

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 607**

51 Int. Cl.:

A61F 2/12 (2006.01)

A61F 2/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2007 PCT/US2007/065792**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2007 WO07115261**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2007 E 07759964 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2004172**

54 Título: **Estructuras de administración de fármacos y composiciones para el sistema nasolagrimal**

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:
24.06.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 717 607 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

Estructuras de administración de fármacos y composiciones para el sistema nasolagrimal.

Antecedentes de la invención

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

10 Una variedad de desafíos que enfrentan los pacientes y los médicos en el área de la administración ocular de fármacos. En particular, la naturaleza repetitiva de las terapias (inyecciones múltiples, instilar regímenes de gotas para los ojos múltiples por día), los costes asociados y la falta de cumplimiento por parte del paciente pueden impactar significativamente la eficacia de las terapias disponibles, lo que conduce a una reducción de la visión y muchas veces ceguera.

15 El cumplimiento del paciente al tomar los medicamentos, por ejemplo, la instilación de gotas para los ojos, puede ser errático, y en algunos casos, los pacientes pueden no seguir el régimen de tratamiento dirigido. La falta de cumplimiento puede incluir, el fracaso para instilar las gotas, la técnica ineficaz (instilación 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 incumplimiento del régimen de tratamiento que requiere múltiples tipos de gotas. Muchos de los medicamentos pueden requerir que el paciente para instilarlos hasta 4 veces al día.

20 Además del cumplimiento, el coste de al menos algunos medicamentos para gotas para los ojos está aumentando, lo que hace que algunos pacientes con ingresos limitados se enfrenten con la opción de comprar artículos de primera necesidad o que, en su lugar, obtengan sus recetas. Muchas veces el seguro no cubre el coste total de los medicamentos recetados para los ojos, o en algunos casos gotas que contienen múltiples medicamentos diferentes.

25 Además, en muchos casos, los medicamentos de aplicación tópica 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 medicación autoadministrados o ingeridos puede resultar en una terapia subóptima. La publicación PCT WO 06/014434 (Lazar) puede ser relevante para estos y/u otros problemas asociados con las gotas para los ojos.

El documento US 6,375,972 describe un dispositivo de liberación sostenida para la administración ocular de fármacos. El dispositivo incluye un núcleo interno, un tubo que encierra una porción del núcleo y un miembro o tapón permeable que cierra una porción del núcleo expuesta de otra manera.

30 El documento US 2004/208910 describe un dispositivo y un método para tratar y/o prevenir la presión intraocular elevada. También se describen dispositivos insertables de liberación sostenida que contienen un depósito interno del fármaco.

35 Un enfoque prometedor para la administración ocular de fármacos 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, la retención del implante en la ubicación deseada del tejido y la liberación sostenida del fármaco al nivel terapéutico deseado por un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, en el caso de un tratamiento para el glaucoma, la pérdida no detectada y prematura de un implante puede hacer que no se administre un fármaco, y el paciente puede sufrir una reducción de la visión, posiblemente incluso ceguera.

40 A la luz de lo anterior, sería deseable proporcionar implantes de administración de fármacos mejorados que superen al menos algunas de las deficiencias mencionadas anteriormente.

Breve resumen de la invención.

45 La presente invención se define en la reivindicación 1 y se refiere a un dispositivo de implante para la administración de un agente terapéutico desde un punto de tejidos oculares de un paciente. En la medida en que los términos "invención" y/o "realización" se usan a continuación, y/o las características se presentan como opcionales, esto debe interpretarse de tal manera que la única protección buscada sea la de la invención como se reivindica. Los métodos de uso del dispositivo se presentan como una forma de entender la invención y no forman parte de la invención. Específicamente, en un primer aspecto, la invención proporciona un cuerpo que comprende un núcleo (110, 118, 410) del fármaco y una funda (120, 128, 420);

50 en el que:

la funda comprende un tubo que alberga el núcleo; y

el núcleo del fármaco comprende un agente terapéutico y materiales para proporcionar una liberación sostenida del agente terapéutico;

el núcleo del fármaco comprende un líquido inyectado en el tubo,

5 el cuerpo que se puede implantar como un tapón puntual, la funda está hecha de un material que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico, de manera que la velocidad de migración del agente terapéutico puede ser controlada en gran parte por un área de superficie expuesta del núcleo del fármaco que no está cubierta por la funda; teniendo el cuerpo una superficie exterior configurada para conducir el tejido de la pared luminal para inhibir la expulsión del cuerpo desde el punto; y

10 en el que el núcleo (110, 118, 410) del fármaco comprende una matriz (170) de silicona que contiene el agente terapéutico.

15 La divulgación de esta memoria descriptiva incluye también, sin embargo, un implante para la inserción en un punto de un paciente. El punto proporciona una ruta de flujo para un líquido lagrimal desde un ojo hasta una luz canalicular. El implante comprende un cuerpo. El cuerpo tiene un extremo distal, un extremo proximal y un eje entre ellos. El extremo distal del cuerpo se puede insertar distalmente a través del punto en la luz canalicular. El cuerpo comprende un agente terapéutico incluido dentro de un núcleo del fármaco de matriz del agente. La exposición de la matriz del agente al líquido lagrimal produce una liberación eficaz del agente terapéutico en el líquido lagrimal durante un período sostenido. El cuerpo tiene una funda dispuesta sobre la matriz del agente para inhibir la liberación del agente lejos del extremo proximal. El cuerpo tiene una superficie exterior configurada para conducir los tejidos de la pared luminal con el fin de inhibir la expulsión cuando se dispone en ella.

20 La matriz del agente comprende silicona en una mezcla no homogénea con el agente. La mezcla no homogénea puede comprender una matriz de silicona saturada con el agente terapéutico e inclusiones del agente terapéutico.

25 La superficie externa del cuerpo puede estar dispuesta sobre la funda, y la superficie externa puede definir una forma del cuerpo que inhibe la expulsión del cuerpo del punto. El cuerpo puede comprender además una estructura de soporte sobre la matriz del agente. La estructura de soporte puede definir la superficie exterior y estar configurada para inhibir la expulsión del cuerpo del punto. En realizaciones específicas, la estructura de soporte recibe el núcleo del fármaco de la funda y la matriz del agente en ella, e inhibe la expulsión involuntaria de la matriz del agente en uso. La estructura de soporte puede comprender una bobina helicoidal. La estructura de soporte puede tener un receptáculo en su interior, y el receptáculo puede recibir adecuadamente la funda y la matriz del agente en su interior para permitir una comunicación fluida sin restricciones entre el extremo proximal y la película lagrimal en uso. La superficie exterior se puede expandir radialmente cuando se libera dentro del punto, y la expansión radial puede inhibir la expulsión del punto.

30 El agente puede comprender un análogo de prostaglandina, y el período extendido comprende al menos 3 meses.

35 La divulgación incluye además un implante para la inserción en un paciente. El paciente tiene un camino para el líquido lagrimal asociado con un ojo, y el implante comprende un cuerpo. El cuerpo puede comprender un agente terapéutico y una estructura de soporte. El cuerpo se puede configurar para, cuando se implanta en una ubicación objetivo a lo largo de la ruta del líquido lagrimal, liberar una cantidad del agente terapéutico en el líquido lagrimal cada día durante un período de liberación sostenida de días. La cantidad puede ser significativamente menor que la cantidad recomendada diaria administrada por gotas del agente terapéutico. Por ejemplo, la cantidad puede ser inferior al 10% de la cantidad recomendada administrada por gotas. En realizaciones específicas, la cantidad puede ser inferior al 5% de la cantidad recomendada administrada por gotas.

40 El período puede comprender al menos tres semanas y puede comprender al menos tres meses. El agente terapéutico puede comprender maleato de Timolol. El cuerpo puede comprender en un intervalo desde aproximadamente 270 μg a aproximadamente 1350 μg del agente terapéutico. La cantidad liberada cada día puede estar en un intervalo desde aproximadamente 20 μg a aproximadamente 135 μg .

45 El agente terapéutico puede comprender un análogo de prostaglandina, por ejemplo, Latanoprost y/o Bimatoprost, y el cuerpo puede comprender un agente terapéutico en un intervalo desde aproximadamente 3 μg a aproximadamente 135 μg . La cantidad puede estar en un intervalo desde aproximadamente 5 ng a aproximadamente 500 ng. En realizaciones específicas, el cuerpo puede comprender un agente terapéutico en un intervalo desde aproximadamente 5 μg a aproximadamente 30 μg , y la cantidad puede estar en un intervalo desde aproximadamente 10 ng a aproximadamente 150 ng.

50 En este documento se describe adicionalmente un método de administración de un agente terapéutico a un ojo que tiene un líquido lagrimal asociado. El método comprende colocar un núcleo del fármaco en el canaliculo del ojo. El núcleo del fármaco comprende una matriz e inclusiones del agente terapéutico dentro de la matriz. Una porción del núcleo del fármaco está expuesta a las lágrimas. El agente terapéutico se libera en las lágrimas del ojo. El agente terapéutico se disuelve en la matriz de manera que la matriz permanece sustancialmente saturada con el agente

terapéutico, mientras que el agente terapéutico se libera a través de la porción expuesta a niveles terapéuticos durante un período sostenido.

5 Una velocidad de liberación se puede determinar sustancialmente por la solubilidad del agente en el núcleo, la solubilidad del agente en la lágrima y un área de la porción expuesta. El fármaco se puede liberar a través de la porción expuesta a niveles terapéuticos durante aproximadamente 90 días. El agente terapéutico puede comprender un análogo de prostaglandina, y las inclusiones de agente terapéutico comprenden un aceite. El agente terapéutico se puede encapsular dentro de la matriz, y la matriz puede comprender un polímero no bioabsorbible.

10 El agente terapéutico puede tener una solubilidad en agua de menos desde aproximadamente el 0.03% en peso. El agente terapéutico se puede liberar a niveles terapéuticos en respuesta a un surfactante de la lágrima. Se puede colocar una funda sobre el núcleo para definir la parte expuesta, y la parte expuesta orientada hacia el ojo en un extremo proximal del núcleo.

15 En este documento también se describe un tapón puntual para tratar el glaucoma. El tapón comprende un cuerpo de no más de aproximadamente 2.0 mm de ancho. Cuando se inserta en el punto durante 35 días, el cuerpo administra al menos una cantidad terapéutica de agente terapéutico cada día de los 35 días. El cuerpo de no más de aproximadamente 2.0 mm de ancho puede comprender un tamaño de sección transversal de no más de aproximadamente 1.0 mm de ancho cuando se inserta en el paciente. El cuerpo puede comprender un núcleo del fármaco y, en este caso, el agente terapéutico se administra desde el núcleo del fármaco. El núcleo del fármaco no puede tener más de aproximadamente 1 mm de ancho, y el cuerpo no puede tener más de aproximadamente 2 mm de longitud.

20 Se describe un método para tratar el glaucoma con un tapón puntual. El método comprende eluir al menos 10 ng por día de un agente terapéutico del tapón puntual durante al menos 90 días. El agente terapéutico puede comprender al menos uno de Bimatoprost o Latanoprost. El agente terapéutico puede tener una solubilidad en agua no más de aproximadamente el 0.03% en peso.

25 La divulgación incluye un tapón puntual para tratar el glaucoma, el tapón que comprende un cuerpo. El cuerpo comprende un agente terapéutico, y el cuerpo está adaptado para liberar el agente terapéutico a niveles en respuesta a un agente surfactante del ojo. El agente terapéutico puede tener una solubilidad en agua no más de aproximadamente el 0.03% en peso. El agente terapéutico puede comprender una ciclosporina.

30 Un tapón puntual para tratar el glaucoma que se describe en este documento comprende un cuerpo de tapón, el cuerpo comprende un agente terapéutico y está adaptado para liberar desde aproximadamente 80 a 120 ng del agente terapéutico en una lágrima del ojo durante al menos aproximadamente 20 días. El agente terapéutico puede comprender al menos uno de Bimatoprost o Latanoprost.

35 Un tapón puntual para tratar el glaucoma que se describe en este documento comprende un cuerpo, el cuerpo que comprende un agente terapéutico almacenado dentro de un volumen que no supera los aproximadamente 0.02 cm³. El cuerpo está adaptado para administrar los niveles terapéuticos del agente terapéutico durante al menos aproximadamente 1 mes. El cuerpo se puede adaptar para administrar el agente terapéutico a niveles terapéuticos durante al menos aproximadamente 3 meses. El cuerpo se puede adaptar para administrar el agente terapéutico con una velocidad de liberación de orden sustancialmente cero durante al menos un mes.

40 Además, se describe una composición de materia para tratar el glaucoma de un ojo que tiene un lagrimeo asociado. La composición comprende inclusiones. Las inclusiones comprenden una forma concentrada de un agente terapéutico. El agente terapéutico comprende una solubilidad en agua no más de aproximadamente el 0.03% en peso. Una matriz de silicona encapsula las inclusiones. El agente terapéutico es soluble en la matriz de silicona para liberar el agente terapéutico de la matriz de silicona en la lágrima a niveles terapéuticos. Las inclusiones de agentes terapéuticos encapsuladas dentro de la matriz de silicona comprenden una mezcla no homogénea de las inclusiones encapsuladas dentro de la matriz de silicona. Las inclusiones pueden comprometer el aceite de Latanoprost.

45 Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1-1 y 1-2 muestran estructuras de tejido anatómico del ojo apropiadas para uso con implantes, según las 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 del ojo, según una realización de la presente invención;

50 La figura 1B muestra una vista lateral en sección transversal del implante de liberación sostenida de la figura 1A;

La figura 1C muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con una estructura de retención de bobina, según una realización de la presente invención;

- La figura 1D muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con una estructura de retención que comprende puntales, según una realización de la presente invención;
- La figura 1E muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con una estructura de retención de jaula, según una realización de la presente invención;
- 5 La figura 1F muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida que comprende un núcleo y una funda, según una realización de la presente invención;
- La figura 1G ilustra esquemáticamente un implante de liberación sostenida que comprende un elemento de retención que restringe el flujo, un núcleo y una funda, según una realización de la presente invención;
- 10 La figura 2A muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un área de superficie expuesta ampliada, según una realización de la presente invención;
- La figura 2B muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un área de superficie expuesta ampliada, según una realización de la presente invención;
- 15 Las figuras 2C y 2D muestran vistas en perspectiva y en sección transversal, respectivamente, de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un área de superficie expuesta reducida, según una realización de la presente invención;
- La figura 2E muestra una vista en sección transversal de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un área de superficie expuesta ampliada con una muesca y una almena, según una realización de la presente invención;
- 20 La figura 2F muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida que comprende un núcleo con pliegues, según 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 porosa interna, según 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 del fármaco, según una realización de la invención;
- 25 La figura 2I muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con una superficie de núcleo del fármaco expuesta convexa, según una realización de la presente invención;
- La figura 2J muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un área de superficie expuesta con varios miembros blandos en forma de cepillo que se extienden desde el mismo, según una realización de la presente invención;
- 30 La figura 2K muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida con un núcleo del fármaco que comprende una superficie expuesta convexa y una estructura de retención, según una realización de la presente invención;
- La figura 2L muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida con un núcleo del fármaco que comprende una superficie cóncava con sangría para aumentar el área de superficie expuesta del núcleo, según una realización de la presente invención;
- 35 La figura 2M muestra una vista lateral de un implante de liberación sostenida con un núcleo del fármaco que comprende una superficie cóncava con un canal formado en el mismo para aumentar un área de superficie expuesta del núcleo, según una realización de la presente invención;
- La figura 3A muestra un implante con un cuerpo de la funda con extensiones que unen el cuerpo y el núcleo de la funda al elemento de retención, según una realización de la presente invención;
- 40 La figura 3B muestra un implante con un elemento de retención con una extensión que retiene un cuerpo de la funda y un núcleo, según una realización de la presente invención;
- 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, según una realización de la presente invención;
- 45 Las figuras 5A a 5C ilustran esquemáticamente la sustitución de un núcleo del fármaco y un cuerpo de la funda;

Las figuras 6A a 6C muestran el despliegue de un implante de liberación sostenida, según una realización de la presente invención; y

5 Las figuras 7A y 7B muestran datos de elución de Latanoprost el día 1 y el día 14, respectivamente, para los tres diámetros del núcleo de 0.15 mm, 0.30 mm y 0.64 mm (0.006, 0.012 y 0.025 pulgadas) y tres concentraciones de Latanoprost de aproximadamente 5%, 11% y 18%, según las realizaciones de la presente invención;

La figura 7C muestra la fecha de elución para Latanoprost a partir de núcleos del fármaco de 0.32 mm de diámetro, 0.95 mm de longitud, concentraciones de 5, 10 y 20% y pesos de fármaco de 3.5, 7 y 14 μ g, respectivamente, según las realizaciones de la presente invención;

10 Las figuras 7D y 7E muestran la dependencia de la velocidad de elución en el área de superficie expuesta del núcleo del fármaco para los tres diámetros del núcleo y las tres concentraciones como en las figuras 7A y 7B Latanoprost el día 1 y el día 14, respectivamente, según las realizaciones de la presente invención;

La figura 8A muestra los perfiles de elución de la ciclosporina desde los núcleos del fármaco en una solución reguladora con surfactante y una solución reguladora con surfactante, según las realizaciones de la presente invención;

15 La figura 9A muestra los perfiles de elución normalizados en nanogramos por dispositivo por día durante 100 días para una muestra de silicona a granel con Bimatoprost al 1%, según las realizaciones de la presente invención.

La figura 10A muestra los perfiles de elución de Latanoprost a partir de los núcleos para cuatro formulaciones de Latanoprost según las realizaciones de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

20 Las figuras 1-1 y 1-2 muestran estructuras de tejido anatómico de un ojo 2 apropiadas para el tratamiento con implantes, según 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 blanco. Una capa 9 conjuntival es sustancialmente transparente y está dispuesta sobre la esclerótica 8. Una lente 5 cristalina está ubicada dentro del ojo. Una retina 7 está ubicada cerca de la parte posterior del ojo 2 y es generalmente sensible a la luz. La retina 7 incluye una fovea 7F que proporciona una gran 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. El poder óptico de la córnea 4 y la lente 5 contribuyen a la formación de imágenes en la fovea 7F y la retina 7. Las ubicaciones relativas de la córnea 4, la lente 5 y la fovea 7F también son importantes para la calidad de la imagen. Por ejemplo, si la longitud axial del ojo 2 desde la córnea 4 hasta la retina 7 es grande, el ojo 2 puede ser miope. Además, durante la acomodación, la lente 5 se mueve hacia la córnea 4 para proporcionar una buena visión de cerca de los objetos proximales al ojo.

30 Las estructuras de tejido anatómico que se muestran en la figura 1-1 también incluyen el sistema lagrimal, que incluye un canalículo 10 superior y un canalículo 12 inferior, colectivamente los canalículos y el conducto o saco naso lagrimal 14. Las canalículos superior e inferior terminan en un punto 11 superior y un punto 13 inferior, también denominados aberturas puntuales. Las aberturas puntuales están situadas en una ligera elevación en el extremo medial del margen de la tapa en la unión 15 de las porciones ciliar y lagrimal cerca del canto 17 medial. Las aberturas puntuales son aperturas redondas o ligeramente ovoides rodeadas por un anillo conectivo de tejido. Cada una de las aperturas 11, 13 puntales conducen a una porción 10a, 12a vertical del canalículo respectivo antes de girar horizontalmente para unirse a su otro canalículo en la entrada de un saco 14 lagrimal. Los canalículos son tubulares y están revestidas por un epitelio escamoso estratificado rodeado de tejido elástico que permite que el canalículo sea dilatado.

