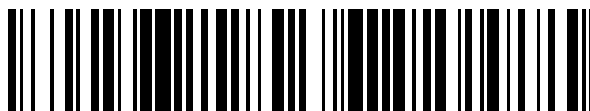


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 755**

51 Int. Cl.:

A61M 35/00 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2010 PCT/US2010/022631**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.08.2010 WO10088548**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2010 E 10736495 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2391419**

54 Título: **Administración de un fármaco al segmento posterior**

30 Prioridad:

29.01.2009 US 148375 P

01.05.2009 US 174887 P

16.11.2009 US 261717 P

24.12.2009 US 284832 P

28.01.2010 US 299282 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2020

73 Titular/es:

FORSIGHT VISION4, INC. (100.0%)

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

DE JUAN, JR., EUGENE;

ALSTER, YAIR;

CHAMOW, STEVEN M.;

COGAN FARINAS, KATHLEEN;

GIFFORD III, HANSON S.;

MACFARLANE, K. ANGELA;

REICH, CARY J.;

BARRETT, MICHAEL;

CAMPBELL, RANDOLPH E.;

GEORGE, ROBERT y

SUTTON, DOUGLAS

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 747 755 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

Administración de un fármaco al segmento posterior

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 [0001] La presente invención se refiere a la administración de agentes terapéuticos al segmento posterior del ojo. Aunque se hace referencia específica a la administración de macromoléculas que comprenden anticuerpos o fragmentos de anticuerpos al segmento posterior del ojo, las realizaciones de la presente invención pueden usarse para administrar muchos agentes terapéuticos a muchos tejidos del cuerpo. Por ejemplo, las realizaciones de la presente invención pueden usarse para administrar un agente terapéutico a uno o más de los siguientes tejidos: intravascular, intraarticular, intratecal, pericárdico, intraluminal e intestino.

15 [0002] El ojo es fundamental para la visión. El ojo tiene una córnea y una lente que forman una imagen en la retina. La imagen formada en la retina es detectada por bastones y los conos en la retina. La luz detectada por los bastones y conos de la retina se transmite a la corteza occipital del cerebro a través del nervio óptico, de manera que el individuo puede ver la imagen formada en la retina. La agudeza visual se relaciona con la densidad de bastones y conos de la retina. La retina comprende una mácula que tiene una alta densidad de conos, de manera que el usuario puede percibir imágenes en color con alta agudeza visual.

20 [0003] Por desgracia, enfermedades pueden afectar a la visión. En algunos casos la enfermedad que afecta a la visión puede causar daño a la retina, incluso ceguera al menos en algunos casos. Un ejemplo de una enfermedad que puede afectar a la visión es la degeneración macular relacionada con la edad (en lo sucesivo AMD). Aunque se conocen fármacos terapéuticos que se puede proporcionar para minimizar la degradación de la retina, al menos en algunos casos la administración de estos fármacos puede ser menos que ideal.

30 [0004] En algunos casos, se inyecta un fármaco en el ojo a través de la esclerótica. Una clase prometedora de fármacos para el tratamiento de la AMD es conocida como inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular VEGF. Desafortunadamente, en al menos algunos casos de inyección de medicamentos, puede ser doloroso para el paciente, implican al menos algún riesgo de infección y hemorragia y de desprendimiento de retina, y puede llevar mucho tiempo para el médico y el paciente.

35 [0005] En consecuencia, al menos en algunos casos, el fármaco se puede administrar con menos frecuencia de lo que sería ideal, de manera que al menos algunos pacientes pueden recibir menos fármaco de lo que sería ideal en al menos algunos casos.

40 [0006] El trabajo en relación con realizaciones de la presente invención también sugiere que una inyección del fármaco con una aguja da lugar a una administración en bolo del fármaco, que puede ser menos que ideal en al menos algunos casos. Por ejemplo, con una inyección en bolo de fármaco, la concentración de fármaco en el humor vítreo del paciente puede alcanzar su punto máximo en varias veces la cantidad terapéutica requerida, y luego disminuir por debajo de la cantidad terapéutica antes de la siguiente inyección.

45 [0007] El documento WO 95/28984 da a conocer una tachuela para la administración de fármaco intraocular y un procedimiento para la inserción y extracción de un dispositivo intraocular para la liberación sostenida de un fármaco. La tachuela comprende un poste, una región de anclaje y una cabeza. El poste es para ser situado dentro de la región vítrea del ojo e incluye un fármaco a administrar. La región de anclaje está fijada al poste, e incluye una anchura medida perpendicularmente a un eje longitudinal de la tachuela que varía para proporcionar a la zona de anclaje una configuración para anclar la tachuela en al menos uno de esclerótica, retina y coroides. La cabeza se extiende radialmente hacia fuera desde la región de anclaje, de tal manera que tras la inserción de la región de anclaje y el poste dentro del ojo, la cabeza permanece externa al ojo y sostiene la superficie escleral del ojo.

50 [0008] Aunque se han propuesto algunos dispositivos de implante, muchos de los dispositivos conocidos son deficientes en al menos algunos aspectos, al menos en algunos casos. Al menos algunos de los dispositivos implantados conocidos no proporcionan una liberación sostenida de un fármaco terapéutico durante un período prolongado. Por ejemplo, al menos algunos de los dispositivos implantados conocidos pueden basarse en membranas de polímeros o matrices de polímeros para controlar la velocidad de liberación del fármaco, y muchas de las membranas y matrices conocidas pueden ser incompatibles con al menos algunos agentes terapéuticos, tales como fármacos iónicos y fármacos de proteínas de peso molecular grande en al menos algunos casos. Al menos algunas de las membranas poliméricas semipermeables conocidas pueden tener una permeabilidad que es menos que ideal para la liberación prolongada de proteínas de gran peso molecular, tales como anticuerpos o fragmentos de anticuerpos. Además, el trabajo en relación con realizaciones de la presente invención también sugiere que al menos algunos de las membranas semipermeables conocidas pueden tener una permeabilidad de moléculas grandes que puede variar con el tiempo y al menos algunas de las membranas semipermeables conocidas pueden ser algo frágiles, de manera que la liberación de fármaco durante períodos prolongados puede ser menos que ideal en al menos algunos casos. Aunque se han sugerido tubos capilares para la liberación del fármaco, el trabajo en relación con realizaciones de la presente invención sugiere que el flujo a través de tubos capilares puede ser menos

que ideal en al menos algunos casos, por ejemplo, posiblemente, debido a la formación de burbujas y la obstrucción parcial.

[0009] Al menos algunos de los dispositivos implantables conocidos pueden dar lugar a efectos secundarios del paciente en al menos algunos casos cuando una cantidad suficiente de fármaco se administra para tratar una afección del ojo. Por ejemplo, al menos algunos de los dispositivos de administración de fármacos de molécula pequeña disponibles en el mercado pueden dar lugar a efectos secundarios del paciente, tales como cataratas, presión intraocular elevada, mareos o visión borrosa en al menos algunos casos. Aunque los corticosteroides y análogos de los mismos pueden ser administrados con un dispositivo implantado para tratar la inflamación, el perfil de administración de fármacos puede ser menos que ideal de tal manera que el paciente puede desarrollar una catarata en al menos algunos casos.

[0010] A pesar de que al menos algunos de los dispositivos implantados propuestos pueden permitir una inyección en el dispositivo, un problema potencial es que una inyección en un dispositivo implantado puede causar al menos algún riesgo de infección para el paciente en al menos algunos casos. También, en al menos en algunos casos, la velocidad de liberación de fármaco de un dispositivo implantado puede cambiar con el tiempo, de tal manera que la velocidad de liberación del fármaco puede ser menos que ideal después de la inyección en al menos algunos ejemplo. Al menos algunos de los dispositivos implantados propuestos no se pueden implantar a fin de minimizar el riesgo de infección para el paciente. Por ejemplo, al menos algunos de los dispositivos propuestos que se basan en poros y capilares pueden permitir que microbios, tales como las bacterias, pasen a través del capilar y/o poros, de manera que la infección puede propagarse en al menos algunos casos. Además, el trabajo en relación con realizaciones de la presente invención sugiere que al menos algunos de los dispositivos implantados propuestos no proporcionan una protección adecuada contra el sistema inmunitario del paciente, tal como a partir de macrófagos y anticuerpos, limitando de este modo el efecto terapéutico en al menos algunos casos.

[0011] En vista de lo anterior, sería deseable proporcionar dispositivos y procedimientos terapéuticos mejorados que superen al menos algunas de las deficiencias anteriores de las terapias conocidas, por ejemplo con liberación de fármaco mejorada que se pueda mantener cuando se implanta durante un tiempo prolongado .

