poliimida y/o se aplica una película de cianoacrilato al extremo del inserto de núcleo de fármaco opuesto al extremo expuesto.
- En muchas realizaciones del implante, una estructura de retención se une al núcleo de fármaco para retener el núcleo de fármaco cerca y/o en el *punctum*. La estructura de retención puede estar unida al núcleo de fármaco a través del revestimiento. La estructura de retención puede comprender un hidrogel adaptado para expandirse
- 30 cuando la estructura de retención se coloca en el *punctum*. La estructura de retención puede comprender un elemento de unión que tiene una superficie orientada axialmente. La expansión del hidrogel puede empujar contra la superficie orientada axialmente para retener el hidrogel mientras el hidrogel está hidratado. El elemento de fijación puede comprender al menos uno de un saliente, una brida, un reborde o una abertura a través de una porción de la estructura de retención.
- 35 En muchas realizaciones, la estructura de retención comprende una brida cerca de la al menos una superficie expuesta para retener la superficie cerca del *punctum*. La estructura de retención puede tener un tamaño adecuado para encajar al menos parcialmente dentro del lumen canalicular. La estructura de retención puede ser expandible entre una configuración de perfil pequeño adecuada para inserción y una configuración de perfil grande para anclar la estructura de retención en el lumen y la estructura de retención puede estar unida cerca del extremo distal del núcleo de fármaco. En realizaciones específicas, la estructura de retención puede deslizarse a lo largo del núcleo de fármaco cerca del extremo proximal cuando la estructura de retención se expande desde la configuración de perfil pequeño hasta la configuración de perfil grande. Una longitud de la estructura de retención a lo largo del núcleo de fármaco puede ser más corta en la configuración de perfil grande que la configuración de perfil pequeño.
- 40 En algunas realizaciones, la estructura de retención es expandible elásticamente. El perfil pequeño puede tener una sección transversal de no más de aproximadamente 0.2 mm, y el perfil grande puede tener una sección transversal de no más de aproximadamente 2.0 mm. La estructura de retención puede comprender un cuerpo tubular que tiene brazos separados por ranuras. Un elemento oclusivo puede montarse y expandirse con la estructura de retención para inhibir el flujo lagrimal. La estructura de retención puede estar dispuesta al menos parcialmente sobre el núcleo del fármaco. Un elemento oclusivo puede inhibir el flujo lagrimal a través del lumen y el elemento oclusivo puede
- 45 cubrir al menos una porción de la estructura de retención para proteger el lumen de la estructura de retención.
- 50 En muchas realizaciones, el cuerpo de revestimiento puede comprender una capa dispuesta sobre el núcleo de fármaco para inhibir la liberación del agente terapéutico a través de la capa. El núcleo de fármaco puede liberar el agente terapéutico a través de la superficie expuesta. El núcleo de fármaco puede liberar el agente terapéutico a niveles terapéuticos a lo largo de un periodo de tiempo de al menos una semana cuando el implante se coloca con la superficie expuesta al fluido lagrimal o película lagrimal. El núcleo de fármaco puede comprender inclusiones del agente y el agente es soluble en el núcleo de fármaco para proporcionar una velocidad de liberación sustancialmente uniforme cuando se implanta el núcleo de fármaco.
- 55

En algunas realizaciones, un elemento oclusivo puede inhibir el flujo de fluido lagrimal a través de la luz canalicular. Por ejemplo, el elemento oclusivo puede estar conformado para bloquear el flujo lagrimal a través del lumen canalicular.

5 La descripción incluye un implante para su inserción en un *punctum* de un paciente. El implante comprende un agente terapéutico, y un material para contener el agente terapéutico. Una estructura de retención está dispuesta sobre al menos una parte del material, y la estructura de retención es expansible desde el material para retener el material cerca del *punctum*.

10 El material puede contener el agente terapéutico en al menos un depósito o una matriz. Un elemento oclusivo puede ser soportado por la estructura de retención. La estructura de retención puede ser expandible entre una configuración de perfil pequeño adecuada para inserción y una configuración de perfil grande para anclar la estructura de retención en el lumen y el elemento oclusivo puede expandirse con la estructura de retención.

15 También se describe un método para tratar un ojo con un agente terapéutico. El método comprende insertar una estructura de retención y un extremo distal de un núcleo de fármaco de un implante en un *punctum*. Se administra un agente terapéutico desde el núcleo del fármaco hasta el ojo. Una superficie expuesta del núcleo del fármaco está limitada cerca del extremo proximal del núcleo del fármaco con un revestimiento. La superficie expuesta puede entrar en contacto con la lagrime o el fluido de la película lagrimal o de manera que el agente de tratamiento migre de la superficie expuesta al ojo durante un período sostenido mientras que el núcleo del fármaco se retiene cerca del *punctum* por la estructura de retención.

20 Se describe otro método de tratamiento de un ojo con un agente terapéutico. El método comprende insertar una estructura de retención y un extremo distal de un núcleo de fármaco a través de un *punctum* de modo que el núcleo de fármaco se retiene cerca del *punctum*. El núcleo de fármaco comprende un agente terapéutico que se puede suministrar al ojo y en donde una superficie expuesta del núcleo de fármaco está situada cerca del extremo proximal del núcleo de fármaco. La superficie expuesta entra en contacto con el fluido lagrimal o película lagrimal y el agente de tratamiento migra desde la superficie expuesta al ojo durante un período sostenido mientras que el núcleo del fármaco se retiene cerca del *punctum*.

La estructura de retención puede expandirse desde una configuración de perfil estrecho hasta una configuración de perfil ancho. La estructura de retención se hidrata cuando se inserta a través del *punctum* para expandirse desde una configuración de perfil estrecho hasta una configuración de perfil ancho.

30 También se describe un método (descrito como un ejemplo y que no forma parte de la invención) para tratar un ojo con un agente terapéutico, comprendiendo el método la inserción de una estructura de retención a través de un *punctum* en un lumen canalicular de manera que un núcleo de fármaco se ancla al lumen con la estructura de retención y libera cantidades efectivas de un agente terapéutico en un fluido lagrimal o película lagrimal del ojo. El núcleo de fármaco se retira de la estructura de retención mientras la estructura de retención permanece anclada al lumen. Un núcleo de fármaco de sustitución se une a la estructura de retención mientras la estructura de retención permanece anclada al lumen. Al menos una superficie expuesta del núcleo de fármaco de sustitución libera el agente terapéutico a niveles terapéuticos durante un período prolongado.

40 También se describe un método para tratar un ojo. El método comprende insertar un extremo distal de un implante en un *punctum*. Una estructura de retención del implante es expandida para inhibir la expulsión del implante. La expansión del implante ayuda a ocluir un flujo de fluido lagrimal a través del *punctum*. Un agente terapéutico se suministra desde un extremo proximal del implante al fluido lagrimal adyacente al ojo. El suministro del agente terapéutico se inhibe distalmente del extremo proximal.

45 El suministro del agente terapéutico al lagrimal puede ser inhibido con un revestimiento que tiene una porción expuesta al fluido lagrimal. En realizaciones específicas, la estructura de retención puede comprender una aleación super elástica o de memoria de forma. La estructura de retención comprende un hidrogel y se extiende distalmente del núcleo del fármaco.

50 Se describe otro implante para el tratamiento de un ojo. El ojo tiene un líquido lagrimal y un *punctum*. El implante comprende un núcleo de fármaco que tiene un extremo proximal, un extremo distal y una sección transversal adecuada para su inserción en el *punctum*. Un revestimiento está dispuesto sobre el núcleo del fármaco distalmente del extremo proximal. Un material hinchable está dispuesto distalmente del extremo proximal. El material hinchable está adaptado para hincharse después de la inserción en el *punctum* para retener el núcleo del fármaco y ocluir las lágrimas en comunicación fluida con el núcleo del fármaco.

Las alas pueden estar conectadas al revestimiento cerca del extremo proximal del núcleo del fármaco. Las alas pueden estar dimensionadas para permanecer fuera del *punctum* para retener el extremo proximal del núcleo del fármaco cerca del *punctum*.

- También se describe un implante para tratar un ojo, comprendiendo el implante un núcleo de fármaco que tiene un extremo proximal, un extremo distal y una sección transversal adecuada para su inserción en el *punctum*. Un manguito está dispuesto sobre el núcleo del fármaco al menos distalmente del extremo proximal. Un material hinchable está dispuesto distalmente del extremo proximal y al menos parcialmente cubierto por el manguito. El material hinchable está adaptado para hincharse después de la inserción en el *punctum* para retener el núcleo del fármaco y ocluir las lágrimas en comunicación fluida con el núcleo del fármaco.
- El manguito puede comprender lengüetas para retener el tapón lagrimal tras la expansión del material hinchable.
- Se describe un tapón lagrimal para tratar un ojo. El ojo tiene un fluido lagrimal y un *punctum*. El tapón comprende un cuerpo de tapón, y un núcleo de fármaco dentro del cuerpo de tapón. El núcleo de fármaco comprende una mezcla de agente terapéutico y una matriz. Una superficie del núcleo se expone al fluido lagrimal para tratar el ojo.
- El núcleo del fármaco puede ser capaz de expandirse elásticamente para alojar una aguja insertada en el mismo mientras que el tapón se inserta en un *punctum* del ojo.
- Se da a conocer otro tapón lagrimal para tratar un ojo, comprendiendo el tapón un elemento de retención expandible para expandir y acoplar el *punctum* cuando se coloca en el ojo. Un cuerpo está conectado al elemento de retención expandible y comprende una protrusión para retirar el elemento de retención del *punctum*.
- El elemento de retención expandible puede comprender un material hinchable y el cuerpo está adaptado para retener el material hinchable mientras se retira el cuerpo. El material hinchable puede comprender un hidrogel.
- Breve descripción de los dibujos
- Las figuras 1-1 y 1-2 muestran estructuras de tejido anatómico del ojo adecuadas para su uso con implantes, según realizaciones de la presente invención;
- La figura 1A muestra una vista en sección transversal superior de un implante de liberación sostenida para tratar un defecto óptico de cualquier ojo;
- La figura 1B muestra una vista en sección transversal lateral del implante de liberación sostenida de la figura 1A;
- La figura 1C muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida que comprende un núcleo y un revestimiento, de acuerdo con una realización de la presente invención;
- La figura 2A muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida con núcleo que comprende un área de superficie expuesta ampliada, de acuerdo con una realización de la presente invención;
- La figura 2B muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un área superficial expuesta ampliada, de acuerdo con una realización de la presente invención;
- Las figuras 2C y 2D muestran vistas en perspectiva y vistas en sección transversal, respectivamente, de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un área de superficie expuesta reducida, de acuerdo con una realización de la presente invención;
- La figura 2E muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un área superficial expuesta ampliada con una indentación y un engranaje, de acuerdo con una realización de la presente invención;
- La figura 2F muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida que comprende un núcleo con pliegues, de acuerdo con una realización de la presente invención;
- La figura 2G muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un canal con una superficie interna porosa, de acuerdo con una realización de la presente invención;
- La figura 2H muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende canales porosos para aumentar la migración de fármacos, de acuerdo con una realización de la invención;
- La figura 2I muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con una superficie de núcleo de fármaco expuesta convexa, de acuerdo con una realización de la presente invención;
- La figura 2J muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un área superficial expuesta con varios elementos suaves de tipo cepillo que se extienden desde el mismo, de acuerdo con una realización de la presente invención;

- La figura 2K muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida con un núcleo de fármaco que comprende una superficie expuesta convexa y una estructura de retención, de acuerdo con una realización de la presente invención;
- 5 La figura 2L muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida con un núcleo de fármaco que comprende una superficie indentada cóncava para aumentar el área superficial expuesta del núcleo, de acuerdo con una realización de la presente invención;
- La figura 2M muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida con un núcleo de fármaco que comprende una superficie cóncava con un canal formado en su interior para aumentar un área superficial expuesta del núcleo, de acuerdo con una realización de la presente invención;
- 10 La figura 3A muestra un implante con un cuerpo de revestimiento con extensiones que fijan el cuerpo y el núcleo de revestimiento al elemento de retención, de acuerdo con una realización de la presente invención;
- La figura 3B muestra un implante con un elemento de retención con una extensión que retiene un cuerpo de revestimiento y un núcleo, de acuerdo con una realización de la presente invención;
- 15 Las figuras 4A y 4B muestran una vista en sección transversal de un implante con una estructura de retención que es más corta en longitud mientras que en una configuración de perfil de sección transversal grande que una configuración de perfil de sección transversal pequeña, de acuerdo con una realización de la presente invención;
- La figura 5A muestra una herramienta de inserción para insertar un implante en el *punctum* con un émbolo que se puede presionar;
- 20 La figura 5B muestra una herramienta de inserción para insertar un implante en el *punctum* con un émbolo que se puede deslizar;
- La figura 6 muestra una herramienta de inserción para insertar un implante en el *punctum* con un revestimiento que se retrae proximalmente;
- Las figuras 7A a 7C ilustran esquemáticamente la sustitución de un núcleo de fármaco y un cuerpo de revestimiento;
- 25 Las figuras 8A a 8C muestran el despliegue de un implante de liberación sostenida, de acuerdo con una realización de la presente invención;
- La figura 9A muestra un sistema de suministro de fármaco con un manguito para contener el núcleo de fármaco y un elemento de retención de hidrogel, según realizaciones de la presente invención;
- La figura 9B muestra un sistema de suministro de fármaco como en la figura 9A con un elemento de retención de hidrogel hidratado, de acuerdo con realizaciones de la presente invención;
- 30 La figura 9C muestra un sistema de suministro de fármaco como en la figura 9A con un manguito que comprende un collar de silicona para descansar sobre el exterior del *punctum*, de acuerdo con realizaciones de la presente invención;
- La figura 9D muestra un manguito de un sistema de suministro de fármaco con un estrechamiento en el extremo canalicular distal del manguito para ayudar con la inserción en el *punctum* y las pestañas para descansar sobre el exterior del *punctum*, según realizaciones de la presente invención;
- 35 La figura 9E muestra un manguito de un sistema de suministro de fármaco con una restricción en el extremo canalicular distal del manguito para retener el elemento de retención de hidrogel en el manguito, según realizaciones de la presente invención;
- La figura 9F muestra el sistema de suministro de fármaco con un elemento de retención de hidrogel durante la inserción en el lumen canalicular, según realizaciones de la presente invención.
- 40 La figura 9G muestra un sistema de suministro de fármaco como en la figura 9F con un elemento de retención de hidrogel expandido después de la inserción en el lumen canalicular, según realizaciones de la presente invención;
- La figura 10A muestra un inserto de núcleo de fármaco para uso con un tapón lagrimal, según realizaciones de la presente invención;
- 45 La figura 10B muestra un tapón lagrimal que comprende una cavidad interna con una forma cilíndrica, según realizaciones de la presente invención;

La figura 10C muestra un tapón lagrimal como en la figura 10B con un núcleo de fármaco como en la figura 10A insertado en el mismo, según realizaciones de la presente invención;

La figura 11 muestra un sistema de suministro de fármaco de tapón lagrimal que comprende un núcleo de fármaco y una estructura de retención que incluye un manguito con alas formadas sobre el mismo;

- 5 La figura 12A muestra una estructura de retención que comprende un manguito con lengüetas e hidrogel;

La figura 12B muestra una estructura de retención como en la figura 12A con las lengüetas empujadas radialmente hacia fuera en respuesta a la hidratación del material de hidrogel;

La figura 12C muestra una estructura de retención que comprende un manguito con lengüetas y un elemento anular de expansión de hidrogel;

- 10 La figura 12D muestra una estructura de retención como en 12C que comprende un manguito con lengüetas y un elemento anular de expansión de hidrogel;

La figura 13 muestra el dispositivo de suministro de fármaco con una estructura de retención de hidrogel que comprende un manguito con agujeros cruzados y lengüetas de bloqueo y/o bridas para mantener el hidrogel en posición tras la expansión del hidrogel, según realizaciones de la presente invención;

- 15 La figura 14A muestra un tapón lagrimal con un núcleo de fármaco y aletas de retención, de acuerdo con realizaciones de la presente invención; y

La figura 14B muestra un tapón lagrimal como en 14A las aletas de retención plegadas hacia atrás para retener el tapón mientras el tapón está insertado en el lumen canalicular.

Descripción detallada de la invención

- 20 Las figuras 1-1 y 1-2 muestran estructuras de tejido anatómico de un ojo 2 adecuadas para el tratamiento con implantes, de acuerdo con una realización de la presente invención. El ojo 2 incluye una córnea 4 y un iris 6. Una esclerótica 8 rodea la córnea 4 y el iris 6 y aparece blanca. Una capa 9 conjuntiva es sustancialmente transparente y dispuesta sobre la esclerótica 8. Una lente 5 cristalina está situada dentro del ojo. Una retina 7 está situada cerca de la parte posterior del ojo 2 y es generalmente sensible a la luz. La retina 7 incluye una fovea 7F que proporciona alta
25 agudeza visual y visión de color. La córnea 4 y la lente 5 refractan la luz para formar una imagen en la fovea 7F y la retina 7. La potencia óptica de la córnea 4 y la lente 5 contribuyen a la formación de imágenes en la fovea 7F y en la retina 7. Las localizaciones relativas de la córnea 4, fovea 7F también son importantes para la calidad de imagen. Por ejemplo, si la longitud axial del ojo 2 desde la córnea 4 a la retina 7F es grande, el ojo 2 puede ser miope. Además, durante el alojamiento, la lente 5 se desplaza hacia la córnea 4 para proporcionar una buena visión
30 cercana de los objetos próximos al ojo.

- Las estructuras de tejido anatómico mostradas en la figura 1-1 también incluyen el sistema lagrimal, que incluye un canalículo 10 superior y un canalículo 12 inferior, colectivamente las canalículas y el conducto o saco 14 nasolacrimal. Los canalículos superior e inferior terminan en un *punctum* 11 superior y un *punctum* 13 inferior, también denominados aberturas puntuales. Las aberturas puntuales están situadas en una ligera elevación en el extremo
35 medial del borde de la tapa en la unión 15 de las porciones ciliar y lagrimal cerca del canto 17 medio. Las aberturas puntuales son aberturas redondas o ligeramente ovoideas rodeadas por un anillo conectivo de tejido. Cada una de las aberturas puntuales 11, 13 conduce a una porción vertical 10a, 12a del canalículo respectivo antes de girar horizontalmente para unirse a su otro canalículo en la entrada de un saco lagrimal 14. Las canalículas son tubulares y están revestidas por epitelio escamoso estratificado rodeado de tejido elástico que permite dilatar el canalículo.

- 40 La figura 1A es una figura de referencia que muestra una vista en sección transversal superior de un implante 100 de liberación sostenida para tratar un defecto óptico de un ojo. El implante 100 incluye un núcleo 110 de fármaco. El núcleo 110 de fármaco es una estructura implantable que retiene un agente terapéutico. El núcleo 110 de fármaco comprende una matriz 170 que contiene inclusiones 160 de agente terapéutico. Las inclusiones 160 comprenderán a menudo una forma concentrada del agente terapéutico, por ejemplo, una forma cristalina del agente terapéutico, y el
45 agente terapéutico puede disolverse con el tiempo en la matriz 170 del núcleo 110 de fármaco. La matriz 170 puede comprender una matriz de silicona o similar, y la mezcla de agente terapéutico dentro de la matriz 170 puede ser no homogénea. En muchas realizaciones, la mezcla no homogénea comprende una parte de matriz de silicona que está saturada con el agente terapéutico y una porción de inclusión que comprende inclusiones del agente terapéutico, de tal manera que la mezcla no homogénea comprende una mezcla multifásica no homogénea. En
50 algunas realizaciones, las inclusiones 160 comprenden gotitas de un aceite del agente terapéutico, por ejemplo, aceite de Latanoprost. En algunas realizaciones, las inclusiones 160 pueden comprender partículas del agente terapéutico, por ejemplo, partículas de Bimatoprost sólidas en forma cristalina. En muchas realizaciones, la matriz 170 encapsula las inclusiones 160 y las inclusiones 160 pueden comprender micropartículas que tienen dimensiones de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 100 μm . Las inclusiones encapsuladas se disuelven en la matriz

sólida circundante, por ejemplo, silicona, que encapsula las micropartículas de manera que la matriz 170 está sustancialmente saturada con el agente terapéutico mientras que el agente terapéutico se libera del núcleo.

El núcleo de fármaco 110 está rodeado por un cuerpo 120 de revestimiento. El cuerpo 120 de revestimiento puede ser sustancialmente impermeable al agente terapéutico, de manera que el agente terapéutico se libera a menudo de una superficie expuesta en un extremo del núcleo 110 de fármaco que no está cubierto con el cuerpo 120 de revestimiento. Una estructura 130 de retención está conectada al núcleo 110 de fármaco y al cuerpo 120 de revestimiento. La estructura 130 de retención está conformada para retener el implante en una estructura de tejido hueco, por ejemplo, un *punctum* de un canalículo como se ha descrito anteriormente.