40 La figura 1A muestra una vista en sección transversal superior de un implante 100 de liberación sostenida para tratar un defecto óptico de un ojo, según las realizaciones de la presente invención. El implante 100 incluye un núcleo 110 del fármaco. El núcleo 110 del fármaco es una estructura implantable que retiene un agente terapéutico. El núcleo 110 del fármaco comprende una matriz 170 que contiene inclusiones 160 de agente terapéutico. Las inclusiones 160 a menudo comprenderán una forma concentrada del agente terapéutico, por ejemplo, un término cristalino del agente terapéutico, y el agente terapéutico se puede disolverse con el tiempo en la matriz 170 del núcleo 110 del fármaco. La matriz 170 comprende silicona y la mezcla del agente terapéutico dentro de la matriz 170 puede ser no homogénea. En muchas realizaciones, la mezcla no homogénea comprende una porción de matriz de silicona que está saturada con el agente terapéutico y una porción de inclusiones que comprende inclusiones del agente terapéutico, de manera que la mezcla no homogénea comprende una mezcla multifase no homogénea. En algunas realizaciones, las inclusiones 160 comprenden gotitas de un aceite del agente terapéutico, por ejemplo, aceite de Latanoprost. En algunas realizaciones, las inclusiones 160 pueden comprender partículas del agente terapéutico, por ejemplo, partículas sólidas de Bimatoprost en forma cristalina. En muchas realizaciones, la matriz 170 encapsula las inclusiones 160, y las inclusiones 160 pueden comprender micropartículas que tienen dimensiones desde aproximadamente 1 μ m hasta aproximadamente 100 μ m. Las inclusiones encapsuladas se disuelven en la matriz sólida circundante, por ejemplo, la silicona, que encapsula las micropartículas de tal manera que la matriz 170 está sustancialmente saturada con el agente terapéutico mientras que el agente terapéutico se libera del núcleo.

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

Un elemento 140 oclusivo está dispuesto sobre y alrededor de la estructura 130 de retención. El elemento 140 oclusivo es impermeable al flujo de la lágrima y ocluye la estructura del tejido hueco y también puede servir para proteger los tejidos de la estructura del tejido de la estructura 130 de retención al proporcionar una superficie de contacto con el tejido más benigna. El cuerpo 120 de la funda incluye una porción 150 del cuerpo de la funda que se conecta a la estructura 130 de retención para retener el cuerpo 120 de la funda y el núcleo 110 del fármaco. La porción 150 del cuerpo de la funda puede incluir un tope para limitar el movimiento del cuerpo 120 de la funda y el núcleo 110 del fármaco. En muchas realizaciones, la porción 150 del cuerpo de la funda se puede formar con una punta 150B bulbosa. La punta 150B bulbosa puede comprender una parte externa redondeada convexa que proporciona una entrada traumática tras la introducción en el canalículo. En muchas realizaciones, la porción 150B del cuerpo de la funda 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 del fármaco es cilíndrico y se muestra con una sección transversal circular. El cuerpo 120 de la funda comprende una porción anular dispuesta en el núcleo 110 del fármaco. La estructura 130 de retención comprende varios puntales 131 longitudinales. Los puntales 131 longitudinales están conectados entre sí cerca de los extremos de la estructura de retención. Aunque se muestran puntales longitudinales, también se pueden utilizar puntales circunferenciales. El elemento 140 oclusivo está soportado 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 102 de liberación sostenida con una estructura 132 de retención de bobina, según una realización de la presente invención. La estructura 132 de retención comprende una bobina y retiene un núcleo 112 del fármaco. Un lumen, por ejemplo, el canal 112C, se puede extender a través del núcleo 112 del fármaco para permitir el flujo de la lágrima a través del lumen para la administración de agente terapéutico para aplicaciones nasales y sistémicas del agente terapéutico. Además, o en combinación con el canal 112C, la estructura 132 de retención y el núcleo 112 se pueden dimensionar para permitir el flujo de la lágrima alrededor del núcleo del fármaco y el cuerpo de la funda, mientras que el elemento de retención mantiene el tejido del canalículo alejado del núcleo del fármaco. El núcleo 112 del fármaco puede estar parcialmente cubierto. El cuerpo de la funda comprende un primer componente 122A que cubre un primer extremo de la ranura 112 de fármaco y un segundo componente 122B que cubre un segundo extremo del núcleo del fármaco. Se puede colocar un elemento oclusivo sobre la estructura de retención y/o la estructura de retención se puede recubrir por inmersión como se describió anteriormente.

La figura 1D muestra una vista en perspectiva de un implante 104 de liberación sostenida con una estructura 134 de retención que comprende puntales, según una realización de la presente invención. La estructura 134 de retención comprende puntales longitudinales y retiene un núcleo 114 del fármaco. El núcleo 114 del fármaco está cubierto con un cuerpo 124 de la funda sobre la mayor parte del núcleo 114 de fármaco. El núcleo de fármaco libera el agente terapéutico a través de un extremo expuesto y el cuerpo 124 de la funda es anular sobre la mayoría de los núcleos del fármaco como se describe anteriormente. Se puede colocar un elemento oclusivo sobre la estructura de retención o la estructura de retención puede recubrirse por inmersión como se describió anteriormente. Una protuberancia que se puede acoplar con un instrumento, por ejemplo, un gancho, un bucle, una sutura o un anillo 124R, se puede extender desde el cuerpo 124 de la funda para permitir la extracción del núcleo del fármaco y el cuerpo de la funda juntos para facilitar el reemplazo del cuerpo de la funda y núcleo del fármaco, mientras que la estructura de retención permanece implantada en el canalículo. En algunas realizaciones, una protuberancia que se puede acoplar con un instrumento que comprende un gancho, un bucle, una sutura o un anillo, se puede extender desde la estructura de retención 134 para permitir la extracción del implante de liberación sostenida mediante la eliminación de la estructura de retención con la protuberancia, el núcleo del fármaco y el cuerpo de la funda.

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

La figura 1F muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida que comprende un núcleo y una funda, según una realización de la presente invención. El núcleo 118 del fármaco está cubierto con un cuerpo 128 de la funda sobre la mayor parte del núcleo 118 del fármaco. El núcleo del fármaco libera un agente terapéutico a través de un extremo expuesto y el cuerpo 128 de la funda es anular sobre la mayor parte del núcleo del fármaco como se

describe anteriormente. La velocidad de liberación del agente terapéutico está controlada por el área de superficie 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 de superficie expuesta del núcleo del fármaco y dependiente débilmente de la concentración del fármaco dispuesto en las inclusiones en el núcleo del fármaco. Para superficies expuestas circulares, la velocidad de elución depende en gran medida del diámetro de la superficie expuesta, por ejemplo, el diámetro de una superficie de núcleo del fármaco expuesta cerca de un extremo de un núcleo del fármaco cilíndrico. Dicho implante se puede implantar en tejidos oculares, por ejemplo, debajo de la capa 9 de tejido conjuntival del ojo y ya sea sobre la capa 8 de tejido de la esclerótica, como se muestra en la figura 1F, o solo parcialmente dentro de la capa de tejido escleral para no penetrar en el tejido esclerótica. Se debe observar que el núcleo 118 del fármaco se puede usar con cualquiera de las estructuras de retención y los elementos oclusivos, como se describe en este documento.

La figura 1G ilustra esquemáticamente un implante 180 de liberación sostenida que comprende una estructura 186 de retención que restringe el flujo, un núcleo 182 y una funda 184, según una realización de la presente invención. El cuerpo 184 de la funda puede cubrir al menos parcialmente el núcleo 182 del fármaco. El núcleo 182 del fármaco puede contener inclusiones del agente terapéutico en el mismo para proporcionar una liberación sostenida del agente terapéutico. El núcleo 182 del fármaco puede incluir un área 182A de superficie convexa expuesta. El área 182A de superficie convexa expuesta pueden proporcionar un área de superficie aumentada para liberar el agente terapéutico. Un elemento 188 oclusivo se puede disponer sobre la estructura 186 de retención para bloquear el flujo de la lágrima a través del canalículo. En muchas realizaciones, la estructura 186 de retención se puede ubicar dentro de la estructura 188 oclusiva para proporcionar el elemento oclusivo integrado con la estructura de retención. La estructura 186 de retención de restricción de flujo y el elemento 188 oclusivo se pueden dimensionar para bloquear el flujo de la lágrima a través del canalículo.

Los núcleos y cuerpos de la funda descritos en este documento se pueden implantar en una variedad de tejidos de varias maneras. Muchos de los núcleos y fundas descritos en este documento, en particular las estructuras descritas con referencia a las figuras 2A a 2J se pueden implantar solo como tapones puntuales. Alternativamente, muchos de los núcleos y cuerpos de la funda descritos en este documento pueden comprender un núcleo del fármaco, un cuerpo de la funda y/o similares para ser implantados con las estructuras de retención y los elementos oclusivos descritos en este documento.

La figura 2A muestra una vista en sección transversal del implante 200 de liberación sostenida con un núcleo que comprende un área de superficie expuesta ampliada, según una realización de la presente invención. Un núcleo 210 del fármaco está cubierto con un cuerpo 220 de la funda. El cuerpo 220 de la funda incluye una apertura 220A. La apertura 220 tiene un diámetro que se aproxima al diámetro máximo de la sección transversal del núcleo 210 del fármaco. El núcleo 210 del 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 de la sección transversal del núcleo 210 y un diámetro interior que se aproxima al diámetro exterior de la superficie 210B cilíndrica. La superficie 210C final 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 la superficie 210A anular, la superficie 210B cilíndrica y la superficie 210C final. El área de superficie se puede aumentar por el tamaño del área 210B de superficie 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, según una realización de la presente invención. Un cuerpo 222 de la funda se extiende sobre el núcleo 212. El agente de tratamiento se puede liberar desde el núcleo como se describe anteriormente. El área 212A de superficie expuesta es aproximadamente cónica, puede ser elipsoidal o esférica, y se extiende hacia afuera desde el cuerpo de la funda para aumentar el área de superficie expuesta del núcleo 212 del 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 del fármaco que comprende un área 214A de superficie expuesta reducida, según una realización de la presente invención. El núcleo 214 del fármaco está encerrado dentro de un cuerpo 224 de la funda. El cuerpo 22 de la funda incluye una porción 224A de extremo anular que define una apertura a través de la cual se extiende el núcleo 214 del fármaco. El núcleo 214 del 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 del fármaco.

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

fármaco. El cuerpo 226 de la funda también incluye dedos y tiene un patrón de engranaje que corresponde al núcleo 216.

5 La figura 2F muestra una vista en perspectiva de un implante 250 de liberación sostenida que comprende un núcleo con pliegues, según una realización de la presente invención. El implante 250 incluye un núcleo 260 y un cuerpo 270 de la funda. El núcleo 260 tiene una superficie 260A expuesta en el extremo del núcleo que permite la migración del fármaco al fluido lagrimal circundante o de la película lagrimal. El núcleo 260 también incluye pliegues 260F. Los pliegues 260F aumentan el área de superficie del núcleo que está expuesta al fluido lagrimal circundante o al fluido de la película lagrimal. Con este aumento en el área de la superficie expuesta, los pliegues 260F aumentan la migración del agente terapéutico desde el núcleo 260 hacia el fluido lagrimal o de la película lagrimal circundante y el área de tratamiento objetivo. Los pliegues 260F se forman de manera que se forma un canal 260C en el núcleo 260. El canal 260C se conecta al extremo del núcleo a una apertura en la superficie 260A expuesta y proporciona la migración del agente de tratamiento. De este modo, el área de superficie total expuesta del núcleo 260 incluye la superficie 260A expuesta que está directamente expuesta al fluido lagrimal o de la película lagrimal y las superficies de los pliegues 260F que están expuestas a los fluidos del lagrimal o de la película lagrimal a través de la conexión del canal 260C con la superficie 260A expuesta y el fluido lagrimal o de la película lagrimal

20 La figura 2G muestra una vista en perspectiva de un implante de liberación sostenida con un núcleo que comprende un canal con una superficie porosa interna, según una realización de la presente invención. El implante 252 incluye un núcleo 262 y un cuerpo 272 de la funda. El núcleo 262 tiene una superficie 262A expuesta en el extremo del núcleo que permite la migración del fármaco al fluido lagrimal circundante o de la película lagrimal. El núcleo 262 también incluye un canal 262C. El canal 262C aumenta el área de superficie 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 de superficie del núcleo que está expuesta al fluido lagrimal circundante o de la película lagrimal puede incluir el interior del núcleo 262 que está expuesto al canal 262C. Este aumento en el área de superficie expuesta puede aumentar la migración del agente terapéutico desde el núcleo 262 hacia el fluido lagrimal o de la película lagrimal y el área de tratamiento objetivo. De este modo, el área de superficie total expuesta del núcleo 262 puede incluir la superficie 260A expuesta que está directamente expuesta al fluido lagrimal o de la película lagrimal y la superficie 262P interna porosa que se expone a los fluidos del lagrimal o de la película lagrimal a través de la conexión del canal 262C con la superficie 262A expuesta y el fluido lagrimal o de la película lagrimal.

30 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, según una realización de la invención. El implante 254 incluye el núcleo 264 y el cuerpo 274 de la funda. La superficie 264A expuesta está ubicada en el extremo del núcleo 264, aunque la superficie expuesta se puede colocar en otras ubicaciones. La superficie 264A expuesta permite la migración del fármaco al fluido lagrimal o de la película lagrimal. El núcleo 264 también incluye canales 264C. Los canales 264C se extienden a la superficie 264 expuesta. Los canales 264C son lo suficientemente grandes como para que el fluido lagrimal o de la película lagrimal pueda entrar en los canales y, por lo tanto, aumente la superficie 264 del núcleo que está en contacto con el fluido lagrimal o de la película lagrimal. El área de superficie del núcleo que está expuesta al fluido lagrimal o de la película lagrimal circundante incluye las superficies 264P internas del núcleo 262 que definen los canales 264C. Con este aumento en el área de superficie expuesta, los canales 264C aumentan la migración del agente terapéutico desde el núcleo 264 hacia el fluido lagrimal o de la película lagrimal y el área de tratamiento objetivo. De este modo, el área de superficie expuesta total del núcleo 264 incluye la superficie 264A expuesta que está directamente expuesta al fluido lagrimal o de la película lagrimal y la superficie 264P interna que está expuesta a los fluidos del lagrimal o de la película lagrimal a través de la conexión de los canales 262C con la superficie 264A expuesta y el fluido lagrimal o de la película lagrimal.

45 La figura 2I muestra una vista en perspectiva de un implante 256 de liberación sostenida con un núcleo 266 del fármaco que comprende una superficie 266A expuesta convexa, según una realización de la presente invención. El núcleo 266 del fármaco está parcialmente cubierto con un cuerpo 276 de la funda que se extiende al menos parcialmente sobre el núcleo 266 del fármaco para definir la superficie 266A expuesta convexa. El cuerpo 276 de la funda comprende una porción 276S del eje. La superficie 266A expuesta convexa proporciona un área de superficie expuesta aumentada sobre el cuerpo de la funda. Un área de la sección transversal de la superficie 266A expuesta convexa es más grande que un área de la sección transversal de la porción 276S del eje del cuerpo 276 de la funda. Además del área de la sección transversal más grande, la superficie 266A expuesta convexa tiene un área de la superficie más grande debido a la forma convexa que se extiende hacia el exterior desde el núcleo. El cuerpo 276 de la funda comprende varios dedos 276F que sostienen el núcleo 266 del fármaco en el cuerpo de la funda y brindan soporte al núcleo del fármaco para mantener el núcleo 266 del fármaco en su lugar en el cuerpo 276 de la funda. Los dedos 276F están separados para permitir la migración del fármaco desde el núcleo hacia el fluido lagrimal o de la película lagrimal entre los dedos. Las protuberancias 276P se extienden hacia afuera en el cuerpo 276 de la funda. Las protuberancias 276P se pueden presionar hacia adentro para expulsar el núcleo 266 del fármaco del cuerpo 276 de la funda. El núcleo 266 del fármaco se puede reemplazar con otro núcleo del fármaco después de un tiempo apropiado, por ejemplo, después de que el núcleo 266 del fármaco ha liberado la mayoría del agente terapéutico

60 La figura 2J muestra una vista lateral de un implante 258 de liberación sostenida con un núcleo 268 que comprende un área de superficie expuesta con varios miembros 268F similares a un cepillo suave, según una realización de la

5 presente invención. El núcleo 268 del fármaco está parcialmente cubierto con un cuerpo 278 de la funda que se
extiende al menos parcialmente sobre el núcleo 268 del fármaco para definir la superficie 268A expuesta. El cuerpo 278
de la funda comprende una porción 278S del eje. Los miembros 268F similares a cepillos suaves se extienden hacia
afuera desde el núcleo 268 del fármaco y proporcionan un área de superficie expuesta núcleo 268 del fármaco. Los
10 miembros 268F similares a cepillos suaves también son blandos y resistentes y se desvían fácilmente, de manera que
estos miembros no causan irritación al tejido vecino. Aunque el núcleo 268 del fármaco puede estar hecho de muchos
materiales como se explicó anteriormente, la silicona es un material apropiado para la fabricación del núcleo 268 del
fármaco que comprende miembros 268F similares a un cepillo suave. La superficie 268A expuesta del núcleo 268 del
fármaco también incluye una muesca 268I de manera que al menos una porción de la superficie 268A expuesta es
15 cóncava.

La figura 2K muestra una vista lateral de un implante 259 de liberación sostenida con un núcleo 269 del fármaco que
comprende una superficie 269A expuesta convexa, según una realización de la presente invención. El núcleo 269 del
fármaco está parcialmente cubierto con un cuerpo 279 de la funda que se extiende al menos parcialmente sobre el
núcleo 269 del fármaco para definir la superficie 269A expuesta convexa. El cuerpo 279 de la funda comprende una
15 porción 279S del eje. La superficie 269 expuesta convexa proporciona un área de superficie expuesta aumentada sobre
el cuerpo de la funda. Un área de la sección transversal de la superficie 269A expuesta convexa es más grande que un
área de la sección transversal de la porción 279S del eje del cuerpo 279 de la funda. Además del área de la sección
transversal más grande, la superficie 269A expuesta convexa tiene un área de la superficie más grande debido a la
20 forma convexa que se extiende hacia el exterior en el núcleo. Una estructura 289 de retención se puede unir al cuerpo
279 de la funda. La estructura 289 de retención puede comprender cualquiera de las estructuras de retención como se
describe en este documento, por ejemplo, una bobina que comprende una aleación de memoria de forma superelástica
tal como Nitinol™. La estructura 289 de retención se puede recubrir 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 del fármaco que
comprende una superficie 232A con sangría cóncava para aumentar el área de la superficie expuesta del núcleo, según
una realización de la presente invención. Un cuerpo 234 de la funda se extiende en al menos parcialmente sobre el
núcleo 232 del fármaco. La superficie 232A con sangría cóncava se forma en un extremo expuesto del núcleo 232 del
25 fármaco para proporcionar un área de superficie expuesta aumentada del núcleo del fármaco.

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

La figura 3A muestra un implante 310 que comprende un cuerpo 320 de la funda con extensiones 322, según una
realización de la presente invención. Las extensiones 322 unen el cuerpo 320 de la funda al elemento de retención para
retener el núcleo cerca del punto. El cuerpo 320 de la funda se extiende sobre el núcleo 330 para definir una superficie
332 expuesta del núcleo 330. Las extensiones 322 pueden ser flexibles y acoplarse al elemento de retención y/o al
40 elemento oclusivo para unir el núcleo del cuerpo de la funda al elemento de retención para retener el núcleo cerca del
punto.

La figura 3B muestra un implante 350 que comprende un elemento 380 de retención con una extensión 382, según una
realización de la presente invención. La extensión 382 retiene un cuerpo 360 de la funda y un núcleo 370. El cuerpo 360
de la funda 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
45 retener el núcleo 370 y cuerpo 370 de la funda.

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, según 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 del fármaco y un cuerpo
420 de funda. El cuerpo 420 de funda cubre al menos parcialmente el núcleo 410 del fármaco y define una superficie
412 expuesta del núcleo 410 del fármaco. Un elemento 440 oclusivo se puede unir y apoyar en la estructura 430 de
50 retención. El elemento 440 oclusivo se puede mover con la estructura 430 de retención, por ejemplo, cuando el
elemento 430 de retención se expande desde una configuración de perfil pequeña a 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 un poco más grande que el
diámetro canalicular, de modo que ocluya el flujo de fluido a través del canalículo y/o el ancla en el canalículo.