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

[0012] La presente invención se refiere a un dispositivo tal como se define por las reivindicaciones. En la medida en que los términos "invención" y/o "realización" se usan a continuación, y/o las características se presentan como opcionales, se deben interpretar de tal manera que la única protección buscada es el de la invención tal como se reivindica. Los procedimientos de utilización del dispositivo se presentan como una manera de entender la invención y no forman parte de la invención. Las realizaciones de la presente invención proporcionan dispositivos terapéuticos que administran cantidades terapéuticas de un agente terapéutico durante un tiempo prolongado en el segmento posterior del ojo, por ejemplo un tiempo prolongado de al menos aproximadamente 1 mes. El dispositivo terapéutico puede reducir la frecuencia de los efectos secundarios negativos asociados con la inyección intraocular directa, tales como el dolor, el desprendimiento de retina, hemorragia y la infección debido a las inyecciones pueden realizarse con menos frecuencia y se pueden realizar en el depósito del dispositivo en lugar de en el ojo. El dispositivo terapéutico puede estar configurado para sustituir el agente terapéutico cuando el dispositivo se implanta al menos parcialmente dentro del ojo del paciente. El dispositivo terapéutico puede ser implantado en el ojo a fin de extenderse a través de la esclerótica del ojo, y el dispositivo terapéutico comprende un recipiente y un puerto o barrera penetrable configurados para recibir una cantidad de agente terapéutico. El agente terapéutico se puede colocar en el recipiente de muchas maneras, por ejemplo mediante la colocación de un inserto sólido a través del puerto en el interior del recipiente o mediante la inyección de una formulación del agente terapéutico a través de la barrera penetrable en el recipiente. El dispositivo terapéutico puede comprender un agente de unión que se acopla de forma reversible o liberable al agente terapéutico, de tal manera que el agente terapéutico se libera desde el dispositivo durante un tiempo prolongado.

[0013] En muchas realizaciones, el dispositivo terapéutico está configurado para proporcionar una liberación continua de cantidades terapéuticas de al menos un agente terapéutico durante un tiempo prolongado de al menos 3 meses, por ejemplo 6 meses, de manera que la frecuencia de las inyecciones en el dispositivo terapéutico y el riesgo de infección puede reducirse sustancialmente. En realizaciones adicionales, el dispositivo terapéutico está configurado para proporcionar una liberación continua de cantidades terapéuticas de al menos un agente terapéutico durante un tiempo prolongado de al menos 12 meses, o al menos 2 años o al menos 3 años.

[0014] El dispositivo terapéutico se puede configurar de muchas maneras para liberar el agente terapéutico durante un período de tiempo prolongado y puede comprender al menos uno de una abertura, una estructura alargada, una estructura porosa o una superficie porosa dimensionada para liberar el agente terapéutico durante el período de tiempo prolongado. El dispositivo terapéutico comprende la estructura porosa para liberar el agente terapéutico a través de la estructura porosa durante el periodo extendido. La estructura porosa puede comprender un material sinterizado que tiene muchos canales, por ejemplo canales de interconexión, que se extienden alrededor de muchas partículas adheridas entre sí. La estructura porosa puede comprender una primera cara que comprende una primera pluralidad de aberturas acopladas al depósito y una segunda cara que comprende una segunda pluralidad de aberturas para

acoplarse al humor vítreo. Los canales de interconexión pueden extenderse entre cada una de la primera pluralidad de aberturas de la primera cara y cada una de la segunda pluralidad de aberturas de la segunda cara a fin de mantener la liberación del agente terapéutico a través de la estructura porosa, por ejemplo, cuando al menos algunas de las aberturas están bloqueadas. La estructura porosa es rígida y mantiene la liberación del agente terapéutico a través de los canales de interconexión cuando el tejido o células cubren al menos una parte de las aberturas, por ejemplo, cuando la estructura porosa se implanta durante un tiempo prolongado y se rellena el depósito de fármaco.

[0015] El dispositivo terapéutico comprende una estructura de retención configurada para acoplarse a la esclerótica para posicionar el recipiente para la administración del agente terapéutico en el humor vítreo del ojo, de tal manera que la conjuntiva se puede extender sobre la estructura de retención cuando el dispositivo se implanta para inhibir el riesgo de infección al paciente y permitir el acceso al dispositivo con un menor riesgo de infección. Por ejemplo, la estructura de retención puede comprender una brida que se extiende hacia el exterior para la colocación entre la conjuntiva y la esclerótica y una parte estrecha para ajustarse dentro de la incisión a través de la esclerótica. La parte estrecha para ajustarse a la incisión puede comprender un perfil de sección transversal alargada dimensionada para ajustarse a la incisión. El perfil de sección transversal alargado dimensionado para ajustarse a la incisión puede mejorar el ajuste del dispositivo implantado a la incisión escleral, y puede sellar el implante contra la esclerótica a lo largo de la incisión. El perfil de sección transversal alargada de la parte estrecha puede dimensionarse de muchas maneras para ajustarse a la incisión. Por ejemplo, la sección transversal alargada puede comprender una primera dimensión más larga que una segunda dimensión y puede comprender una o más de muchas formas, tales como hendidura dilatada, ranura dilatada, lenticloide, oval, ovoide o elíptica. La forma de hendidura dilatada y la forma de ranura dilatada pueden corresponder a la forma que el tejido de esclerótica asume cuando se corta y dilata. La forma lenticloide puede corresponder a una forma de lente biconvexa. La sección transversal alargada de la parte estrecha puede comprender una primera curva a lo largo de un primer eje y una segunda curva a lo largo de un segundo eje diferente de la primera curva.

[0016] En muchas realizaciones, el depósito del dispositivo terapéutico es desechable y/o rellenable. Esto proporciona la ventaja añadida de que el médico puede eliminar el agente terapéutico del paciente mediante descarga del agente del depósito del dispositivo terapéutico en lugar de esperar a que el agente terapéutico sea eliminado de la paciente. Esta eliminación puede ser ventajosa en los casos en que el paciente tiene una reacción adversa al fármaco o beneficiarse de una pausa en la terapia a veces referido como un descanso del fármaco. El volumen del depósito y la velocidad de liberación de la estructura porosa pueden ajustarse para recibir un volumen de una formulación disponible en el mercado, de manera que el agente terapéutico puede ser liberado durante un tiempo prolongado. Por ejemplo, el volumen de agente terapéutico disponible en el mercado puede corresponder a una inyección en bolo que tiene una duración de tratamiento, por ejemplo un mes, y el volumen del depósito y la velocidad de liberación ajustados para recibir el volumen de la formulación pueden extender la duración del tratamiento del volumen inyectado por un factor de al menos aproximadamente dos, por ejemplo, de un mes a dos o más meses.

[0017] El dispositivo terapéutico puede comprender una primera configuración de perfil estrecho para la colocación, y un segundo perfil expandido para administrar el fármaco con el depósito cuando se coloca en el ojo. Por ejemplo, el dispositivo terapéutico puede comprender un material barrera flexible acoplado a un soporte, de tal manera que el material de barrera y el soporte se pueden expandir desde una primera configuración de perfil estrecho a la segunda configuración de perfil expandido. El soporte puede proporcionar un volumen de depósito sustancialmente constante en la configuración expandida, de manera que el dispositivo puede ajustarse con la estructura porosa y el depósito expansible para recibir el volumen de formulación de agente terapéutico y para liberar cantidades terapéuticas durante un tiempo prolongado. El dispositivo terapéutico puede comprender una barrera porosa que se extiende alrededor del recipiente con canales dimensionado para que pase el agente terapéutico desde el recipiente a través del mismo y para inhibir la migración de al menos una de una célula bacteriana fuera del recipiente o un macrófago u otra célula inmune al recipiente.

[0018] En un primer aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para administrar un agente terapéutico a un ojo que tiene esclerótica y humor vítreo. Un recipiente está configurado para contener el agente terapéutico. El recipiente está configurado para liberar el agente terapéutico en el humor vítreo en cantidades terapéuticas durante un tiempo prolongado.

[0019] En muchas realizaciones, el agente terapéutico comprende moléculas que tienen un peso molecular de aproximadamente 100 Daltons a aproximadamente 1.000.000 Daltons.

[0020] En muchas realizaciones, el agente terapéutico comprende moléculas que tienen un peso molecular de aproximadamente 200 Daltons a aproximadamente 1000 Daltons.

[0021] En muchas realizaciones, el agente terapéutico comprende un corticosteroide o un análogo del mismo. El corticosteroide o el análogo del mismo pueden comprender uno o más de trimacinalona, acetónido de trimacinalona, dexametasona, acetato de dexametasona, fluocinolona, acetato de fluocinolona, o análogos de los mismos.

[0022] En muchas realizaciones, el agente terapéutico comprenden un inhibidor de VEGF.

[0023] En muchas realizaciones, el agente terapéutico comprende una macromolécula que tiene un peso molecular de aproximadamente 10 k Daltons a aproximadamente 400 k Daltons.

[0024] En muchas realizaciones, la macromolécula puede comprender un inhibidor de VEGF. La macromolécula puede comprender uno o más de anticuerpos o fragmentos de anticuerpos. El uno o más de los anticuerpos o los fragmentos de anticuerpos comprenden un inhibidor de VEGF. El inhibidor de VEGF puede comprender Ranibizumab. El inhibidor de VEGF puede comprender Bevacizumab. El inhibidor de VEGF puede comprender un atrapador de VEGF, por ejemplo Aflibercept™.

[0025] En muchas realizaciones, la macromolécula comprenden factor de complemento.