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

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

La figura 1C muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida que comprende un núcleo y un revestimiento. El núcleo 118 de fármaco está cubierto con un cuerpo 128 de revestimiento sobre la mayor parte del núcleo 118 de fármaco. El núcleo de fármaco libera agente terapéutico a través de un extremo expuesto y el cuerpo 128 de revestimiento es anular sobre la mayor parte del núcleo de fármaco como se ha descrito anteriormente. La velocidad de liberación del agente terapéutico está controlada por el área superficial del núcleo del fármaco expuesto y los materiales incluidos dentro del núcleo 118 del fármaco. En muchas realizaciones, la velocidad de elución del agente terapéutico está fuerte y sustancialmente relacionada con el área superficial expuesta del núcleo del fármaco y débilmente dependiente de la concentración de fármaco dispuesta en las inclusiones en el núcleo del fármaco. Para las superficies expuestas circulares, la velocidad de elución depende fuertemente del diámetro de la superficie expuesta, por ejemplo, el diámetro de una superficie de núcleo de fármaco expuesta cerca de un extremo de un núcleo de fármaco cilíndrico. Tal implante puede implantarse en tejidos oculares, por ejemplo, por debajo de la capa de tejido 9 conjuntival del ojo y ya sea por encima de la capa de tejido de esclerótica 8, como se muestra en la figura 1F, o solo parcialmente dentro de la capa de tejido escleral para no penetrar el tejido escleral. Debe observarse que el núcleo 118 de fármaco se puede usar con cualquiera de las estructuras de retención y elementos oclusivos como se describe en la presente memoria.

Los núcleos y cuerpos de revestimiento descritos en el presente documento pueden implantarse en una variedad de tejidos de varias maneras. Muchos de los núcleos y revestimientos descritos en el presente documento, en particular las estructuras descritas con referencia a las figuras 2A a 2J, pueden implantarse solos como tapones lagrimales. Alternativamente, muchos de los núcleos y cuerpos de revestimiento descritos en la presente memoria pueden comprender un núcleo de fármaco, un cuerpo de revestimiento y/o similar para ser implantados con las estructuras de retención y los elementos oclusivos descritos en la presente memoria.

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

La figura 2B muestra una vista en sección transversal de un implante 202 de liberación sostenida con un núcleo 212 que comprende un área 212A de superficie expuesta ampliada, de acuerdo con una realización de la presente invención. Un cuerpo 222 de revestimiento se extiende sobre el núcleo 212. El agente de tratamiento puede liberarse del núcleo como se ha descrito anteriormente. El área 212A de superficie expuesta es aproximadamente cónica, puede ser elipsoidal o esférica y se extiende hacia fuera desde el cuerpo de revestimiento para aumentar la superficie expuesta del núcleo 212 de fármaco

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

La figura 2E muestra una vista en sección transversal de un implante 206 de liberación sostenida con un núcleo 216 de fármaco que comprende un área 216A de superficie expuesta ampliada con un engranaje que se extiende desde la misma, de acuerdo con una realización de la presente invención. El engranaje incluye varios dedos 216F espaciados para proporcionar un área de superficie aumentada de la superficie 216A expuesta. Además del aumento de la superficie proporcionada por el engranaje, el núcleo 216 de fármaco también puede incluir una indentación 216I. La muesca 216I puede tener la forma de un cono invertido. El núcleo 216 está cubierto con un cuerpo 226 de revestimiento. El cuerpo 226 de revestimiento está abierto en un extremo para proporcionar una superficie 216A expuesta en el núcleo 216 de fármaco. El cuerpo 226 de revestimiento también incluye dedos y tiene un patrón de engranaje que coincide con el núcleo 216.

La figura 2F muestra una vista en perspectiva de un implante 250 de liberación sostenida que comprende un núcleo con pliegues, de acuerdo con una realización de la presente invención. El implante 250 incluye un núcleo 260 y un cuerpo 270 de revestimiento. El núcleo 260 tiene una superficie 260A expuesta en el extremo del núcleo que permite la migración del fármaco al líquido de las lágrimas circundantes o fluido de película lagrimal. El núcleo 260 también incluye pliegues 260F. Los pliegues 260F aumentan el área superficial del núcleo que está expuesta al líquido de las lágrimas circundantes o fluido de película lagrimal. Con este aumento de la superficie expuesta, los pliegues 260F aumentan la migración del agente terapéutico desde el núcleo 260 hacia el líquido lagrimal o película lagrimal y el área de tratamiento diana. Los pliegues 260F están formados de manera que se forma un canal 260C en el núcleo 260. El canal 260C se conecta al extremo del núcleo a una abertura en la superficie 260A expuesta y proporciona la migración del agente de tratamiento. Por lo tanto, la superficie expuesta total del núcleo 260 incluye la superficie 260A expuesta que está directamente expuesta al fluido lagrimal o película lagrimal y las superficies de pliegues 260F que están expuestas al fluido lagrimal o de película lagrimal por conexión del canal 260C con la superficie 260A expuesta y el fluido lagrimal o película lagrimal.

La figura 2G muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un canal con una superficie interna porosa, de acuerdo con una realización de la presente invención. El implante 252 incluye un núcleo 262 y un cuerpo 272 de revestimiento. El núcleo 262 tiene una superficie 262A expuesta en el extremo del núcleo que permite la migración de fármaco al fluido lagrimal o película lagrimal circundante. El núcleo 262 también incluye un canal 262C. El canal 262C aumenta el área superficial del canal con una superficie 262P interna porosa formada en el interior del canal contra el núcleo. El canal 262C se extiende hasta el extremo del núcleo cerca de la superficie 262A expuesta del núcleo. El área superficial del núcleo que está expuesta al fluido lagrimal o película lagrimal circundante puede incluir el interior del núcleo 262 que está expuesto al canal 262C. Este aumento en el área superficial expuesta puede incrementar la migración del agente terapéutico desde el núcleo 262 al fluido lagrimal o película lagrimal y al área de tratamiento diana. Por lo tanto, el área superficial total expuesta del núcleo 262 puede incluir la superficie 262A expuesta que está directamente expuesta al fluido lagrimal o película lagrimal y la superficie 262P interna porosa que está expuesta al fluido lagrimal o película lagrimal por conexión del canal 262C con la superficie 262A expuesta y al fluido lagrimal o película lagrimal.

La figura 2H muestra una vista en perspectiva de un implante 254 de liberación sostenida con un núcleo 264 que comprende canales para aumentar la migración del fármaco, de acuerdo con una realización de la invención. El implante 254 incluye el núcleo 264 y el cuerpo 274 de revestimiento. La superficie 264A expuesta está situada en el extremo del núcleo 264, aunque la superficie expuesta puede colocarse en otros lugares. La superficie 264A expuesta permite la migración del fármaco al líquido lagrimal o película lagrimal circundante. El núcleo 264 también incluye canales 264C. Los canales 264C son lo suficientemente grandes como para que el fluido lagrimal o película lagrimal pueda entrar en los canales y por lo tanto aumentar el área superficial del núcleo 264 que está en contacto con el fluido lagrimal o película lagrimal. El área superficial del núcleo que está expuesta al fluido lagrimal o película lagrimal circundante incluye las superficies 264P internas del núcleo 262 que definen los canales 264C. Con este aumento en el área superficial expuesta, los canales 264C incrementan la migración del agente terapéutico desde el núcleo 264 hacia el fluido lagrimal o película lagrimal y el área de tratamiento diana. Por lo tanto, el área superficial total expuesta del núcleo 264 incluye la superficie 264A expuesta que está directamente expuesta al fluido lagrimal o

película lagrimal y la superficie 264P interna que está expuesta al fluido lagrimal o película lagrimal a través de la conexión de los canales 262C con la superficie expuesta 264A y el fluido lagrimal o película lagrimal.

La figura 2I muestra una vista en perspectiva de un implante 256 de liberación sostenida con un núcleo 266 de fármaco que comprende una superficie 266A expuesta convexa, de acuerdo con una realización de la presente invención. El núcleo 266 de fármaco está parcialmente cubierto con un cuerpo 276 de revestimiento que se extiende al menos parcialmente sobre el núcleo 266 de fármaco para definir la superficie 266A expuesta convexa. El cuerpo 276 de revestimiento comprende una porción 276S de eje. La superficie 266A expuesta convexa proporciona un área de superficie expuesta mayor por encima del cuerpo de revestimiento. Un área en sección transversal de la superficie 266A expuesta convexa es más grande que un área en sección transversal de la porción 276S de eje del cuerpo 276 de revestimiento. Además del área de sección transversal más grande, la superficie 266A expuesta convexa tiene un área superficial más grande debido a la forma convexa que se extiende hacia fuera desde el núcleo. El cuerpo 276 de revestimiento comprende varios dedos 276F que soportan el núcleo 266 de fármaco en el cuerpo de revestimiento y proporcionan soporte al núcleo de fármaco para mantener el núcleo 266 de fármaco en su sitio en el cuerpo 276 de revestimiento. Los dedos 276F están separados entre sí para permitir la migración del fármaco desde el núcleo al fluido lagrimal o película lagrimal entre los dedos. Las protuberancias 276P se extienden hacia fuera sobre el cuerpo 276 de revestimiento. Las protuberancias 276P pueden ser empujadas hacia dentro para expulsar el núcleo de fármaco 266 del cuerpo 276 de revestimiento. El núcleo 266 de fármaco puede ser reemplazado por otro núcleo de fármaco después de un tiempo apropiado, por ejemplo, después de que el núcleo 266 de fármaco haya liberado la mayor parte del agente terapéutico.

La figura 2J muestra una vista lateral de un implante 258 de liberación sostenida con un núcleo 268 que comprende un área superficial expuesta con varios elementos 268F de tipo cepillo blando, de acuerdo con una realización de la presente invención. El núcleo 268 de fármaco está parcialmente cubierto con un cuerpo 278 de revestimiento que se extiende al menos parcialmente sobre el núcleo 268 de fármaco para definir la superficie 268A expuesta. El cuerpo 278 de revestimiento comprende una porción 278S de eje. Los elementos 268F suaves del tipo cepillo se extienden hacia fuera desde el núcleo 268 del fármaco y proporcionan un área superficial expuesta aumentada al núcleo 268 del fármaco. Los elementos 268F suaves de tipo cepillo son también suaves y elásticos y se desvían fácilmente de tal manera que estos elementos no causan irritación al tejido vecino. Aunque el núcleo 268 de fármaco puede estar hecho de muchos materiales como se ha explicado anteriormente, la silicona es un material adecuado para la fabricación del núcleo 268 de fármaco, comprende elementos 268F de cepillo suave. La superficie 268A expuesta del núcleo 268 de fármaco también incluye una indentación 268I tal que al menos una porción de la superficie 268A expuesta es cóncava.

La figura 2K muestra una vista lateral de un implante 259 de liberación sostenida con un núcleo 269 de fármaco que comprende una superficie 269A expuesta convexa, de acuerdo con una realización de la presente invención. El núcleo 269 de fármaco está parcialmente cubierto con un cuerpo 279 de revestimiento que se extiende al menos parcialmente sobre el núcleo 269 de fármaco para definir la superficie 269A expuesta convexa. El cuerpo 279 de revestimiento comprende una porción 279S de eje. La superficie 269 expuesta convexa proporciona un área de superficie expuesta aumentada por encima del cuerpo de revestimiento. Un área en sección transversal de la superficie 269A expuesta convexa es más grande que un área en sección transversal de la porción 279S de eje del cuerpo 279 de revestimiento. Además del área de sección transversal más grande, la superficie 269A expuesta convexa tiene un área superficial más grande debido a la forma convexa que se extiende hacia fuera sobre el núcleo. Una estructura 289 de retención puede estar unida al cuerpo 279 de revestimiento. La estructura 289 de retención puede comprender cualquiera de las estructuras de retención como las descritas aquí, por ejemplo, una bobina que comprende una aleación de memoria de forma super elástica tal como Nitinol™. La estructura 289 de retención puede ser recubierta por inmersión para hacer que la estructura 289 de retención sea biocompatible.

La figura 2L muestra una vista lateral de un implante 230 de liberación sostenida con un núcleo 232 de fármaco que comprende una superficie 232A indentada cóncava para aumentar el área superficial expuesta del núcleo, de acuerdo con una realización de la presente invención. Un cuerpo 234 de revestimiento se extiende al menos parcialmente sobre el núcleo 232 de fármaco. La superficie 232A indentada cóncava se forma sobre un extremo expuesto del núcleo 232 de fármaco para proporcionar un área superficial expuesta aumentada del núcleo de fármaco.

La figura 2M muestra una vista lateral de un implante 240 de liberación sostenida con un núcleo 242 de fármaco que comprende una superficie 242A cóncava con un canal 242C formado en su interior para aumentar un área superficial expuesta del núcleo, de acuerdo con una realización de la presente invención. Un cuerpo 244 de revestimiento se extiende al menos parcialmente sobre el núcleo 242 de fármaco. La superficie 242A cóncava dentada se forma sobre un extremo expuesto del núcleo 232 de fármaco para proporcionar un área de superficie expuesta aumentada del núcleo de fármaco. El canal 242C formado en el núcleo 242 de fármaco para proporcionar un área de superficie expuesta aumentada del núcleo del fármaco. El canal 242C puede extenderse a la superficie 242A dentada cóncava tal que el canal 242C y proporcionar un aumento del área superficial del núcleo expuesto al fluido lagrimal o película lagrimal.

La figura 3A muestra un implante 310 que comprende un cuerpo 320 de revestimiento con extensiones 322, de acuerdo con una realización de la presente invención. Las extensiones 322 fijan el cuerpo 320 de revestimiento al elemento de retención para retener el núcleo cerca del punto puntiforme. El cuerpo 320 de revestimiento se extiende sobre el núcleo 330 para definir una superficie 332 expuesta del núcleo 330. Las extensiones 322 pueden ser elásticas y encajar el elemento de retención y/o el elemento oclusivo para fijar el núcleo del cuerpo de revestimiento al elemento de retención para retener el núcleo cerca del *punctum*.

La figura 3B muestra un implante 350 que comprende un elemento 380 de retención con una extensión 382, de acuerdo con una realización de la presente invención. La extensión 382 retiene un cuerpo 360 de revestimiento y un núcleo 370. El cuerpo 360 de revestimiento se extiende sobre el núcleo 370 para definir una superficie 372 expuesta del núcleo 370. La superficie 372 expuesta está dispuesta cerca del extremo proximal del núcleo 370. La extensión 382 se extiende hacia abajo para retener el núcleo 370 y el cuerpo 370 de revestimiento.

Las figuras 4A y 4B muestran una vista en sección transversal de un implante 400 con una estructura 430 de retención que es más corta en longitud mientras que en una configuración de perfil de sección transversal grande que una configuración de perfil de sección transversal pequeña, de acuerdo con una realización de la presente invención. El implante 400 incluye un extremo 402 distal y un extremo 404 proximal. El implante 400 incluye un núcleo 410 de fármaco y un cuerpo 420 de revestimiento. El cuerpo 420 de revestimiento cubre al menos parcialmente el núcleo 410 de fármaco y define una superficie 412 expuesta del núcleo 410 de fármaco. Un elemento 440 oclusivo puede estar unido a y soportado por la estructura de retención 430. El elemento oclusivo 440 puede moverse con la estructura 430 de retención, por ejemplo, cuando el elemento 430 de retención se expande desde una configuración de perfil pequeño hasta una configuración de perfil grande. En muchas realizaciones, la estructura de retención y el elemento oclusivo están dimensionados para corresponder a un diámetro del canalículo, por ejemplo, para coincidir con un diámetro del canalículo o ligeramente mayor que el diámetro canalicular, para ocluir el flujo de fluido a través del canalículo y/o anclaje en el canalículo.

Como se muestra en la figura 4A, la estructura 430 de retención y el elemento 440 oclusivo están en una configuración de perfil pequeño. Tal configuración de perfil pequeño puede ocurrir mientras el elemento oclusivo y la estructura de retención se colocan en una punta de una herramienta de inserción y se cubren para su despliegue. El elemento 430 de retención y el elemento 440 oclusivo se extienden completamente a lo largo de la longitud del cuerpo 420 de revestimiento y el núcleo 410 de fármaco. El elemento 430 de retención está unido al cuerpo 420 de revestimiento cerca del extremo 402 distal. En muchas realizaciones, la estructura 430 de retención y el elemento 440 oclusivo tienen diámetros que están dimensionados para encajar y deslizarse dentro del canalículo entretanto estén en la configuración de perfil pequeño, y la estructura de retención y el elemento oclusivo pueden dimensionarse para anclarse dentro del canalículo entre tanto estén en una segunda configuración de perfil grande.

Como se muestra en la figura 4B, la estructura 430 de retención y el elemento 440 oclusivo están en una configuración de perfil grande. Una configuración de perfil tan grande puede ocurrir cuando el elemento oclusivo y la estructura de retención se colocan en el canalículo. En la configuración de perfil grande, la longitud del elemento 440 oclusivo y la estructura 430 de retención es más corta que en la configuración de perfil pequeño por una distancia 450. El extremo proximal de la estructura 430 de retención y el elemento 440 oclusivo pueden deslizarse sobre el cuerpo 420 de revestimiento cuando el cuerpo de revestimiento y la estructura de retención asumen la configuración de perfil grande de manera que el extremo proximal del núcleo 410 de fármaco y el cuerpo 420 de revestimiento se extienden desde la estructura de retención y el elemento oclusivo. En algunas realizaciones, el cuerpo de revestimiento es más corto que el núcleo 410 de fármaco por la distancia 450 de manera que más núcleo del fármaco se expone mientras que la estructura de retención y el elemento oclusivo están en la configuración de perfil grande que está expuesta mientras que la estructura de retención y el elemento oclusivo están en la configuración de perfil pequeño. En tales realizaciones, la estructura de retención y el elemento oclusivo se retraen para exponer el núcleo del fármaco.

Las figuras 5A a 6 muestran realizaciones de herramientas que pueden usarse para insertar muchos de los implantes como se describe en la presente memoria.

La figura 5A muestra una herramienta 500 de inserción para insertar un implante en el *punctum* con un émbolo 530 que puede presionarse. La herramienta 500 de inserción incluye un dilatador 510 que se puede insertar en el *punctum* para pre-dilatar el *punctum* antes de la inserción de un implante. Un implante 520 puede precargarse sobre la herramienta 500 antes de la dilatación del *punctum*. Un alambre 540 interno puede conectarse al implante 520 para retener el implante. Después de la predilatación del *punctum* con el dilatador 510, se puede usar la herramienta 500 para insertar el implante 520 en el *punctum*. Mientras que el implante 520 está situado en el *punctum*, el émbolo 530 puede presionarse para acoplar el alambre 540 y liberar el implante 520 de la herramienta 500. El alambre 540 puede comprender una punta de aguja afilada que penetra el implante 520. El implante 520 puede comprender un núcleo de fármaco con un material elástico, por ejemplo, silicona, de manera que el material del núcleo del fármaco se contraiga cuando se retira la aguja.

La figura 5B muestra una herramienta 550 de inserción para insertar un implante 570 en el *punctum* con un émbolo que se puede deslizar. La herramienta 550 de inserción incluye un dilatador 560 con una sección cónica para dilatar

el *punctum*. El implante 550 incluye un émbolo 580 que puede deslizarse distalmente para hacer avanzar el implante 570 dentro del lumen. Un eje 590 está conectado al émbolo 580 para hacer avanzar distalmente el implante 570 cuando el émbolo 580 se hace avanzar distalmente. Mientras que el *punctum* se dilata con el dilatador 560, el émbolo 580 se puede hacer avanzar distalmente para colocar el implante 570 en la luz canalicular cerca del *punctum*. En muchas implementaciones, se puede presionar un botón para avanzar distalmente el implante dentro del lumen, por ejemplo, un botón conectado al eje 590 con un mecanismo intermedio.

La figura 6 muestra una herramienta 600 de inserción para insertar un implante en el *punctum* con un revestimiento 610 que se retrae para posicionar el implante en el lumen canalicular. Por lo menos una porción de revestimiento 610 tiene forma para dilatar el *punctum*. El revestimiento 610 está conformado para contener un implante 620 en una configuración de perfil pequeño. La herramienta 600 de inserción incluye una estructura 615 anular que puede comprender una porción de un cuerpo 605 de la herramienta 600 de inserción. El revestimiento 610 y la estructura 615 anular están conformados para dilatar el *punctum* y a menudo comprenden superficies inclinadas proximalmente para dilatar el *punctum*. El implante 620, el revestimiento 610 y la estructura 615 anular pueden insertarse al menos parcialmente en el *punctum* para colocar el implante en el lumen canalicular. La estructura 615 anular está dispuesta sobre el revestimiento 610 de modo que el revestimiento 610 puede ser retraído y deslizarse bajo la estructura 615 anular. Un tope 625 puede estar conectado al cuerpo 605 para retener el implante 620 a la profundidad deseada dentro del lumen canalicular mientras que el revestimiento 610 es retraído proximalmente para exponer el implante 620.

Una vez que el implante 620 se ha colocado en la luz canalicular a la profundidad deseada con relación al *punctum*, el revestimiento 610 se retrae para exponer el implante 620 en la posición deseada en el lumen canalicular. Un émbolo 630 puede usarse para retraer el revestimiento 610. Un eje 640 acopla mecánicamente el revestimiento 610 al émbolo 630. De este modo, la retracción del émbolo 630 en la dirección proximal puede retraer el revestimiento 610 en la dirección proximal para exponer el implante 620 en la posición deseada en el lumen canalicular. El implante 620 puede ser cualquiera de los implantes tal como se describe en la presente memoria. A menudo, el implante 620 comprenderá un elemento elástico que se expande hasta una configuración de perfil grande cuando el revestimiento 610 se retrae. En muchas implementaciones, la herramienta 600 de inserción puede incluir un dilatador para dilatar el *punctum* antes de la inserción del implante, y el dilatador puede estar situado en un extremo de la herramienta de inserción que se opone al extremo cargado con el implante, como se ha descrito anteriormente.