5 Como se muestra en la figura 4A, la estructura 430 de retención y el elemento 440 oclusivo están en una configuración de perfil pequeño. Dicha configuración de perfil tan pequeña puede ocurrir mientras que el elemento oclusivo y la estructura de retención se colocan en la punta de una herramienta de inserción y se cubren para el despliegue. El elemento 430 de retención y el elemento 440 oclusivo se extienden completamente a lo largo del cuerpo 420 de funda y el núcleo 410 del fármaco. El elemento 430 de retención está unido al cuerpo 420 de funda cerca del extremo 402 distal. En muchas realizaciones, la estructura 430 de retención y el elemento 440 oclusivo tienen diámetros que están dimensionados para ajustarse dentro y deslizarse dentro del canalículo al mismo tiempo en la configuración de perfil pequeño, y la estructura de retención y el elemento oclusivo se pueden dimensionar para anclarse dentro del canalículo al mismo tiempo en una segunda configuración de perfil grande.

10 Como se muestra en la figura 4B, la estructura 430 de retención y el elemento 440 oclusivo están en una configuración de perfil grande. Dicha configuración de perfil grande puede ocurrir cuando la estructura de retención y el elemento oclusivo 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 en una distancia 450. El extremo proximal de la estructura 430 de retención y el elemento 440 oclusivo se pueden deslizar sobre el cuerpo 420 de la funda cuando el cuerpo de la funda y la estructura de retención asume la configuración de perfil grande de manera que el extremo proximal del núcleo 410 del fármaco y el cuerpo 420 de la funda se extiendan desde la estructura de retención y el elemento oclusivo. En algunas realizaciones, el cuerpo de la funda es más corto que el núcleo 410 del fármaco en la distancia 450, de manera que se expone una mayor parte del núcleo del fármaco mientras que la estructura de retención y el elemento oclusivo están en la configuración de perfil grande que se expone, mientras que la estructura de retención y el elemento oclusivo están en la configuración del 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 5C ilustran esquemáticamente la sustitución de un núcleo 510 del fármaco y un cuerpo 520 de la funda, según una realización de la presente invención. Un implante 500 comprende un núcleo 510 del fármaco, un cuerpo 520 de la funda y una estructura 530 de retención. El implante 500 puede incluir un soporte de elemento oclusivo y móvil con la estructura 530 de retención. A menudo, la estructura 530 de retención puede asumir una primera configuración de perfil pequeño antes de la implantación y una segunda configuración de perfil grande durante la implantación. La estructura 530 de retención se muestra en la configuración de perfil grande y se implanta en la luz canalicular. El cuerpo 520 de la funda incluye la extensión 525A y la extensión 525B para unir el cuerpo de la funda y el núcleo del fármaco a la estructura 530 de retención, de manera que el cuerpo de la funda y el núcleo del fármaco queden retenidos por la estructura 530 de retención. El núcleo 510 del fármaco y el cuerpo 520 de la funda se pueden extraer juntos sacando el núcleo 510 proximalmente como lo muestra la flecha 540. La estructura 530 de retención puede permanecer implantada en el tejido canalicular después de que el núcleo 510 del fármaco y el cuerpo 520 de la funda se hayan eliminado como se muestra en la figura 5B. Un núcleo 560 de reemplazo y un cuerpo 570 de la funda de reemplazo se pueden insertar juntos como se muestra en la figura 5C. Tal sustitución puede ser deseable después de que el núcleo 510 del fármaco haya liberado cantidades efectivas de agente terapéutico, de manera que el suministro de agente terapéutico en el núcleo del fármaco haya disminuido y la velocidad de agente terapéutico liberado esté cerca del nivel mínimo efectivo. El cuerpo 570 de la funda de reemplazo incluye la extensión 575A y la extensión 575B. El núcleo 560 del fármaco de reemplazo y el cuerpo 570 de la funda de reemplazo se pueden avanzar distalmente como lo muestra la flecha 590 para insertar el núcleo 560 del fármaco de reemplazo y el cuerpo 570 de la funda de reemplazo en la estructura 530 de retención. La estructura 530 de retención permanece sustancialmente en la misma ubicación, mientras que el núcleo 560 del fármaco de reemplazo y el cuerpo 570 de la funda de reemplazo se insertan en el miembro 530 elástico.

Las figuras 6A a 6C muestran el despliegue de un implante de liberación sostenida, según una realización de la presente invención. Como se muestra en la figura 6A, un instrumento 610 de despliegue se inserta en un canalículo 600 a través de un punto 600A. Un implante 620 de liberación sostenida se carga en la punta del instrumento 610 de despliegue, y una funda 612 cubre el implante 620 de liberación sostenida. La estructura 630 de retención asume una configuración de perfil pequeña, mientras que la funda 612 se coloca sobre la estructura 630 de retención. Como se muestra en la figura 6B, la funda 612 exterior del instrumento 610 de despliegue se retira para exponer una estructura 630 de retención del implante 620 de liberación sostenida. La porción expuesta del elemento 630 de retención asume una configuración de perfil grande. Como se muestra en la figura 6C, el instrumento 610 de despliegue se retiró y el implante 620 de liberación sostenida se implantó en el canalículo 600. Un núcleo 640 del fármaco está unido a la estructura 630 de retención y se retiene en el canalículo. Un cuerpo de la funda 650 cubre al menos una porción del núcleo 640 del fármaco y el núcleo 640 del fármaco libera un agente terapéutico en una película de lagrimal o lágrima 660 líquidas cerca del punto 600A del canalículo 600.

Cuerpo de funda

55 El cuerpo de la funda comprende formas y materiales apropiados para controlar la migración del agente terapéutico desde el núcleo del fármaco. El cuerpo de la funda aloja el núcleo y puede encajar perfectamente contra el núcleo. El cuerpo de la funda está hecho de un material que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico, de manera que la velocidad de migración del agente terapéutico puede ser controlada en gran parte por el área de superficie expuesta del núcleo del fármaco que no está cubierta por el cuerpo de la funda. En muchas realizaciones, la migración del agente terapéutico a través del cuerpo de la funda 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 una

centésima o menos. En otras palabras, la migración del agente terapéutico a través del cuerpo de la funda 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 apropiados para el cuerpo de la funda incluyen poliimida, tereftalato de polietileno (en lo sucesivo, "PET"). El cuerpo de la funda tiene un espesor, como se define desde la superficie de la funda adyacente al núcleo hasta la superficie opuesta de la funda que se aleja del núcleo, desde aproximadamente 6.35 μm hasta aproximadamente 38.1 μm (aproximadamente 0.00025 "hasta aproximadamente 0.0015"). El diámetro total de la funda que se extiende a través del núcleo varía desde aproximadamente 0.2 mm a aproximadamente 1.2 mm. El núcleo se puede formar mediante recubrimiento por inmersión del núcleo en el material de la funda. Alternativamente o en combinación, el cuerpo de la funda puede comprender un tubo y el núcleo introducido en la funda, por ejemplo, como un líquido o sólido que se puede deslizar, inyectar y/o extruir en el tubo del cuerpo de la funda. El cuerpo de la funda también se puede recubrir por inmersión alrededor del núcleo, por ejemplo, recubrir por inmersión alrededor de un núcleo preformado.

El cuerpo de la funda se puede proporcionar con características adicionales para facilitar el uso clínico del implante. Por ejemplo, la funda puede recibir un núcleo del fármaco que es intercambiable mientras la estructura de retención y el cuerpo de la funda permanecen implantados en el paciente. El cuerpo de la funda a menudo está rígidamente unido a la estructura de retención como se describió anteriormente, y el núcleo es intercambiable mientras que la estructura de retención retiene el cuerpo de la funda. En realizaciones específicas, el cuerpo de la funda puede estar provisto de protuberancias externas que aplican fuerza al cuerpo de la funda cuando se aprieta y expulsa el núcleo del cuerpo de la funda. Otro núcleo del fármaco se puede luego colocar en el cuerpo de la funda. En muchas realizaciones, el cuerpo de la funda y/o la estructura de retención pueden tener una característica distintiva, por ejemplo, un color distintivo, para mostrar la colocación de tal manera que la colocación del cuerpo de la funda y/o la estructura de retención en el canalículo u otra estructura del tejido corporal pueda ser detectado fácilmente por el paciente. El elemento de retención y/o el cuerpo de la funda pueden comprender al menos una marca para indicar la profundidad de la colocación en el canalículo, de manera que el elemento de retención y/o el cuerpo de la funda se pueden colocar a una profundidad deseada en el canalículo en función de la al menos una marca.

Estructura de retención

La estructura de retención comprende un material apropiado que está dimensionado y configurado de manera que el implante se pueda posicionar fácilmente en la ubicación del tejido deseado, por ejemplo, el canalículo. La estructura de retención es desplegable mecánicamente y por lo general se expande a una forma de sección transversal deseada, por ejemplo, con la estructura de retención que comprende una aleación de memoria de forma superelástica tal como Nitinol™. Se pueden usar otros materiales además de Nitinol™, por ejemplo, metales o polímeros resistentes, metales o polímeros plásticamente deformables, polímeros con memoria de forma, y similares, para proporcionar la expansión deseada. En algunas realizaciones, se pueden usar polímeros y fibras recubiertas disponibles de Biogeneral, Inc. of San Diego, California. Se pueden usar muchos metales, tales como los aceros inoxidables y las aleaciones sin memoria de forma, y proporcionan la expansión deseada. Esta capacidad de expansión permite que el implante se adapte a estructuras de tejido hueco de diferentes tamaños, por ejemplo, canalículos que van desde 0.3 mm a 1.2 mm (esto es, una talla única). Aunque se puede hacer una estructura de retención única para ajustar canalículos de 0.3 a 1.2 mm de ancho, se puede usar una pluralidad de estructuras de retención seleccionables alternativamente para ajustar este rango si se desea, por ejemplo, una primera estructura de retención para canalículos desde 0.3 a aproximadamente 0.9 mm y una segunda estructura de retención para canalículos 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 colocada cerca del punto del canalículo. Para diferentes estructuras anatómicas, la longitud puede ser apropiada para proporcionar una fuerza de retención apropiada, por ejemplo, longitudes de 1 mm a 15 mm, según corresponda.

Aunque el cuerpo de la funda y el núcleo del fármaco están unidos a un extremo de la estructura de retención como se describió anteriormente, en muchas realizaciones, el otro extremo de la estructura de retención no está unido al núcleo del fármaco y al cuerpo de la funda, de manera que la estructura de retención se puede deslizar sobre el cuerpo de la funda y el núcleo del fármaco, mientras que la estructura de 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 la anchura de la sección transversal deseada. Sin embargo, se debe tener en cuenta que muchas realizaciones pueden emplear un cuerpo de la funda que no se desliza en relación con el núcleo.

En muchas realizaciones, la estructura de retención se puede recuperar del tejido. Una protuberancia, por ejemplo, un gancho, un bucle o un anillo, se puede extender desde la estructura de retención para facilitar la eliminación de la estructura de retención.

Elemento oclusivo

El elemento oclusivo comprende un material apropiado que está dimensionado y conformado de manera que el implante puede inhibir, al menos parcialmente, incluso bloquear el flujo de fluido a través de la estructura del tejido hueco, por ejemplo, fluido lacrimal a través del canalículo. El material oclusivo mostrado es una membrana de pared delgada de un

material biocompatible, por ejemplo, silicona, que se puede expandir y contraer 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 describió 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 desde aproximadamente 0.01 mm a aproximadamente 0.15 mm, y con frecuencia desde aproximadamente 0.05 mm a 0.1 mm.

Agentes terapéuticos

Un "agente terapéutico" puede comprender un fármaco que puede ser cualquiera de los siguientes o sus equivalentes, derivados o análogos, incluidos los medicamentos antiglaucoma (por ejemplo, agonistas adrenérgicos, antagonistas adrenérgicos (beta bloqueadores), inhibidores de la anhidrasa carbónica (CAIs, sistémicos y tópicos), parasimpatomiméticos, prostaglandinas y lípidos hipotensores, y combinaciones de los mismos), agente antimicrobiano (por ejemplo, antibiótico, antiviral, antiparasitario, antifúngico, etc.), un corticosteroide u otro antiinflamatorio (por ejemplo, un NSAID), un descongestionante (por ejemplo, vasoconstrictor), un agente que evita o modifica una respuesta alérgica (por ejemplo, un antihistamínico, inhibidor de citoquinas, inhibidor de leucotrieno, inhibidor de IgE, inmunomodulador), un estabilizador de mastocitos, ciclopléjico o similares. Los ejemplos de afecciones que pueden tratarse con el (los) agente (s) terapéutico (s) incluyen glaucoma, tratamientos pre y post quirúrgicos, ojo seco y alergias. En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede ser un lubricante o un surfactante, por ejemplo, un lubricante para tratar el ojo seco.

Los agentes terapéuticos de ejemplo incluyen inhibidores de trombina; agentes antitrombogénicos; agentes trombolíticos; agentes fibrinolíticos; inhibidores del vasoespasmo; vasodilatadores; agentes antihipertensivos; agentes antimicrobianos, tales como antibióticos (tal como tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, cefalexina, oxitetraciclina, cloranfenicol, rifampicina, ciprofloxacina, tobramicina, gentamicina, eritromicina, penicilina, sulfonamidas, sulfadiazina, sulfacetamida, sulfametizol, sulfisoxazol, nitrofurazona, propionato de sodio), antifúngicos (tal como la anfotericina B y miconazol) y antivirales (tal como la idoxuridina, trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir, interferón); inhibidores de los receptores de glicoproteínas de superficie; agentes antiplaquetarios; antimitóticos; inhibidores de microtúbulos; agentes antisecretores; inhibidores activos; inhibidores de la remodelación; nucleótidos antisentido; antimetabolitos; antiproliferativos (incluidos los agentes antiangiogénesis); agentes quimioterapéuticos anticancerosos; antiinflamatorios (tal como hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, dexametasona 21 fosfato, fluocinolona, medrisona, metilprednisolona, prednisolona 21 fosfato, prednisolona acetato, fluorometalona, betametasona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona); antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) (tal como salicilato, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, piroxicam indometacina, ibuprofeno, naxopren, piroxicam y nabumetonc). Tales esteroides antiinflamatorios contemplados para su uso en la metodología de la presente invención incluyen acetónido de triamcinolona (nombre genérico) y corticosteroides que incluyen, por ejemplo, triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisolona, flumetolona y derivados de los mismos); antialérgicos (tal como cromoglicato de sodio, antazolina, metapirilina, clorfeniramina, cetirizina, pirlamina, propenpiridamina); agentes antiproliferativos (tal como el ácido retinoico 1,3-cis, 5-fluorouracilo, taxol, rapamicina, mitomicina C y cisplatino); descongestivos (tales como fenilefrina, nafazolina, tetrahidrazolina); mióticos y anticolinesterasas (tales como pilocarpina, salicilato, carbacol, cloruro de acetilcolina, fisostigmina, eserina, fluorofosfato de diisopropilo, fosfolina yodo, bromuro de demecario); antineoplásicos (tal como carmustina, cisplatino, fluorouracilo3; fármacos inmunológicos (tal como vacunas y estimulantes inmunológicos); agentes hormonales (tal como estrógenos, - estradiol, progestacional, progesterona, insulina, calcitonina, hormona paratiroidea, péptido y factor de liberación de hipotálamo vasopresina); agentes inmunosupresores, antagonistas de la hormona del crecimiento, factores de crecimiento (tal como el factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento del fibroblasto, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento transformante beta, somatotropina, fibronectina); inhibidores de la angiogénesis (tal como la angiostatina, acetato de anecortave, trombospondina, anticuerpo anti-VEGF); agonistas de dopamina; agentes radioterapéuticos; péptidos; proteínas; enzimas; matriz extracelular; componentes; inhibidores de ACE; captadores de radicales libres; quelantes; antioxidantes; antipolimerasas; agentes de terapia fotodinámica; agentes de terapia génica; y otros agentes terapéuticos tal como las prostaglandinas, antiprostaglandinas, precursores de prostaglandinas, incluidos los fármacos antiglaucomas incluyendo los beta bloqueadores 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 parasimpatomiméticos tales como pilocarpina, carbacol, fisostigmina y similares.

La cantidad de fármaco asociada con el dispositivo de administración de fármacos puede variar dependiendo del agente particular, el beneficio terapéutico deseado y el tiempo durante el cual se pretende que el dispositivo administre la terapia. Dado que los dispositivos de la presente invención presentan una variedad de formas, tamaños y mecanismos de administración, la cantidad de fármaco asociada con el dispositivo dependerá de la enfermedad o afección particular que se va a tratar, y de la dosis y duración que se desee para lograr el efecto terapéutico. Generalmente, la cantidad de fármaco es al menos la cantidad de fármaco que, una vez liberado del dispositivo, es eficaz para lograr los efectos fisiológicos o farmacológicos locales o sistémicos deseados.

Las realizaciones de los dispositivos de administración de fármacos de la presente invención se pueden adaptar para proporcionar la administración de fármacos a una velocidad diaria que está sustancialmente por debajo de la forma de tratamiento terapéuticamente eficaz en gotas para proporcionar 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 el 10 por ciento de la dosis diaria de la gota. En consecuencia, durante un período inicial de bolo o lavado de aproximadamente uno a tres días, el implante puede eluir el agente terapéutico a una velocidad sustancialmente mayor que los niveles de liberación sostenida y muy por debajo de la dosis diaria en forma de gota, por ejemplo, con un nivel promedio 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 inicialmente liberado es menor que los 2500 ng de fármaco que puede estar presente en una gota de fármaco administrada al ojo. Este uso de niveles de liberación sostenida sustancialmente por debajo de la cantidad de fármaco en una gota y/o gotas administradas diariamente permite que el dispositivo libere una cantidad terapéuticamente beneficiosa del fármaco para lograr el beneficio terapéutico deseado con un amplio margen de seguridad, mientras se evita una cantidad excesiva o inadecuada del fármaco en el sitio o región prevista.

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

Por ejemplo, un fármaco tal como el maleato de Timolol, un agente bloqueador del 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 entre las visitas al médico para un paciente con glaucoma que se somete a un tratamiento de gota tópica con un fármaco para el glaucoma, aunque el dispositivo podría proporcionar un tratamiento de mayor o menor duración. En el ejemplo, de tres meses, una concentración de 0.25% de Timolol se traduce desde 2.5 a 5 mg/1000 μ L, por general de 2.5 mg/1000 μ L. Una gota de Timolol para aplicación tópica suele estar en el intervalo de 40-60 μ L, que por lo general es de 50 μ L. De este modo, puede haber .08-0.15mg, siendo por lo general 0.125mg de Timolol en una gota. Puede haber aproximadamente el 8% (opcionalmente 6-10%) de la gota que queda en el ojo después de 5 minutos, por lo que aproximadamente 10 μ g del fármaco están disponibles en ese momento. Timolol puede tener una biodisponibilidad de 30-50%, lo que significa que desde 1.5 a 7.5 μ g, por ejemplo, 4 μ g del fármaco están disponibles para el ojo. El Timolol generalmente se aplica 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 administración puede contener desde 270 a 1350 μ g, por ejemplo, 720 μ g, del fármaco por un período de 90 días, o 3 meses, de liberación prolongada. El fármaco estaría contenido dentro del dispositivo y se eluye en función del polímero o la concentración de fármaco/hidrogel. El fármaco puede estar contenido de manera similar en el dispositivo y se eluye para el clorhidrato de olopatadina (Patanol®) y otros fármacos de manera similar al Timolol.

Las soluciones de maleato de Timolol disponibles comercialmente están disponibles en preparaciones al 0.25% y al 0.5%, y la dosis inicial puede ser 1 gota dos veces al día de una 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 entregada cada día desde el dispositivo puede variar, un suministro de liberación sostenida de aproximadamente 8 μ g por día corresponde a aproximadamente el 3.2% de los 0.250 mg de Timolol aplicado con dos gotas de una solución al 0.25%.

Por ejemplo, en el caso de Latanoprost (Xalatan), un análogo de la prostaglandina F₂ α , esta medicación para el glaucoma tiene concentraciones que son aproximadamente 1/10^o de la 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 por lo general 50 - 100 μ g) para Latanoprost y otros análogos de prostaglandinas. Esto también se traduce en un dispositivo que puede ser más pequeño que el requerido para la administración de un beta bloqueador o puede contener más fármacos durante un período de liberación más prolongado.