[0026] En muchas realizaciones, el agente terapéutico comprenden un inhibidor del factor de complemento.

[0027] En muchas realizaciones, el recipiente comprende un volumen de recipiente dimensionado para contener una formulación líquida del agente terapéutico.

[0028] En muchas realizaciones, el volumen para contener la formulación líquida está dentro de un intervalo de 10 ul a aproximadamente 100 ul.

[0029] En muchas realizaciones, el recipiente está dimensionado para contener de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg de agente terapéutico, por ejemplo dimensionado para contener de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de agente terapéutico. El recipiente puede estar dimensionado para contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1 mg de agente terapéutico. El recipiente puede estar dimensionado para contener de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1 mg de agente terapéutico.

[0030] En muchas realizaciones, el recipiente y el agente terapéutico están configurados para liberar el agente terapéutico para sostener de aproximadamente 0,1 ug/ml a aproximadamente 10 ug/ml de agente terapéutico en el humor vítreo durante un tiempo prolongado. El recipiente y el agente terapéutico se pueden configurar para liberar el agente terapéutico para sostener de aproximadamente 0,1 ug/ml a aproximadamente 4 ug/ml del agente terapéutico en el humor vítreo durante un tiempo prolongado. El recipiente y el agente terapéutico se pueden configurar para liberar el agente terapéutico para sostener de aproximadamente 0,2 ug/ml a aproximadamente 5 ug/ml del agente terapéutico en el humor vítreo durante un tiempo prolongado.

[0031] En muchas realizaciones, el tiempo prolongado comprende al menos aproximadamente 1 mes. Por ejemplo, el tiempo prolongado puede comprender al menos aproximadamente 3 meses. El tiempo prolongado puede comprender al menos aproximadamente 6 meses. El tiempo prolongado puede comprender al menos aproximadamente 12 meses. El tiempo prolongado puede comprender al menos aproximadamente 18 meses. El tiempo prolongado puede comprender al menos aproximadamente 24 meses.

[0032] En muchas realizaciones, el dispositivo terapéutico comprende además un agente de unión para acoplar al agente terapéutico de tal manera que el agente terapéutico se libera desde el recipiente durante un tiempo prolongado. El agente de unión puede comprender partículas de material. El agente de unión puede comprender un agente de unión sensible al pH. El agente de unión puede comprender un agente de unión sensible a la sal. El agente de unión puede comprender un agente de unión sensible al pH configurado para acoplarse reversiblemente al agente terapéutico a un pH no fisiológico por debajo de 6,5 o por encima de 8 y para liberar el agente terapéutico a un pH fisiológico de aproximadamente 7. El agente de unión sensible al pH se puede configurar para acoplarse reversiblemente al agente terapéutico a un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,5 y para liberar el agente terapéutico a un pH fisiológico de aproximadamente 7.

[0033] Un estabilizador puede extender la liberación del agente terapéutico. El estabilizador puede comprender un tampón dispuesto dentro del recipiente para disminuir el pH dentro del recipiente cuando el dispositivo se coloca en el ojo. El tampón puede comprender una macromolécula que tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 2 k Daltons. El estabilizador puede comprender un material erosionable. El material erosionable puede disminuir el pH cuando el material se erosiona.

[0034] En muchas realizaciones, el recipiente comprende un depósito que tiene una capacidad de aproximadamente 0,005 cc a aproximadamente 2 cc para administrar cantidades terapéuticas del agente terapéutico durante un tiempo prolongado y en el que el dispositivo comprende un volumen de no más de aproximadamente 0,25 cc para minimizar la distensión del ojo cuando se inserta el dispositivo.

[0035] En muchas realizaciones, el depósito tiene una capacidad de aproximadamente 0,005 cc a aproximadamente 0,6 cc para administrar cantidades terapéuticas del agente terapéutico durante un tiempo prolongado y en el que el dispositivo comprende un volumen de no más de aproximadamente 0,6 cc para minimizar la distensión del ojo cuando se inserta el dispositivo.

[0036] En muchas realizaciones, el dispositivo terapéutico comprende una longitud que se extiende a través de la

esclerótica y en el humor vítreo y la longitud está dentro de un intervalo de aproximadamente 2 a 12 mm. La longitud puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 4 a 6 mm.

[0037] En muchas realizaciones, el dispositivo comprende además una estructura de retención acoplada al recipiente y configurada para acoplarse a la esclerótica para retener el recipiente al menos parcialmente dentro del ojo. La estructura de retención puede comprender una extensión acoplada al recipiente y que se extiende hacia fuera desde el recipiente para extenderse entre la esclerótica y la conjuntiva para retener el recipiente. La estructura de retención puede comprender un collar. El collar puede comprender un collar expandible.

[0038] En muchas realizaciones, el dispositivo comprende además un puerto de inyección que se extiende hasta el recipiente y que tiene un canal que se extiende a través de la esclerótica para recibir una inyección de agente terapéutico para volver a llenar el recipiente cuando el recipiente se implanta al menos parcialmente dentro del humor vítreo. El dispositivo puede comprender además un tope de aguja para limitar la penetración de la aguja cuando se inyecta el agente terapéutico en el recipiente. El tope de la aguja puede estar dispuesto en un extremo distal del recipiente opuesto al puerto de inyección. El puerto de inyección puede comprender una superficie superior lisa configurada para la colocación bajo la conjuntiva.

[0039] En muchas realizaciones, el dispositivo comprende además un agente bactericida alrededor de al menos una parte de una superficie exterior del dispositivo para inhibir el crecimiento bacteriano a lo largo de la superficie exterior.

[0040] En muchas realizaciones, el dispositivo comprende, además, una esponja para fomentar el crecimiento de tejido. La esponja puede comprender un agente bactericida. Alternativamente, la esponja puede no comprender un agente bactericida.

[0041] En muchas realizaciones, el dispositivo comprende además un material de esponja impregnado con el agente bactericida alrededor de la parte de la superficie exterior. El material de esponja puede comprender colágeno y el agente bactericida puede comprender plata, el colágeno impregnado con la plata.

[0042] En muchas realizaciones, el recipiente comprende una pluralidad de cámaras conectadas con una pluralidad de canales para linealizar una velocidad de liberación del agente terapéutico.

[0043] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para el tratamiento de un ojo que comprende un humor vítreo. El dispositivo comprende un agente terapéutico y un agente de unión. El agente terapéutico se acopla de manera reversible al agente de unión tal que el agente de unión libera cantidades terapéuticas del agente terapéutico en el humor vítreo del ojo durante un tiempo prolongado.

[0044] En muchas realizaciones, el agente de unión y el agente terapéutico son de un tamaño para la inyección en el humor vítreo del ojo cuando el agente terapéutico está acoplado de manera reversible al agente de unión y en el que el agente de unión está configurado para liberar cantidades terapéuticas del agente terapéutico durante al menos aproximadamente 3 meses. El agente de unión puede comprender un tamaño de no más de aproximadamente 1.000 nm para minimizar la dispersión de luz y al menos aproximadamente 5 nm de tal manera que el agente terapéutico acoplado al agente de unión se retiene en el humor vítreo durante un tiempo prolongado. El agente de unión puede comprender partículas que tienen un tamaño de no más de aproximadamente 100 nm para minimizar la dispersión de luz y al menos aproximadamente 5 nm de tal manera que el agente terapéutico acoplado al agente de unión es retenido en el humor vítreo durante un tiempo prolongado.

[0045] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para administrar un agente terapéutico a un ojo que tiene esclerótica y humor vítreo. El dispositivo comprende una estructura de retención configurada para acoplarse a la esclerótica. Un recipiente está acoplado a la estructura de retención y configurado para contener el agente terapéutico. El recipiente comprende una cámara para contener el agente terapéutico y una barrera para inhibir el flujo del agente terapéutico desde el recipiente. La barrera comprende al menos una abertura para liberar el agente terapéutico al humor vítreo. Una estructura porosa está dispuesta entre la barrera y la cámara para liberar el agente terapéutico en el humor vítreo a través de la al menos una abertura en cantidades terapéuticas durante un tiempo prolongado.

[0046] En muchas realizaciones, la estructura porosa comprende una frita de vidrio.

[0047] En muchas realizaciones, la estructura porosa puede comprender una parte anular porosa y un extremo circular poroso.

[0048] En muchas realizaciones, la barrera comprende un material para inhibir sustancialmente la liberación del agente terapéutico desde el recipiente y el material está conformado de modo que define la al menos una abertura para liberar el agente terapéutico.

[0049] En muchas realizaciones, la barrera comprende un material sustancialmente no poroso para inhibir sustancialmente la liberación del agente terapéutico desde el recipiente.

[0050] En muchas realizaciones, la barrera comprende un tubo y la estructura porosa comprende un disco circular dispuesto cerca del extremo del tubo.

5 **[0051]** En muchas realizaciones, la estructura porosa comprende un cartucho extraíble configurado para la colocación y la extracción cuando la barrera se posiciona en el ojo y la estructura de retención se acopla a la esclerótica para retener la barrera.