Las figuras 7A a 7C ilustran esquemáticamente la sustitución de un núcleo 710 de fármaco y un cuerpo 720 de revestimiento, de acuerdo con una realización de la presente invención. Un implante 700 comprende el núcleo 710 de fármaco, el cuerpo 720 de revestimiento y una estructura 730 de retención. El implante 700 puede incluir un soporte de elemento oclusivo y movable con la estructura 730 de retención. A menudo la estructura 730 de retención puede asumir una primera configuración de perfil pequeño antes de la implantación y una segunda configuración de perfil grande mientras se implanta. La estructura 730 de retención se muestra en la configuración de perfil grande e implantada en el lumen canalicular. El cuerpo 720 de revestimiento incluye la extensión 725A y la extensión 725B para fijar el cuerpo de revestimiento y el núcleo de fármaco a la estructura 730 de retención de manera que el cuerpo de revestimiento y el núcleo de fármaco son retenidos por la estructura 730 de retención. El núcleo 710 de fármaco y el cuerpo 720 de revestimiento pueden retirarse juntos dibujando el núcleo 710 de fármaco proximalmente como se muestra por la flecha 730. La estructura 730 de retención puede permanecer implantada en el tejido canalicular después de que el núcleo 710 de fármaco y el cuerpo 720 de revestimiento se hayan retirado como se muestra en la figura 7B. Un núcleo 760 de reemplazo y el cuerpo 770 de revestimiento de reposición se pueden insertar juntos como se muestra en la figura 7C. Tal reemplazo puede ser deseable después de que el núcleo 710 de fármaco haya liberado cantidades efectivas de agente terapéutico de tal modo que el suministro de agente terapéutico en el núcleo de fármaco haya disminuido y la tasa de agente terapéutico liberado esté cerca del nivel mínimo efectivo. El revestimiento de repuesto del cuerpo 770 incluye la extensión 775A y la extensión 775B. El núcleo 760 de fármaco de reposición y el cuerpo 770 de revestimiento de reposición pueden avanzarse distalmente como se muestra por la flecha 790 para insertar el núcleo 760 de fármaco de sustitución y el cuerpo 770 de revestimiento de reemplazo en la estructura 730 de retención. La estructura 730 de retención permanece sustancialmente en el mismo lugar mientras que el núcleo 760 de fármaco de sustitución y el cuerpo 770 de revestimiento de reemplazo se insertan en el elemento 730 elástico.

Las figuras 8A a 8C muestran el despliegue de un implante de liberación sostenida, de acuerdo con una realización de la presente invención. Como se muestra en la figura 8A, se inserta un instrumento 810 de despliegue en un canalículo 800 a través de un *punctum* 800A. Un implante 820 de liberación sostenida se carga en una punta del instrumento 810 de despliegue y un revestimiento 812 cubre el implante 820 de liberación sostenida. La estructura 830 de retención adopta una configuración de perfil pequeño mientras que el revestimiento 812 se posiciona sobre la estructura 830 de retención. Como se muestra en la figura 8B, el revestimiento 812 exterior del instrumento 810 de despliegue se retira para exponer una estructura 830 de retención del implante 820 de liberación sostenida. La porción expuesta del elemento 830 de retención asume una configuración de perfil grande. Como se muestra en la figura 8C, se ha retirado el instrumento 810 de despliegue y se ha implantado el implante 820 de liberación sostenida en el canalículo 800. Un núcleo 840 de fármaco se une a la estructura 830 de retención y se retiene en el canalículo. Un revestimiento 850 de cuerpo exterior cubre al menos una parte del núcleo 840 de fármaco y el núcleo

840 de fármaco libera un agente terapéutico en un líquido lagrimal o película 860 lagrimal cerca del *punctum* 800A del canalículo 800.

La figura 9A muestra un sistema 900 de suministro de fármacos con un manguito 930 para contener un núcleo 920 de fármaco y un elemento 910 de retención de hidrogel, según realizaciones de la presente invención. En muchas realizaciones, el collarín comprende silicona. El núcleo de fármaco comprende una matriz con un agente terapéutico y tiene un revestimiento como se ha descrito anteriormente. El elemento 910 de retención de hidrogel puede colocarse dentro del manguito 930 y, cuando se coloca en el *punctum*, el elemento 910 de retención de hidrogel se expande al absorber fluido. El elemento de retención puede comprender muchos materiales que se hinchan. El manguito actúa para sujetar el inserto de núcleo de fármaco y la barra de hidrogel juntos e impide que el elemento de hidrogel se desprenda del sistema de suministro de fármaco ensamblado. A medida que el hidrogel se expande, el collar de silicona da ligeramente para permitir la expansión y al mismo tiempo forma una restricción más estrecha alrededor del elemento de hidrogel para evitar el movimiento del hidrogel fuera del manguito. En la figura 9A, el sistema de suministro de fármaco se muestra con el elemento de retención de hidrogel en la configuración de preinserción con un perfil delgado para su inserción a través del *punctum* en el canalículo. El hidrogel no está sustancialmente hidratado en la configuración de perfil estrecho y tiene un contenido de agua de menos de aproximadamente 10%, por ejemplo 1%.

La figura 9B muestra el sistema 900 de suministro de fármacos como en la figura 9A con el elemento 910 de retención de hidrogel hidratado, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. En la configuración insertada el hidrogel está hidratado y expandido en el canalículo. Esta expansión puede ajustarse firmemente a muchos tamaños de pacientes debido a la amplia gama de expansión del hidrogel. En muchas realizaciones, el manguito de silicona puede tomar formas adicionales para ayudar con el posicionamiento en el *punctum*. En la configuración expandida, el hidrogel puede asumir una concentración de equilibrio de agua, por ejemplo, de aproximadamente 50% a 95% de agua.

La figura 9C muestra un sistema de suministro de fármaco 950 como en la figura 9A con un manguito 954 que comprende un collar 952 de silicona para descansar sobre el exterior del *punctum*, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. El collar puede estar dimensionado de tal manera que el dispositivo no se acople demasiado profundamente en el *punctum*. Por ejemplo, el cuello puede descansar sobre el exterior del *punctum*.

La figura 9D muestra un manguito 966 de un sistema 960 de suministro de fármacos con una conicidad 962 en el extremo canalicular distal del manguito para ayudar con la inserción en el *punctum* y las bridas 964 para descansar sobre el exterior del *punctum*, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. El manguito puede comprender muchas bridas, por ejemplo 2 bridas, 4 bridas, 8 bridas o 16 bridas que pueden ser dimensionadas para descansar del exterior del *punctum*.

La figura 9E muestra un manguito 974 de un sistema 970 de suministro de fármacos con una restricción 972 en el extremo canalicular distal del manguito para retener el elemento de retención de hidrogel en el manguito, según realizaciones de la presente invención. La restricción 972 comprende una brida para acoplar el hidrogel cuando el hidrogel se expande. La restricción 972 también puede estar formada con espigas de lengüetas y otros salientes para acoplarse al hidrogel cuando el hidrogel empuja radialmente hacia fuera desde un eje del elemento de retención de hidrogel.

La figura 9F muestra un sistema 980 de suministro de fármacos con un elemento 982 de retención de hidrogel durante la inserción en un lumen 984 canalicular, según realizaciones de la presente invención. El elemento de retención se inserta a través de una abertura 986 lagrimal en una configuración de perfil estrecho. El elemento de retención comprende hidrogel sustancialmente seco en la configuración de perfil estrecho. En muchas realizaciones, el sistema de suministro de fármacos comprende pestañas en un extremo del manguito opuesto al elemento de retención, como se ha descrito anteriormente, de tal manera que las pestañas descansan sobre el exterior del *punctum* mientras el elemento de retención se expande en el lumen canalicular.

La figura 9G muestra el sistema 980 de suministro de fármacos como en la figura 9F con el elemento 982 de retención de hidrogel expandido después de la inserción en el lumen canalicular, según realizaciones de la presente invención. El elemento de retención de hidrogel se expande para acoplar el manguito y ha causado una deformación elástica ligera del manguito de silicona elástico. El elemento de retención de hidrogel empuja hacia afuera con suficiente fuerza para provocar una ligera deformación de la pared del lumen 984 canalicular.

El sistema de suministro de fármacos puede comprender un sistema modular que incluye un inserto de fármaco y un tapón puntual comercialmente disponible que puede acomodar el inserto de fármaco. El inserto de fármaco puede adaptarse para colocarse en el orificio del tapón de punta y puede mantenerse en su sitio mediante un ajuste de interferencia entre el diámetro exterior del inserto de fármaco y el diámetro interior del orificio de tapón de silicona. El sistema ensamblado puede ser empaquetado y esterilizado y entregado al médico en esta configuración.

La figura 10A muestra un inserto 1010 de núcleo de fármaco para su uso con un tapón lagrimal, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. El inserto de núcleo de fármaco puede comprender un revestimiento 1014 de

fármaco que comprende poliimida y/o muchos de los materiales que son sustancialmente impermeables al agente terapéutico como se ha descrito anteriormente. El núcleo de fármaco comprende muchas de las formas descritas anteriormente, por ejemplo, una varilla cilíndrica. Una película de cianoacrilato puede aplicarse a un extremo del inserto de núcleo de fármaco. Se expone un extremo opuesto del inserto de núcleo del fármaco para permitir la

5 difusión del agente terapéutico en el desgarro del ojo como se ha descrito anteriormente. En una realización específica, el inserto de núcleo de fármaco comprende un tamaño en sección transversal, por ejemplo, un diámetro, de aproximadamente 0.3 mm. Una longitud del inserto de núcleo de fármaco es de aproximadamente 0.9 mm.

El inserto de fármaco puede comprender un tubo de poliimida de pared delgada con un núcleo de fármaco que comprende Latanoprost dispersado en Nusil 6385 (MAF 970), una silicona sólida de grado médico que sirve como matriz para el suministro de fármacos. El extremo distal del inserto de fármaco puede sellarse con una película curada de adhesivo sólido de calidad médica Loctite 4305. Dado que el inserto de fármaco puede colocarse dentro del orificio del tapón de punta, el adhesivo de Loctite 4305 puede no entrar en contacto ni con el tejido ni con la película lagrimal. El diámetro interior del inserto de fármaco puede ser de 0.32 mm; la longitud puede ser de 0.95 mm. En tres formas de realización, la concentración de Latanoprost puede ensayarse clínicamente: Núcleo de fármaco que contiene 3.5, 7 o 14 μg de Latanoprost. En muchas realizaciones, una velocidad de elución global puede ser de aproximadamente 100 ng/día, y el núcleo del fármaco puede comprender 14 μg de Latanoprost, de manera que el fármaco puede administrarse durante ~120 días. El peso total del núcleo de fármaco, incluyendo Latanoprost, puede ser de aproximadamente 70 μg . El peso del inserto de fármaco que incluye el manguito de poliimida puede ser de aproximadamente 100 μg .

20 Todos los materiales que se usan actualmente en la construcción del inserto del fármaco son materiales de grado médico que han pasado una batería de pruebas de seguridad/toxicidad.

En muchas realizaciones, el núcleo de fármaco puede comprender silicona. El latanoprost, a la concentración deseada, se puede dispersar en silicona Nusil 6385 sin curar, inyectarse en un manguito de poliimida y curarse a temperatura ambiente. Este método puede dar como resultado una matriz de silicona sólida que comprende la

25 concentración deseada de Latanoprost.

En muchas realizaciones, el manguito puede comprender poliimida. El manguito de poliimida puede alojar el núcleo del fármaco para proporcionar soporte estructural y una barrera para la difusión lateral del fármaco. El diámetro interior del manguito puede ser de 0.32 mm, y el espesor de pared puede ser de 0.013 mm.

La figura 10B muestra un tapón lagrimal 1020 que comprende una cavidad 1022 interna con una forma cilíndrica, según realizaciones de la presente invención. La cavidad 1022 está dimensionada para recibir el inserto 1010 de núcleo de fármaco con un ajuste por fricción. Tapón lagrimal 1020 puede incluir muchos tapones lagrimales disponibles en el mercado, como por ejemplo el Tapón lagrimal Medtronic Tear Pool, el "Parasol Punctal Occluder System" de Odyssey de Memphis, TN y/o el Eagle Vision Plug de Eagle Vision de Memphis, TN. En algunas realizaciones, el tapón lagrimal comprende un tapón lagrimal personalizado, por ejemplo, tapones personalizados de tamaño que se seleccionan en respuesta a las mediciones del paciente. En muchas realizaciones, el tapón lagrimal

30 tiene una longitud de aproximadamente 2 mm y una anchura de aproximadamente 1 mm.

La figura 10C muestra un tapón lagrimal como en la figura 10B con un núcleo de fármaco como en la figura 10A insertado en el mismo, según realizaciones de la presente invención. En muchas realizaciones, la inserción y la retirada del sistema de suministro de fármacos se pueden llevar a cabo de una manera similar a la de otros tapones *punctum* comercialmente disponibles. El tapón se puede insertar en la punta utilizando un fórceps o una herramienta de inserción, por ejemplo, una herramienta como la mostrada anteriormente con una aguja dimensionada para su inserción en el núcleo. Cuando se coloca en el punto superior (o inferior) del ojo, el extremo proximal del núcleo del fármaco se expone al fluido lagrimal. Cuando las lágrimas entran en contacto con la superficie proximal expuesta del núcleo del fármaco, el agente terapéutico, por ejemplo, Latanoprost, se extrae lentamente. El sistema de suministro de fármacos puede ser eliminado usando fórceps.

La figura 11 muestra un sistema 1100 de suministro de fármaco de tapón lagrimal que comprende un núcleo 1140 de fármaco y una estructura de retención que incluye un manguito 1110 con alas 1112 formadas sobre el mismo. En muchas realizaciones, la estructura de retención también comprende un elemento 1120 de retención de hidrogel. Las alas 1112 pueden limitar la penetración del dispositivo en el *punctum* de manera que las alas descansan sobre el exterior del punteado mientras el dispositivo es retenido con el elemento 1120 de retención de hidrogel en el lumen canalicular. En muchas realizaciones, las alas 1112 evitan que el extremo proximal del tapón migre distalmente en el lumen canalicular. Las alas 1112 pueden ayudar a retirar el dispositivo. Se puede incluir una tapa 1150 cerca del extremo distal del dispositivo para limitar la expansión distal del hidrogel. Una sutura 1130 puede extenderse desde el extremo proximal hasta el extremo distal para mantener el núcleo de fármaco y el elemento de retención de hidrogel dentro del manguito 1110.

La figura 12A muestra una estructura 1200 de retención que comprende un manguito 1210 con lengüetas 1212 e hidrogel 1220. La estructura 1200 de retención puede combinarse con muchos de los núcleos de fármaco descritos

anteriormente. El manguito 1210 comprende una cubierta anular que cubre el hidrogel 1220. El hidrogel 1220 puede tener una forma cilíndrica para encajar en el interior del manguito 1210. Mientras que el hidrogel 1220 está seco, la estructura 1200 de retención permanece en una configuración de perfil estrecho. Las lengüetas 1212 definen una abertura en el manguito 1210 que permite que el agua entre en el hidrogel 1220 cuando el manguito 1210 se inserta en el *punctum*. En algunas implementaciones, el manguito también puede comprender un componente de hidrogel añadido a la silicona del manguito de manera que el manguito también se expande para aumentar la retención.

La figura 12B muestra una estructura 1200 de retención como en la figura 12A con lengüetas 1212 empujadas radialmente hacia fuera en respuesta a la hidratación del material de hidrogel. Cuando el agua entra en la abertura del manguito 1210, el hidrogel 1220 se expande para empujar las lengüetas 1212 radialmente hacia fuera. La estructura de retención puede acoplarse a la pared luminal para retener el dispositivo de elución del fármaco en el canalículo. A medida que el hidrogel empuja hacia fuera, el hidrogel se expande hacia las aberturas próximas a las lengüetas de tal manera que el hidrogel se retiene en el manguito.

La figura 12C muestra una estructura de retención 1250 que comprende un manguito 1260 con lengüetas 1262 y un elemento de expansión anular de hidrogel 1270. Mientras que la estructura 1250 permanece seca, la estructura retiene una configuración de perfil estrecho. El núcleo de fármaco puede estar comprendido dentro del manguito anular como se ha descrito anteriormente.

La figura 12D muestra una estructura de retención como en 12C que comprende un manguito con lengüetas y un elemento de expansión anular de hidrogel. Tras la hidratación del elemento 1270 de expansión anular de hidrogel, el elemento de expansión anular de hidrogel empuja hacia afuera contra las lengüetas 1262 para empujar las lengüetas hacia fuera contra la pared luminal.

La figura 13 muestra un dispositivo 1300 de suministro de medicamento con una estructura de retención que comprende un elemento 1330 de retención de hidrogel, un manguito 1320 con agujeros 1322 cruzados en el mismo y lengüetas 1334 de bloqueo y/o pestañas para mantener el hidrogel en su sitio tras la expansión del hidrogel, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. El dispositivo de suministro 1300 de medicamento comprende un inserto 1310 de núcleo de fármaco como se ha descrito anteriormente. Los agujeros 1322 cruzados permiten que el agua pase e hidrate el elemento 1330 de retención de hidrogel. La expansión del elemento 1330 de retención de hidrogel empuja parte del hidrogel contra el manguito 1320 ya través de agujeros 1322 transversales de tal manera que el elemento de retención de hidrogel está anclado al manguito 1320 en respuesta a la expansión del hidrogel. Las lengüetas 1334 de bloqueo se acoplan al elemento de retención de hidrogel 1330 cuando el elemento de retención se expande para fijar el elemento 1330 de retención de hidrogel al manguito 1320 en respuesta a la expansión del elemento de retención de hidrogel.

La figura 14A muestra un tapón 1400 lagrimal con un núcleo 1410 de fármaco y aletas 1420 de retención, según realizaciones de la presente invención. Las aletas 1420 de retención pueden comprender un material elástico, por ejemplo, silicona. El núcleo 1410 de fármaco puede comprender muchos de los núcleos de fármaco descritos anteriormente y un revestimiento como se ha descrito anteriormente se coloca sobre el núcleo de fármaco para definir un área expuesta tal como se ha descrito anteriormente.

La figura 14B muestra el tapón lagrimal 1400 como en las aletas 1420 de retención 14A dobladas hacia atrás para retener el tapón 1400 mientras el tapón está insertado en un canal 1450. Las aletas 1420 de retención están inclinadas proximalmente hacia el *punctum*. Esta parte trasera plegable de las aletas 1420 puede atravesar el dispositivo en el lumen para evitar la migración. En algunas realizaciones, el tapón puede comprender un manguito con alas como se ha descrito anteriormente.

Cuerpo del revestimiento

El cuerpo de revestimiento comprende formas y materiales apropiados para controlar la migración del agente terapéutico desde el núcleo del fármaco. El cuerpo de revestimiento aloja el núcleo y puede ajustarse cómodamente contra el núcleo. El cuerpo de revestimiento está hecho de un material que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico de manera que la velocidad de migración del agente terapéutico puede controlarse en gran medida por la superficie expuesta del núcleo de fármaco que no está cubierta por el cuerpo de revestimiento. En muchas realizaciones, la migración del agente terapéutico a través del cuerpo de revestimiento puede ser aproximadamente una décima parte de la migración del agente terapéutico a través de la superficie expuesta del núcleo del fármaco, o menos, siendo a menudo un centésimo o menos. En otras palabras, la migración del agente terapéutico a través del cuerpo de revestimiento es al menos aproximadamente un orden de magnitud menor que la migración del agente terapéutico a través de la superficie expuesta del núcleo del fármaco. Los materiales adecuados del cuerpo de revestimiento incluyen poliimida, tereftalato de polietileno (de aquí en adelante "PET"). El cuerpo de revestimiento tiene un grosor, tal como se define desde la superficie de revestimiento adyacente al núcleo a la superficie de revestimiento opuesta alejada del núcleo, de aproximadamente 6.35 μm a aproximadamente 38.1 μm (de aproximadamente 0,00025 "a aproximadamente 0,0015"). El diámetro total del revestimiento que se extiende a través del núcleo oscila entre aproximadamente 0.2 mm y aproximadamente 1.2 mm. El núcleo puede estar formado por recubrimiento por inmersión del núcleo en el material de revestimiento. Alternativamente o en

combinación, el cuerpo de revestimiento puede comprender un tubo y el núcleo introducido en el revestimiento, por ejemplo, como un líquido o sólido que se puede deslizar, inyectar y/o extruir en el tubo del cuerpo de revestimiento. El cuerpo de revestimiento también puede ser recubierto por inmersión alrededor del núcleo, por ejemplo, recubierto por inmersión alrededor de un núcleo preformado.

- 5 El cuerpo de revestimiento puede ser provisto de características adicionales para facilitar el uso clínico del implante. Por ejemplo, el revestimiento puede recibir un núcleo de fármaco que es intercambiable mientras que la estructura de retención y el cuerpo de revestimiento permanecen implantados en el paciente. El cuerpo de revestimiento a menudo está rígidamente unido a la estructura de retención como se ha descrito anteriormente, y el núcleo es intercambiable mientras que la estructura de retención retiene el cuerpo de revestimiento. En realizaciones específicas, el cuerpo de revestimiento puede estar provisto de protuberancias externas que aplican fuerza al cuerpo de revestimiento cuando son exprimidas y expulsan el núcleo del cuerpo de revestimiento. Otro núcleo de fármaco puede entonces ser colocado en el cuerpo de revestimiento. En muchas realizaciones, el cuerpo de revestimiento y/o la estructura de retención pueden tener una característica distintiva, por ejemplo, un color distintivo, para mostrar la colocación de manera que la colocación del cuerpo de revestimiento y/o estructura de retención en el canalículo u otra estructura de tejido corporal pueda ser fácilmente detectada por el paciente. El elemento de retención y/o el cuerpo de revestimiento pueden comprender al menos una marca para indicar la profundidad de colocación en el canalículo de tal manera que el elemento de retención y/o el cuerpo de revestimiento puedan posicionarse a una profundidad deseada en el canalículo sobre la base de al menos una marca.