Una gota de Xalatan contiene aproximadamente 2.5 μ g de Latanoprost, suponiendo un volumen de gota de 50 μ L. Por lo tanto, suponiendo que aproximadamente el 8% de 2.5 μ g está presente 5 minutos después de la instilación, solo quedan aproximadamente 200 ng de fármaco en el ojo. Según los ensayos clínicos de Latanoprost, esta cantidad es eficaz para reducir la IOP durante al menos 24 horas. Pfizer/Pharmacia realizó varios estudios de dosis-respuesta en apoyo de la NDA para Xalatan. Las dosis oscilaron entre 12.5 μ g/mL y 115 μ g/mL de Latanoprost. La dosis actual de Latanoprost, 50 μ g/mL, administrada una vez al día, demostró ser óptima. Sin embargo, incluso las dosis más bajas de 12.5 μ g/mL QD o 15 μ g/mL BID dieron consistentemente alrededor del 60-75% de la reducción de IOP de la dosis de 50 μ g/mL QD. Según las suposiciones 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 como resultado que aproximadamente 50 ng (8%) del fármaco permanezca en el ojo después de 5 minutos.

En muchas realizaciones, las concentraciones de Latanoprost son aproximadamente 1/100, o 1 por ciento, las de Timolol, y en realizaciones específicas, las concentraciones de Latanoprost pueden ser aproximadamente 1/50, o 2 por

5 ciento, las de Timolol. Por ejemplo, las preparaciones de solución de Latanoprost disponibles comercialmente están disponibles en concentraciones del 0.005%, a menudo entregadas con una gota por día. En muchas realizaciones, la concentración terapéuticamente eficaz del fármaco liberado desde el dispositivo por día puede ser aproximadamente 1/100 del Timolol, aproximadamente 30 a 150 ng por día, por ejemplo, aproximadamente 80 ng, suponiendo un lavado de lágrimas y biodisponibilidad similar al Timolol. Por ejemplo, la cantidad de fármaco en el dispositivo implantable puede ser significativamente menor, aproximadamente del 1% al 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 prostaglandinas. Aunque la cantidad de liberación sostenida de Latanoprost liberada cada día puede variar, una liberación sostenida de 80 ng por día corresponde a aproximadamente el 3.2% de los 2.5 µg de Latanoprost aplicados con una sola gota de una solución al 0.005%.

15 Por ejemplo, en el caso de Bimatoprost (Lumigan), un análogo de prostaglandina sintético de prostamida, esta medicación 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 para una liberación prolongada de 3 a 6 meses, dependiendo de la biodisponibilidad, puede ser significativamente menor, aproximadamente de 5 a 30 µg y por lo general de 10 a 20 µg, para Bimatoprost y los análogos y derivados del mismo. En muchas realizaciones, el implante puede albergar 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 más pequeño que el requerido para una administración de beta bloqueadores

20 Las concentraciones de Bimatoprost en solución comercialmente disponibles son del 0.03% en peso, a menudo entregadas 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 el 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 de liberación sostenida más bajas de Bimatoprost pueden proporcionar al menos alguna reducción en la presión intraocular, por ejemplo, de 20 a 200 ng de Bimatoprost y dosis diarias de liberación sostenida de 0.2 a 2% de la dosis de gota diaria.

30 Por ejemplo, en el caso de Travoprost (Travatan), un análogo de la prostaglandina F2α, esta medicación para el glaucoma puede tener concentraciones que son 2% o menos que la de Timolol. Por ejemplo, las concentraciones de soluciones disponibles en el mercado son del 0.004%, a menudo entregadas una vez al día. En muchas realizaciones, la concentración terapéuticamente eficaz del fármaco liberado desde el dispositivo por día puede ser de aproximadamente 65 ng, suponiendo un lavado de lágrimas y una biodisponibilidad similar al Timolol. Por lo tanto, la cantidad de fármaco en el dispositivo implantable, dependiendo de la biodisponibilidad, sería significativamente menor. Esto también se traduce en un dispositivo que puede ser más pequeño que el requerido para la administración de un beta bloqueador o puede contener más fármaco durante un período de liberación más prolongado. 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 por lo general 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 del 0.004%.

40 En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede comprender un esteroide cortico, por ejemplo, acetónido de fluocinolona, para tratar un tejido ocular diana. En realizaciones específicas, el acetónido de fluocinolona puede liberarse del canalículo y administrarse a la retina como un tratamiento para el edema macular diabético (DME).

45 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. Se puede liberar un bolo del fármaco mediante la formación de una tapa de polímero erosionable que se disuelve inmediatamente en la película de lagrimal o lágrima. Cuando la tapa del polímero entra en contacto con la película de lagrimal o lágrima, las propiedades de solubilidad del polímero permiten que la tapa se erosione y el fármaco se libera de una vez. Se puede realizar una liberación de ráfaga de un fármaco usando un polímero que también se erosiona en la película de lagrimal o lágrima en función de la solubilidad del polímero. En este ejemplo, el fármaco y el polímero se pueden estratificar a lo largo de la longitud del dispositivo, de manera que a medida que la capa de polímero exterior se disuelve, el fármaco se libera inmediatamente. Se podría lograr una alta o baja velocidad de liberación del fármaco cambiando la solubilidad de la capa de polímero erosionable de manera que la capa del fármaco se liberara rápida o lentamente. Otros métodos para liberar el fármaco podrían lograrse a través de membranas porosas, geles solubles (tal como aquellos en soluciones oftálmicas típicas), encapsulaciones de micropartículas del fármaco, o encapsulación de nanopartículas, dependiendo del tamaño de la molécula del fármaco.

55 Núcleo del fármaco

El núcleo del fármaco comprende el agente terapéutico y los materiales para proporcionar una liberación sostenida del agente terapéutico. El agente terapéutico migra desde el núcleo del fármaco al tejido objetivo, por ejemplo, los músculos

5 ciliares del ojo. El agente terapéutico puede ser opcionalmente solo ligeramente soluble en la matriz de manera que una pequeña cantidad de agente terapéutico se disuelva en la matriz y esté disponible para la liberación de la superficie del núcleo 110 del fármaco. A medida que el agente terapéutico se difunde desde la superficie expuesta del núcleo a la película de lagrimal o lágrima, la velocidad de migración del núcleo a la película de lagrimal o lágrima se puede relacionar con la concentración del agente terapéutico disuelto en la matriz, además o en combinación, la velocidad de migración del agente terapéutico desde el núcleo a la película de lagrimal o lágrima se puede relacionar 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 de lagrimal o lágrima se puede basar en una formulación de silicona. En algunas realizaciones, la concentración de agente terapéutico disuelto en el núcleo del fármaco se puede controlar para proporcionar la velocidad de liberación deseada del agente terapéutico. El agente terapéutico incluido en el núcleo puede incluir líquido, sólido, gel sólido, cristalino sólido, sólido amorfo, partículas sólidas y/o formas disueltas del agente terapéutico. 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 de Latanoprost líquido o partículas sólidas de Bimatoprost, respectivamente, dispersas en la matriz de silicona.

15 El núcleo del fármaco comprende una matriz de silicona que contiene el agente terapéutico.

Liberación del agente terapéutico a niveles efectivos.

20 La velocidad de liberación del agente terapéutico se puede relacionar 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 del fármaco puede comprender polímeros como se describe en este documento 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, se pueden añadir 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.

25 En algunas realizaciones, se pueden usar aditivos para controlar la cinética de liberación del agente terapéutico. Por ejemplo, los aditivos se pueden usar para controlar la concentración de agente terapéutico aumentando o disminuyendo la solubilidad del agente terapéutico en el núcleo del 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 terapéutico disuelto en la matriz. La solubilidad del agente terapéutico disuelto puede estar relacionada con las propiedades hidrófobas y/o hidrófilas de la matriz y el agente terapéutico. Por ejemplo, se pueden añadir surfactantes, tinuvina, sales y agua a la matriz y pueden aumentar la solubilidad del agente terapéutico hidrófilo en la matriz. Además, los aceites y las moléculas hidrófobas se pueden añadir a la matriz y pueden aumentar la solubilidad del agente de tratamiento hidrófobo en la matriz.

30 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 del fármaco también puede controlarse para alcanzar la velocidad deseada de migración del fármaco desde el núcleo al sitio de destino. 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 del fármaco disminuirá la velocidad de migración del agente terapéutico desde el núcleo del fármaco al sitio diana. El área de superficie expuesta del núcleo del fármaco se puede aumentar en cualquier número de maneras, por ejemplo, mediante cualquiera del engranaje de la superficie expuesta, una superficie porosa que tiene canales expuestos conectados con la película de lagrimal o lágrima, muesca de la superficie expuesta, protuberancia de la superficie expuesta. La superficie expuesta se puede hacer 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 aumentar de tamaño para proporcionar un área de superficie expuesta más grande. Tales hidrogeles también se pueden hacer porosos para aumentar adicionalmente la velocidad de migración del agente terapéutico.

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

40 Además, se pueden usar mallas impregnadas de fármacos, tales como las descritas en la Publicación de la Patente de los Estados Unidos No. 2002/0055701 o capas de polímeros bioestables como se describe en la Publicación de la Patente de los Estados Unidos No. 2005/0129731. Ciertos procedimientos de polímeros se pueden usar para incorporar fármacos en los dispositivos de la presente invención, tales como los llamados "fármacos autoadministrados" o PolymerDrogs (Polymerix Corporation, Piscataway, NJ) están diseñados para degradarse solo en compuestos terapéuticamente útiles y moléculas de enlace fisiológicamente inertes, más detallado en la Publicación de la Patente de los Estados Unidos No. 2005/0048121 (East). Tales polímeros de administración se pueden emplear en los dispositivos

de la presente invención para proporcionar una velocidad de liberación que es igual a la velocidad de erosión y degradación del polímero y es constante a lo largo del curso de la terapia. Tales polímeros de administración se pueden usar como recubrimientos de dispositivos o en forma de microesferas para un depósito de fármaco inyectable (tal como un depósito de la presente invención). Una tecnología de suministro de polímeros adicional también se puede adaptar a los dispositivos de la presente invención, tal como se describe en la Publicación de la Patente de los Estados Unidos No. 2004/0170685 (Carpenter), y tecnologías disponibles en Medivas (San Diego, CA).

La matriz del núcleo del fármaco comprende un material sólido, silicona, que encapsula las inclusiones del fármaco. El fármaco comprende moléculas que son muy insolubles en agua y ligeramente solubles en la matriz de núcleo del fármaco encapsulante. Las inclusiones encapsuladas por el núcleo del fármaco pueden ser micropartículas con dimensiones desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 100 μm de ancho. Las inclusiones del fármaco pueden comprender cristales, por ejemplo, cristales de Bimatoprost y/o gotas de aceite, por ejemplo, con aceite de Latanoprost. Las inclusiones del fármaco se pueden disolver en la matriz del núcleo del fármaco sólido y saturar sustancialmente la matriz del núcleo del fármaco con el fármaco, por ejemplo, la disolución del aceite de Latanoprost en la matriz del núcleo del fármaco sólido. El fármaco disuelto en la matriz del núcleo del fármaco se transporta, a menudo por difusión, desde la superficie expuesta del núcleo del fármaco a la película lagrimal. Como el núcleo del fármaco está sustancialmente saturado con el fármaco, en muchas realizaciones, la etapa limitante de la velocidad de administración del 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 de administración del fármaco. Como el área de superficie del núcleo del fármaco expuesto 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 puede efectuar el transporte del fármaco desde la matriz sólida hasta la lágrima. En muchas realizaciones, el agente terapéutico es casi insoluble en agua y tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 0.03% a 0.002% en peso y un peso molecular desde aproximadamente 400 gramos/mol a aproximadamente 1200 gramos/mol.

En muchas realizaciones, el agente terapéutico tiene una solubilidad muy baja en agua, por ejemplo, desde aproximadamente 0.03% en peso a aproximadamente 0.002% en peso, un peso molecular desde aproximadamente 400 gramos por mol (g/mol) a aproximadamente 1200 g/mol, y es fácilmente soluble en un solvente orgánico. La ciclosporina A (CsA) es un sólido con una solubilidad acuosa de 27.67 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a 25 $^{\circ}\text{C}$, o aproximadamente 0,0027% en peso, y un peso molecular (MW) de 1202.6 g/mol. Latanoprost (Xalatan) es un análogo de la prostaglandina F 2α , un aceite líquido a temperatura ambiente, y tiene una solubilidad acuosa de 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en agua a 25 $^{\circ}\text{C}$, o aproximadamente el 0.005% en peso y un MW de 432.6 g/mol. Bimatoprost (Lumigan) es un análogo de la prostamida sintética, un sólido a solubilidad a temperatura ambiente en agua de 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en agua a 25 $^{\circ}\text{C}$, o 0.03% en peso, y tiene un M.W. de 415.6 g/mol.

El trabajo en relación con la presente invención indica que los surfactantes de origen natural en la película lagrimal, por ejemplo, el agente surfactante D y los fosfolípidos, pueden efectuar el transporte del fármaco disuelto en la matriz sólida desde el núcleo hasta la película lagrimal. El núcleo del fármaco se puede adaptar en respuesta al surfactante en la película lagrimal para proporcionar un suministro sostenido del fármaco en la película lagrimal a niveles terapéuticos. Por ejemplo, los datos empíricos pueden generarse a partir de una población de pacientes, por ejemplo, 10 pacientes cuyas lágrimas se recolectan y analizan para determinar el contenido de surfactante. Los perfiles de elución en las lágrimas recolectadas para un fármaco que es poco soluble en agua, por ejemplo, la ciclosporina, también se pueden medir y comparar con los perfiles de elución en solución reguladora y surfactante, de manera que se desarrolle un modelo in vitro de surfactante lagrimal. Una solución in vitro con surfactante basada en estos datos empíricos puede usarse para ajustar el núcleo del fármaco en respuesta al surfactante de la película lagrimal.

Los núcleos del fármaco también se pueden modificar para usar vehículos portadores tales como nanopartículas o micropartículas dependiendo del tamaño de la molécula que se va a administrar, tales como composiciones de nanofibras reactivas latentes para compuestos y superficies nanotexturadas (Innovative Surface Technologies, LLC, St. Paul, MN), silicio poroso nanoestructurado, conocido como BioSilicon®, que incluye partículas de tamaño micrónico, membranas, fibras tejidas o dispositivos de implantes micromaquinados (pSividia, Limited, Reino Unido) y sistemas de nanocapas de proteínas que se dirigen a las células selectivas para administrar un fármaco (Chimeracore).

En muchas realizaciones, el inserto de fármaco compuesto de una funda de tubo de poliimida de pared delgada con un núcleo del fármaco que comprende Latanoprost dispersado en Nusil 6385 (MAF 970), una silicona sólida de grado médico que sirve como matriz para la administración del fármaco. El extremo distal del inserto de fármaco se sella con una película curada de adhesivo sólido de grado médico Loctite 4305. El inserto de fármaco se puede colocar dentro del orificio del tapón de punto, 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. Se pueden analizar clínicamente tres concentraciones de Latanoprost en el producto farmacológico terminado: los núcleos de los medicamentos pueden comprender 3.5, 7 o 14 μg de Latanoprost, con concentraciones de porcentajes en peso de 5, 10 y 20% respectivamente. Suponiendo una velocidad de elución general de aproximadamente 100 ng/día, el núcleo del fármaco que comprende 14 μg de Latanoprost se adapta para administrar el fármaco durante aproximadamente al

menos 100 días, por ejemplo, 120 días. El peso total del núcleo del fármaco, incluido Latanoprost, puede ser de ~70 µg. El peso del inserto de fármaco que incluye el manguito de poliimida puede ser de aproximadamente 100 µg.

5 En muchas realizaciones, el núcleo del fármaco puede eluirse 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 aún proporcionar un beneficio para el paciente. Un nivel elevado de agente terapéutico eluido puede dar como resultado una cantidad residual de agente terapéutico y/o un 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 terapéutico es de aproximadamente 80 ng por día, el dispositivo se puede administrar aproximadamente 100 ng por día durante un periodo de entrega inicial. Los 20 ng extra administrados por 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. Como la cantidad de fármaco administrado se puede controlar con precisión, una dosis elevada inicial puede no resultar en complicaciones y/o eventos adversos para el paciente.

Ejemplo 1. Datos de elución de núcleos del fármaco Latanoprost

15 Los núcleos del fármaco como se describió anteriormente se han fabricado con diferentes tamaños de sección transversal de 0.006 pulgadas, 0.012 pulgadas y 0.025 pulgadas (0.152, 0.304, 0.608 mm) y concentraciones del fármaco del 5%, 10% y 20% en una matriz de silicona. Estos núcleos del fármaco se pueden hacer con un tubo de jeringa y un conjunto de cartucho, mezclando Latanoprost con silicona e inyectando la mezcla en un tubo de poliimida que se corta a las longitudes deseadas y se ajusta. La longitud de los núcleos del fármaco fue de aproximadamente 20 0.80 a 0.95 mm, que para un diámetro de 0.012 pulgadas (0.32 mm) corresponde al contenido total de Latanoprost en los núcleos del fármaco de aproximadamente 3.5 µg, 7 µg y 14 µg para concentraciones del 5%, 10 % y 20%, respectivamente.

25 Tubo de jeringa y conjunto de cartucho 1. Se toman tubos de poliimida de tres diámetros diferentes de 0.006 pulgadas, 0.0125 pulgadas y 0.025 pulgadas (0.152, 0.317, 0.635 mm). 2. Se corta el tubo de poliimida de diferentes diámetros a ~15cm de longitud. 3. Se insertan los tubos de poliimida en un adaptador de jeringa. 4. Tubo de poliimida de unión adhesiva en el adaptador luer (Loctite, curado UV de baja viscosidad). 5. Recorte final de montaje. 6. Se limpia el conjunto del cartucho con agua destilada y luego con metanol y se seca en horno a 60 °C.

30 Mezcla de Latanoprost con silicona. Se prepara Latanoprost, el Latanoprost se proporciona como una solución al 1% en metilacetato. Se coloca la cantidad apropiada de solución en un plato y, usando una corriente de nitrógeno, se evapora la solución hasta que solo quede el Latanoprost. Se coloca el plato con el aceite de Latanoprost al vacío durante 30 minutos, se combina Latanoprost con silicona. Se preparan tres concentraciones diferentes de Latanoprost (5%, 10% y 20%) en silicio Nusil 6385 y se inyecta en tubos de diferentes diámetros (0.006 pulgadas, 0.012 pulgadas y 0.025 pulgadas, correspondientes a 0.152, 0.317 y 0.635mm) para generar 3X 3 matrices. El porcentaje de Latanoprost a 35 silicona se determina por el peso total de la matriz del fármaco. Cálculo: $\text{Peso de Latanoprost} / (\text{peso de Latanoprost} + \text{peso de silicona}) \times 100 = \text{porcentaje de fármaco}$.

40 Tubo de inyección. 1. Se inserta el conjunto del cartucho y los tubos de poliimida en una jeringa de 1 ml. 2. Se añade una gota de catalizador, (MED-6385 Curing Agent) en la jeringa. 3. Se fuerza el exceso de catalizador fuera del tubo de poliimida con aire limpio. 4. Se llena la jeringa con matriz del fármaco de silicona. 5. Se inyecta el tubo con la matriz del fármaco hasta que el tubo se llene o el émbolo de la jeringa sea demasiado difícil de empujar. 6. Se cierra el extremo distal del tubo de poliimida y se mantiene la presión hasta que la silicona comience a solidificarse. 7. Se deja curar a temperatura ambiente durante 12 horas. 8. Se coloca al vacío durante 30 minutos. 9. Se coloca el tubo en el accesorio de ajuste del tamaño correcto (preparado internamente para sostener tubos de diferentes tamaños) y se cortan los insertos del fármaco a la longitud (0.80-0.95mm).