10 **[0052]** En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para administrar un agente terapéutico a un ojo que tiene esclerótica y humor vítreo. Una estructura de retención está configurada para acoplarse a la esclerótica. Un recipiente se acopla a la estructura de retención y está configurado para contener el agente terapéutico y un agente de unión. Una barrera porosa está acoplada a la estructura de retención y el recipiente rígido. La barrera porosa se extiende sustancialmente alrededor del recipiente.

15 **[0053]** En muchas realizaciones, el agente terapéutico y el agente de unión están configurados para liberar el agente terapéutico en cantidades terapéuticas durante un tiempo sostenido.

20 **[0054]** En muchas realizaciones, el dispositivo comprende además al menos una abertura formada en el recipiente, y la abertura está dimensionada de tal manera que el agente terapéutico y el agente de unión están configurados para liberar el agente terapéutico a través de la al menos una abertura en cantidades terapéuticas durante el tiempo sostenido.

25 **[0055]** En muchas realizaciones, la barrera porosa está configurada para inhibir al menos una de migración bacteriana en el recipiente, migración de macrófagos en el recipiente o migración de anticuerpos en el recipiente.

[0056] En muchas realizaciones, la barrera porosa comprende poros dimensionados para pasar el agente terapéutico desde el recipiente al humor vítreo.

30 **[0057]** En muchas realizaciones, la barrera porosa comprende un tamaño de poro de al menos aproximadamente 10 nm para liberar el agente terapéutico y no más de aproximadamente 200 nm para inhibir al menos uno de migración bacteriana fuera del recipiente, migración de macrófagos o migración de anticuerpos en el recipiente.

[0058] En muchas realizaciones, la barrera porosa comprende un material flexible.

35 **[0059]** En muchas realizaciones, la barrera porosa comprende un balón inflable configurado para inflarse cuando se inyecta el agente terapéutico en el recipiente.

40 **[0060]** En muchas realizaciones, el recipiente comprende un material rígido para retener el agente terapéutico y el agente de unión.

[0061] En muchas realizaciones, el recipiente comprende un material sustancialmente impermeable al agente terapéutico y al menos una abertura dimensionada para liberar el agente terapéutico.

45 **[0062]** En muchas realizaciones, el dispositivo terapéutico comprende además un puerto de inyección dimensionado para recibir una aguja.

50 **[0063]** En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para administrar un agente terapéutico a un ojo que tiene esclerótica y humor vítreo. Una estructura de retención está configurada para acoplarse a la esclerótica. Un recipiente se acopla a la estructura de retención y está configurado para contener una cantidad terapéutica del agente terapéutico. El recipiente comprende una primera cámara para contener el agente terapéutico, y una barrera para inhibir el flujo del agente terapéutico desde el recipiente. La barrera comprende al menos una abertura dimensionada para liberar el agente terapéutico. Una segunda cámara está acoplada al recipiente a través de la al menos una abertura. La segunda cámara está configurada para acoplarse al humor vítreo a través de una segunda al menos una abertura. La primera al menos una abertura y la segunda al menos una abertura se dimensionan para liberar el agente terapéutico en el humor vítreo a través de la segunda al menos una abertura en cantidades terapéuticas durante un tiempo prolongado.

60 **[0064]** En muchas realizaciones, la segunda cámara comprende un volumen dimensionado para linealizar una velocidad de liberación del agente terapéutico a través de la segunda al menos una abertura.

65 **[0065]** En otro aspecto, los ejemplos proporcionan un dispositivo terapéutico para la administración sostenida de fármacos a un segmento posterior de un ojo que tiene esclerótica y humor vítreo. Un recipiente se inserta al menos parcialmente en el humor vítreo del ojo de tal manera que el recipiente es retenido con la esclerótica. El recipiente comprende una primera parte de agente terapéutico acoplado de forma reversible a un primer medio de unión. La primera parte del agente terapéutico se libera del primer medio de unión y a través del recipiente al humor vítreo en cantidades terapéuticas durante un tiempo prolongado. El medio de unión se extrae del recipiente. El medio de unión

se sustituye por un segundo medio de unión y una segunda parte del agente terapéutico, en el que la segunda parte del agente terapéutico se libera del recipiente durante un segundo período de tiempo prolongado.

5 [0066] En muchas realizaciones, una barrera de protección se inserta con el recipiente y la barrera de protección está dispuesta sustancialmente alrededor del recipiente para inhibir al menos uno de una migración bacteriana, una migración de macrófagos o una migración de anticuerpo en el recipiente.

10 [0067] En muchas realizaciones, el primer medio de unión comprende al menos una de un primer inserto, una primera estructura fibrosa, una primera suspensión, o un primer líquido y en el que el segundo medio de unión comprende al menos uno de un segundo inserto, una segunda estructura fibrosa, una segunda suspensión o un segundo líquido.

[0068] En muchas realizaciones, se extrae el primer medio de unión líquido cuando se sustituye el segundo medio de unión.

15 [0069] En muchas realizaciones, se extrae el primer medio de unión cuando se sustituye el segundo líquido para minimizar los cambios de volumen dentro del ojo.

[0070] En muchas realizaciones, se extrae el primer medio de unión cuando se sustituye el segundo líquido para disminuir los cambios de volumen dentro del ojo.

20 [0071] En muchas realizaciones, se extrae el primer medio de unión cuando se sustituye el segundo líquido para inhibir la distensión del ojo.

25 [0072] En muchas realizaciones, el medio de unión comprende un inserto y en el que el inserto se extrae antes de que se inserte un segundo inserto.

[0073] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo para administrar un agente terapéutico a un recipiente implantado al menos parcialmente en el ojo. El dispositivo comprende una primera cámara configurada para almacenar el agente terapéutico y una segunda cámara configurada para recibir un líquido desde el recipiente. Una estructura alargada se extiende distalmente y comprende al menos un canal acoplado a la primera cámara y a la segunda cámara.

30 [0074] En muchas realizaciones, el dispositivo comprende además una primera válvula de una vía acoplada a la primera cámara y el al menos un canal. La primera válvula de una vía está configurada para pasar el agente terapéutico cuando el tamaño de la primera cámara disminuye e inhibir el flujo en la primera cámara desde el canal cuando el tamaño de la primera cámara aumenta. Una segunda válvula de una vía puede estar acoplada a la segunda cámara y al al menos un canal. La segunda válvula de una vía puede estar configurada para inhibir el flujo del agente terapéutico en la segunda cámara cuando el tamaño de la primera cámara disminuye y para permitir el flujo en la segunda cámara desde el canal cuando el tamaño de la primera cámara aumenta.

40 [0075] En muchas realizaciones, el primer al menos un canal comprende un primer canal y un segundo canal. El primer canal está acoplado a la primera cámara para inyectar el agente terapéutico y el segundo canal está acoplado a la segunda cámara para extraer fluido en la segunda cámara cuando se inyecta el agente terapéutico.

45 [0076] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para administrar un agente terapéutico a un ojo que tiene esclerótica y humor vítreo. Una estructura de retención está configurada para acoplarse a la esclerótica. Un recipiente está acoplado a la estructura de retención y configurado para contener el agente terapéutico. Un tope está dispuesto dentro del recipiente.

50 [0077] En muchas realizaciones, la estructura de retención está configurada para recibir una aguja.

[0078] En muchas realizaciones, el tope comprende una superficie cóncava dirigida hacia la estructura de retención de manera que el fluido se mezcla dentro del recipiente cuando una sustancia se inyecta con la aguja.

55 [0079] En muchas realizaciones, el recipiente comprende al menos un puerto de salida para pasar el material desde el recipiente cuando la sustancia se inyecta con la aguja, y la al menos una salida está situada distal a la superficie cóncava, de tal manera que la superficie cóncava dirige la sustancia inyectada lejos del al menos un puerto de salida.

60 [0080] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para liberar al menos un agente terapéutico en un paciente. El dispositivo terapéutico comprende un recipiente para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico. El recipiente comprende un depósito con un volumen dimensionado para contener una cantidad terapéutica del al menos un agente terapéutico para la liberación durante un tiempo prolongado. El recipiente comprende una estructura porosa rígida que comprende un grosor y un área superficial acoplada al depósito y configurada para liberar cantidades terapéuticas del al menos un agente terapéutico durante un período de tiempo

65 prolongado.