Estructura de retención

- 20 La estructura de retención comprende un material apropiado que está dimensionado y conformado de manera que el implante puede ser posicionado fácilmente en la localización de tejido deseada, por ejemplo, el canalículo. La estructura de retención es desplegable mecánicamente y típicamente se expande hasta una forma de sección transversal deseada, por ejemplo, con la estructura de retención que comprende una aleación de memoria de forma super elástica tal como Nitinol™. Se pueden usar otros materiales además de Nitinol™, por ejemplo, metales o polímeros elásticos, metales o polímeros plásticamente deformables, polímeros de memoria de forma, y similares, para proporcionar la expansión deseada. En algunas realizaciones pueden usarse polímeros con forma y fibras recubiertas disponibles de Biogeneral, Inc. de San Diego, California. Pueden usarse muchos metales tales como aceros inoxidables y aleaciones sin memoria de forma y proporcionar la expansión deseada. Esta capacidad de expansión permite que el implante encaje en estructuras de tejido hueco de tamaños variables, por ejemplo, canalículas que varían de 0.3 mm a 1.2 mm (es decir, un tamaño adecuado para todos). Aunque se puede hacer una única estructura de retención para ajustar canalículos de 0.3 a 1.2 mm de diámetro, se puede usar una pluralidad de estructuras de retención seleccionables alternativamente para ajustarse a este intervalo si se desea, por ejemplo, una primera estructura de retención para canalículas de 0.3 a aproximadamente 0.9 mm y una segunda estructura de retención para canalículas de aproximadamente 0.9 a 1.2 mm. La estructura de retención tiene una longitud apropiada a la estructura anatómica a la que se une la estructura de retención, por ejemplo una longitud de aproximadamente 3 mm para una estructura de retención situada cerca del *punctum* del canalículo. Para diferentes estructuras anatómicas, la longitud puede ser apropiada para proporcionar una fuerza de retención adecuada, por ejemplo, longitudes de 1 mm a 15 mm según sea apropiado.

- 40 Aunque el cuerpo de revestimiento y el núcleo de fármaco están unidos a un extremo de la estructura de retención como se ha descrito anteriormente, en muchas realizaciones el otro extremo de la estructura de retención no está unido al núcleo de fármaco y al cuerpo de revestimiento para que la estructura de retención pueda deslizarse sobre el cuerpo de revestimiento de modo que la estructura de la retención pueda resbalar sobre el cuerpo del revestimiento y el núcleo del fármaco mientras que la estructura de la retención se expande. Esta capacidad de deslizamiento en un extremo es deseable ya que la estructura de retención puede encogerse en longitud a medida que la estructura de retención se expande en anchura para asumir el ancho de sección transversal deseado. Sin embargo, debe observarse que muchas realizaciones pueden emplear un cuerpo de revestimiento que no se deslice en relación con el núcleo.

- 50 En muchas realizaciones, la estructura de retención se puede recuperar del tejido. Una protrusión, por ejemplo, un gancho, un bucle o un anillo, puede extenderse desde la estructura de retención para facilitar la retirada de la estructura de retención.

En muchas realizaciones, la estructura de revestimiento y retención puede comprender dos partes.

Elemento oclusivo

- 55 El elemento oclusivo comprende un material apropiado que está dimensionado y conformado de manera que el implante puede inhibir, incluso bloquear, al menos parcialmente, el flujo de fluido a través de la estructura de tejido hueco, por ejemplo, fluido lacrimal a través del canalículo. El material oclusivo mostrado es una membrana de pared delgada de un material biocompatible, por ejemplo, silicona, que puede expandirse y contraerse con la estructura de retención. El elemento oclusivo se forma como un tubo delgado separado de material que se desliza sobre el extremo de la estructura de retención y se ancla a un extremo de la estructura de retención como se ha descrito

anteriormente. Alternativamente, el elemento oclusivo se puede formar recubriendo por inmersión la estructura de retención en un polímero biocompatible, por ejemplo, polímero de silicona. El espesor del elemento oclusivo puede estar en un intervalo de aproximadamente 0.01 mm a aproximadamente 0.15 mm, y frecuentemente de aproximadamente 0.05 mm a 0.1 mm.

5 Agentes terapéuticos

Un "agente terapéutico" puede comprender un fármaco cualquiera de los siguientes o sus equivalentes, derivados o análogos, incluyendo, medicamentos anti-glaucoma (por ejemplo, agonistas adrenérgicos, antagonistas adrenérgicos (betabloqueantes), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, un antibiótico, antiviral, antiparacético, antifúngico, etc.), un corticosteroide u otro antiinflamatorio (por ejemplo, un NSAID), un descongestionante (por ejemplo, vasoconstrictor), un agente que previene de modificar una respuesta alérgica (por ejemplo, un antihistamínico, inhibidor de citocinas, inhibidor de leucotrienos, inhibidor de IgE, inmunomodulador), un estabilizador de mastocitos, ciclopléjico o similares. Ejemplos de condiciones que pueden tratarse con el agente o agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, glaucoma, tratamientos pre y post quirúrgicos, ojo seco y alergias. En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede ser un lubricante o un tensioactivo, por ejemplo, un lubricante para tratar el ojo seco.

Los agentes terapéuticos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de trombina; agentes antitrombogénicos; agentes trombolíticos; agentes fibrinolíticos; inhibidores de vasoespasmo; vasodilatadores; agentes antihipertensivos; agentes antimicrobianos tales como tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, cefalexina, oxitetraciclina, cloranfenicol, rifampicina, ciprofloxacina, tobramicina, gentamicina, eritromicina, penicilina, sulfonamidas, sulfadiazina, sulfacetamida, sulfametasazol, sulfisoxazol, nitrofurazona, propionato sódico), antifúngicos (tales como anfotericina B y miconazol), y antivirales (tales como idoxuridina trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir, interferón); inhibidores de receptores de glicoproteínas de superficie; agentes antiplaquetarios; antimitóticos; inhibidores de microtúbulos; agentes antisecretores; inhibidores activos; inhibidores de remodelación; nucleótidos antisentido; anti-metabolitos; antiproliferativos (incluyendo agentes antiangiogénicos); agentes quimioterapéuticos contra el cáncer; antiinflamatorios (tales como hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, 21-fosfato de dexametasona, flucinolona, medrysone, metilprednisolona, 21-fosfato de prednisolona, acetato de prednisolona, fluorometalona, betametasona, triamcinolona, acetonida de triamcinolona); antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (tales como salicilato, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, piroxicam indometacina, ibuprofeno, naxopreno, piroxicam y nabumetona). Tales esteroides antiinflamatorios contemplados para su uso en la metodología de la presente invención incluyen triamcinolona acetonida (nombre genérico) y corticosteroides que incluyen, por ejemplo, triamcinolona, dexametasona, flucinolona, cortisona, prednisolona, flumetolona y derivados de los mismos); antialérgicos (tales como cromoglicato sódico, antazolina, metapirilina, clorfeniramina, cetirizina, pirilamina, profenpiridamina); agentes anti-proliferantes (tales como ácido 1,3-cis retinoico, 5-fluorouracilo, taxol, rapamicina, mitomicina C y cisplatino); descongestionantes (tales como fenilefrina, nafazolina, tetrahidrazolina); mióticos y anticolinesterasa (tales como pilocarpina, salicilato, carbachol, cloruro de acetilcolina, fisostigmina, eserina, fluorofosfato de diisopropilo, yoduro de fosfina, bromuro de demecario); antineoplásicos (tales como carmustina, cisplatino, fluorouracilo3, fármacos inmunológicos (tales como vacunas e inmunoestimulantes); agentes hormonales (tales como estrógenos, estradiol, progestativo, progesterona, insulina, calcitonina, hormona paratiroidea, péptido y factor liberador de hipotálamo de vasopresina); agentes inmunosupresores, antagonistas de la hormona del crecimiento, factores de crecimiento (tales como factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta, somatostatina, fibronectina); inhibidores de la angiogénesis (tales como angiostatina, acetato de anecortave, trombospondina, anticuerpo anti-VEGF); agonistas dopaminérgicos; agentes radioterapéuticos; péptidos; proteínas; enzimas; la matriz extracelular; componentes; Inhibidores ACE; secuestradores de radicales libres; quelantes; antioxidantes; anti polimerasas; agentes de terapia fotodinámica; agentes de terapia génica; y otros agentes terapéuticos tales como prostaglandinas, antiprostaglandinas, precursores de prostaglandinas, incluyendo fármacos antiglaucoma incluyendo bloqueadores beta tales como Timolol, betaxolol, levobunolol, atenolol y análogos de prostaglandinas tales como Bimatoprost, travoprost, Latanoprost etc.; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, dorzolamida, brinzolamida, metazolamida, diclorfenamida, diamox; y neuroprotectores tales como lubezol, nimodipino y compuestos relacionados; y parasimpometría tales como pilocarpina, carbachol, fisostigmina y similares.

La cantidad de fármaco asociada con el dispositivo druguministro puede variar dependiendo del agente particular, el beneficio terapéutico deseado y el tiempo durante el cual el dispositivo está destinado a administrar la terapia. Dado que los dispositivos de la presente invención presentan una diversidad de formas, tamaños y mecanismos de suministro, la cantidad de fármaco asociada con el dispositivo dependerá de la enfermedad o afección particular a tratar, y la dosificación y duración que se desea para lograr el efecto terapéutico. Generalmente, la cantidad de fármaco es al menos la cantidad de fármaco que, tras la liberación del dispositivo, es eficaz para conseguir los efectos locales o sistémicos fisiológicos o farmacológicos deseados.

Las realizaciones de los dispositivos de suministro de fármacos de la presente invención pueden adaptarse para proporcionar suministro de fármaco a una velocidad diaria que esté sustancialmente por debajo de la forma de tratamiento gota terapéuticamente eficaz de manera que proporcione un amplio intervalo terapéutico con un amplio

margen de seguridad. Por ejemplo, muchas realizaciones tratan el ojo con niveles terapéuticos durante períodos prolongados que no son más del 5 o 10 por ciento de la dosis diaria de gotas. Por consiguiente, durante un período inicial de bolo o lavado de aproximadamente uno a tres días, el implante puede eluir el agente terapéutico a una velocidad que es sustancialmente más alta que los niveles de liberación sostenida y muy por debajo de la dosis de forma gota gota diaria. Por ejemplo, con un nivel medio de liberación sostenida de 100 ng por día y una velocidad de liberación inicial de 1000 a 1500 ng por día, la cantidad de fármaco liberada inicialmente es menor que los 2500 ng de fármaco que pueden estar presentes en una gota de fármaco administrada al ojo. Este uso utilizado de niveles de liberación sostenida sustancialmente por debajo de la cantidad de fármaco en una gota y/o gotas administradas diariamente permite que el dispositivo libere una cantidad terapéuticamente beneficiosa de fármaco para lograr el beneficio terapéutico deseado con un amplio margen de seguridad, evitando al mismo tiempo una cantidad inadecuada o excesiva de fármaco en el sitio o región previstos.

Un período prolongado de tiempo puede significar un período de tiempo relativamente corto, por ejemplo, minutos u horas (como el uso de un anestésico), a través de días o semanas (como el uso de antibióticos prequirúrgicos o postquirúrgicos, esteroides, o NSAIDs y similares), o más largos (como en el caso de tratamientos de glaucoma), por ejemplo, meses o años (sobre una base recurrente del uso del dispositivo).

Por ejemplo, un fármaco tal como maleato de timolol, un agente bloqueante de receptor adrenérgico beta1 y beta2 (no selectivo) se puede usar en el dispositivo para una liberación durante un período prolongado de tiempo tal como 3 meses. Tres meses es un tiempo relativamente típico transcurrido entre visitas médicas para un paciente de glaucoma sometido a terapia de gota tópica con un fármaco de glaucoma, aunque el dispositivo podría proporcionar tratamiento durante períodos más largos o más cortos. En el ejemplo de tres meses, una concentración de Timolol de 0.25% se traduce en 2.5 a 5 mg/1000 μ l, típicamente 2.5 mg/1000 μ l. Una gota de timolol para aplicación tópica está usualmente en el intervalo de 40-60 μ l, siendo típicamente de 50 μ l. Así, puede haber 0.08-0.15 mg, siendo típicamente 0.125 mg de Timolol en una gota. Puede haber aproximadamente 8% (opcionalmente 6-10%) de la gota que queda en el ojo después de 5 minutos, de manera que alrededor de 10 μ g del fármaco está disponible en ese momento. Timolol puede tener una biodisponibilidad de 30-50%, lo que significa que, de 1.5 a 7.5 μ g, por ejemplo, 4 μ g del fármaco está disponible para el ojo. El timolol se aplica generalmente dos veces al día, por lo que 8 (o 3-15) μ g están disponibles para el ojo cada día. Por lo tanto, un dispositivo de suministro puede contener de 270 a 1350 μ g, por ejemplo 720 μ g, del fármaco para una liberación prolongada de 90 días o 3 meses. El fármaco estaría contenido dentro del dispositivo y se eluiría basándose en el polímero o la concentración de fármaco/hidrogel. El fármaco puede contenerse de forma similar en el dispositivo y eluir para hidrocloreto de olopatadina (Patanol®) y otros fármacos de una manera similar a Timolol.

Soluciones disponibles comercialmente de maleato de timolol están disponibles en preparaciones al 0.25% y al 0.5%, y la dosis inicial puede ser 1 gota dos veces al día de solución al 0.25%. Una concentración de 0.25% de Timolol es equivalente a 2.5 mg por 1000 μ l. Una cantidad de liberación sostenida de Timolol liberada cada día desde el núcleo del fármaco puede ser de aproximadamente 3 a 15 μ g cada día. Aunque la cantidad de liberación sostenida suministrada diariamente desde el dispositivo puede variar, un suministro de liberación sostenida de aproximadamente 8 μ g al día corresponde a aproximadamente el 3.2% de los 0.250 mg de Timolol aplicados con dos gotas de una solución al 0.25%.

Por ejemplo, en el caso de Latanoprost (Xalatan), un análogo de prostaglandina F2 α , esta medicación de glaucoma tiene concentraciones que son aproximadamente el 1/10 de Timolol. Por lo tanto, la cantidad de fármaco en el dispositivo implantable, dependiendo de la biodisponibilidad, sería significativamente menor - aproximadamente 20-135 μ g y típicamente 50-100 μ g para Latanoprost y otros análogos de prostaglandina. Esto también se traduce en un dispositivo que puede ser más pequeño que uno requerido para un suministro de bloqueador beta o puede albergar más fármacos durante un período de liberación más largo.

Una gota de Xalatan contiene aproximadamente 2.5 μ g de Latanoprost, suponiendo un volumen de 50 μ l. Por lo tanto, suponiendo que alrededor del 8% de 2.5 μ g esté presente 5 minutos después de la instilación, sólo quedan alrededor de 200 ng de fármaco en el ojo. Basado en los ensayos clínicos de Latanoprost, esta cantidad es eficaz en la reducción de la PIO durante al menos 24 horas. Pfizer/Pharmacia llevó a cabo varios estudios de dosis-respuesta en apoyo de la NDA para Xalatan. Las dosis variaron de 12.5 μ g/ml a 115 μ g/ml de Latanoprost. Se demostró que la dosis actual de Latanoprost, 50 μ g/ml, administrada una vez al día, era óptima. Sin embargo, incluso las dosis más bajas de 12.5 μ g/ml de QD o 15 μ g/ml de BID dieron consistentemente aproximadamente 60-75% de la reducción de la PIO de la dosis de QD de 50 mg/ml. Basándose en los supuestos anteriores, una concentración de 12.5 μ g/ml proporciona 0.625 μ g de Latanoprost en una gota de 50 μ l, lo que da lugar a que sólo queden alrededor de 50 ng (8%) de fármaco en el ojo después de 5 minutos.

En muchas realizaciones, las concentraciones de Latanoprost son aproximadamente 1/100, o 1 por ciento, que de Timolol, y en realizaciones específicas las concentraciones de Latanoprost puede ser aproximadamente 1/50, o 2 por ciento, el de Timolol. Por ejemplo, las preparaciones en disolución comercialmente disponibles de Latanoprost están disponibles en concentraciones de 0.005%, a menudo suministradas con una gota al día. En muchas

realizaciones, la concentración terapéuticamente eficaz del fármaco liberado desde el dispositivo por día puede ser aproximadamente 1/100 de Timolol, aproximadamente 30 a 150 ng por día, por ejemplo, aproximadamente 80 ng, suponiendo un lavado de lágrimas y biodisponibilidad similar a Timolol. Por ejemplo, la cantidad de fármaco en el dispositivo implantable puede ser significativamente menor de aproximadamente 1% a 2% de Timolol, por ejemplo, de 2.7 a 13.5 µg, y también puede ser de aproximadamente 3 a 20 µg, para Latanoprost y otros análogos de prostaglandina. Aunque la cantidad de liberación sostenida de Latanoprost liberada cada día puede variar, una liberación sostenida de 80 ng por día corresponde a aproximadamente el 3.2% de los 2.5 µg de Latanoprost aplicado con una sola gota de una solución al 0.005%

Por ejemplo, en el caso de Bimatoprost (Lumigan), un análogo sintético de prostamida prostaglandina, este medicamento para el glaucoma puede tener concentraciones que son 1/20 o menos que la de Timolol. Por lo tanto, la cantidad de fármaco cargado en el dispositivo de liberación prolongada durante una liberación prolongada de 3 a 6 meses, dependiendo de la biodisponibilidad, puede ser significativamente menor, aproximadamente 5-30 µg y típicamente 10-20 µg para Bimatoprost y sus análogos y derivados. En muchas realizaciones, el implante puede alojar más fármaco durante un período de liberación sostenida más largo, por ejemplo 20-40 µg durante un período de liberación sostenida de 6 a 12 meses con Bimatoprost y sus derivados. Esta disminución en la concentración de fármaco también puede traducirse en un dispositivo que puede ser menor que uno requerido para un suministro de bloqueador beta.

Las concentraciones en solución comercialmente disponibles de Bimatoprost son 0.03% en peso, a menudo suministradas una vez al día. Aunque la cantidad de liberación sostenida de Bimatoprost liberada cada día puede variar, una liberación sostenida de 300 ng por día corresponde a aproximadamente 2% de los 15 µg de Bimatoprost aplicado con una sola gota de una solución al 0.03%. El trabajo en relación con la presente invención sugiere que incluso dosis más bajas de liberación sostenida de Bimatoprost pueden proporcionar al menos alguna reducción en la presión intraocular, por ejemplo 20 a 200 ng de Bimatoprost y dosis diarias de liberación sostenida de 0.2 a 2% de la dosis diaria de gotas.

Por ejemplo, en el caso de Travoprost (Travatan), un análogo de prostaglandina F2α, este medicamento para glaucoma puede tener concentraciones que son 2% o menores que la de Timolol. Por ejemplo, las concentraciones de disolución comercialmente disponibles son 0.004%, a menudo suministradas una vez al día. En muchas realizaciones, la concentración terapéuticamente eficaz de fármaco liberado del dispositivo por día puede ser de aproximadamente 65 ng, suponiendo un lavado de lágrimas y biodisponibilidad similar a Timolol. Por lo tanto, la cantidad de fármaco en el dispositivo implantable, dependiendo de la biodisponibilidad, sería significativamente menor. Esto también se traduce en un dispositivo que puede ser más pequeño que uno requerido para un suministro de bloqueador beta o puede albergar más fármacos durante un período de liberación más largo. Por ejemplo, la cantidad de fármaco en el dispositivo implantable puede ser significativamente menor aproximadamente 1/100 de Timolol, por ejemplo, de 2.7 a 13.5 µg, y típicamente de aproximadamente 3 a 20 µg, para Travoprost, Latanoprost y otros análogos de prostaglandina F2α. Aunque la cantidad de liberación sostenida de Latanoprost liberada cada día puede variar, una liberación sostenida de 65 ng por día corresponde a aproximadamente el 3.2% de los 2.0 µg de Travoprost aplicado con una sola gota de una solución al 0.004%.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede comprender un estero cortico, por ejemplo, acetonida de fluocinolona, para tratar un tejido ocular diana. En realizaciones específicas, la fluocinolona acetonida puede ser liberada desde el canalículo y suministrada a la retina como un tratamiento para el edema macular diabético (DME).

También está dentro del alcance de esta invención modificar o adaptar los dispositivos para proporcionar una alta velocidad de liberación, una baja velocidad de liberación, una liberación de bolo, una liberación de ráfaga, o combinaciones de los mismos. Un bolo del fármaco puede ser liberado por la formación de un tapón polimérico erosionable que se disuelve inmediatamente en la película lagrimal o lagrimal. Cuando la cápsula de polímero entra en contacto con la película lagrimal o lágrima, las propiedades de solubilidad del polímero permiten que la tapa se erosione y el fármaco se libere de una vez. Se puede realizar una liberación en ráfaga de un fármaco usando un polímero que también se erosiona en la película de desgarro o desgarro en base a la solubilidad del polímero. En este ejemplo, el fármaco y el polímero pueden estratificarse a lo largo de la longitud del dispositivo de modo que cuando la capa de polímero exterior se disuelve, el fármaco se libera inmediatamente. Se puede lograr una velocidad de liberación alta o baja del fármaco cambiando la solubilidad de la capa de polímero erosionable de manera que la capa de fármaco se libere rápida o lentamente. Se pueden conseguir otros métodos para liberar el fármaco a través de membranas porosas, geles solubles (tales como los de soluciones oftálmicas típicas), encapsulaciones de micropartículas del fármaco o encapsulación de nanopartículas, dependiendo del tamaño de la molécula del fármaco.