45 Pruebas. Estudio de elución (in vitro). 1. Se colocan 10 tapones del mismo tamaño y la misma concentración por tubo de centrifuga y se añaden 1.5 ml de solución reguladora de pH 7.4. 2. Se cambia el solvente con una solución reguladora fresca de pH 7.4 después del tiempo apropiado. 3. Se toma el HPLC del eluyente a 210nm con el detector de PDA 2996 usando Sunfire C18, columna de 3 mm x 10 mm (Waters Corporation, Milford, MA). La mezcla de acetonitrilo y agua se usa para elución con gradiente. La calibración se realizó internamente antes y después de cada análisis, usando estándares internos con una concentración de Latanoprost pesada con precisión. 4. Se calcula la cantidad de liberación de fármaco por día por dispositivo para tubos de diferentes tamaños que tienen diferentes concentraciones de Latanoprost. 5. Se grafican la velocidad de elución frente al área y la concentración para el día 1 y el día 14

55 Las figuras 7A y 7B muestran los datos de elución de Latanoprost el día 1 y el día 14, respectivamente, para los tres diámetros del núcleo de 0.006, 0.012 y 0.025 pulgadas (0.152, 0.304, 0.635 mm) y tres concentraciones de Latanoprost de aproximadamente el 5%, 11% y 18%. La velocidad de elución del Latanoprost en nanogramos (ng) por día se representa en función del porcentaje de concentración. Estos datos muestran que la velocidad de elución depende ligeramente de la concentración y depende en gran medida de la superficie expuesta en ambos periodos de tiempo. En el día 1, los núcleos de 0.006 pulgadas, 0.012 pulgadas y 0.025 pulgadas (0.152, 0.304, 0.635 mm) de diámetro

- 5 liberaron aproximadamente 200 ng, 400 ng y 1200 ng de Latanoprost, respectivamente, lo que muestra que la cantidad de Latanoprost liberada aumenta con un aumento de tamaño del área de superficie expuesta del núcleo del fármaco. Para cada diámetro de tubo, la cantidad de Latanoprost liberada se compara con la concentración de fármaco en el núcleo del fármaco con una línea de regresión de mínimos cuadrados. Para los núcleos del fármaco de 0.006, 0.012 y 0.025 pulgadas (0.152, 0.304, 0.635 mm), la pendiente de las líneas de regresión es de 11.8, 7.4 y 23.4, respectivamente. Estos valores indican que una duplicación de la concentración del fármaco Latanoprost en el núcleo no conduce a una duplicación de la velocidad de elución del Latanoprost desde el núcleo, lo que concuerda con las gotitas de Latanoprost suspendidas en una matriz del núcleo del fármaco y una saturación sustancial de la matriz del núcleo del fármaco con Latanoprost disuelto en ella, como se describe anteriormente.
- 10 En el día 14, los núcleos de 0.006 pulgadas (0.152 mm), 0.012 pulgadas (0.32 mm) y 0.025 pulgadas (0.635 mm) de diámetro liberaron aproximadamente 25 ng, 100 ng y 300 ng de Latanoprost, respectivamente, mostrando que la cantidad del Latanoprost liberado aumenta con un aumento del tamaño del área de superficie expuesta del núcleo del fármaco durante largos períodos de tiempo, y el hecho de que la cantidad de Latanoprost liberado sea ligeramente dependiente de la concentración del agente terapéutico en el núcleo. Para cada diámetro de tubo, la cantidad de Latanoprost liberada se compara con la concentración de fármaco en el núcleo del fármaco con una línea de regresión de mínimos cuadrados. Para los núcleos del fármaco de 0.006, 0.012 y 0.025 pulgadas (0.152, 0.304, 0.635 mm), la pendiente de las líneas de regresión es 3.0, 4.3 y 2.2, respectivamente. Para los núcleos de 0.012 y 0.025 pulgadas (0.304, 0.635 mm), estos valores indican que una duplicación de la concentración del fármaco Latanoprost en el núcleo no conduce a una duplicación de la velocidad de elución del Latanoprost desde el núcleo, consistente con gotitas de Latanoprost suspendido en una matriz de núcleo del fármaco y saturación sustancial de la matriz de núcleo del fármaco con Latanoprost disuelto en él, como se describe anteriormente. Sin embargo, para el núcleo de 0.006 pulgadas (0.152 mm) de diámetro, existe una relación de primer orden aproximadamente entre la cantidad de inicialmente en el núcleo y la cantidad de fármaco liberada en el día 14, que puede ser causada por el agotamiento de las gotitas de fármaco Latanoprost en el núcleo.
- 15 Las figuras 7D y 7E muestran la dependencia de la velocidad de elución en el área de superficie expuesta del núcleo del fármaco para los tres diámetros del núcleo y las tres concentraciones como en las figuras 7A y 7B Latanoprost el día 1 y el día 14, respectivamente, según las realizaciones de la presente invención. La velocidad de elución del Latanoprost en nanogramos (ng) por día se representa en función del área de superficie expuesta del núcleo del fármaco en mm² según lo determinado por el diámetro del núcleo del fármaco. Estos datos muestran que la velocidad de elución depende ligeramente de la concentración de fármaco en el núcleo y depende en gran medida del área de superficie expuesta tanto en un día como en 14 días. Las áreas de superficie expuestas de los núcleos de 0.006 pulgadas, 0.012 pulgadas y 0.025 pulgadas (0.152, 0.304, 0.635 mm) de diámetro son aproximadamente 0.02, 0.07 y 0.32 mm², respectivamente. En el día 1, los núcleos de 0.02, 0.07 y 0.32 mm², liberaron aproximadamente 200 ng, 400 ng y 1200 ng de Latanoprost, respectivamente, lo que muestra que la cantidad de Latanoprost liberada aumenta con un aumento del tamaño del área de superficie expuesta del núcleo del fármaco. Para cada concentración de agente terapéutico en el núcleo del fármaco, la cantidad de Latanoprost liberada se compara con el área de superficie expuesta del núcleo del fármaco con una línea de regresión de mínimos cuadrados. Para los núcleos del fármaco de 5.1%, 11.2% y 17.9%, la pendiente de las líneas de regresión es 2837.8, 3286.1 y 3411.6, respectivamente, con coeficientes de R² de 0.9925, 0.9701 y 1, respectivamente. En el día 14, los núcleos de 0.02, 0.07 y 0.32 mm², liberaron aproximadamente 25 ng, 100 ng y 300 ng de Latanoprost, respectivamente, lo que muestra que la cantidad de Latanoprost liberada aumenta con un aumento del tamaño del área de superficie expuesta del núcleo del fármaco. Para los núcleos del fármaco del 5.1%, 11.2% y 17.9%, la pendiente de las líneas de regresión es 812.19, 1060.1 y 764.35, respectivamente, con coeficientes R² de 0.9904, 0.9924 y 0.9663, respectivamente. Estos valores indican que la velocidad de elución del Latanoprost desde el núcleo aumenta linealmente con el área de superficie del núcleo del fármaco, consistente con una funda del fármaco que puede controlar el área de superficie expuesta, como se describió anteriormente. La débil dependencia de la elución de Latanoprost en la concentración en el núcleo del fármaco es consistente con las gotitas de Latanoprost suspendidas en una matriz del núcleo del fármaco y la saturación sustancial de la matriz del núcleo del fármaco con el Latanoprost disuelto en la misma, como se describió anteriormente.
- 20 La figura 7C muestra datos de elución para Latanoprost de 0.32 mm de diámetro, 0.95 mm de largo núcleos del fármaco con concentraciones de 5, 10 y 20% y pesos de fármaco de 3.5, 7 y 14 µg, respectivamente, según las realizaciones de la presente invención. Los núcleos del fármaco se fabricaron como se describe anteriormente. La velocidad de elución se grafica en ng por día de 0 a 40 días. El núcleo de 14 µg muestra velocidades de aproximadamente 100 ng por día desde aproximadamente 10 a 40 días. El núcleo de 7 µg muestra velocidades comparables de 10 a 20 días. Estos datos concuerdan con las gotitas de Latanoprost suspendidas en una matriz del núcleo del fármaco y una saturación sustancial de la matriz del núcleo del fármaco con el Latanoprost disuelto en la misma, como se describió anteriormente.
- 25 La tabla 2 muestra los parámetros esperados para cada concentración de fármaco. Como se muestra en la figura 1C, los resultados in vitro en un sistema de elución con solución salina regulada muestran que el tapón eluye inicialmente aproximadamente 500 ng de Latanoprost por día, disminuyendo rápidamente dentro de 7-14 días a aproximadamente 100 ng/día, dependiendo de la concentración inicial de fármaco.

Tabla 2. Propiedades de elución del fármaco

Contenido total de Latanoprost	14 µg	7 µg	3.5 µg
Velocidad de elución in vitro	Véase la figura 1C	Véase la figura 1C	Véase la figura 1C
Duración	~100 días	~45 días	~25 días

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

5 Ejemplo 2. Datos de elución del núcleo del fármaco de ciclosporina

Los núcleos del fármaco como se describen en el ejemplo 1 se hicieron con ciclosporina que tenía una concentración del 21.2%. La figura 8A muestra los perfiles de elución de la ciclosporina a partir de núcleos del fármaco en una solución reguladora sin surfactante y en una solución reguladora con surfactante, según las realizaciones de la presente invención. La solución reguladora se preparó como se describe anteriormente. La solución con surfactante incluye 95% de solución reguladora y 5% de surfactante, UP-1005 Ultra Pure Fluid de Dow Corning, Midland MI. El trabajo en relación con las realizaciones de la presente invención indica que en al menos algunos casos, los surfactantes se pueden usar in vitro para modelar la elución in situ del ojo, ya que el ojo puede incluir surfactantes naturales, por ejemplo, la proteína D del surfactante en la película lagrimal. El perfil de elución de la ciclosporina en surfactante es de aproximadamente 50 a 100 ng por día, desde 30 a 60 días. Los datos empíricos de las lágrimas de una población de pacientes, por ejemplo, 10 pacientes, se pueden medir y usar para refinar el modelo in vitro con cantidades apropiadas de surfactante. La matriz del núcleo del fármaco se puede modificar en respuesta al surfactante de lágrimas humanas según se determine con el modelo in vitro modificado. El núcleo del fármaco se puede modificar de muchas maneras en respuesta al surfactante de la película lagrimal humana, por ejemplo, con un área de superficie expuesta aumentada y/o aditivos para aumentar una cantidad de fármaco de ciclosporina disuelto en el núcleo, como se describe anteriormente, para aumentar la elución del núcleo a los niveles terapéuticos, si corresponde.

Ejemplo 3. Datos de elución a granel de Bimatoprost

Se prepararon muestras a granel de Bimatoprost al 1% con un diámetro conocido de 0,076 cm (0,76 mm). La altura de cada muestra se determinó a partir del peso y el diámetro conocido de la muestra.

Tabla 2. Tamaño de muestra a granel

muestra	peso (mg)	diámetro (cm)	altura calculada (cm)	Área de superficie expuesta (cm ²)
14-2-10	1.9	0.076	0.42	0.109
14-2-11	1.5	0.076	0.33	0.088
14-2-12	1.9	0.076	0.42	0.109

Las alturas calculadas oscilaron entre 0.33 cm y 0.42 cm. El área de superficie expuesta en cada extremo de cada muestra a granel fue de aproximadamente 0.045 cm², proporcionando volúmenes de 0.019 cm³ y 0.015 cm³ para las muestras de 0.42 y 0.33 cm, respectivamente. El área de superficie expuesta y expuesta de las muestras calculadas a partir de la altura y el diámetro sin una funda de fármaco fue de aproximadamente 0.1 cm². Se evaluaron tres formulaciones: 1) silicona 4011, 1% de Bimatoprost, 0% de surfactante; 2) silicona 4011, 1% de Bimatoprost, aproximadamente 11% de surfactante; y 3) silicona 4011, 1% de Bimatoprost, aproximadamente 33% de surfactante. Los datos de elución medidos para las muestras a granel con formulación 1, 2 y 3 se normalizaron a ng por dispositivo por día (ng/dispositivo/día), suponiendo que el área de superficie del dispositivo a granel es de 0.1 cm² y el área de superficie del dispositivo clínico es 0.00078 cm² (0.3 mm de diámetro). La figura 9A muestra los perfiles de elución normalizados en ng por dispositivo por día durante 100 días para una muestra a granel de silicona con 1% de Bimatoprost, suponiendo un diámetro de superficie expuesta de 0.3 mm en el extremo del dispositivo, según las realizaciones de la presente invención. El perfil de elución normalizado es de aproximadamente 10 ng por día. Los datos muestran una cinética de liberación de orden aproximadamente cero de aproximadamente diez días a aproximadamente 90 días para cada una de las formulaciones. Estos datos concuerdan con las partículas de Bimatoprost suspendidas en una matriz del núcleo del fármaco y una saturación sustancial de la matriz del núcleo del fármaco con Bimatoprost disuelto en la misma, como se describe anteriormente. Se pueden usar formulaciones similares con fundas de núcleo del fármaco y una superficie expuesta conformada del núcleo expuesta a las lágrimas para aumentar el área de

superficie expuesta como se describió anteriormente y administrar el fármaco en cantidades terapéuticas durante un período prolongado.

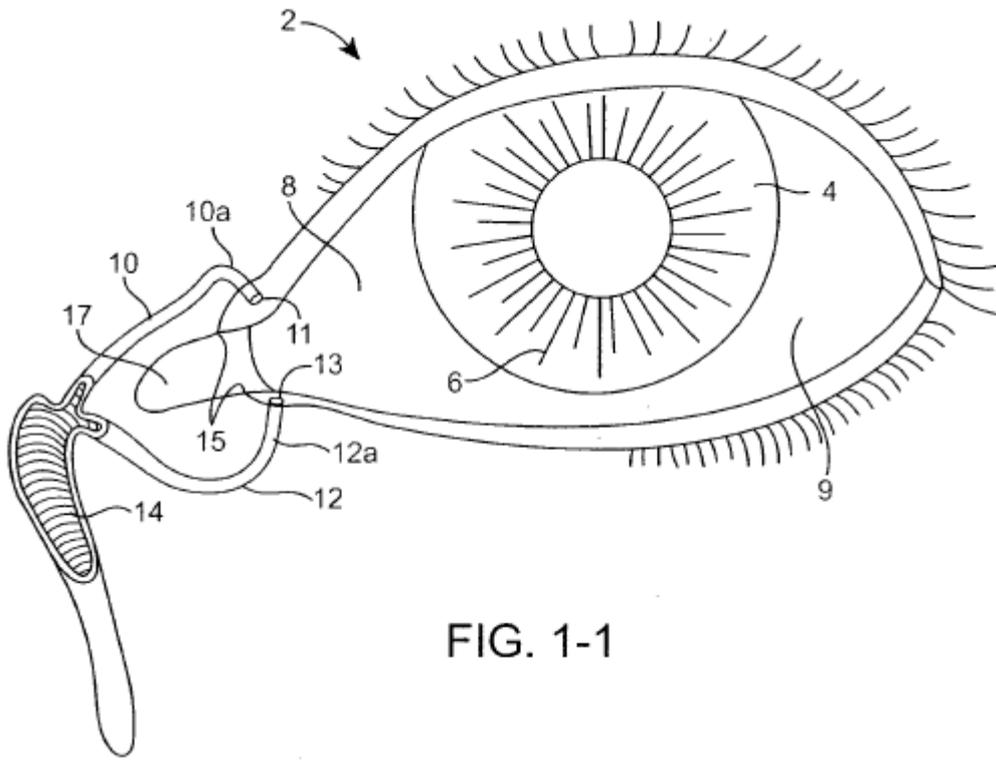
5 En algunas realizaciones, el núcleo puede comprender un núcleo de 0.76 mm de diámetro con un diámetro de superficie
expuesta de 0.76 mm, que corresponde a un área de superficie expuesta de 0.0045 cm². El núcleo puede cubrirse con
una funda para definir la superficie expuesta del núcleo como se describió anteriormente. El perfil de elución
normalizado para dicho dispositivo, basado en los datos de muestra a granel anteriores, es aproximadamente 6 veces
10 (0.0045 cm²/0.00078 cm²) el perfil de elución para el dispositivo con un área de superficie expuesta de 0.3 mm de
diámetro. De este modo, se puede obtener un perfil de elución de orden cero con una velocidad de elución de
aproximadamente 60 ng por día durante un período de aproximadamente 90 días. Si el área de la superficie expuesta
aumenta a aproximadamente 0.0078 cm², por ejemplo, con muchas de las formas de la superficie expuesta como se
describió anteriormente, la velocidad de elución de orden cero es de aproximadamente 100 ng por día durante un
período de aproximadamente 90 días. La concentración también se puede incrementar desde el 1%. Se pueden obtener
perfiles de elución similares con Latanoprost.

Ejemplo 4. Datos de elución de Latanoprost

15 Los núcleos del fármaco se fabricaron como se describe anteriormente con Latanoprost y silicona 4011, 6385 y/o NaCl.
Se fabricaron cuatro formulaciones de la siguiente manera: A) silicona 4011, aproximadamente 20% de Latanoprost y
aproximadamente 20% de NaCl; B) silicona 4011, aproximadamente 20% de Latanoprost y aproximadamente 10% de
NaCl; C) silicona 4011, aproximadamente 10% de Latanoprost y aproximadamente 10% de NaCl; y D) silicona 6385,
aproximadamente 20% de Latanoprost. La figura 10A muestra los perfiles de elución de Latanoprost de los núcleos para
20 cuatro formulaciones de Latanoprost, según las realizaciones de la presente invención. Los resultados muestran
velocidades iniciales de aproximadamente 300 ng por dispositivo por día que disminuyen a aproximadamente 100 ng
por dispositivo por día por 3 semanas (21 días). Los resultados mostrados son para núcleos de fármacos no estériles.
Se han obtenido resultados similares con núcleos de fármacos estériles de Latanoprost. Estos datos son consistentes
con las gotitas de Latanoprost suspendidas en una matriz del núcleo del fármaco y una saturación sustancial de la
25 matriz del núcleo del fármaco con el Latanoprost disuelto en la misma, como se describió anteriormente

REIVINDICACIONES

1. Un cuerpo que comprende un núcleo (110, 118, 410) del fármaco y una funda (120, 128, 420);
en el que:
la funda comprende un tubo que alberga el núcleo;
- 5 y el núcleo del fármaco comprende un agente terapéutico y materiales para proporcionar una liberación sostenida del agente terapéutico;
- el núcleo del fármaco comprende un líquido inyectado en el tubo,
- 10 el cuerpo que se puede implantar como un tapón puntual, la funda está hecha de un material que es sustancialmente impermeable al agente terapéutico, de manera que la velocidad de migración del agente terapéutico puede ser controlada en gran parte por un área de superficie expuesta del núcleo del fármaco que no está cubierta por la funda; teniendo el cuerpo una superficie exterior configurada para conducir el tejido de la pared luminal para inhibir la expulsión del cuerpo desde el punto; y
- en el que el núcleo (110, 118, 410) del fármaco comprende una matriz (170) de silicona que contiene el agente terapéutico.
- 15 2. El cuerpo de la reivindicación 1, en el que el cuerpo es implantable con una estructura (130, 430) de retención que está dimensionada y conformada de manera que el cuerpo se pueda posicionar en un canalículo.
3. El cuerpo de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el material de la funda es poliimida o tereftalato de polietileno.
4. El cuerpo de cualquier reivindicación precedente, en el que la funda (120, 128, 420) tiene un diámetro desde aproximadamente 0.2 mm a 1.2 mm.
- 20 5. El cuerpo de cualquier reivindicación precedente, en el que la funda (120, 128, 420) tiene un espesor, como se define desde la superficie de la funda adyacente al núcleo (110, 118, 410) hasta la superficie opuesta de la funda que se encuentra alejada del núcleo (110, 118, 410), desde aproximadamente 6.35 μm a 38.1 μm (0.00025 pulgadas a aproximadamente 0.0015 pulgadas).
- 25 6. El cuerpo de cualquier reivindicación precedente en el que el cuerpo incluye además una o más de las siguientes características:
- (i) el núcleo (110, 118, 410) del fármaco comprende inclusiones líquidas o sólidas (160), por ejemplo, gotitas de Latanoprost líquido o partículas sólidas de Bimatoprost, respectivamente, dispersas en la matriz de silicona;
- (ii) el agente terapéutico es un fármaco antiglaucoma;
- 30 (iii) el agente terapéutico comprende un análogo de prostaglandinas y, opcionalmente, es Bimatoprost, Travoprost o Latanoprost.
7. El cuerpo de cualquier reivindicación precedente en el que el agente terapéutico es Travoprost o ciclosporina.
8. El cuerpo según la reivindicación 1, en el que la superficie exterior del cuerpo es una estructura (130, 430) de soporte dispuesta sobre la funda, opcionalmente en el que la estructura (130, 430) de soporte está dispuesta sobre la matriz (170) del agente, la estructura de soporte que define la superficie exterior y está configurada para inhibir la expulsión del cuerpo del punto, la estructura (130, 430) de soporte que recibe la funda (120, 128, 420) y el núcleo (110, 118, 410) del fármaco en su interior, e inhibiendo la expulsión involuntaria de la matriz (170) del agente en uso.
- 35