- [0081]** En muchas realizaciones, el recipiente comprende una barrera penetrable configurada para recibir una inyección de una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico, y el recipiente comprende una barrera acoplada a la barrera penetrable y la estructura porosa rígida para contener el al menos un agente terapéutico.
- 5 **[0082]** En muchas realizaciones, la barrera está acoplada a la barrera penetrable que comprende un tubo.
- [0083]** En muchas realizaciones, la estructura porosa rígida comprende un tope de la aguja.
- 10 **[0084]** En muchas realizaciones, la barrera penetrable comprende un septo configurado para recibir y pasar una aguja, y el septo está configurado para sellar cuando se extrae la aguja.
- [0085]** En muchas realizaciones, los canales de la estructura porosa rígida comprende canales interconectados sustancialmente fijos. La estructura porosa rígida puede permanecer rígida y los canales pueden permanecer sustancialmente fijos cuando se inyecta el agente terapéutico en el depósito con al menos algo de presión.
- 15 **[0086]** En muchas realizaciones, la estructura porosa rígida comprende un grosor dentro de un intervalo de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 6 mm.
- [0087]** En muchas realizaciones, la estructura porosa rígida comprende un grosor dentro de un intervalo de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 6 mm.
- 20 **[0088]** En muchas realizaciones, la estructura porosa rígida comprende un parámetro de dureza dentro de un intervalo de aproximadamente 160 Vickers a aproximadamente 500 Vickers. La estructura porosa rígida puede comprender un parámetro de dureza dentro de un intervalo de aproximadamente 200 Vickers a aproximadamente 240 Vickers.
- 25 **[0089]** En muchas realizaciones, la estructura porosa rígida comprende un área superficial dentro de un intervalo de aproximadamente 2 mm² y 0,2 mm².
- [0090]** En muchas realizaciones, la estructura porosa rígida comprende una baja resistencia al flujo. La estructura porosa puede comprender una porosidad para mantener la baja resistencia al flujo. La estructura porosa puede comprender una pluralidad de canales de interconexión que se extienden entre las aberturas de una primera cara de la estructura porosa y aberturas de una segunda cara de la estructura porosa para mantener la baja resistencia al flujo. Las interconexiones entre la pluralidad de canales de interconexión pueden mantener la baja resistencia al flujo cuando al menos algunos de los canales están bloqueados.
- 30 **[0091]** En muchas realizaciones, la baja resistencia al flujo corresponde a una resistencia no más que una resistencia de una aguja dimensionada para inyectar el agente terapéutico en el depósito.
- 35 **[0092]** En muchas realizaciones, la baja resistencia al flujo corresponde a una caída de presión a través de la estructura porosa de no más de aproximadamente 30 mm Hg cuando se inyecta el agente terapéutico. La caída de presión a través de la estructura porosa puede comprender no más de aproximadamente 20 mm Hg cuando el agente terapéutico se inyecta de tal manera que un médico puede determinar la presencia de obstrucción de los canales de interconexión cuando se inyecta el agente terapéutico.
- 40 **[0093]** En muchas realizaciones, la caída de presión a través de la estructura porosa se corresponde con no más de una caída de presión de una aguja de calibre 35 para inyectar el agente terapéutico.
- 45 **[0094]** En muchas realizaciones, la caída de presión a través de la estructura porosa se corresponde con no más de una caída de presión de una aguja de calibre 35 que tiene una longitud dimensionada para inyectar el agente terapéutico en el depósito.
- 50 **[0095]** En muchas realizaciones, la estructura porosa rígida comprende una resistencia al flujo de una solución o suspensión inyectada a través de una aguja de calibre treinta tal que la eyección de dicha solución o suspensión a través de la estructura porosa rígida es sustancialmente inhibida cuando dichas solución o suspensión se inyectan en el depósito. El depósito puede comprender un orificio de ventilación.
- 55 **[0096]** En muchas realizaciones, el volumen del depósito comprende de aproximadamente 5 ul a aproximadamente 2000 ul de una solución o suspensión de al menos un agente terapéutico para liberar el al menos un agente terapéutico durante el período prolongado.
- 60 **[0097]** En muchas realizaciones, el volumen del depósito comprende de aproximadamente 10 ul a aproximadamente 200 ul de una solución o suspensión de al menos un agente terapéutico para liberar el al menos un agente terapéutico durante el período prolongado.
- 65 **[0098]** En muchas realizaciones, el dispositivo terapéutico comprende además una estructura de retención fijada al recipiente y configurada para acoplarse a al menos una estructura de tejido del paciente durante el período

prolongado. La al menos una estructura de tejido puede comprender la esclerótica de un ojo del paciente y en la que la estructura porosa rígida está dispuesta en al menos una parte del recipiente para liberar el al menos un agente terapéutico en el ojo durante el período prolongado. La estructura porosa rígida puede estar dispuesta sobre al menos una parte del recipiente para liberar el al menos un agente terapéutico en al menos uno del humor vítreo, el humor acuoso, la coroides, la esclerótica o la retina del ojo durante el periodo prolongado.

[0099] En muchas realizaciones, la estructura porosa rígida está dispuesta en una parte distal del recipiente para liberar el al menos un agente terapéutico en el humor vítreo para el transporte convectivo a la retina del ojo durante el período prolongado.

[0100] En muchas realizaciones, la estructura porosa rígida está dispuesta en una parte proximal del recipiente para liberar el al menos un agente terapéutico en el humor vítreo para acoplarse a uno o más de un cuerpo ciliar o una malla trabecular del ojo.

[0101] En muchas realizaciones, la estructura porosa rígida comprende una superficie orientada hacia un tejido diana del ojo cuando se coloca en el ojo.

[0102] En muchas realizaciones, la estructura porosa rígida comprende una superficie orientada alejada de una lente del ojo y hacia la retina del ojo cuando se coloca en el ojo.

[0103] En muchas realizaciones, la estructura porosa rígida comprende una superficie orientada alejada de una lente del ojo y hacia la retina del ojo para inhibir una catarata cuando se coloca en el ojo.

[0104] En muchas realizaciones, la al menos una estructura de tejido comprende la conjuntiva del ojo y la estructura de retención está configurada para extenderse hacia fuera desde el recipiente entre la esclerótica y la conjuntiva para retener el recipiente durante el período prolongado. El recipiente puede comprender una barrera penetrable y en el que la barrera penetrable y la estructura de retención están cada una configuradas para minimizar la erosión de los tejidos circundantes cuando se colocan en un ojo. La estructura de retención puede inhibir o evitar que el dispositivo se mueva en el ojo durante el relleno. La estructura de retención puede extenderse hacia fuera desde el recipiente y comprende al menos uno de un orificio de sutura para la fijación a la esclerótica a través de una sutura estándar.

[0105] En muchas realizaciones, la estructura porosa rígida comprende una pluralidad de estructuras porosas rígidas acopladas al depósito y configuradas para liberar el al menos un agente terapéutico durante el período prolongado.

[0106] En muchas realizaciones, la estructura porosa rígida comprende una estructura porosa rígida moldeada. La estructura porosa rígida moldeada puede comprender al menos uno de un disco, una hélice o un tubo acoplado al depósito y configurados para liberar el al menos un agente terapéutico durante el período prolongado.

[0107] En muchas realizaciones, el depósito y la estructura porosa están configurados para liberar cantidades terapéuticas del al menos un agente terapéutico que corresponden a una concentración de al menos aproximadamente 0,001 µg por ml de humor vítreo durante un período prolongado de al menos aproximadamente tres meses.

[0108] En muchas realizaciones, el depósito y la estructura porosa están configurados para liberar cantidades terapéuticas del al menos un agente terapéutico que corresponden a una concentración de al menos aproximadamente 0,01 µg por ml de humor vítreo y no más de aproximadamente 300 µg por ml durante un período prolongado de al menos aproximadamente tres meses. El depósito y la estructura porosa pueden estar configurados para liberar cantidades terapéuticas del al menos un agente terapéutico que corresponden a una concentración de al menos aproximadamente 0,1 µg por ml de humor vítreo. El depósito y la estructura porosa pueden estar configurados para liberar no más de aproximadamente 10 µg por ml durante el período prolongado de al menos aproximadamente tres meses.

[0109] En muchas realizaciones, el al menos un agente terapéutico comprende una proteína o péptido y un peso molecular de al menos aproximadamente 10k Daltons.

[0110] En muchas realizaciones, el al menos un agente terapéutico comprende un inhibidor de VEGF.

[0111] En muchas realizaciones, el al menos un agente terapéutico comprende al menos un fragmento de un anticuerpo y un peso molecular de al menos aproximadamente 10k Daltons. El al menos un agente terapéutico puede comprender ranibizumab. El al menos un agente terapéutico puede comprender bevacizumab. El al menos un agente terapéutico puede comprender AfliberceptTM.

[0112] En muchas realizaciones, el depósito y la estructura porosa están configurados para liberar cantidades terapéuticas del al menos un agente terapéutico que corresponden a una concentración de al menos aproximadamente 0,1 µg por ml de humor vítreo. El depósito y la estructura porosa pueden estar configurados para liberar no más de aproximadamente 10 µg por ml durante un período prolongado de al menos aproximadamente 6 meses.