Núcleo del fármaco

El núcleo de fármaco comprende el agente terapéutico y los materiales para proporcionar la liberación sostenida del agente terapéutico. El agente terapéutico migra desde el núcleo del fármaco al tejido diana, por ejemplo, los músculos ciliares del ojo. El agente terapéutico puede ser opcionalmente sólo ligeramente soluble en la matriz de

modo que se disuelva una pequeña cantidad de agente terapéutico en la matriz y esté disponible para su liberación desde la superficie del núcleo 110 de fármaco. A medida que el agente terapéutico se difunde desde la superficie expuesta del núcleo a la película lagrimal o lagrimal, la velocidad de migración desde el núcleo hasta la película lagrimal o lagrimal puede estar relacionada con la concentración del agente terapéutico disuelto en la matriz.

5 Además, o en combinación, la velocidad de migración del agente terapéutico desde el núcleo hasta la película lagrimal o lagrimal puede estar relacionada con las propiedades de la matriz en la que se disuelve el agente terapéutico. En realizaciones específicas, la velocidad de migración desde el núcleo del fármaco a la película lagrimal o lagrimal puede basarse en una formulación de silicona. En algunas realizaciones, la concentración del agente terapéutico disuelto en el núcleo del fármaco puede controlarse para proporcionar la velocidad deseada de liberación del agente terapéutico. El agente terapéutico incluido en el núcleo puede incluir formas líquidas, sólidas, sólidas, sólidas, sólidas cristalinas, sólidas, amorfas, sólidas en partículas y/o disueltas del agente terapéutico. En una realización preferida, el núcleo del fármaco comprende una matriz de silicona que contiene el agente terapéutico. El agente terapéutico puede comprender inclusiones líquidas o sólidas, por ejemplo, gotitas líquidas de Latanoprost o partículas de Bimatoprost sólidas, respectivamente, dispersadas en la matriz de silicona.

15 El núcleo de fármaco puede comprender uno o más materiales biocompatibles capaces de proporcionar una liberación sostenida del agente terapéutico. Aunque el núcleo de fármaco se ha descrito anteriormente con respecto a una realización que comprende una matriz con una matriz de silicona sustancialmente no biodegradable con inclusiones del fármaco localizadas en la misma que se disuelven, el núcleo de fármaco puede incluir estructuras que proporcionan una liberación sostenida del agente terapéutico, por ejemplo, una matriz biodegradable, un núcleo de fármaco poroso, núcleos de fármacos líquidos y núcleos de fármacos sólidos. Una matriz que contiene el agente terapéutico puede formarse a partir de polímeros biodegradables o no biodegradables. Un núcleo de fármaco no biodegradable puede incluir silicona, acrilatos, polietilenos, poliuretano, poliuretano, hidrogel, poliéster (por ejemplo, DACRON® de E.I. Du Pont de Nemours y Company, Wilmington, DE), polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE), PTFE expandido (ePTFE), poliéter éter cetona (PEEK), nylon, colágeno extruido,

25 espuma de polímero, caucho de silicona, polietileno tereftalato, polietileno de peso molecular ultra alto, policarbonato uretano, poliuretano, poliimidas, acero inoxidable, aleación de níquel-titanio (por ejemplo, poliuretano, Nitinol), titanio, acero inoxidable, aleación de cobalto-cromo (por ejemplo, ELGILOY® de Elgin Specialty Metals, Elgin, IL, CONICHROME® de Carpenter Metals Corp., Wyomissing, PA). Un núcleo de fármaco biodegradable puede comprender uno o más polímeros biodegradables, tales como proteína, hidrogel, ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), poli (ácido L-láctico) (PLLA), poli (L-glicólico) (PLGA), poliglicolida, poli-L-lactida, poli-D-lactida, poli (aminoácidos), polidioxanona, policaprolactona, poli gluconato, copolímeros de ácido poliláctico-óxido de polietileno, celulosa modificada, colágeno, poliortoésteres, polihidroxibutirato, polianhídrido, polifosfoéster, poli (alfa-hidroxiácido) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el núcleo de fármaco puede comprender al menos uno de polímero de hidrogel.

35 Liberación del agente terapéutico a niveles eficaces

La velocidad de liberación del agente terapéutico puede estar relacionada con la concentración del agente terapéutico disuelto en el núcleo del fármaco. En muchas realizaciones, el núcleo del fármaco comprende agentes no terapéuticos que se seleccionan para proporcionar una solubilidad deseada del agente terapéutico en el núcleo del fármaco. El agente no terapéutico del núcleo de fármaco puede comprender polímeros como se describe en la presente memoria y aditivos. Se puede seleccionar un polímero del núcleo para proporcionar la solubilidad deseada del agente terapéutico en la matriz. Por ejemplo, el núcleo puede comprender hidrogel que puede promover la solubilidad del agente de tratamiento hidrófilo. En algunas realizaciones, pueden añadirse grupos funcionales al polímero para proporcionar la solubilidad deseada del agente terapéutico en la matriz. Por ejemplo, los grupos funcionales se pueden unir al polímero de silicona.

45 En algunas realizaciones, pueden usarse aditivos para controlar la cinética de liberación del agente terapéutico. Por ejemplo, los aditivos pueden usarse para controlar la concentración de agente terapéutico aumentando o disminuyendo la solubilidad del agente terapéutico en el núcleo de fármaco para controlar la cinética de liberación del agente terapéutico. La solubilidad puede controlarse proporcionando moléculas y/o sustancias apropiadas que aumentan y/o disminuyen la solubilidad del agente disuelto del agente terapéutico a la matriz. La solubilidad del disuelto del agente terapéutico puede estar relacionada con las propiedades hidrófobas y/o hidrófilas de la matriz y el agente terapéutico. Por ejemplo, se pueden añadir tensioactivos, tinuvín, sales y agua a la matriz y puede aumentar la solubilidad del agente terapéutico hidrófilo en la matriz. Además, se pueden añadir aceites y moléculas hidrófobas a la matriz y puede aumentar la solubilidad del agente de tratamiento hidrófobo en la matriz.

55 En lugar de o además de controlar la velocidad de migración basada en la concentración de agente terapéutico disuelto en la matriz, el área superficial del núcleo de fármaco también puede controlarse para alcanzar la tasa deseada de migración de fármaco desde el núcleo al sitio diana. Por ejemplo, un área de superficie expuesta más grande del núcleo aumentará la velocidad de migración del agente de tratamiento desde el núcleo del fármaco al sitio diana, y un área de superficie expuesta más pequeña del núcleo de fármaco disminuirá la velocidad de migración del agente terapéutico desde el núcleo de fármaco al sitio diana. El área superficial expuesta del núcleo de fármaco puede aumentarse de cualquier número de maneras, por ejemplo, por cualquiera de los engranajes de la

superficie expuesta, una superficie porosa que tiene canales expuestos conectados con el lagrimal o la película lagrimal, indentación de la superficie expuesta, protrusión de la superficie expuesta. La superficie expuesta puede hacerse porosa mediante la adición de sales que se disuelven y dejan una cavidad porosa una vez que la sal se disuelve. Los hidrogeles también se pueden usar, y pueden hincharse en tamaño para proporcionar una mayor superficie expuesta. Dichos hidrogeles también pueden hacerse porosos para aumentar adicionalmente la velocidad de migración del agente terapéutico.

Además, puede usarse un implante que incluya la capacidad para liberar dos o más fármacos en combinación, tal como la estructura descrita en la Patente de Estados Unidos No. 4281654 (Shell). Por ejemplo, en el caso del tratamiento con glaucoma, puede ser deseable tratar a un paciente con prostaglandinas múltiples o una prostaglandina y un agente colinérgico o un antagonista adrenérgico (betabloqueante), tal como Alphagan®, o una prostaglandina y un inhibidor de la anhidrasa carbónica.

Además, pueden utilizarse mallas impregnadas de fármacos tales como las descritas en la Publicación de Patente de Estados Unidos No. 2002/0055701 o en capas de polímeros bioestables como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos No. 2005/0129731. Se pueden usar ciertos procesos poliméricos para incorporar fármaco en los dispositivos de la presente invención tales como los llamados "fármacos que se entregan a sí mismos" o PolymerDrugs (Polymerix Corporation, Piscataway, NJ) están diseñados para degradarse sólo en compuestos terapéuticamente útiles y moléculas de enlace fisiológicamente inertes, detalladas adicionalmente en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2005/0048121 (Este). Dichos polímeros suministrados pueden emplearse en los dispositivos de la presente invención para proporcionar una velocidad de liberación que sea igual a la velocidad de erosión y degradación del polímero y sea constante a lo largo del curso de la terapia. Dichos polímeros suministrados pueden usarse como revestimientos de dispositivos o en forma de microesferas para un depósito de fármacos inyectable (tal como un depósito de la presente invención). Una tecnología de suministro de polímero adicional también puede adaptarse a los dispositivos de la presente invención tal como la descrita en la Publicación de Patente de Estados Unidos No. 2004/0170685 (Carpenter), y tecnologías disponibles en Medivas (San Diego, CA).

En realizaciones específicas, la matriz de núcleo de fármaco comprende un material sólido, por ejemplo, silicona, que encapsula las inclusiones del fármaco. El fármaco comprende moléculas que son muy insolubles en agua y ligeramente solubles en la matriz del núcleo del fármaco encapsulante. Las inclusiones encapsuladas por el núcleo de fármaco pueden ser micropartículas que tienen dimensiones de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 100 μm de diámetro. Las inclusiones de fármacos pueden comprender cristales, por ejemplo, cristales de Bimatoprost, y/o gotitas de aceite, por ejemplo, con aceite de Latanoprost. Las inclusiones de fármacos pueden disolverse en la matriz de núcleo de fármaco sólido y saturar sustancialmente la matriz de núcleo de fármaco con el fármaco, por ejemplo, disolución de aceite de Latanoprost en la matriz de núcleo de fármaco sólido. El fármaco disuelto en la matriz del núcleo del fármaco es transportado, a menudo por difusión, desde la superficie expuesta del núcleo del fármaco hasta la película lagrimal. A medida que el núcleo del fármaco se satura sustancialmente con el fármaco, en muchas realizaciones la etapa de limitación de la velocidad del suministro de fármaco es el transporte del fármaco desde la superficie de la matriz del núcleo del fármaco expuesta a la película lagrimal. Como la matriz del núcleo del fármaco está sustancialmente saturada con el fármaco, los gradientes en la concentración del fármaco dentro de la matriz son mínimos y no contribuyen significativamente a la velocidad del suministro del fármaco. A medida que el área de la superficie del núcleo del fármaco expuesta a la película lagrimal es casi constante, la velocidad de transporte del fármaco desde el núcleo del fármaco a la película lagrimal puede ser sustancialmente constante. El trabajo en relación con la presente invención sugiere que la solubilidad del agente terapéutico en agua y el peso molecular del fármaco pueden efectuar el transporte del fármaco desde la matriz sólida hasta el desgarro. En muchas realizaciones, el agente terapéutico es casi insoluble en agua y tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 0.03% a 0.002% en peso y un peso molecular de aproximadamente 400 gramos/mol a aproximadamente 1200 gramos/mol.

En muchas realizaciones, el agente terapéutico tiene una solubilidad muy baja en agua, por ejemplo, de aproximadamente 0.03% en peso a aproximadamente 0.002% en peso, un peso molecular de aproximadamente 400 gramos por mol (g/mol) a aproximadamente 1200 g/mol, y es fácilmente soluble en un disolvente orgánico. La ciclosporina A (CsA) es un sólido con una solubilidad acuosa de 27.67 $\mu\text{g/ml}$ a 25°C, o aproximadamente 0.0027% en peso, y un peso molecular (M.W.) de 1202.6 g/mol. El Latanoprost (Xalatan) es una prostaglandina F2 α , un aceite líquido a temperatura ambiente, y tiene una solubilidad acuosa de 50 $\mu\text{g/ml}$ en agua a 25°C, o aproximadamente 0.005% en peso y un M.W. de 432.6 g/mol. Bimatoprost (Lumigan) es un análogo sintético de prostamida, un sólido a temperatura ambiente, solubilidad en agua de 300 $\mu\text{g/ml}$ en agua a 25°C, o 0.03% en peso, y tiene una M.W. de 415.6 g/mol.

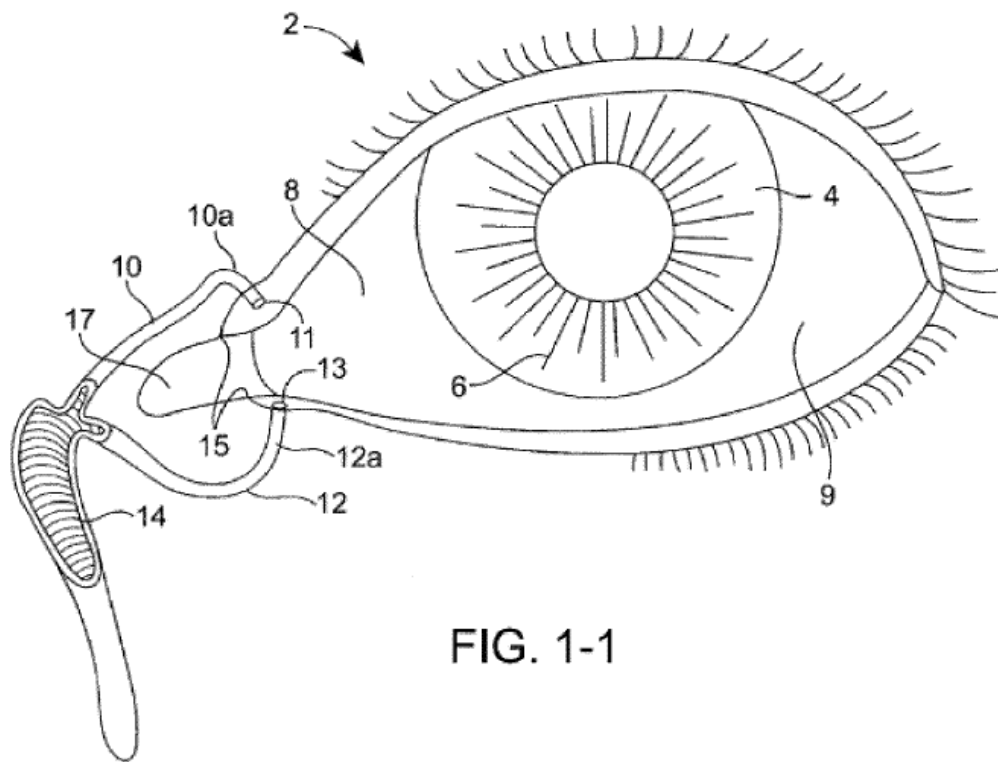
El trabajo en relación con la presente invención indica que los tensioactivos de origen natural en la película lagrimal, por ejemplo, el tensioactivo D y los fosfolípidos, pueden efectuar el transporte del fármaco disuelto en la matriz sólida desde el núcleo hasta la película lagrimal. El núcleo de fármaco puede adaptarse en respuesta al tensioactivo en la película lagrimal para proporcionar un suministro continuo del fármaco a la película lagrimal a niveles terapéuticos. Por ejemplo, se pueden generar datos empíricos a partir de una población de pacientes, por ejemplo

- 5 10 pacientes cuyas lágrimas se recogen y se analizan en cuanto al contenido de tensioactivo. Los perfiles de elución en las lágrimas recolectadas para un fármaco que es escasamente soluble en agua, por ejemplo, ciclosporina, también pueden medirse y compararse con perfiles de elución en tampón y tensioactivo de tal manera que se desarrolle un modelo in vitro de tensioactivo desgarrante. Una solución in vitro con tensioactivo basada en estos datos empíricos puede usarse para ajustar el núcleo del fármaco en respuesta al tensioactivo de la película lagrimal.
- 10 Los núcleos de fármaco también pueden modificarse para utilizar vehículos portadores tales como nanopartículas o micropartículas dependiendo del tamaño de la molécula a ser suministrada tal como composiciones de nanofibras reactivas latentes para composites y superficies nanotexturadas (Innovative Surface Technologies, LLC, St. Paul, MN), silicio poroso nanoestructurado, conocido como BioSilicon®, incluyendo partículas de tamaño micrométrico, membranas, tejidos o dispositivos de implantes micromecanizados (pSividia, Limited, UK) y sistemas de nanocaje de proteínas que se dirigen a células selectivas para administrar un fármaco (Chimeracore).
- 15 En muchas realizaciones, el inserto de fármaco comprende un revestimiento de tubo de poliimida de pared delgada con un fármaco que recoge Latanoprost disperso en Nusil 6385 (MAF 970), una silicona sólida de calidad médica que sirve como matriz para el suministro de fármacos. El extremo distal del inserto de fármaco se sella con una película curada de adhesivo sólido de calidad médica Loctite 4305. El inserto de fármaco puede colocarse dentro del orificio del tapón *punctum*, el adhesivo Loctite 4305 no entra en contacto con el tejido ni con la película lagrimal. El diámetro interior del inserto de fármaco puede ser de 0.32 mm; y la longitud puede ser de 0.95 mm. Tres concentraciones de latanoprost en el producto farmacéutico terminado se pueden probar clínicamente: los núcleos de fármacos pueden comprender 3.5, 7 o 14 µg de Latanoprost, con concentraciones de 5, 10 y 20%,
- 20 respectivamente, en peso. Asumiendo una velocidad de elución global de aproximadamente 100 ng/día, el núcleo de fármaco que comprende 14 µg de Latanoprost está adaptado para administrar fármaco durante aproximadamente al menos 100 días, por ejemplo 120 días. El peso total del núcleo de fármaco, incluyendo Latanoprost, puede ser ~70 µg. El peso del inserto de fármaco que incluye el manguito de poliimida puede ser de aproximadamente 100 µg.
- 25 En muchas realizaciones, el núcleo de fármaco puede eluir con un nivel elevado inicial de agente terapéutico seguido de una elución sustancialmente constante del agente terapéutico. En muchos casos, una cantidad de agente terapéutico liberado diariamente desde el núcleo puede estar por debajo de los niveles terapéuticos y todavía proporcionar un beneficio al paciente. Un nivel elevado de agente terapéutico eluido puede dar como resultado una cantidad residual de agente terapéutico y/o efecto residual del agente terapéutico que se combina con una cantidad subterapéutica de agente terapéutico para proporcionar alivio al paciente. En realizaciones en las que el nivel
- 30 terapéutico es de aproximadamente 80 ng por día, el dispositivo puede suministrar aproximadamente 100 ng por día durante un periodo de suministro inicial. Los 20 ng adicionales suministrados al día pueden tener un efecto beneficioso cuando el agente terapéutico se libera a niveles por debajo del nivel terapéutico, por ejemplo, a 60 ng por día. Dado que la cantidad de fármaco administrado puede controlarse con precisión, una dosis elevada inicial puede no dar lugar a complicaciones y/o eventos adversos al paciente.
- 35 Aunque las realizaciones ejemplares se han descrito con algún detalle, a modo de ejemplo y para mayor claridad de comprensión, los expertos en la técnica reconocerán que se pueden emplear una diversidad de modificaciones, adaptaciones y cambios. Por lo tanto, el alcance de la presente invención debe estar limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de suministro de fármacos que comprende un sistema modular que incluye un inserto (1010) de núcleo de fármaco y un tapón (1020) de punta de silicona que puede alojar el inserto de núcleo de fármaco, estando adaptado el inserto (1010) de núcleo de fármaco para que se coloque en el orificio (1022) del tapón (1020) de punta y se mantenga en su sitio mediante un ajuste de interferencia entre el diámetro exterior del inserto (1010) de núcleo de fármaco y el diámetro interior del orificio del tapón de silicona;
- el inserto (1010) de núcleo de fármaco que comprende un revestimiento de fármaco (1014) que aloja un núcleo de fármaco y encaja perfectamente contra el núcleo de fármaco; estando fabricada el revestimiento a partir de un material que es sustancialmente impermeable a un agente terapéutico de manera que la velocidad de migración del agente terapéutico puede controlarse en gran medida por el área superficial expuesta del núcleo de fármaco que no está cubierta por el cuerpo del revestimiento;
- comprendiendo el núcleo de fármaco el agente terapéutico y los materiales para proporcionar la liberación sostenida del agente terapéutico, en donde el núcleo (1012) de fármaco comprende un núcleo de fármaco no biodegradable seleccionado del grupo que consiste en: silicona, acrilatos, polietilenos, poliuretano, hidrogel, poliéster, polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE), PTFE expandido (ePTFE), poliéter éter cetona (PEEK), nylon, colágeno extruido, espuma polimérica, caucho de silicona, tereftalato de polietileno, polietileno, policarbonato uretano y poliimidas,
- y en donde un extremo del inserto (1010) de núcleo de fármaco está expuesto para entrar en contacto con un fluido lagrimal o película lagrimal para permitir la difusión del fármaco en el lagrimal del ojo; y
- en donde una película de cianoacrilato se aplica al extremo del inserto (1010) de núcleo de fármaco opuesto al extremo expuesto.
2. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 1, en donde el revestimiento (1014) está hecho de poliimida.
3. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el núcleo (1012) de fármaco es una varilla cilíndrica.
4. El sistema de administración de fármacos de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el núcleo (1012) de fármaco comprende una matriz de silicona, acrilato, polietileno o poliuretano que contiene el agente terapéutico.
5. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 4, en donde el agente terapéutico es un análogo de prostaglandina, opcionalmente bimatoprost, travoprost o latanoprost.
6. El sistema de administración de fármacos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente terapéutico comprende un fármaco seleccionado del grupo que consiste en: medicamentos anti-glaucoma, agente antimicrobiano, un corticosteroide, un antiinflamatorio, un descongestionante, un agente que previene o modifica una respuesta alérgica, un estabilizador de mastocitos o un ciclopléxico.
7. El sistema de administración de fármacos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en: inhibidores de trombina; agentes antitrombogénicos; agentes trombolíticos; agentes fibrinolíticos; inhibidores de vasoespasmo; vasodilatadores; agentes antihipertensivos; agentes antimicrobianos; antibióticos; tetraciclina, cloretetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, cefalexina, oxitetraciclina, cloranfenicol, rifampicina, ciprofloxacina, tobramicina, gentamicina, eritromicina, penicilina, sulfonamidas, sulfadiazina, sulfacetamida, sulfametazazol, sulfisoxazol, nitrofurazona, propionato sódico; antifúngicos; anfotericina B; miconazol; antivirales; idoxuridina trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir, interferón; inhibidores de receptores de glicoproteínas de superficie; agentes antiplaquetarios; antimitóticos; inhibidores de microtúbulos; agentes anti-secretores; inhibidores activos; inhibidores de remodelación; nucleótidos antisentido; anti-metabolitos; antiproliferativos; agentes antiangiogénesis; agentes quimioterapéuticos contra el cáncer; antiinflamatorios; hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, 21-fosfato de dexametasona, fluocinolona, medrysone, metilprednisolona, 21-fosfato de prednisolona, acetato de prednisolona, fluorometalona, betametasona, triamcinolona, acetona de triamcinolona; antiinflamatorios no esteroideos (AINE); salicilato, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, piroxicam indometacina, ibuprofeno, naxopreno, piroxicam; nabumetona; esteroides antiinflamatorios; acetónido de triamcinolona; corticosteroides; triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisolona, flumetolona y derivados de los mismos; antialérgicos; cromoglicato sódico, antazolina, metapirilina, clorfeniramina, cetirizina, pirilamina, profenpiridamina; agentes anti-proliferativos; Ácido 1,3-cis retinoico, 5-fluorouracilo, taxol, rapamicina, mitomicina C, cisplatino; descongestionantes; fenilefrina, nafazolina, tetrahidrazolina; mióticos; anti colinesterasa; pilocarpina, salicilato, carbacol, cloruro de acetilcolina, fisostigmina, eserina, fluorofosfato de diisopropilo, yodo de fosfina, bromuro de demecario; antineoplásicos; carmustina, cisplatino, fluorouracilo; fármacos inmunológicos; vacunas; estimulantes inmunes; agentes hormonales; estrógenos, estradiol, progestativo, progesterona, insulina, calcitonina, hormona paratiroidea, péptido, factor de liberación del hipotálamo