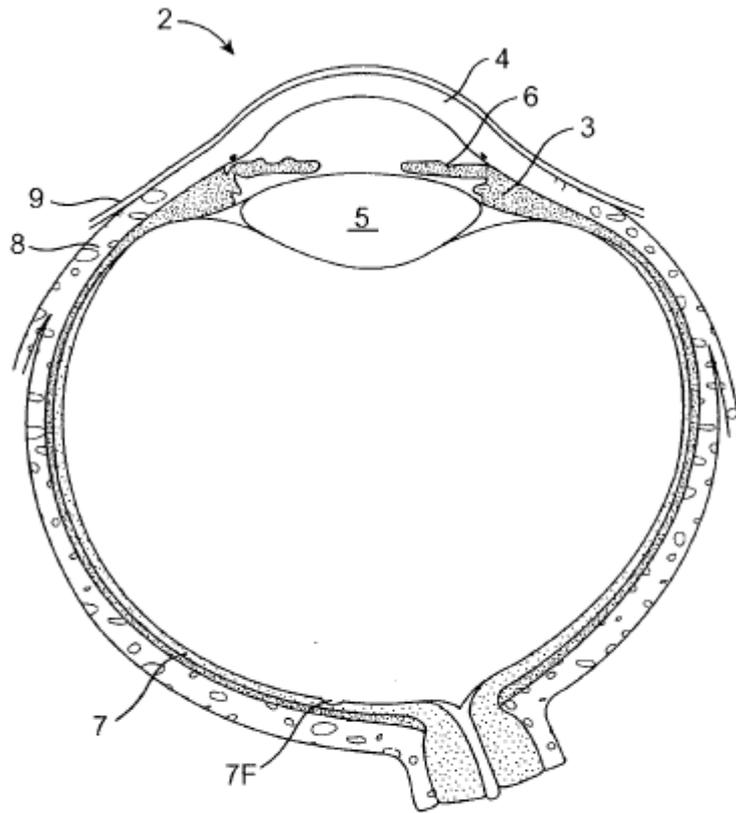


FIG. 1-2

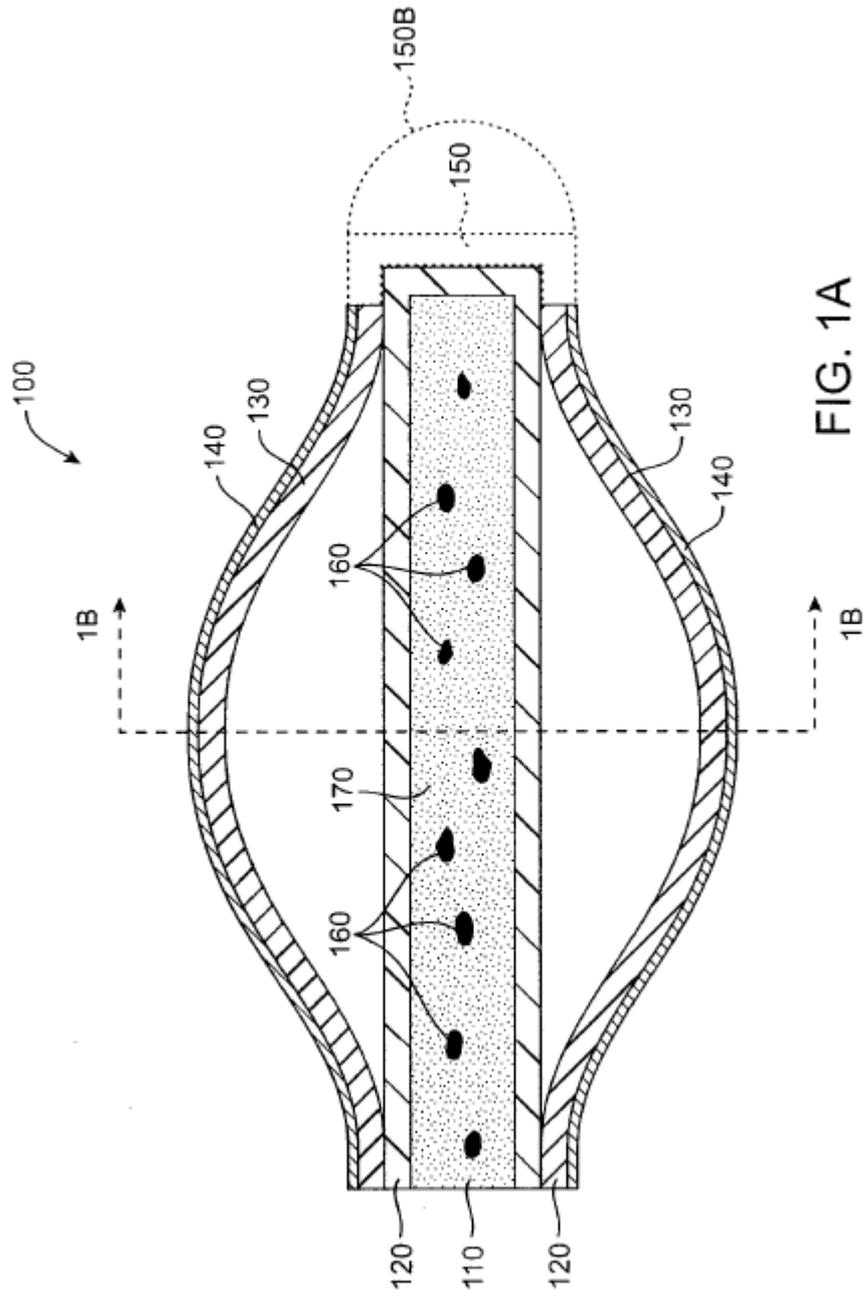


FIG. 1A

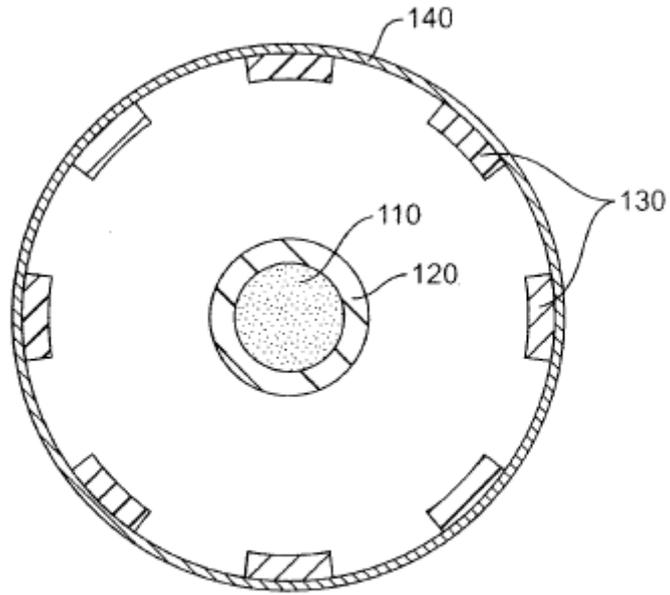


FIG. 1B

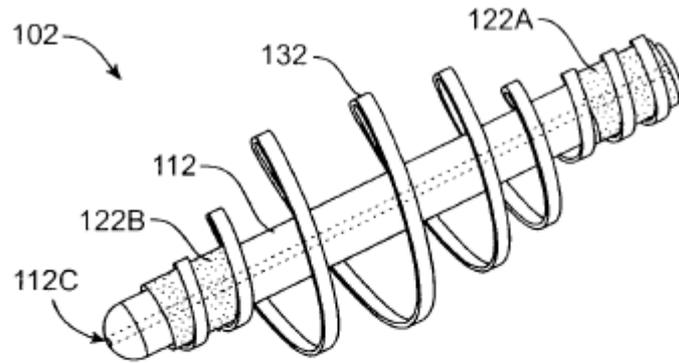


FIG. 1C

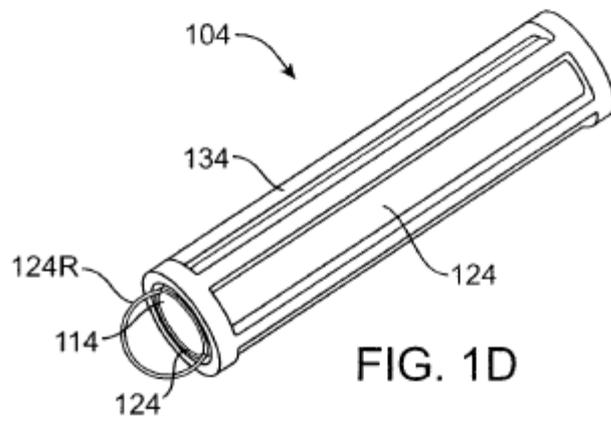


FIG. 1D

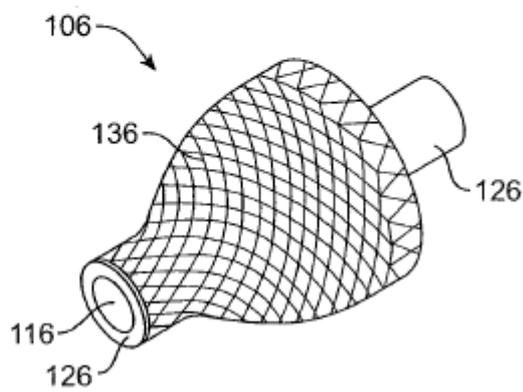


FIG. 1E

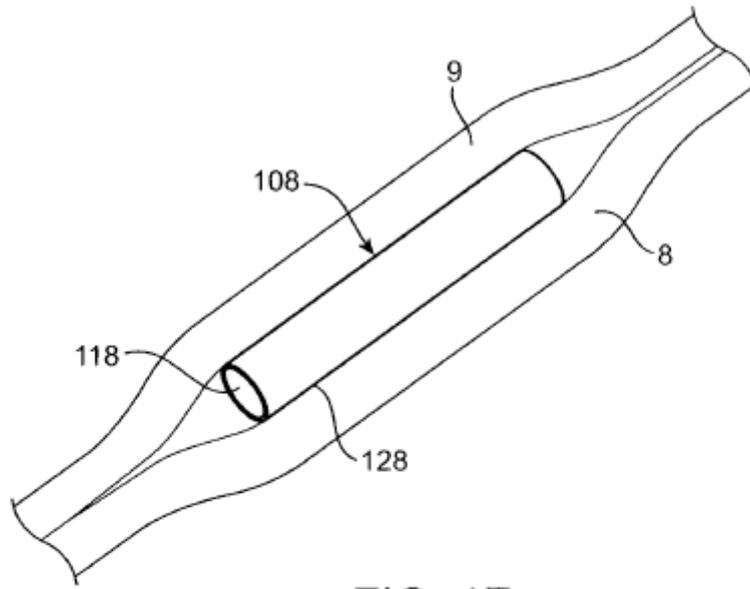


FIG. 1F

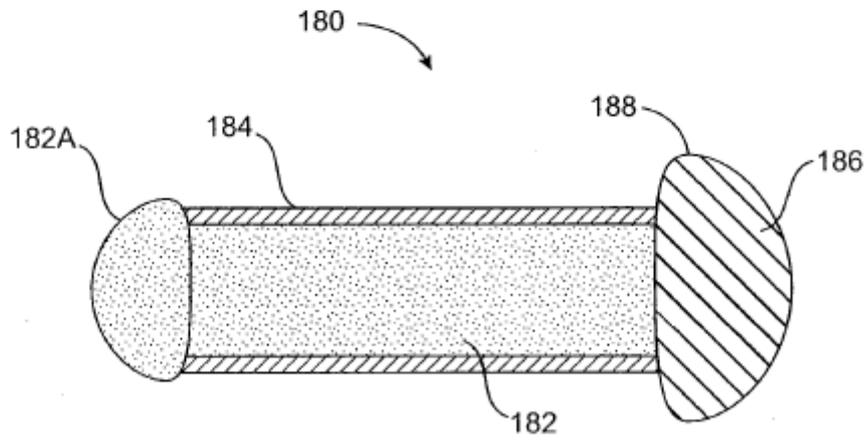


FIG. 1G

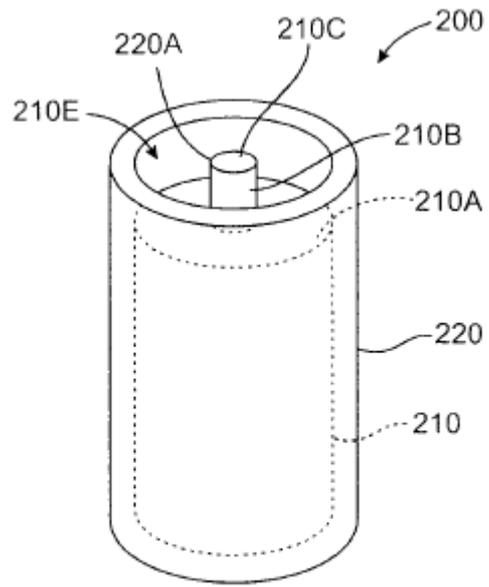


FIG. 2A

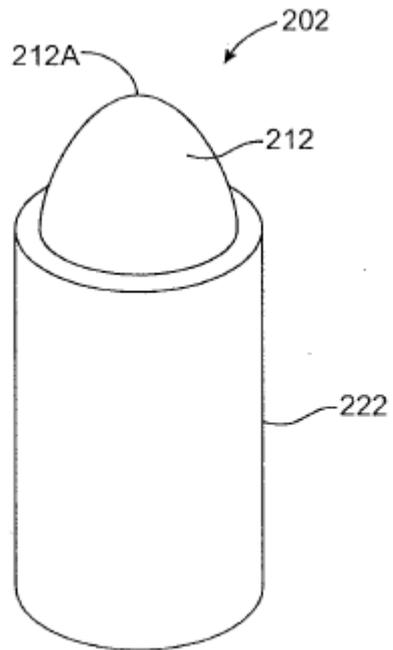


FIG. 2B

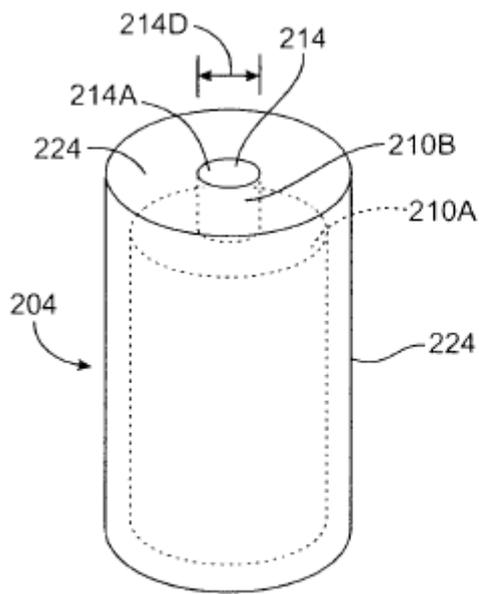


FIG. 2C

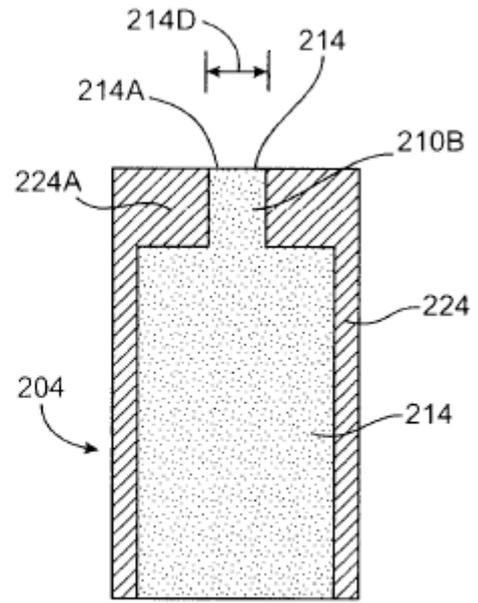


FIG. 2D

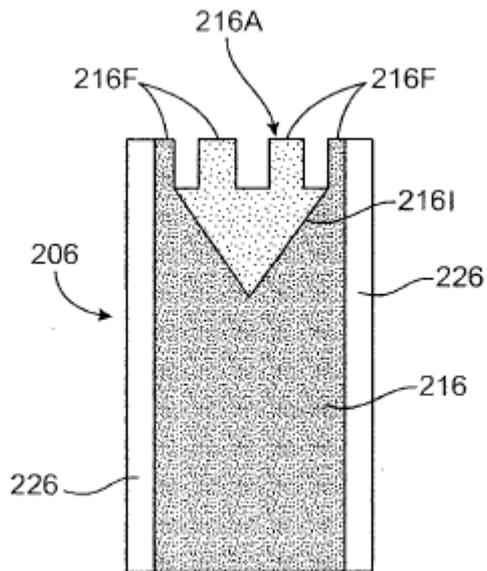


FIG. 2E

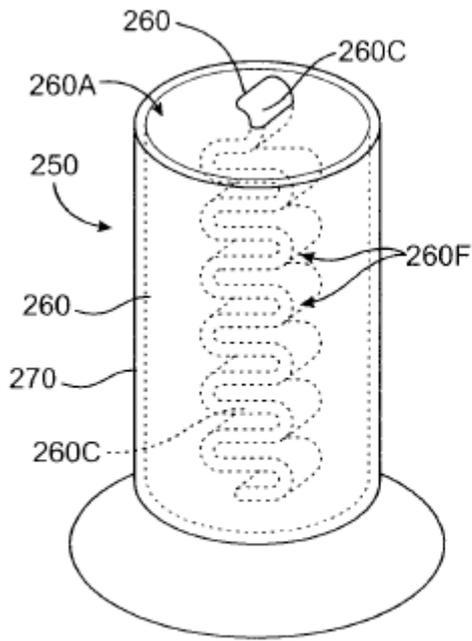


FIG. 2F

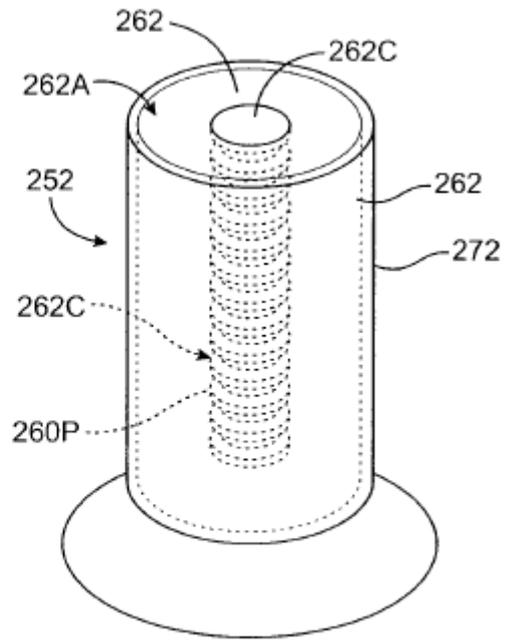


FIG. 2G