- 5 **[0113]** En muchas realizaciones, el depósito y la estructura porosa se configuran para liberar cantidades terapéuticas del al menos un agente terapéutico que corresponden a una concentración de al menos aproximadamente 0,1 ug por ml de humor vítreo y no más de aproximadamente 10 ug por ml durante un período prolongado de al menos aproximadamente doce meses. El depósito y la estructura porosa se pueden configurar para liberar cantidades terapéuticas del al menos un agente terapéutico que corresponden a una concentración de al menos aproximadamente 0,1 ug por ml de humor vítreo y no más de aproximadamente 10 ug por ml durante un período prolongado de al menos aproximadamente doce meses.
- 10 **[0114]** En muchas realizaciones, los canales de interconexión de la estructura porosa rígida están dimensionados para limitar el tamaño de moléculas que pasan a través de los canales de la estructura porosa rígida.
- 15 **[0115]** En muchas realizaciones, los canales de la estructura porosa rígida comprenden un hidrogel configurado para limitar el tamaño de moléculas que pasan a través de los canales de la estructura porosa rígida. El hidrogel puede ser configurado para que pase el al menos un agente terapéutico que comprende moléculas que comprenden un tamaño de sección transversal de no más de aproximadamente 10 nm. El hidrogel puede comprender un contenido de agua de al menos aproximadamente 70%. El hidrogel puede comprender un contenido de agua de no más de aproximadamente 90% para limitar el peso molecular de al menos un agente terapéutico a aproximadamente 30k Daltons. El hidrogel puede comprender un contenido de agua de no más de aproximadamente 95% para limitar el peso molecular de al menos un agente terapéutico a aproximadamente 100 k Daltons. El hidrogel puede comprender un contenido de agua dentro de un intervalo de aproximadamente 90% a aproximadamente 95% de tal manera que los canales del material poroso están configurados para que pase ranibizumab y sustancialmente no pase Bevacizumab.
- 20 **[0116]** En muchas realizaciones, el ranibizumab comprende ranibizumab que comprende un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal IgG1 kappa recombinante humanizado diseñado para uso intraocular y en el que el ranibizumab está configurado para unirse e inhibir la actividad biológica del factor de crecimiento endotelial vascular humano A (VEGF-A) y en el que el ranibizumab tiene un peso molecular de aproximadamente 48 k Daltons.
- 25 **[0117]** En muchas realizaciones, el bevacizumab comprende un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado recombinante configurado para unirse a e inhibir la actividad biológica del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y en el que bevacizumab comprende regiones estructurales humanas y regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo murino configurado para unirse a VEGF y en el que el bevacizumab tiene un peso molecular de aproximadamente 149 k Daltons.
- 30 **[0118]** En muchas realizaciones, la estructura porosa comprende una porosidad, un grosor, un parámetro de canal y una superficie configurada para liberar cantidades terapéuticas durante el período prolongado. La porosidad puede comprender un valor dentro de un intervalo de aproximadamente 3% a aproximadamente 70%. La porosidad puede comprender un valor dentro de un intervalo de aproximadamente 3% a aproximadamente 30%. La porosidad puede comprender un valor dentro de un intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%. La porosidad puede comprender un valor dentro de un intervalo es de aproximadamente 10% a aproximadamente 25%. La porosidad puede comprender un valor dentro de un intervalo es de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%.
- 35 **[0119]** En muchas realizaciones, el parámetro de canal comprende un parámetro de ajuste que corresponde a la tortuosidad de los canales.
- 40 **[0120]** En muchas realizaciones, el parámetro de canal comprende un parámetro de ajuste que corresponde a una longitud efectiva de la interconexión de canales que se extienden desde una primera cara de la estructura porosa a una segunda cara de la estructura porosa. La longitud efectiva de los canales de interconexión puede corresponder a al menos aproximadamente 2 veces el grosor de la estructura porosa. La longitud efectiva de los canales de interconexión puede corresponder a al menos aproximadamente 5 veces el grosor de la estructura porosa.
- 45 **[0121]** En muchas realizaciones, la velocidad de liberación del al menos un agente terapéutico corresponde a una relación de la porosidad con el parámetro de canal, y la relación de la porosidad con el parámetro de canal es menor de aproximadamente 0,5 de tal manera que la estructura porosa libera el al menos un agente terapéutico durante el período prolongado. La relación de la porosidad con el parámetro de canal puede ser inferior a aproximadamente 0,2 de tal manera que la estructura porosa libera el al menos un agente terapéutico durante el período prolongado. La relación de la porosidad con el parámetro de canal puede ser inferior a aproximadamente 0,1 de tal manera que la estructura porosa libera el al menos un agente terapéutico durante el período prolongado. La relación de la porosidad con el parámetro de canal puede ser de menos de aproximadamente 0,05 de tal manera que la estructura porosa libera el al menos un agente terapéutico durante el período prolongado.
- 50 **[0122]** En muchas realizaciones, el parámetro de canal comprende un valor de al menos aproximadamente 1. El valor del parámetro de canal puede comprender al menos aproximadamente 2. El parámetro de canal puede comprender un valor de al menos aproximadamente 5.
- 55 **[0123]** En muchas realizaciones, el parámetro de canal comprende un valor de al menos aproximadamente 1. El valor del parámetro de canal puede comprender al menos aproximadamente 2. El parámetro de canal puede comprender un valor de al menos aproximadamente 5.
- 60 **[0124]** En muchas realizaciones, el parámetro de canal comprende un valor de al menos aproximadamente 1. El valor del parámetro de canal puede comprender al menos aproximadamente 2. El parámetro de canal puede comprender un valor de al menos aproximadamente 5.
- 65 **[0125]** En muchas realizaciones, el parámetro de canal comprende un valor de al menos aproximadamente 1. El valor del parámetro de canal puede comprender al menos aproximadamente 2. El parámetro de canal puede comprender un valor de al menos aproximadamente 5.

- 5 **[0123]** En muchas realizaciones, la estructura porosa comprende un índice de velocidad de liberación determinado con un relación de la porosidad por un área de sección transversal de la estructura porosa dividido por el parámetro de canal por un grosor de la estructura porosa, extendiéndose el grosor a través del área de sección transversal. La estructura porosa puede comprender un índice de velocidad de liberación de no más de aproximadamente 5,0 mm. La estructura porosa puede comprender un índice de velocidad de liberación de no más de aproximadamente 2 mm. La estructura porosa puede comprender un índice de velocidad de liberación de no más de aproximadamente 1,2 mm. La estructura porosa puede comprender un índice de velocidad de liberación de no más de aproximadamente 0,2 mm. La estructura porosa puede comprender un índice de velocidad de liberación de no más de aproximadamente 0,1 mm. La estructura porosa puede comprender un índice de velocidad de liberación de no más de aproximadamente 0,05 mm.
- 10 **[0124]** En muchas realizaciones, los canales de la estructura porosa rígida están dimensionados para que pase el al menos un agente terapéutico que comprende moléculas que tienen un peso molecular de al menos aproximadamente 100 Daltons.
- 15 **[0125]** En muchas realizaciones, los canales de la estructura porosa rígida están dimensionados para que pase el al menos un agente terapéutico que comprende moléculas que tienen un peso molecular de al menos aproximadamente 100 Daltons.
- 20 **[0126]** En muchas realizaciones, los canales de la estructura porosa rígida comprenden canales de interconexión configurados para que pase el al menos un agente terapéutico entre los canales de interconexión. La estructura porosa rígida puede comprender granos de material rígido y en el que los canales de interconexión se extienden al menos parcialmente alrededor de los granos de material rígido para que pase el al menos un agente terapéutico a través del material poroso. Los granos de material rígido se pueden acoplar juntos en el punto de unión, y los canales de interconexión pueden extenderse al menos parcialmente alrededor de los puntos de unión.
- 25 **[0127]** En muchas realizaciones, la estructura porosa comprende un material sinterizado. El material sinterizado puede comprender granos de material en el que los granos comprenden un tamaño medio de no más de aproximadamente 20 μm . El material sinterizado puede comprender granos de material en el que los granos comprenden un tamaño medio de no más de aproximadamente 10 μm . El material sinterizado puede comprender granos de material en el que los granos comprenden un tamaño medio de no más de aproximadamente 5 μm . El material sinterizado puede comprender granos de material en el que los granos comprenden un tamaño medio de no más de aproximadamente 1 μm .
- 30 **[0128]** En muchas realizaciones, el material sinterizado comprende granos de material que corresponde un grado medio de no más de aproximadamente 0,1. El material sinterizado comprende granos de material que corresponde a un grado medio de no más de aproximadamente 0,2. El material sinterizado puede comprender granos de material correspondientes a un grado medio de no más de aproximadamente 0,3. El material sinterizado puede comprender granos de material correspondientes a un grado medio de no más de aproximadamente 0,5.
- 35 **[0129]** En muchas realizaciones, los canales están dimensionados para que pasen cantidades terapéuticas del al menos un agente terapéutico a través del material sinterizado durante un tiempo prolongado.
- 40 **[0130]** En muchas realizaciones, los canales están dimensionados para inhibir la penetración de microbios a través del material sinterizado. Los canales están dimensionados para inhibir la penetración de bacterias a través del material sinterizado.
- 45 **[0131]** En muchas realizaciones, el material sinterizado comprende un material humectable. El material sinterizado puede comprender un material humectable para inhibir burbujas dentro de los canales del material.
- 50 **[0132]** En muchas realizaciones, el material sinterizado comprende al menos uno de un metal, un cerámico, un vidrio o un plástico. El material sinterizado puede comprender un material compuesto sinterizado y el material compuesto puede comprender dos o más de metal, cerámicos, vidrio o plástico. El material sinterizado puede comprender el metal y el metal puede comprender al menos uno de Ni, Ti, nitinol, acero inoxidable, cromo cobalto, Elgiloy, hastelloy, aleación c-276 o aleación de níquel 200. El material sinterizado puede comprender el metal y el metal puede comprender al menos uno de acero inoxidable 304, 304L, 316 o 316L. El material sinterizado comprende un cerámico. El material sinterizado comprende el vidrio. El material sinterizado comprende plástico, que comprende un recubrimiento humectable para inhibir la formación de burbujas en los canales y en el que el plástico comprende al menos uno de PEEK, polietileno, polipropileno, poliimida, poliestireno, poliacrilato, polimetacrilato, o poliamida.
- 55 **[0133]** En muchas realizaciones, el al menos un agente terapéutico almacenado en el depósito del recipiente comprende al menos uno de un sólido que comprende el al menos un agente terapéutico, una solución que comprende el al menos un agente terapéutico, una suspensión que comprende el al menos un agente terapéutico, partículas que comprenden el al menos un agente terapéutico adsorbido en las mismas, o partículas unidas reversiblemente al al menos un agente terapéutico.
- 60 **[0134]** En muchas realizaciones, el dispositivo está dimensionado para que pase a través de un lumen de una cánula.
- 65