- de la vasopresina; agentes inmunosupresores, antagonistas de la hormona del crecimiento, factores de crecimiento; factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta, somatostatina, fibronectina; inhibidores de la angiogénesis; angiostatina, acetato de anecortave, trombospondina, anticuerpo anti-VEGF; agonistas dopaminérgicos; agentes radioterapéuticos; péptidos; proteínas; enzimas; la matriz extracelular; componentes; Inhibidores ACE; secuestradores de radicales libres; quelantes; antioxidantes; anti polimerasas; agentes de terapia fotodinámica; agentes de terapia génica; prostaglandinas, antiprostaglandinas, precursores de prostaglandinas, fármacos antiglaucoma; bloqueadores beta; Timolol, betaxolol, levobunolol, atenolol, análogos de prostaglandina; Bimatoprost, travoprost, Latanoprost; inhibidores de la anhidrasa carbónica; acetazolamida, dorzolamida, brinzolamida, metazolamida, diclorfenamida, diamox; neuroprotectores; lubezol, nimodipina; parassimatometría; pilocarpina, carbacol y fisostigmina.



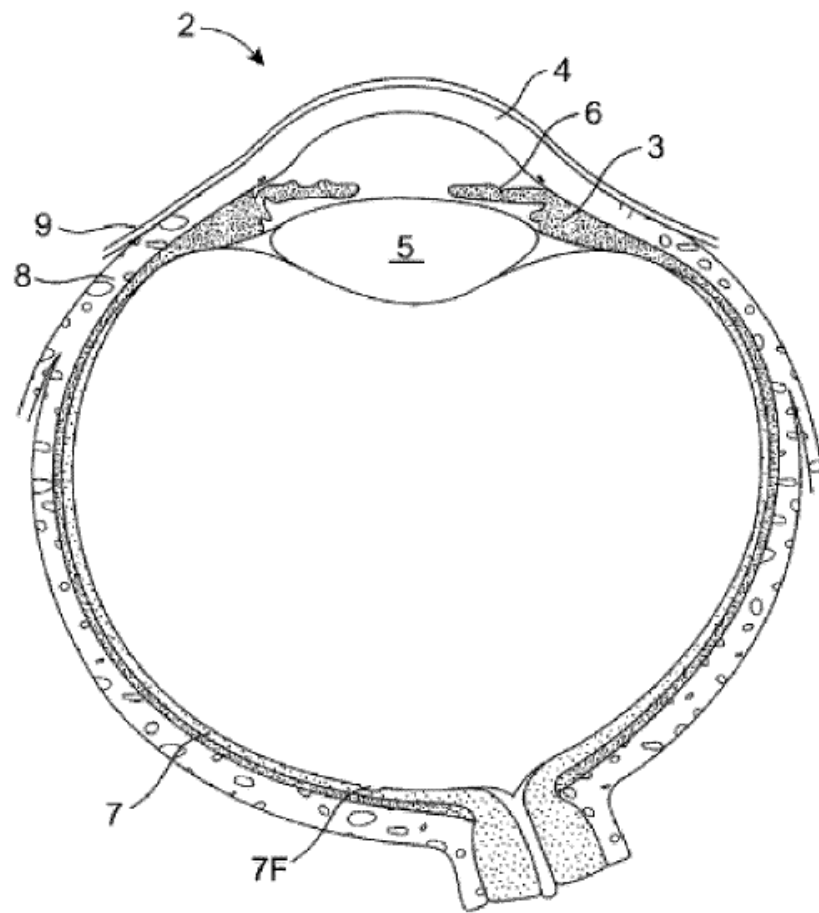


FIG. 1-2

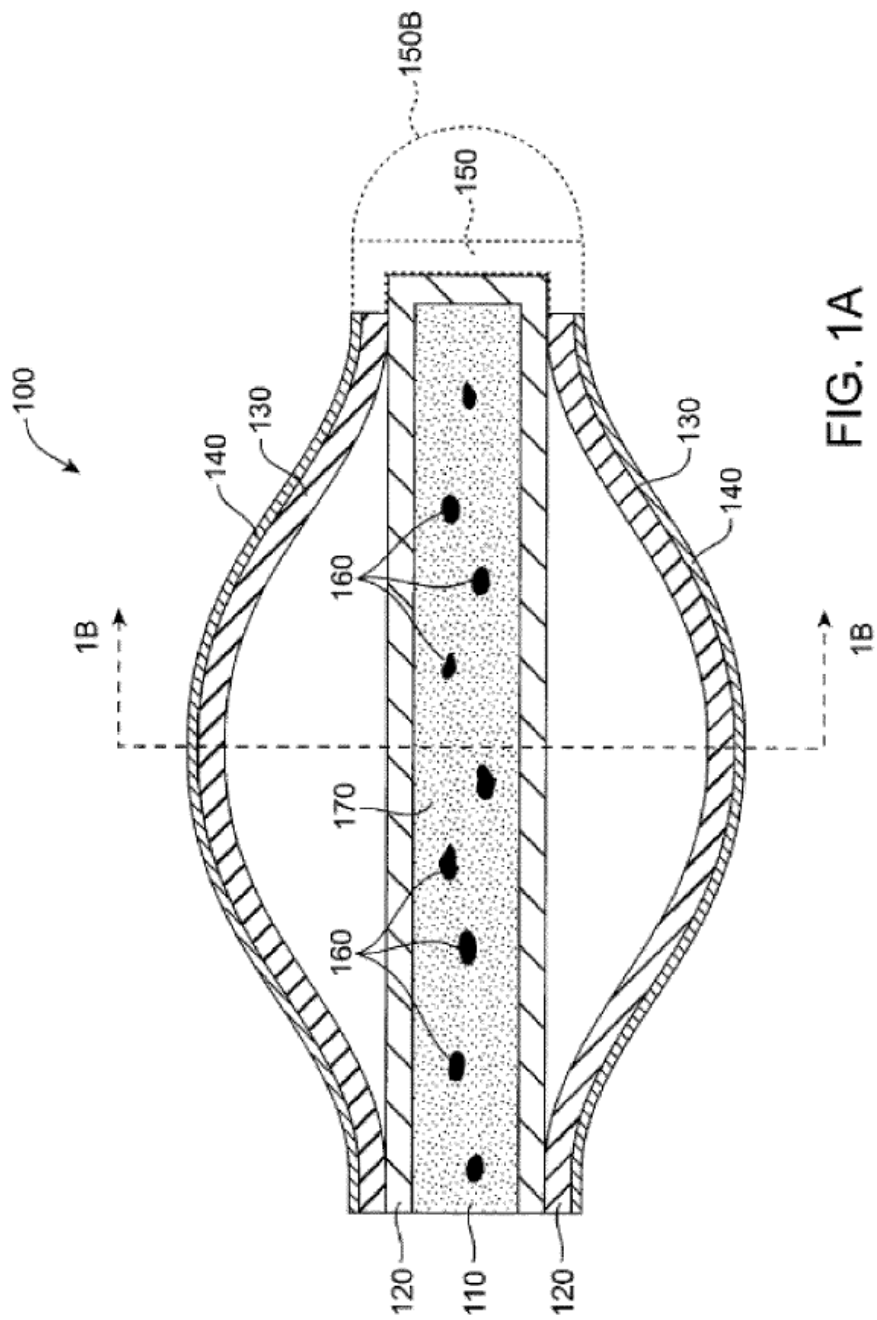


FIG. 1A

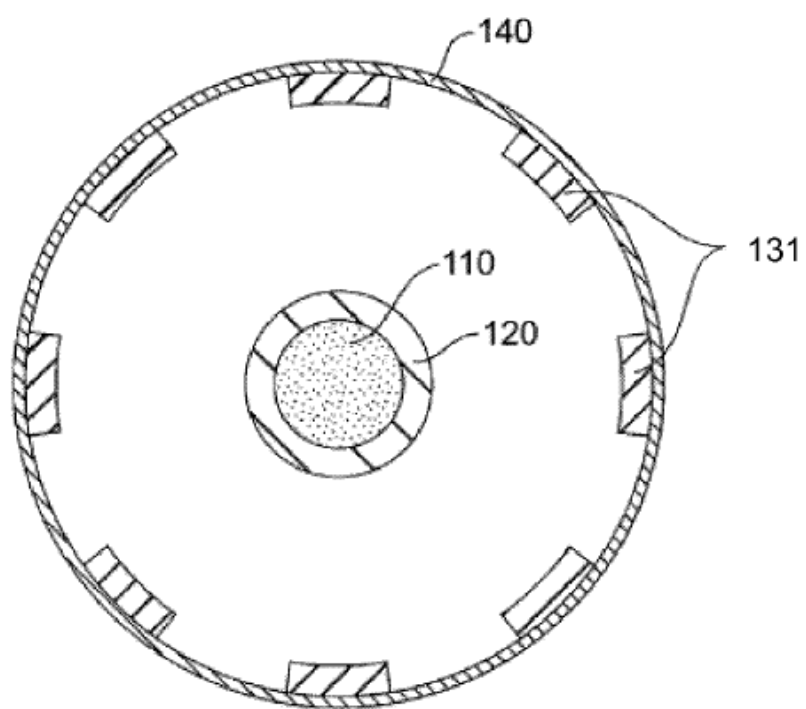