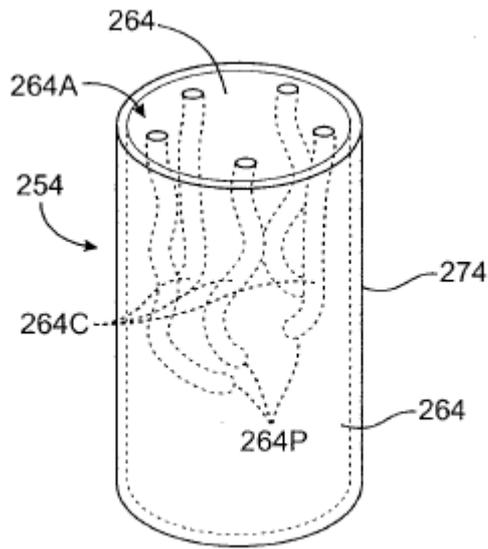


FIG. 2H

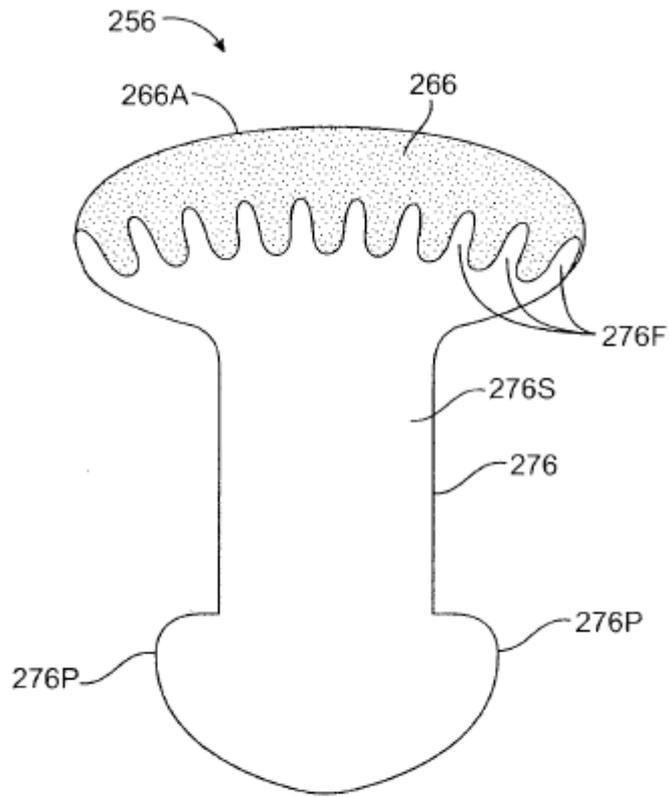


FIG. 2I

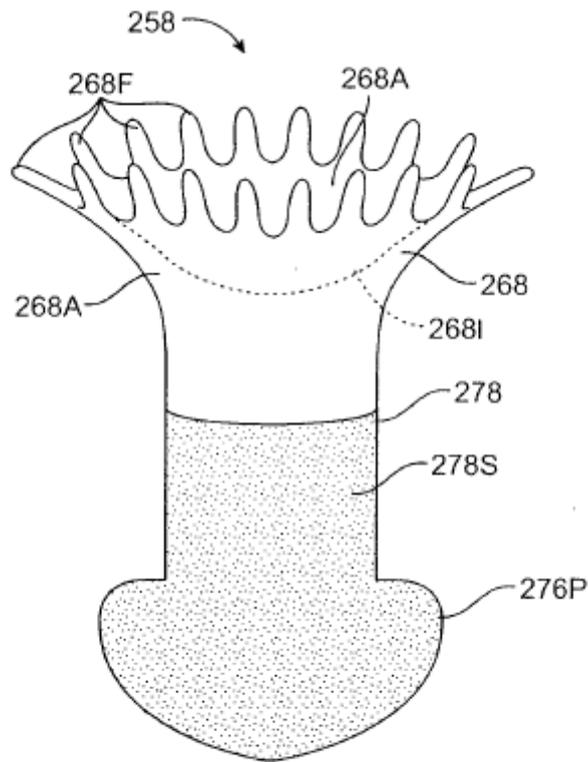


FIG. 2J

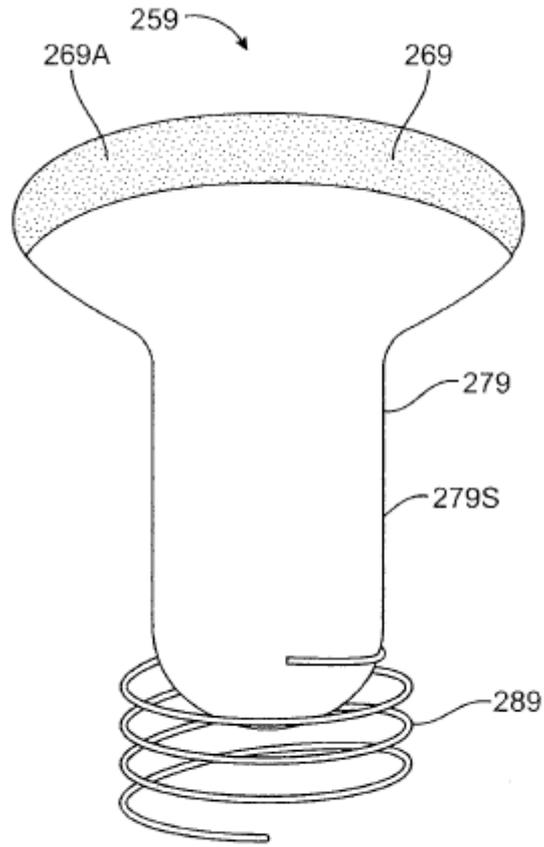


FIG. 2K

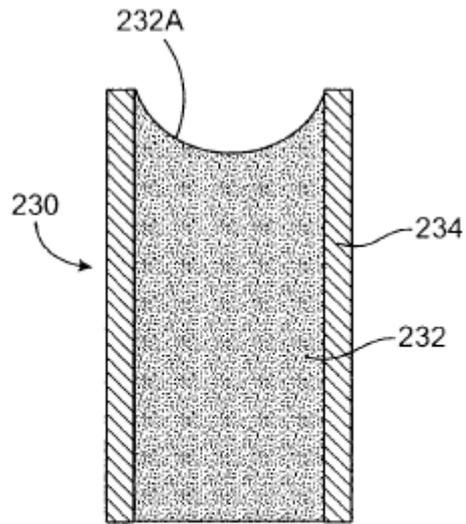


FIG. 2L

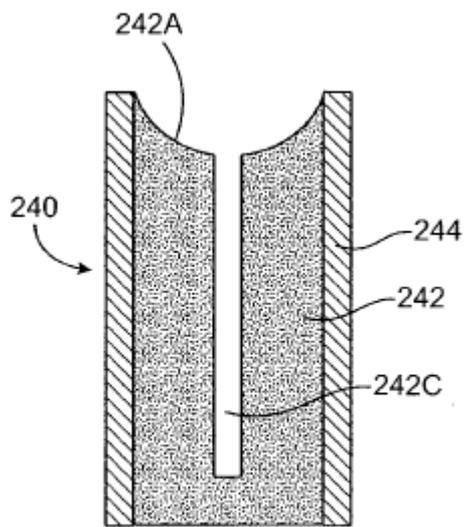


FIG. 2M

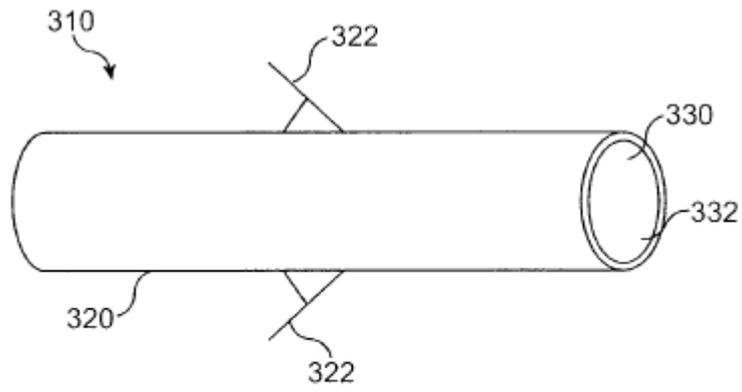


FIG. 3A

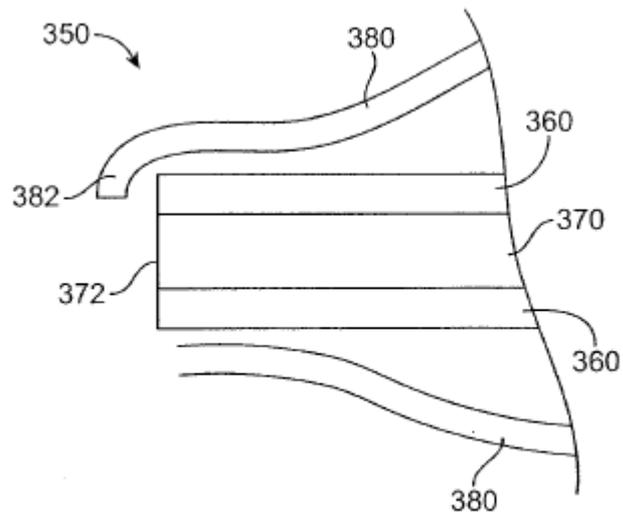


FIG. 3B

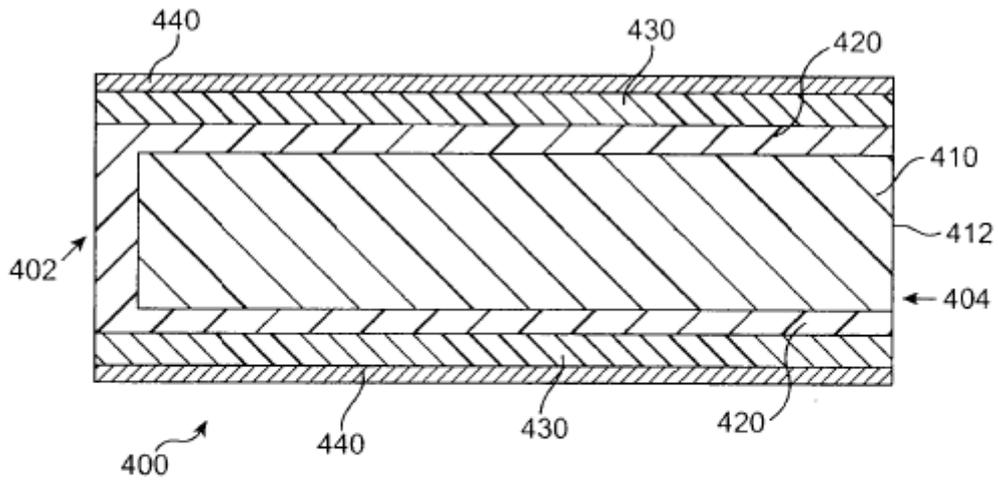


FIG. 4A

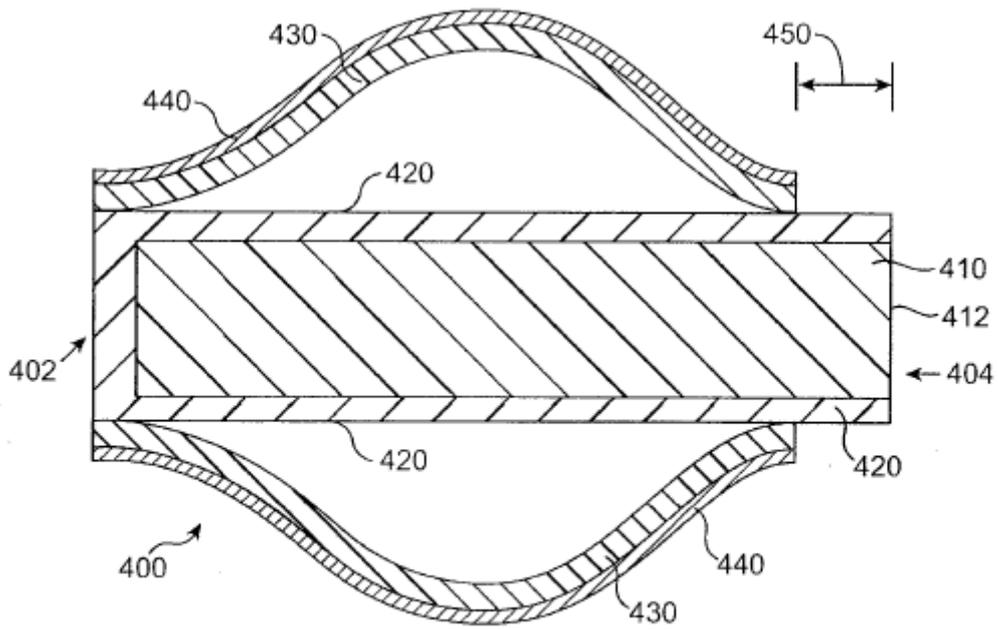


FIG. 4B

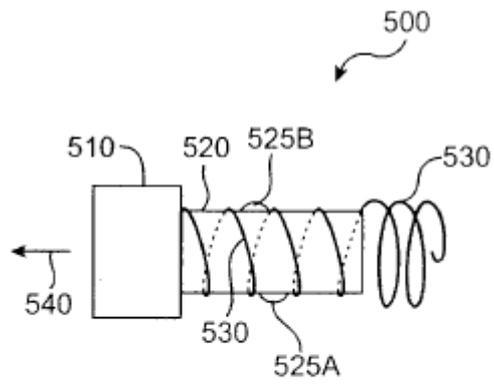


FIG. 5A

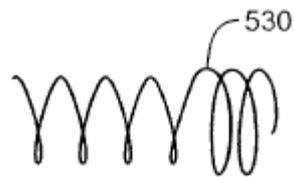


FIG. 5B

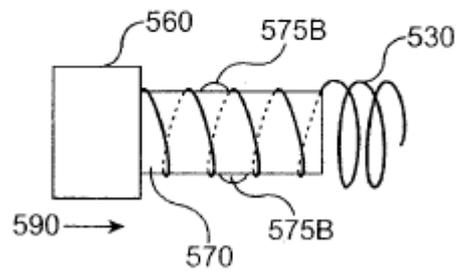


FIG. 5C

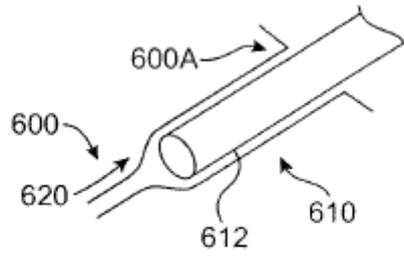


FIG. 6A

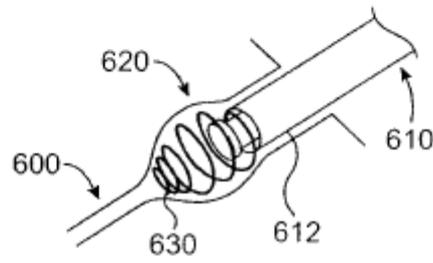


FIG. 6B