[0135] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para liberar al menos un agente terapéutico en un paciente que tiene retina. El dispositivo terapéutico comprende un recipiente para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico. El recipiente comprende un depósito con un volumen dimensionado para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico para la liberación durante el tiempo prolongado. El recipiente comprende una estructura porosa que comprende un grosor y una superficie acoplada al depósito y configurada para liberar cantidades terapéuticas del al menos un agente terapéutico durante el período de tiempo prolongado. La estructura porosa está dispuesta en una parte distal del recipiente. Una estructura de retención está acoplada al recipiente para acoplarse a la esclerótica del ojo y posicionar la estructura porosa en una ubicación del ojo para administrar el agente terapéutico hacia una región diana de la retina con el flujo convectivo del humor vítreo.

[0136] En muchas realizaciones, la ubicación diana de la retina corresponde a la neovascularización de una lesión acoplada a la región diana de la retina.

[0137] En muchas realizaciones, el agente terapéutico comprende una macromolécula y en el que la estructura porosa comprende canales de interconexión dimensionados para que pase la macromolécula.

[0138] En muchas realizaciones, el agente terapéutico comprende un esteroide y en el que la estructura porosa comprende una superficie orientada alejándose desde una lente del ojo para inhibir la formación de una catarata cuando se libera el esteroide.

[0139] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para liberar al menos un agente terapéutico en un paciente que tiene retina. El dispositivo terapéutico comprende un recipiente para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico. El recipiente comprende un depósito con un volumen dimensionado para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico para la liberación durante el tiempo prolongado. El recipiente comprende una estructura porosa que comprende un grosor y un área superficial acoplada al depósito y configurada para liberar cantidades terapéuticas del al menos un agente terapéutico durante el período de tiempo prolongado. La estructura porosa está dispuesta en una parte proximal del recipiente. Una estructura de retención está acoplada al recipiente para acoplarse a la esclerótica del ojo y posicionar la estructura porosa en una ubicación del ojo para administrar el agente terapéutico a uno o más del cuerpo ciliar o una malla trabecular del ojo para tratar el glaucoma.

[0140] En muchas realizaciones, el agente terapéutico comprende una prostaglandina o un análogo de prostaglandina.

[0141] En otro aspecto, los ejemplos proporcionan un dispositivo terapéutico para usar en un procedimiento de tratamiento de un ojo que tiene humor vítreo y retina. Una ubicación diana de la retina se identifica para el tratamiento. Se coloca un recipiente y el recipiente tiene una cantidad terapéutica de un agente terapéutico. El recipiente comprende una estructura porosa para liberar cantidades terapéuticas del al menos un agente terapéutico durante el período de tiempo prolongado. La estructura porosa se coloca en el humor vítreo en una ubicación lejos de la retina para administrar el agente terapéutico a la ubicación diana con el flujo convectivo del humor vítreo.

[0142] En muchas realizaciones, la ubicación diana comprende la neovascularización coroidea de un coroides del ojo acoplado a la ubicación diana de la retina y en el que el agente terapéutico comprende una macromolécula para tratar la neovascularización coroidea.

[0143] En muchas realizaciones, el agente terapéutico comprende una macromolécula y en el que el recipiente está acoplado a la esclerótica y dimensionado para posicionar la estructura porosa a lo largo de una trayectoria de flujo del humor vítreo que se extiende hacia la ubicación diana.

[0144] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para liberar al menos un agente terapéutico en un ojo de un paciente. El dispositivo terapéutico comprende un recipiente para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico. El recipiente comprende un depósito con un volumen dimensionado para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico para la liberación durante el tiempo prolongado. El recipiente comprende una estructura porosa rígida que comprende un grosor, un área superficial y canales de interconexión acoplados al depósito y configurados para liberar cantidades terapéuticas del al menos un agente terapéutico durante el período de tiempo prolongado, la estructura porosa rígida dispuesta en una parte distal del recipiente para liberar el al menos un agente terapéutico en el ojo. Una barrera penetrable está acoplada al depósito y dispuesta en una parte proximal del recipiente para recibir una inyección del al menos un agente terapéutico. Una estructura de retención está fijada al recipiente y configurada para acoplarse a un tejido del ojo del paciente durante el periodo prolongado.

[0145] En otro aspecto, los ejemplos proporcionan un dispositivo para uso en un procedimiento de tratamiento de un ojo. Un recipiente que comprende un depósito y una barrera penetrable se colocan al menos parcialmente a través de la esclerótica del ojo, en el que el depósito comprende un fluido. Al menos una aguja se hace pasar a través de la barrera penetrable y la conjuntiva dispuesta sobre la barrera penetrable. Una cantidad terapéutica de al menos un

agente terapéutico se inyecta en el recipiente. El fluido en el depósito se retira sustancialmente del recipiente cuando se inyecta la cantidad terapéutica.

[0146] En muchas realizaciones, el fluido comprende un tampón.

[0147] En muchas realizaciones, el fluido comprende al menos un agente terapéutico.

[0148] En muchas realizaciones, la al menos una aguja penetra la barrera penetrable en un punto de la penetración, comprendiendo el procedimiento además la extracción de la al menos una aguja de la barrera penetrable.

[0149] En muchas realizaciones, el recipiente comprende un material sinterizado poroso rígido configurado para liberar el al menos un agente terapéutico desde el recipiente durante un período prolongado de al menos aproximadamente tres meses, y el material sinterizado poroso rígido comprende un tope de aguja dispuesto opuesto a la barrera penetrable.

[0150] En muchas realizaciones, el al menos un agente terapéutico se extrae del recipiente con una inyección de una solución en respuesta a una reacción de paciente a el al menos un agente terapéutico. Una cantidad adicional del al menos un agente terapéutico se puede inyectar en el recipiente para reanudar el tratamiento del paciente con el al menos un agente terapéutico.

[0151] En muchas realizaciones, el al menos un agente terapéutico inyectado en el recipiente comprende al menos una de una suspensión de partículas sólidas de al menos un agente terapéutico, una solución de al menos un agente terapéutico, al menos un agente terapéutico adsorbido sobre partículas o al menos un agente terapéutico unido reversiblemente sobre partículas.

[0152] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo para inyectar al menos un agente terapéutico en un recipiente posicionado al menos parcialmente dentro del ojo. El dispositivo comprende una cámara para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico. Al menos una aguja se acopla a la cámara y comprende un primer lumen de tamaño para inyectar el al menos un agente terapéutico en el recipiente y un segundo lumen dimensionado para recibir líquido desde el recipiente cuando se inyecta una cantidad de al menos un agente terapéutico.

[0153] En muchas realizaciones, la al menos una aguja comprende una primera aguja acoplada a la cámara y una segunda aguja acoplada a un receptáculo para recibir el líquido expulsado desde el recipiente cuando se inyecta el al menos un agente terapéutico.

[0154] En muchas realizaciones, la al menos una aguja comprende una primera aguja acoplada a la cámara y una segunda aguja acoplada a un receptáculo bajo vacío para recibir el líquido expulsado desde el recipiente cuando se inyecta el al menos un agente terapéutico.

[0155] En muchas realizaciones, el primer lumen se extiende a una primera abertura y el segundo lumen se extiende a una segunda abertura, la primera abertura separada de la segunda abertura tal que el líquido del recipiente se sustituye sustancialmente cuando se inyecta del al menos un agente terapéutico.

[0156] En otra aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para liberar al menos un agente terapéutico en el humor vítreo de un ojo de un paciente. El dispositivo terapéutico comprende un recipiente para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico, el recipiente comprende un depósito con un volumen dimensionado para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico para la liberación durante un tiempo prolongado de al menos un año. El depósito comprende un volumen de al menos aproximadamente 10 ul. El recipiente comprende una barrera acoplada al depósito y dispuesta a lo largo de al menos una parte del recipiente de depósito para contener el agente terapéutico dentro del depósito. Una estructura porosa que comprende un grosor, un área superficial y los canales está acoplada al depósito y configurada para liberar cantidades terapéuticas del al menos un agente terapéutico durante el tiempo prolongado de al menos un año, la estructura porosa está acoplada al recipiente para liberar el al menos un agente terapéutico en el ojo. Una estructura de retención está fijada al recipiente y configurada para acoplarse a la esclerótica del ojo del paciente durante el periodo prolongado.