FIG. 1B

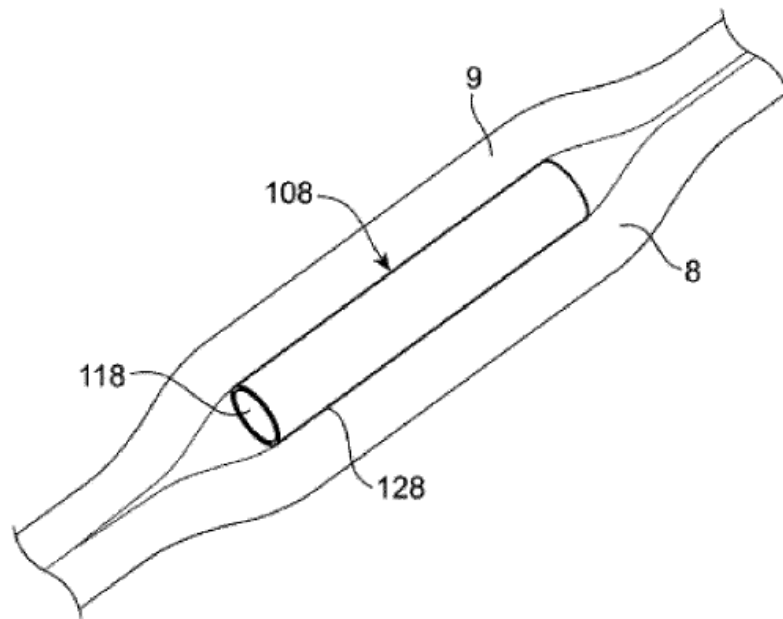


FIG. 1C

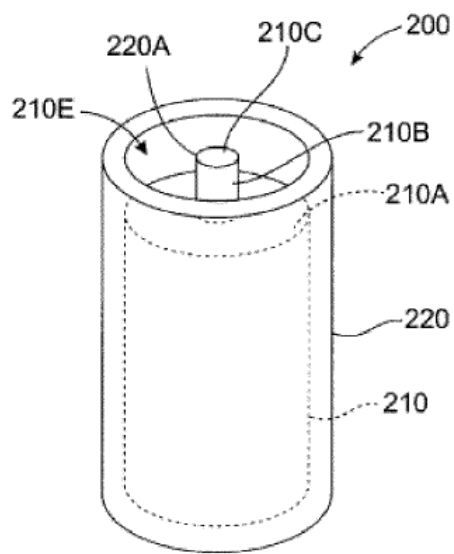


FIG. 2A

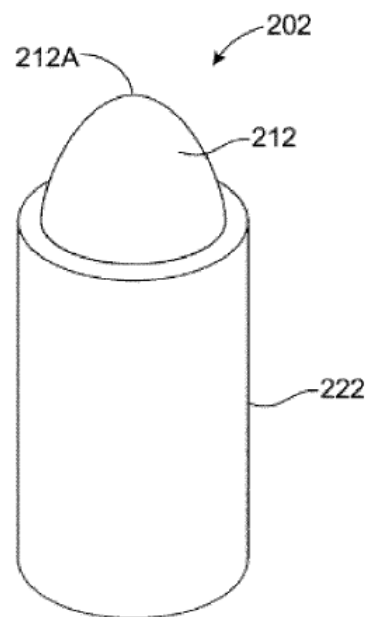


FIG. 2B

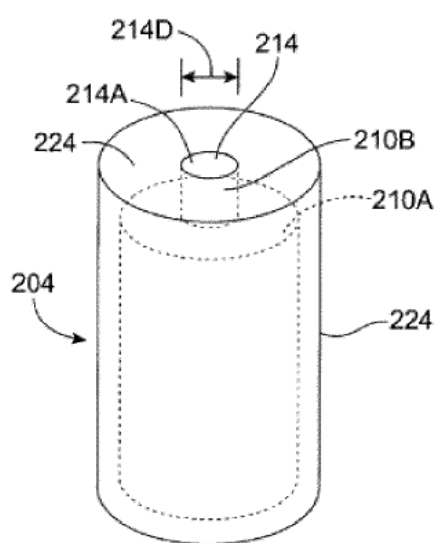


FIG. 2C

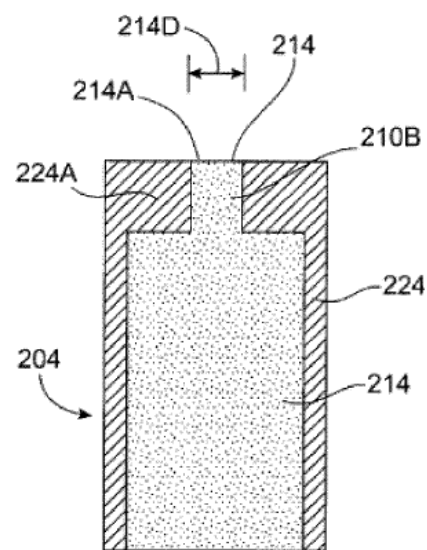


FIG. 2D

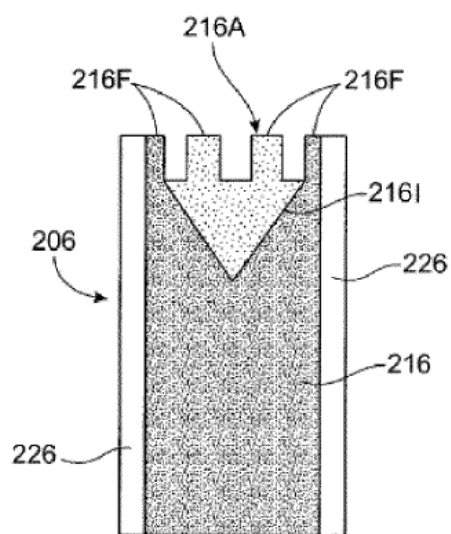


FIG. 2E

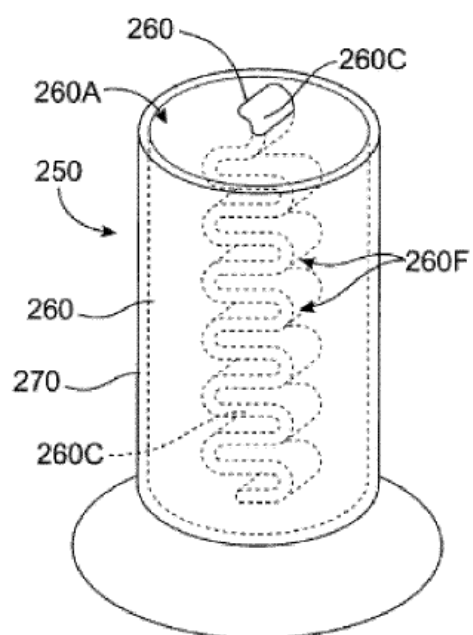


FIG. 2F

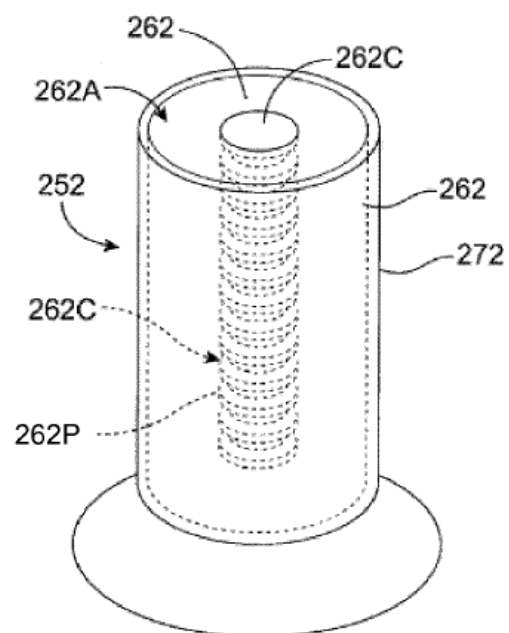


FIG. 2G

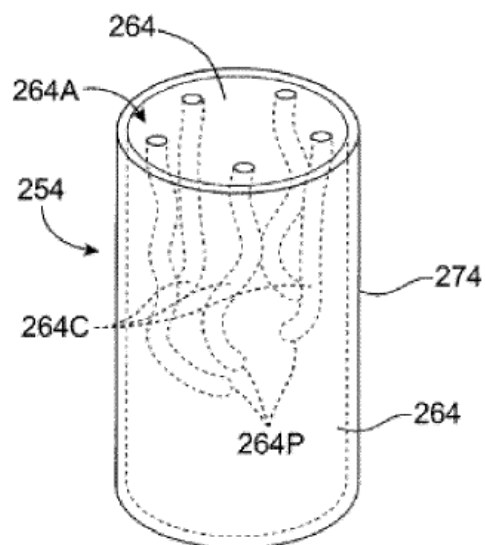


FIG. 2H

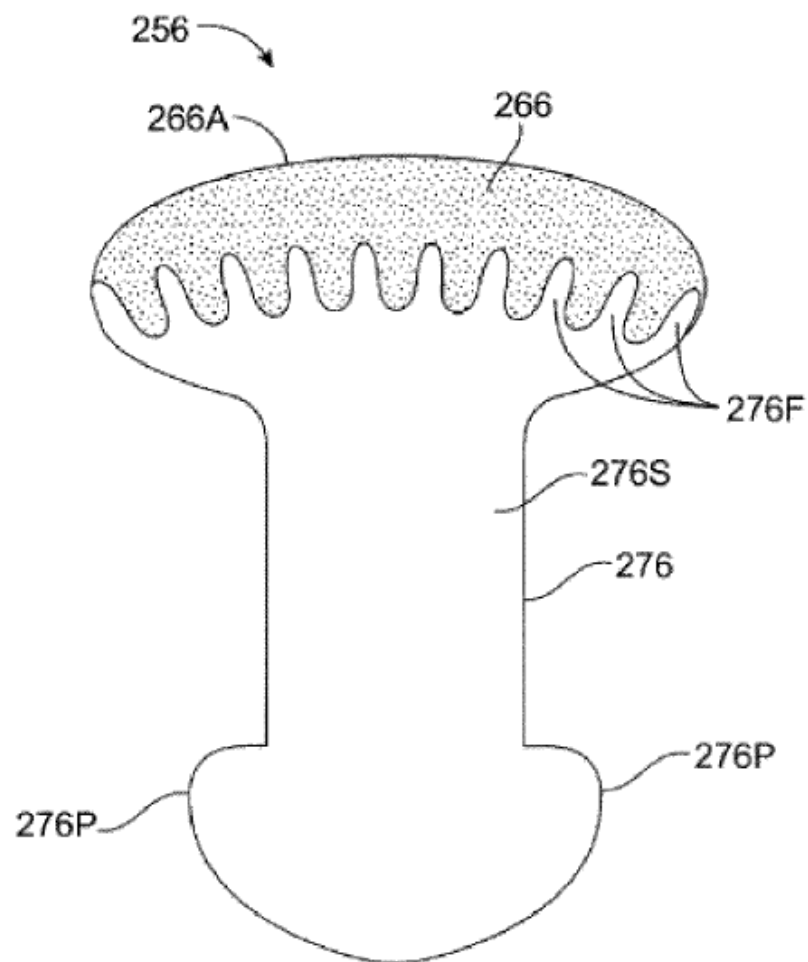


FIG. 2I

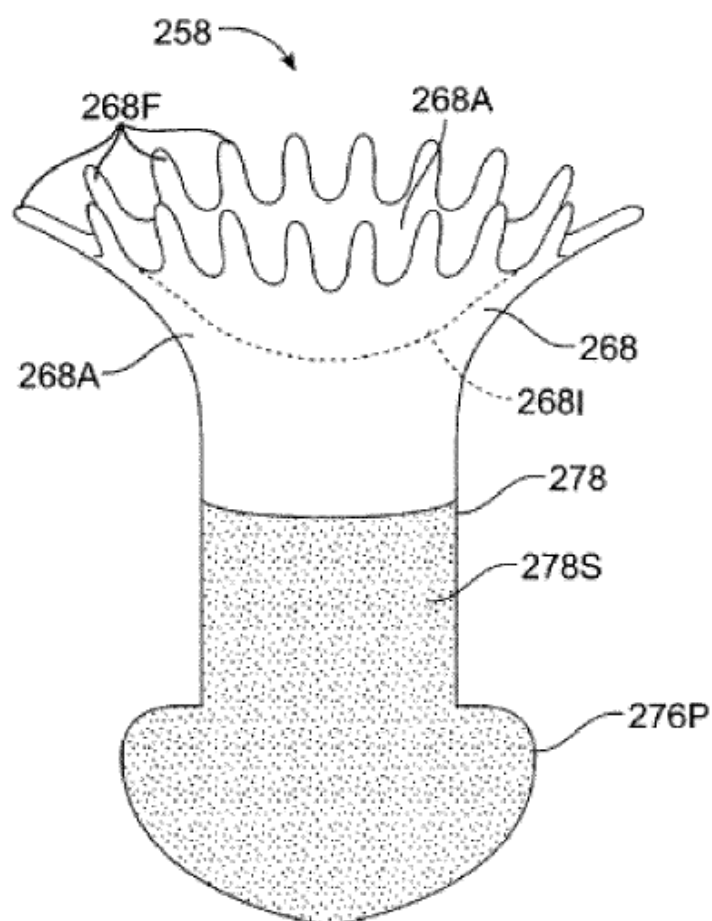


FIG. 2J

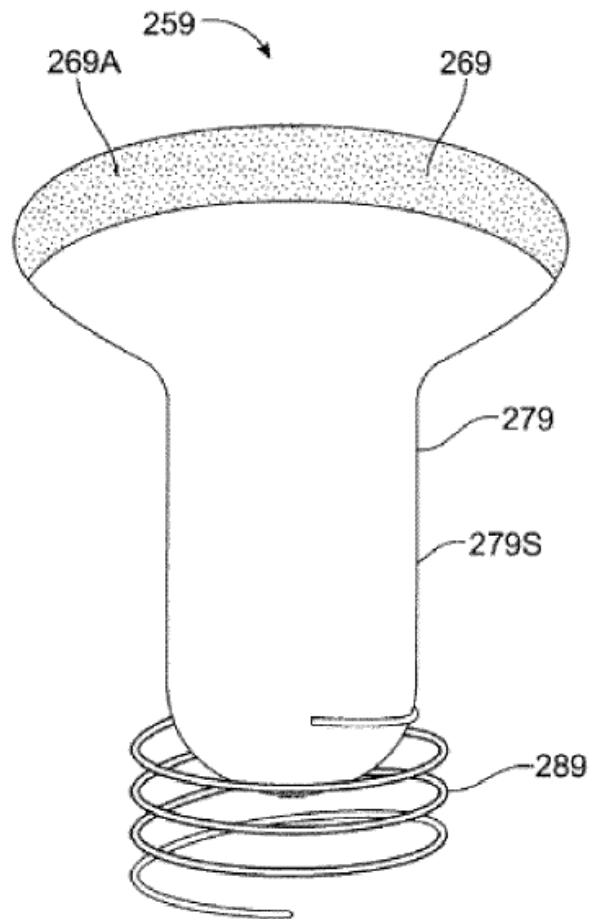


FIG. 2K

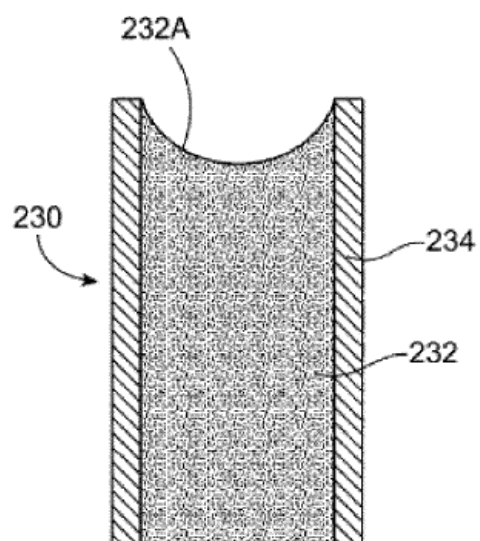


FIG. 2L

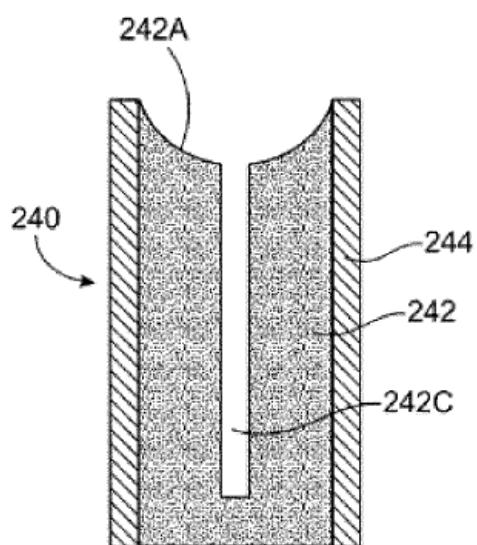


FIG. 2M

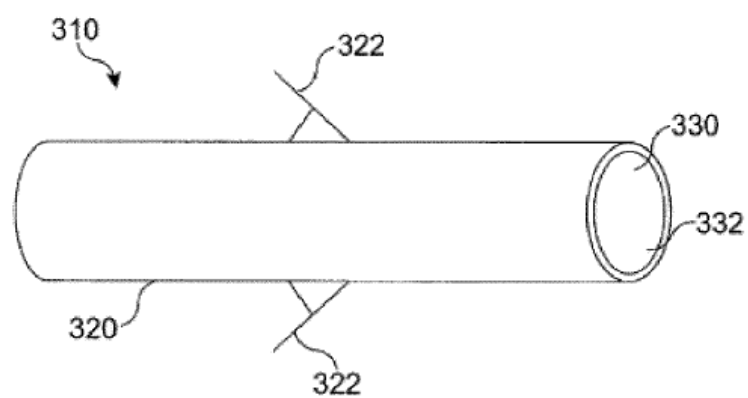


FIG. 3A

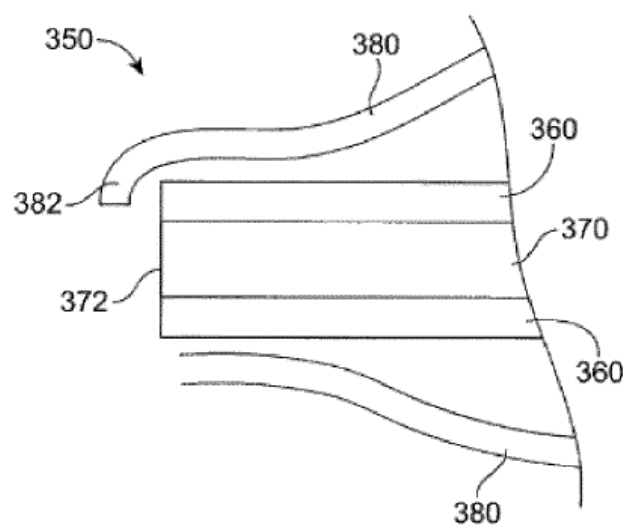


FIG. 3B

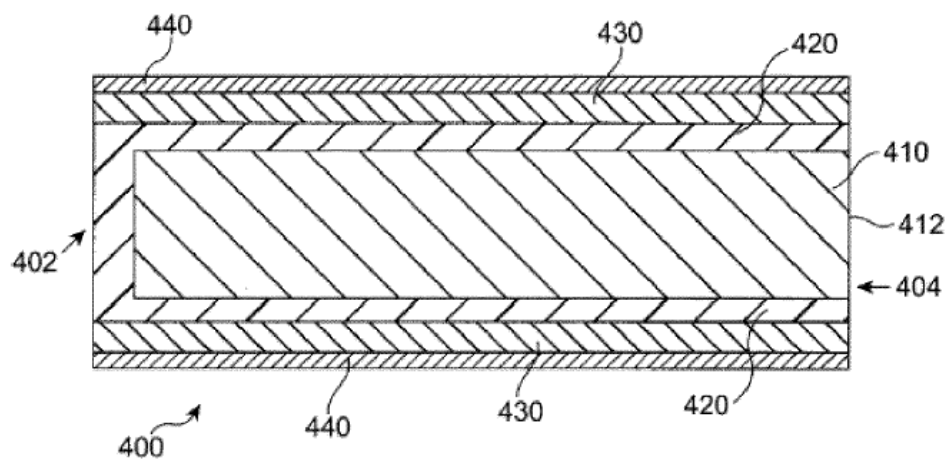


FIG. 4A

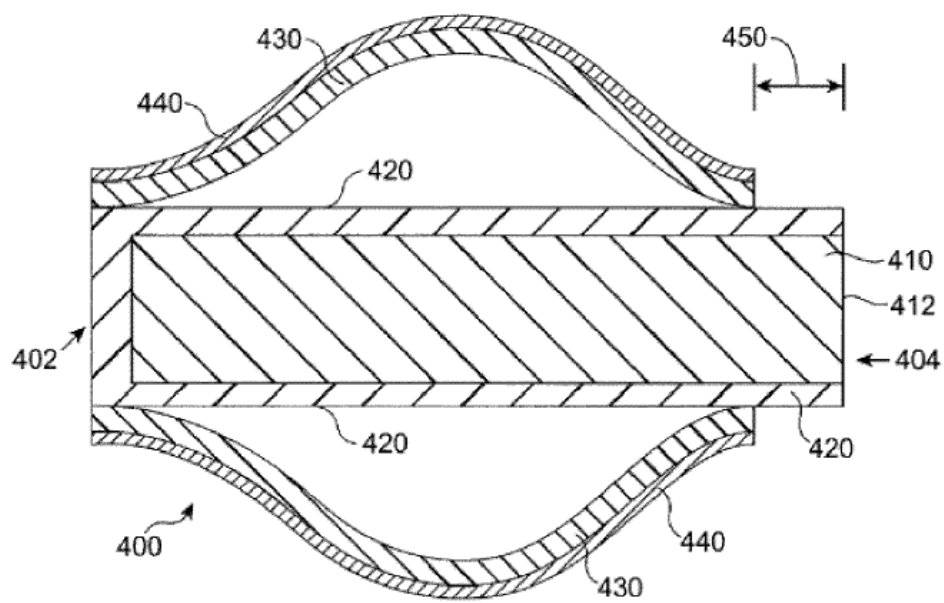


FIG. 4B

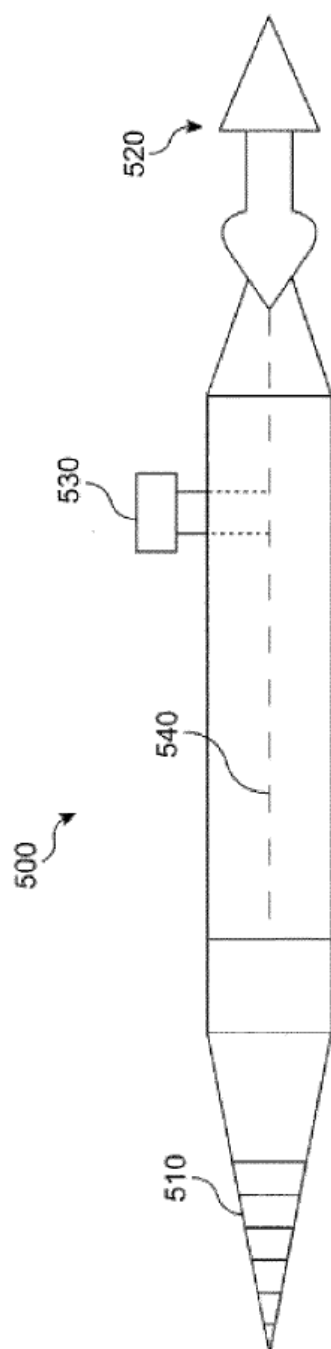


FIG. 5A

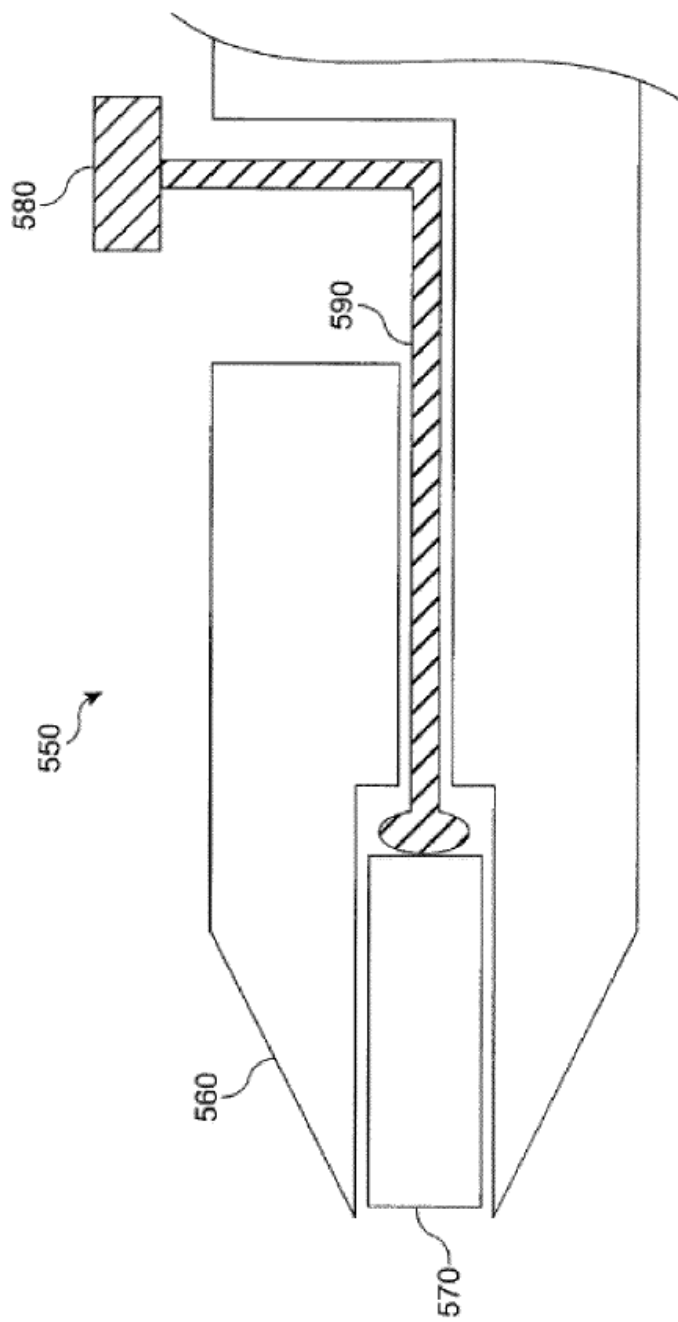


FIG. 5B

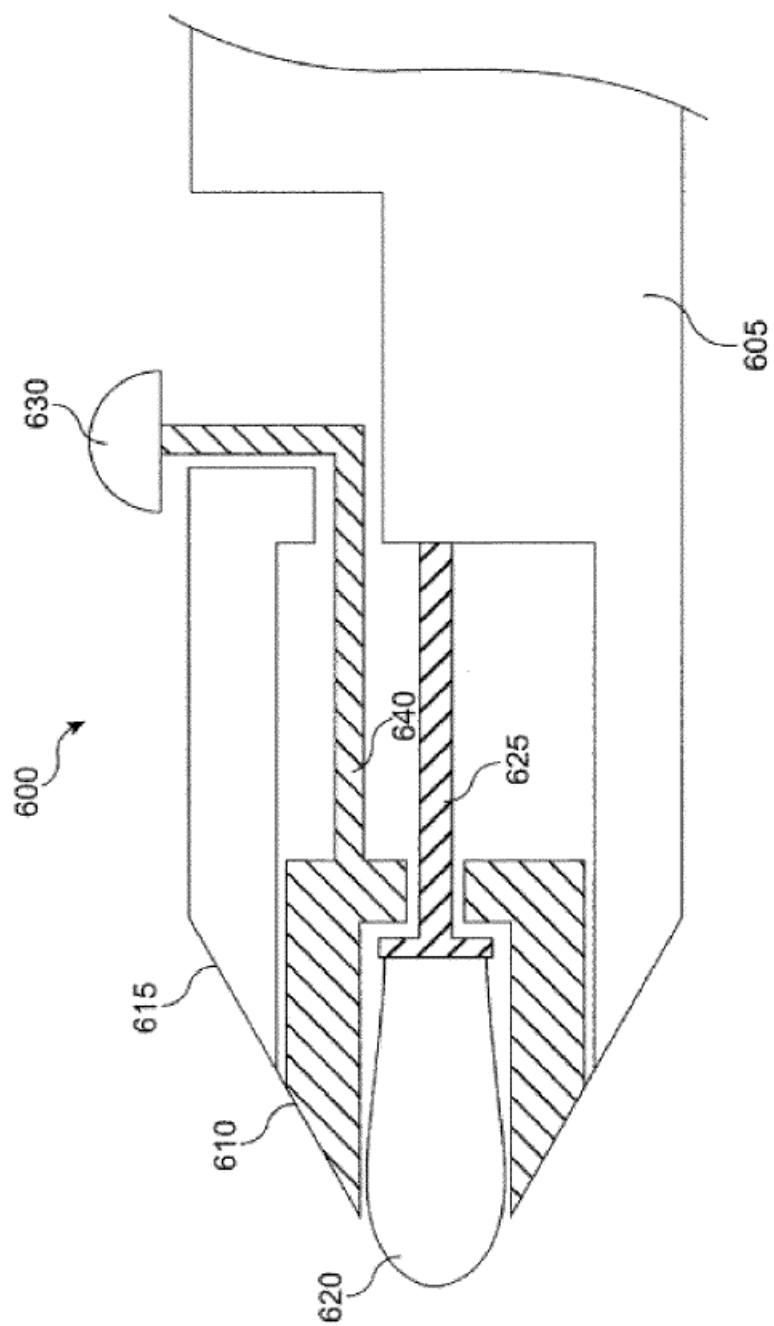


FIG. 6

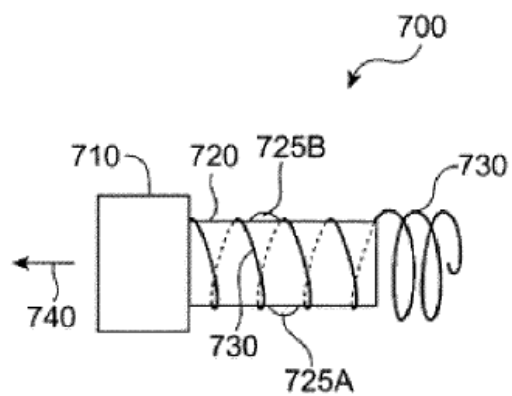


FIG. 7A