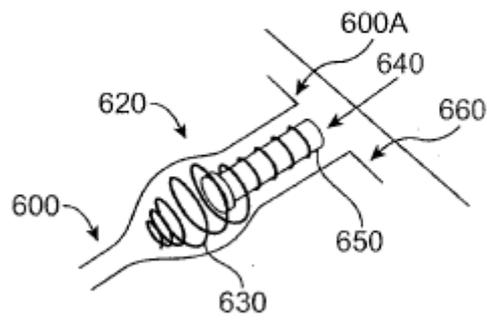


FIG. 6C

Estudio de elución de Latanoprost durante 1 día

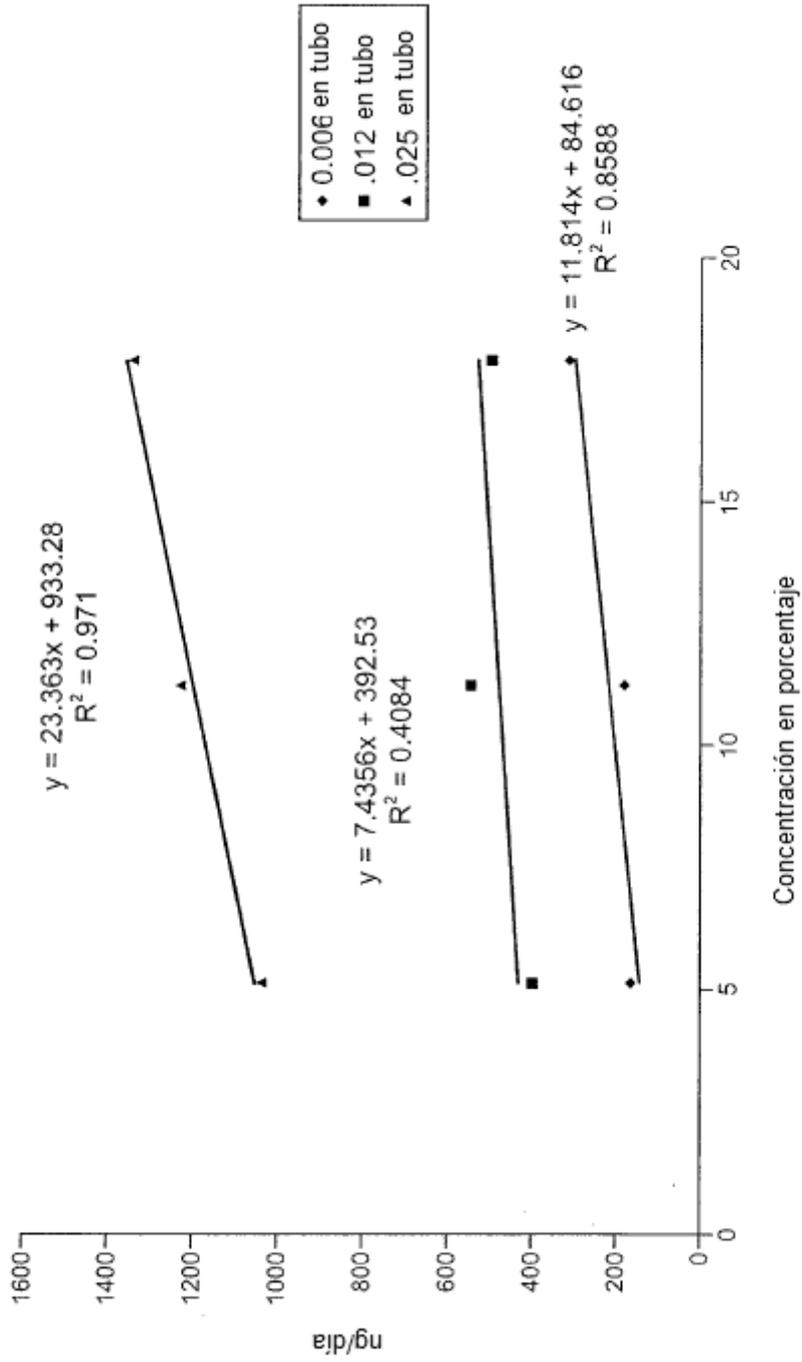


FIG. 7A

Estudio de elución de Latanoprost durante 14 días

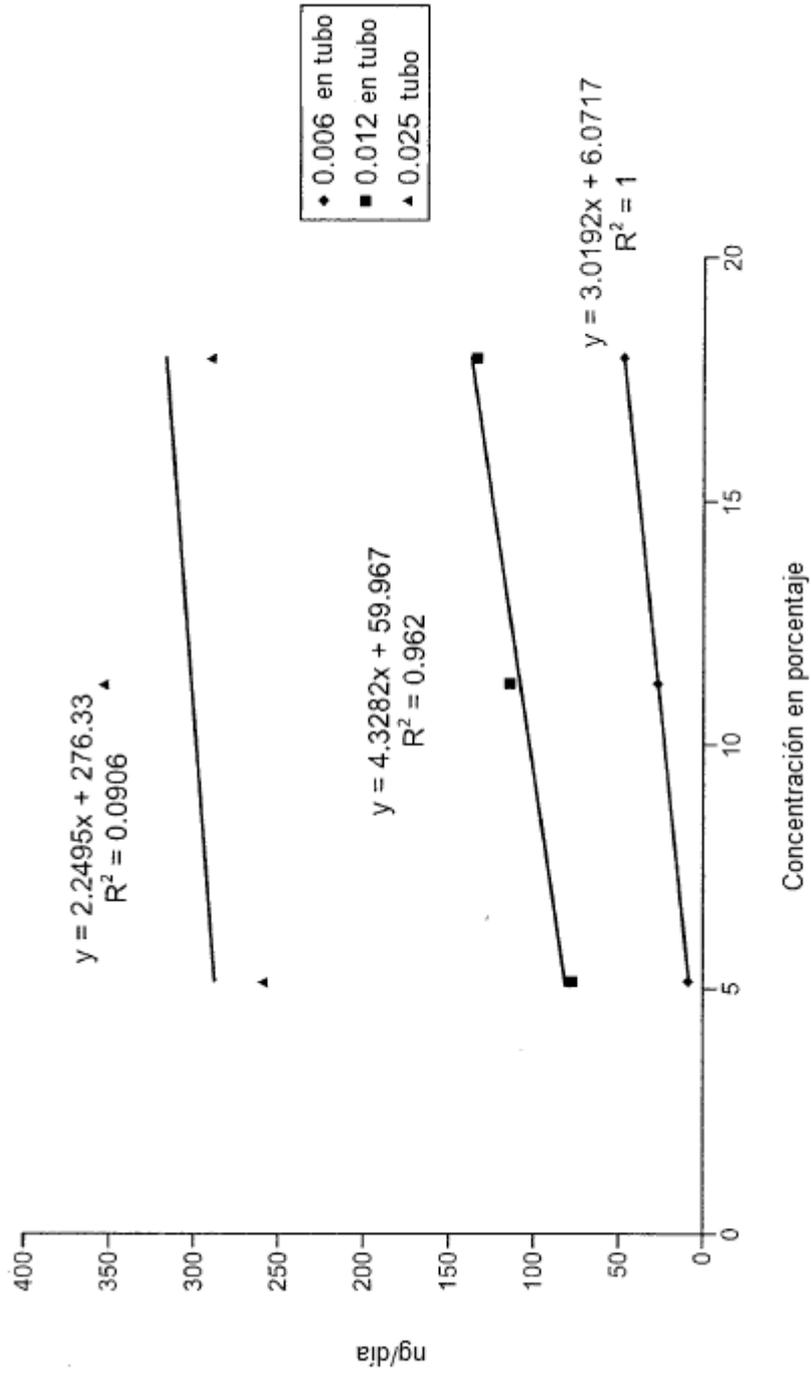


FIG. 7B

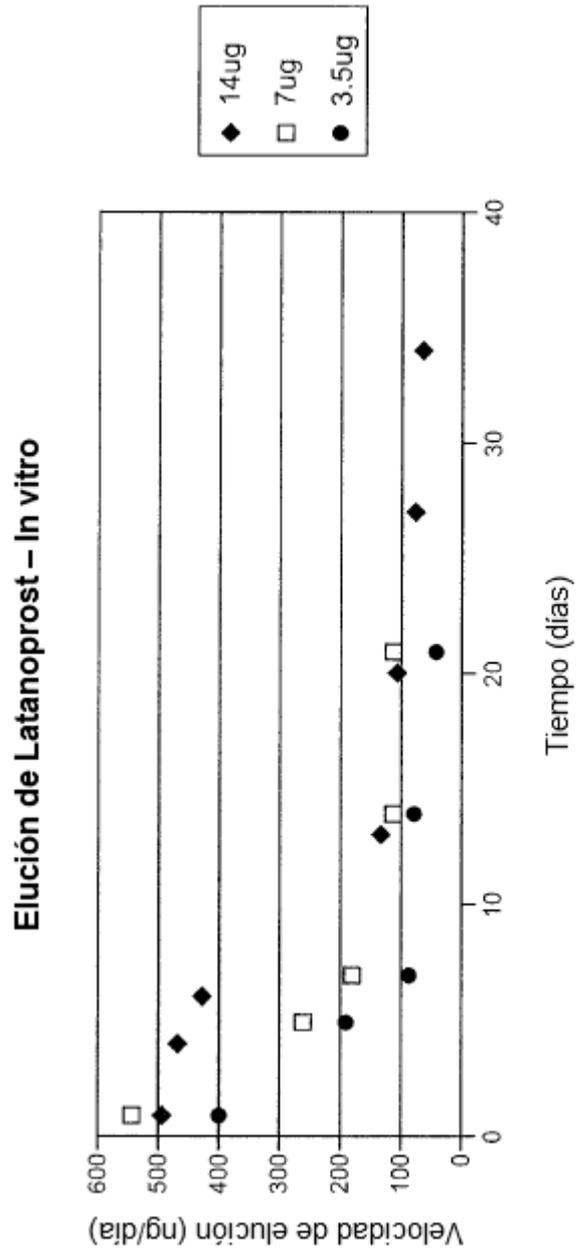


FIG. 7C

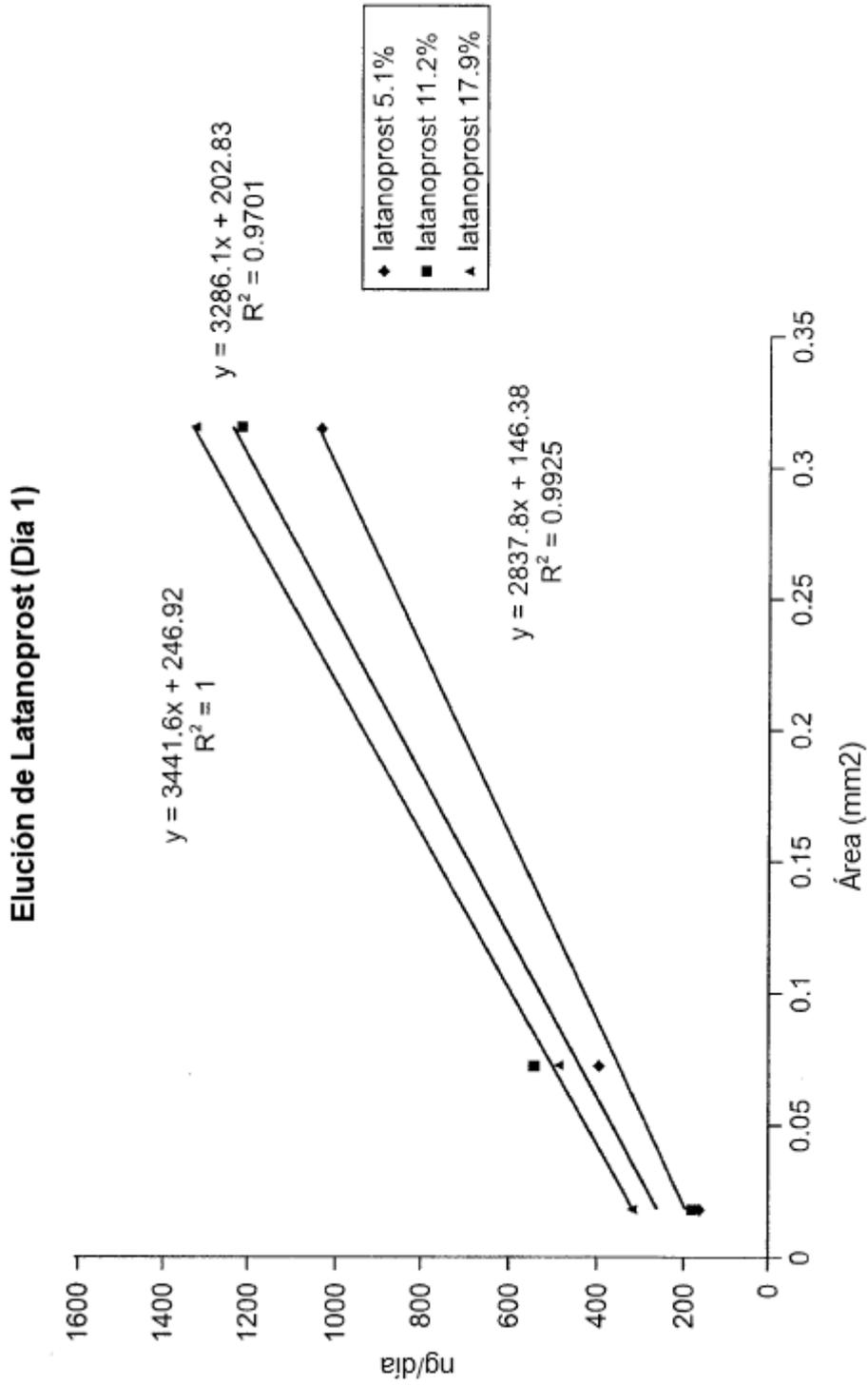
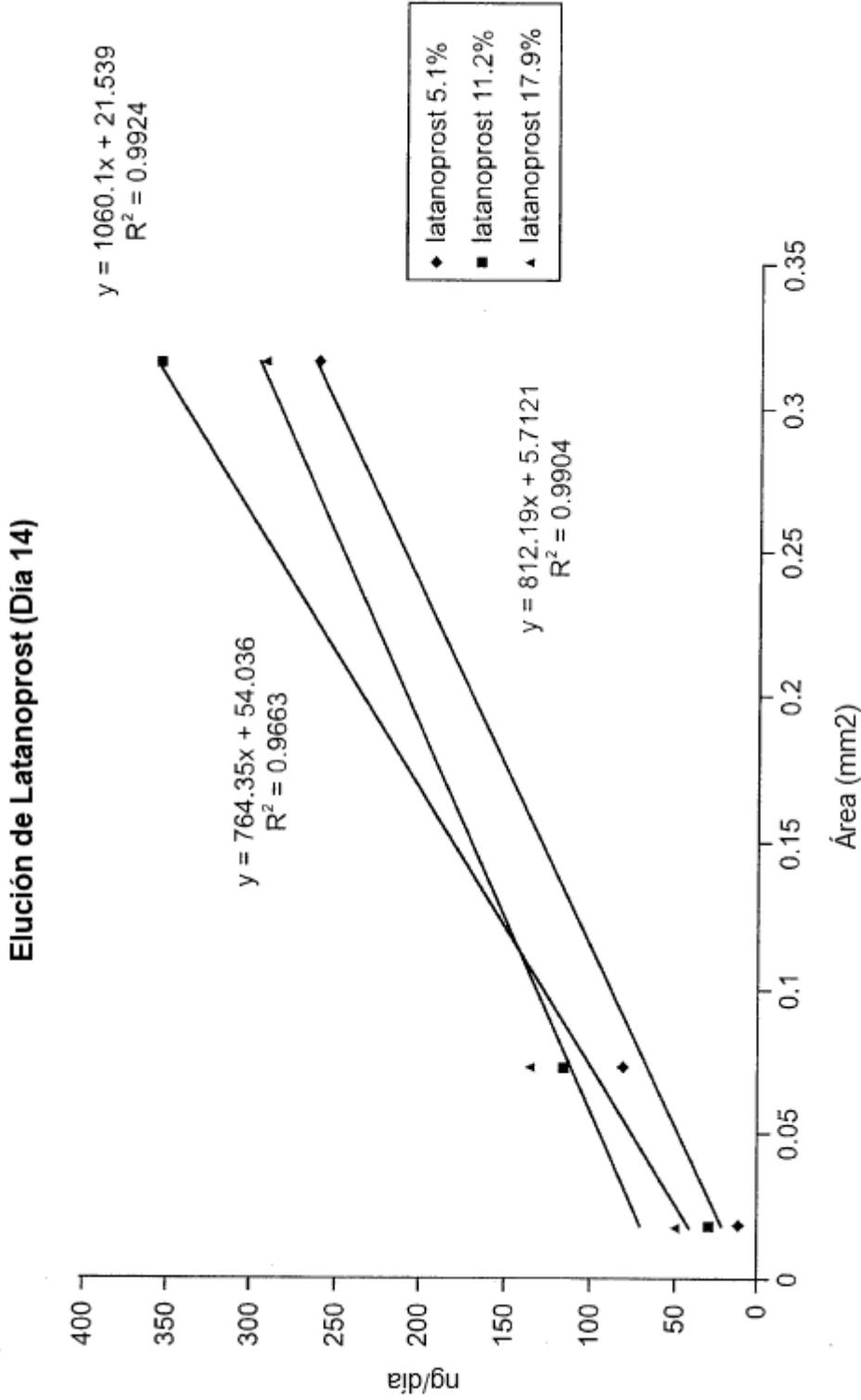


FIG. 7D



Área (mm²)

FIG. 7E

Perfil de elución de (ciclosporina) no esterilizada

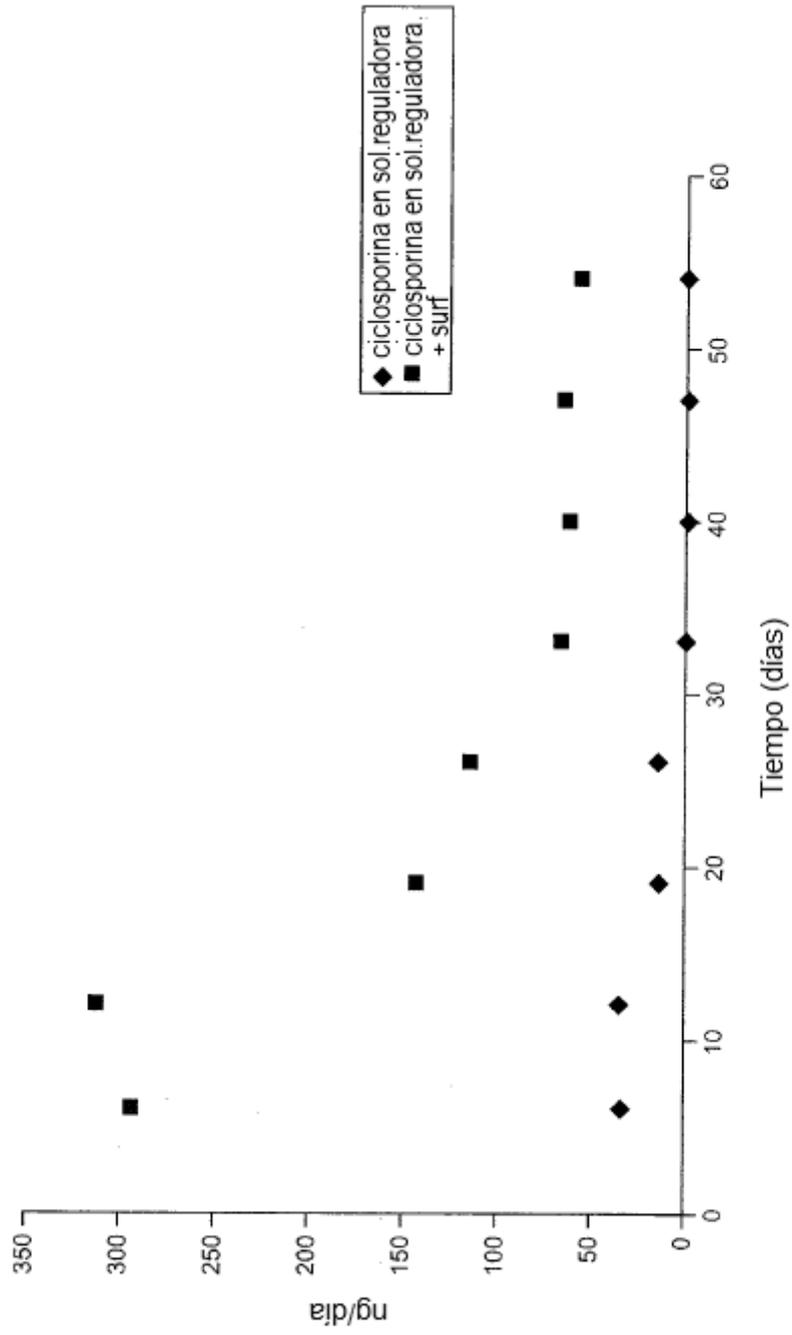


FIG. 8A

**Elución de Bimatoprost 3 meses
Dispositivo a granel, 1% de bimatoprost**

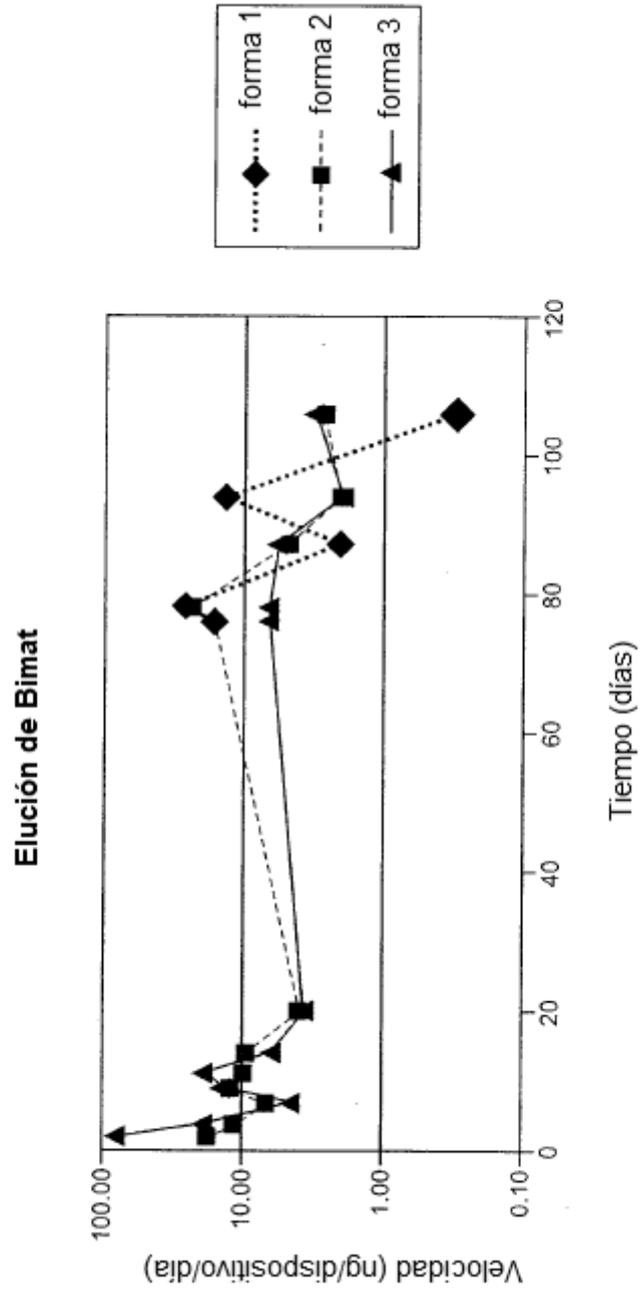


FIG. 9A

**Elución de Latanoprost 3 semanas
(no estéril)**

Perfil de elución de Latanoprost (No estéril)

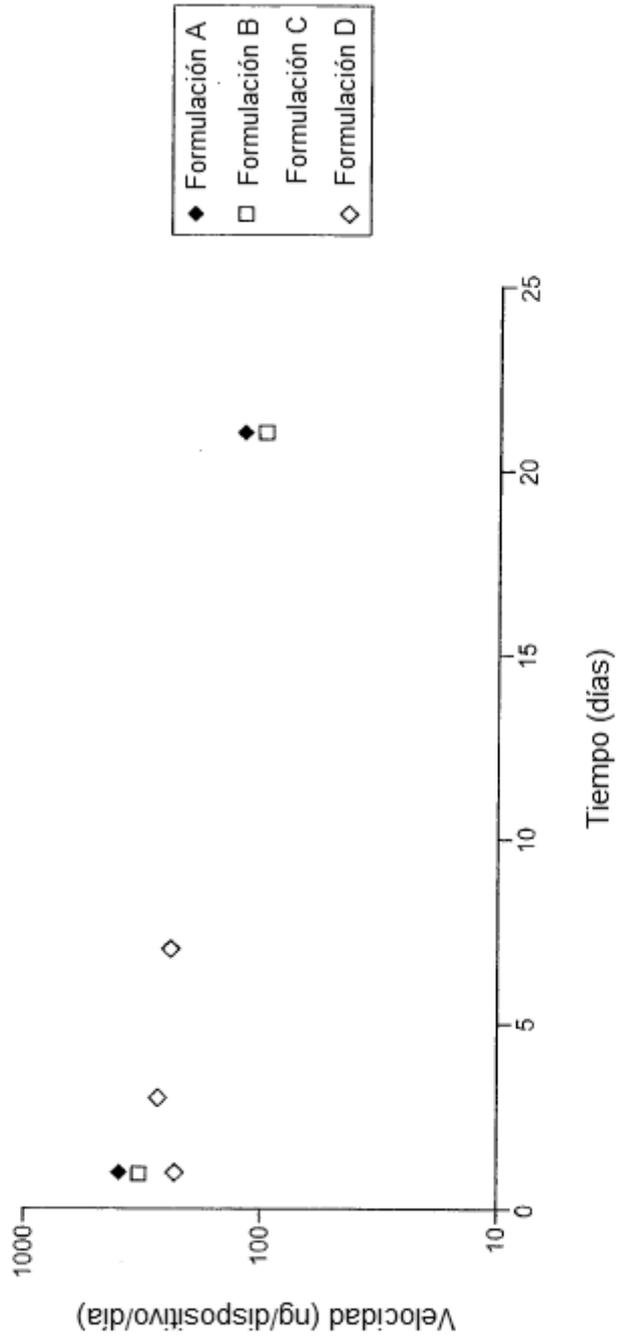


FIG. 10A