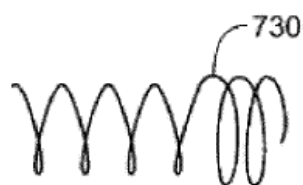


FIG. 7B

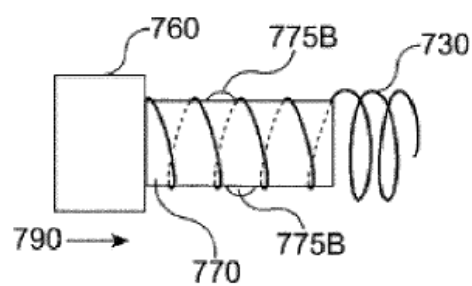


FIG. 7C

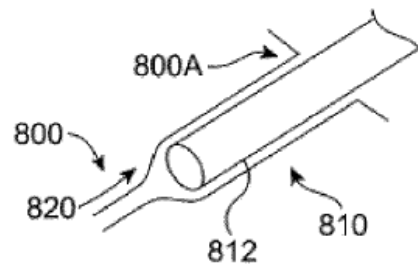


FIG. 8A

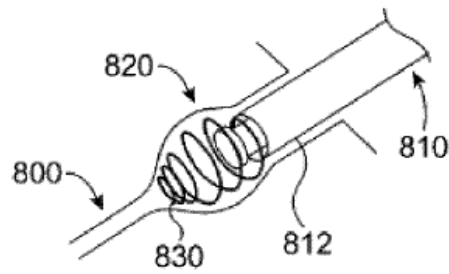


FIG. 8B

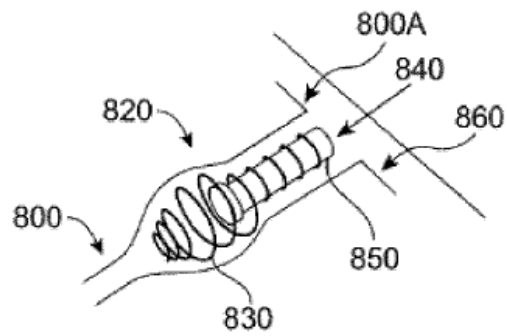


FIG. 8C

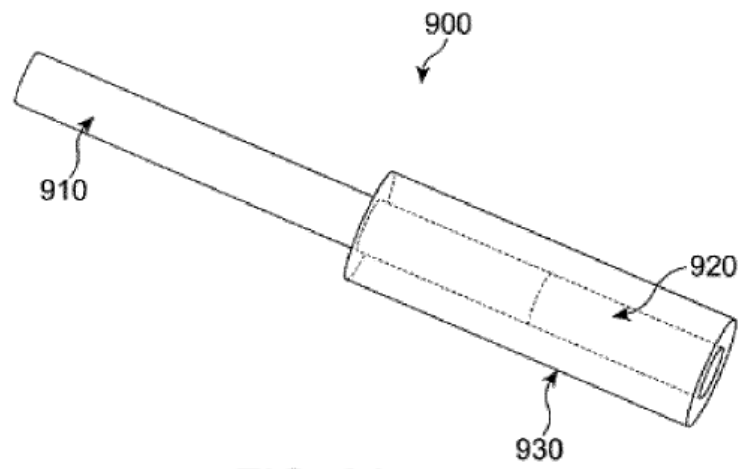


FIG. 9A

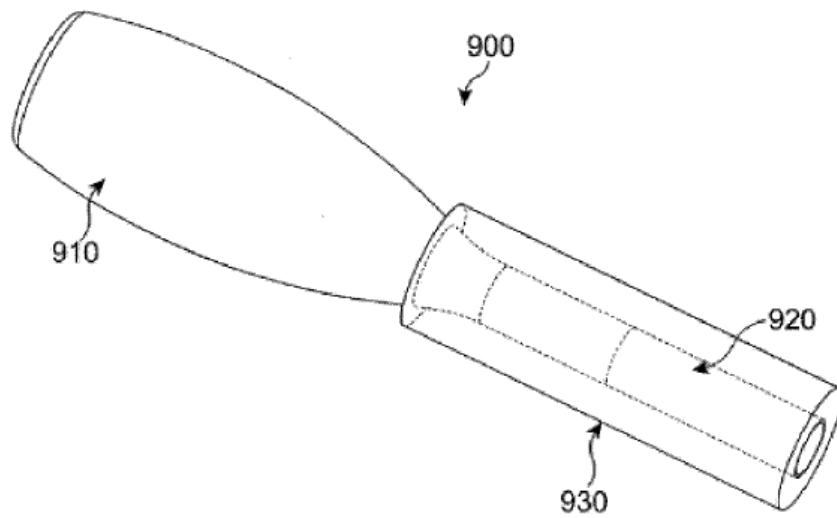


FIG. 9B

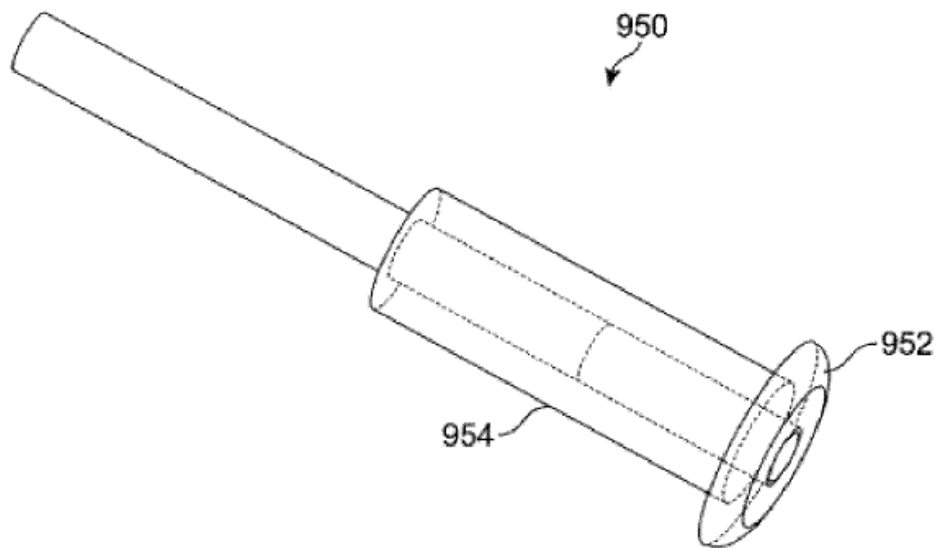


FIG. 9C

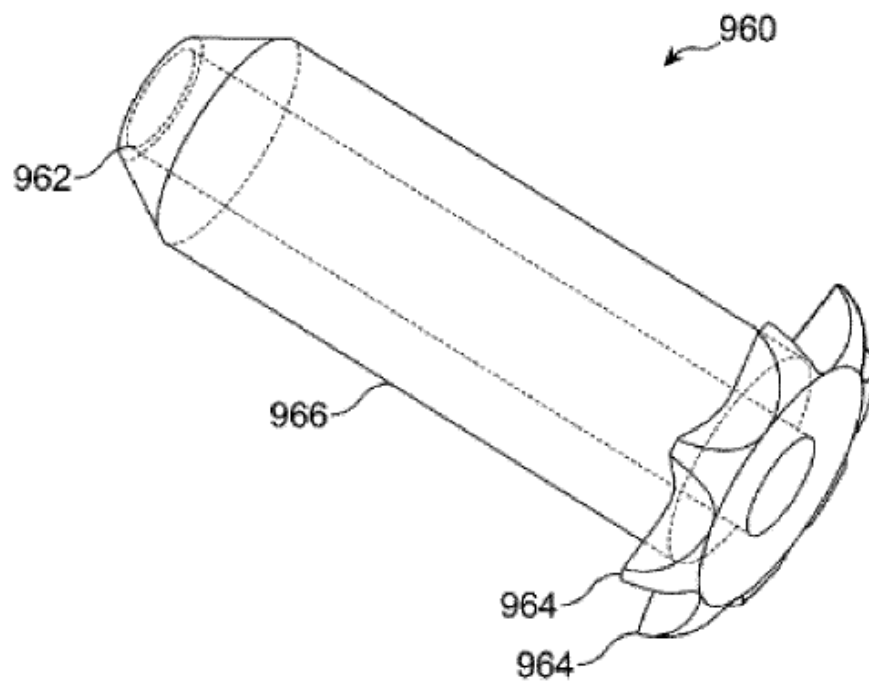


FIG. 9D

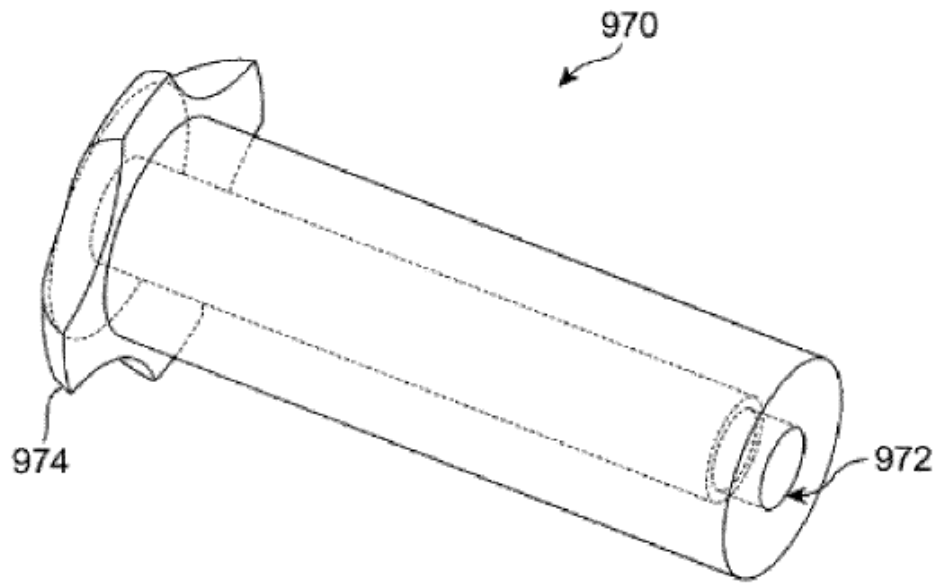


FIG. 9E

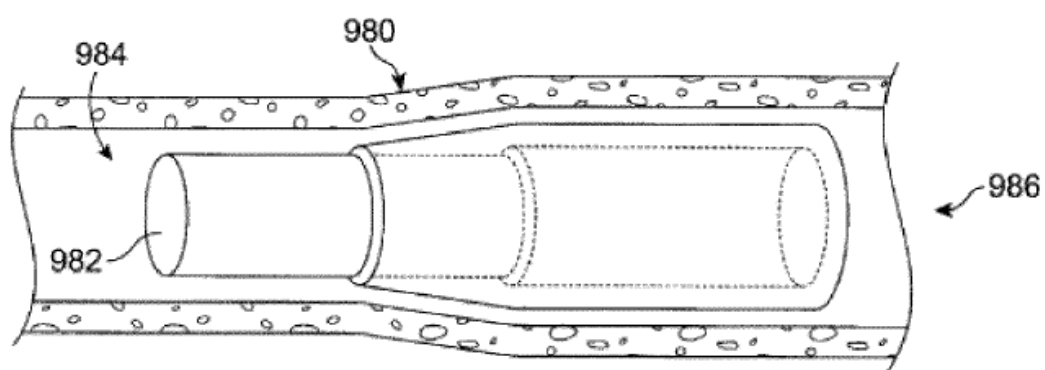


FIG. 9F

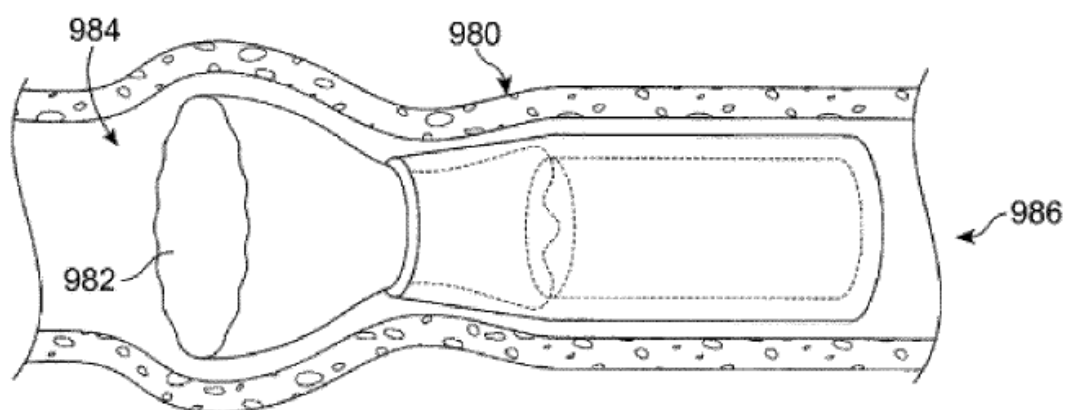


FIG. 9G

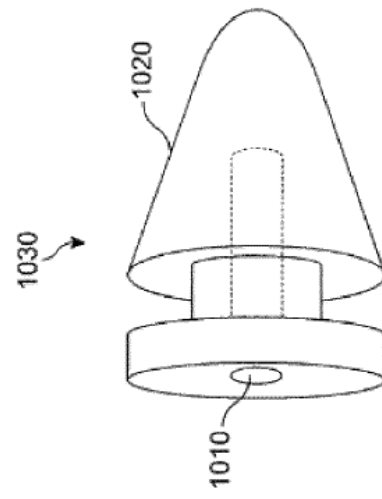


FIG. 10C

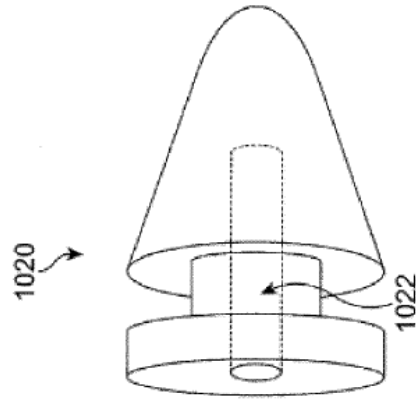


FIG. 10B

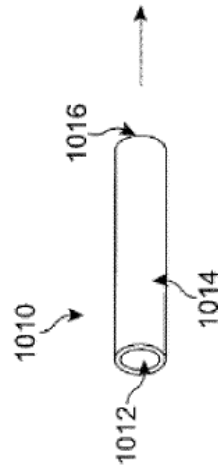


FIG. 10A

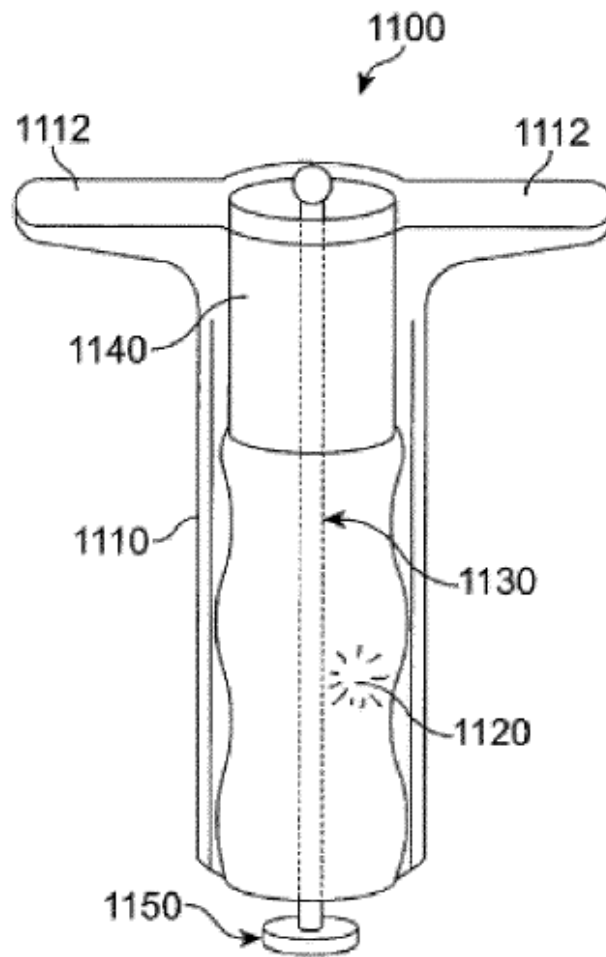


FIG. 11

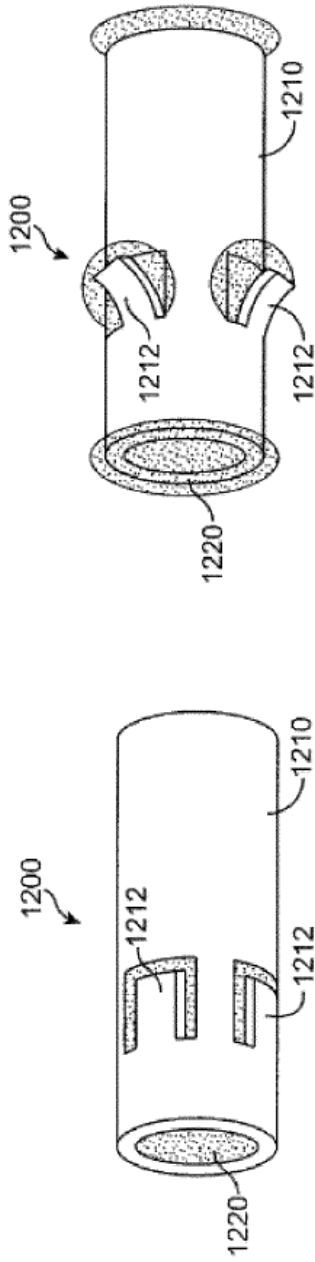


FIG. 12B

FIG. 12A

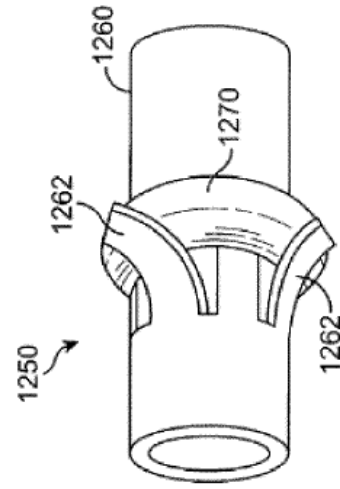


FIG. 12D

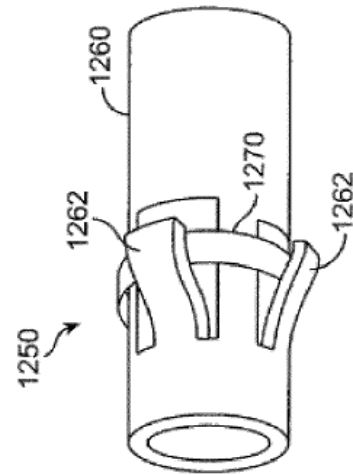


FIG. 12C

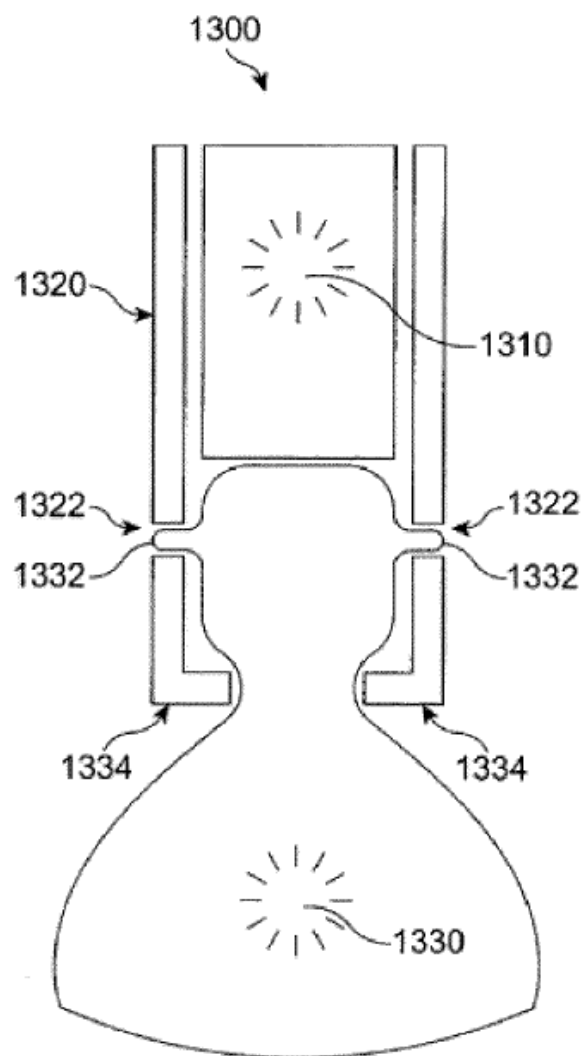


FIG. 13

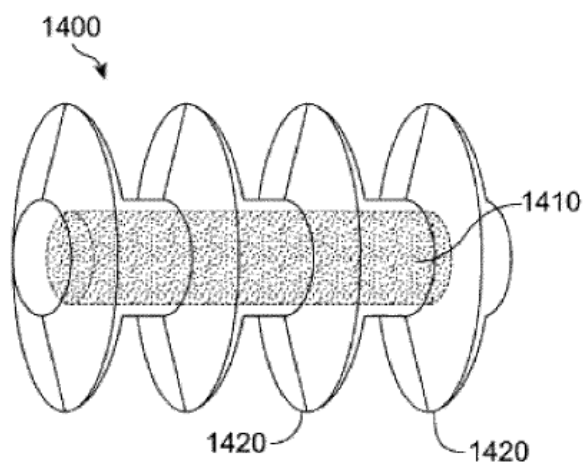


FIG. 14A

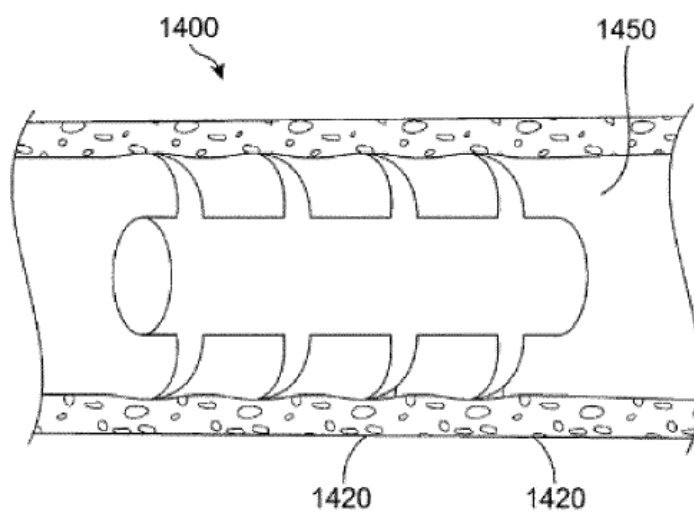


FIG. 14B