[0157] En muchas realizaciones, el al menos un agente terapéutico comprende ranibizumab.

[0158] En muchas realizaciones, el al menos un agente terapéutico comprende bevacizumab.

[0159] En muchas realizaciones, el al menos un agente terapéutico comprende esteroides, no esteroides, antiinflamatorios, antibióticos, tratamientos de glaucoma o neuroprotectores.

[0160] En muchas realizaciones, la cantidad comprende al menos aproximadamente 20 ul y en las que el tiempo prolongado comprende al menos aproximadamente dos años y un peso molecular de al menos un agente terapéutico comprende al menos aproximadamente 100 Daltons.

- 5 **[0161]** En muchas realizaciones, la cantidad comprende al menos aproximadamente 20 ul y en las que el tiempo prolongado comprende al menos aproximadamente dos años y un peso molecular de al menos un agente terapéutico comprende al menos aproximadamente 10 k Daltons.
- [0162]** En muchas realizaciones, la cantidad comprende al menos aproximadamente 30 ul y en las que el tiempo prolongado comprende al menos aproximadamente tres años y un peso molecular de al menos un agente terapéutico comprende al menos aproximadamente 100 Daltons.
- 10 **[0163]** En muchas realizaciones, la cantidad comprende al menos aproximadamente 30 ul y en las que el tiempo prolongado comprende al menos aproximadamente tres años y un peso molecular de al menos un agente terapéutico comprende al menos aproximadamente 10 k Daltons.
- 15 **[0164]** En otro aspecto, realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para liberar al menos un agente terapéutico en un humor vítreo de un ojo de un paciente. El dispositivo terapéutico comprende un recipiente para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico. El recipiente comprende un depósito con un volumen dimensionado para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico para la liberación durante un tiempo prolongado. El recipiente comprende una barrera acoplada al depósito y dispuesto a lo largo de al menos una parte del recipiente de reserva para contener agente terapéutico dentro del depósito. Una estructura porosa que comprende una primera cara que tiene que comprende una primera pluralidad de aberturas está acoplada al depósito y una segunda cara comprende una segunda pluralidad de aberturas para acoplarse al humor vítreo. Los canales de interconexión se extienden entre cada uno de la primera pluralidad de aberturas de la primera cara y cada uno de la segunda pluralidad de aberturas de la segunda cara de mantener la liberación del agente terapéutico a través de la estructura porosa cuando parcialmente bloqueado. Una estructura de retención está fijada al recipiente para acoplar a una esclerótica del ojo del paciente durante el periodo extendido.
- 20 **[0165]** En muchas realizaciones, la liberación del agente terapéutico a través de la estructura porosa se mantiene cuando es bloqueado parcialmente con partículas.
- 25 **[0166]** En muchas realizaciones, la liberación del agente terapéutico a través de la estructura porosa se mantiene cuando es bloqueado parcialmente con partículas.
- [0167]** En muchas realizaciones, la liberación del agente terapéutico a través de la estructura porosa se mantiene cuando bloqueado parcialmente con partículas que comprenden uno o más de agente terapéutico degradado o agente terapéutico agregada. Las partículas pueden comprender el agente terapéutico degradado, y el agente terapéutico degradados pueden comprender un cambio conformacional de una estructura molecular del agente terapéutico de tal manera que la eficacia del agente terapéutico degradados es menor que el agente terapéutico. Las partículas pueden comprender el agente terapéutico degrada y el agente terapéutico degradadas pueden comprender al menos una alteración de enlace químico de tal manera que las moléculas del agente terapéutico tal que la eficacia del agente terapéutico degradados es menor que el agente terapéutico. Las partículas pueden comprender el agente terapéutico agregada y en el que el agente terapéutico agregada comprende una pluralidad de moléculas del agente terapéutico.
- 30 **[0168]** En muchas realizaciones, la liberación del agente terapéutico a través de la estructura porosa se mantiene cuando una parte de la primera cara o la segunda cara se bloquea con un material de recubrimiento.
- 35 **[0169]** En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para liberar al menos un agente terapéutico en un humor vítreo de un ojo de un paciente. El dispositivo terapéutico comprende un recipiente para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico, el recipiente comprende un depósito con un volumen dimensionado para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico para la liberación durante un tiempo prolongado. El recipiente comprende una barrera acoplada al depósito y dispuesto a lo largo de al menos una parte del recipiente de reserva para contener agente terapéutico dentro del depósito. Una estructura porosa comprende una primera cara que tiene que comprende una primera zona acoplada al depósito y una segunda cara que tiene una segunda área para acoplarse al humor vítreo. Una tasa de flujo del agente terapéutico a través de la estructura porosa disminuye a menos de una cantidad por ciento cuando la primera área o la segunda área se reducen por la cantidad por ciento. Una estructura de retención está fijada al recipiente para acoplar a una esclerótica del ojo del paciente durante el periodo extendido.
- 40 **[0170]** En muchas realizaciones, la velocidad de flujo del agente terapéutico a través de la estructura porosa disminuye menos que la cantidad por ciento cuando la primera zona y la segunda zona se reducen por la cantidad por ciento.
- 45 **[0171]** En muchas realizaciones, una velocidad de flujo del agente terapéutico a través de la estructura porosa disminuye menos del cinco por cantidad por ciento cuando la primera área o la segunda zona se disminuyen por el cinco por ciento.
- 50 **[0172]** En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para liberar al menos un agente terapéutico en un humor vítreo de un ojo de un paciente. El dispositivo terapéutico comprende un recipiente para
- 55
- 60
- 65

contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico. El recipiente comprende un depósito con un volumen dimensionado para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico para la liberación durante un tiempo prolongado. El recipiente comprende una barrera acoplada al depósito y dispuesto a lo largo de al menos una parte del recipiente de reserva para contener agente terapéutico dentro del depósito. Una estructura porosa comprende una primera cara que tiene una primera pluralidad de aberturas acoplados al depósito y una segunda cara que tiene una segunda pluralidad de aberturas para acoplarse al humor vítreo. Canales de interconexión se extienden desde la primera pluralidad de aberturas en la primera cara de la segunda pluralidad de aberturas en la segunda cara para conectar cada uno de la pluralidad de aberturas en la primera cara con cada uno de la pluralidad de aberturas en la segunda cara. Una estructura de retención está fijado al recipiente y configurado para acoplarse a una esclerótica del ojo del paciente durante el periodo extendido.

[0173] En muchas realizaciones, la primera pluralidad comprende al menos aproximadamente 10 aberturas en la primera cara y la segunda pluralidad comprende al menos aproximadamente 10 aberturas en la segunda cara y cada uno de los al menos aproximadamente 10 aberturas dla primera cara está conectado a cada uno de los al menos aproximadamente 10 aberturas en la segunda cara con los canales de interconexión.

[0174] En muchas realizaciones, la primera pluralidad comprende al menos aproximadamente 20 aberturas en la primera cara y la segunda pluralidad comprende al menos aproximadamente 20 aberturas en la segunda cara y cada uno de los al menos aproximadamente 20 aberturas dla primera cara está conectado a cada uno de los al menos aproximadamente 20 aberturas en la segunda cara con los canales de interconexión.

[0175] En muchas realizaciones, la primera pluralidad comprende al menos aproximadamente 40 aberturas en la primera cara y la segunda pluralidad comprende al menos aproximadamente 40 aberturas en la segunda cara y cada uno de los al menos aproximadamente 40 aberturas dla primera cara está conectado a cada uno de los al menos aproximadamente 40 aberturas en la segunda cara con los canales de interconexión.

[0176] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para liberar al menos un agente terapéutico en un humor vítreo de un ojo de un paciente. El dispositivo terapéutico comprende un recipiente para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico. El recipiente comprende un depósito con un volumen dimensionado para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico para la liberación durante un tiempo prolongado. El recipiente comprende una barrera acoplada al depósito y dispuesto a lo largo de al menos una parte del recipiente de reserva para contener agente terapéutico dentro del depósito. Una estructura porosa comprende una primera cara que tiene una primera pluralidad de aberturas junto al depósito y una segunda cara que comprende una segunda pluralidad de aberturas para acoplarse al humor vítreo. El material poroso comprende partículas sinterizadas para formar canales de interconexión que se extienden entre cada uno de la primera pluralidad de aberturas de la primera cara y cada uno de la segunda pluralidad de aberturas de la segunda cara. La liberación del agente terapéutico a través de la estructura porosa se corresponde sustancialmente con una distribución de tamaños de material sinterizado y una porosidad del material sinterizado por encima de un umbral de percolación. Una estructura de retención está fijada al recipiente para acoplar a una esclerótica del ojo del paciente durante el periodo extendido.

[0177] En muchas realizaciones, la distribución corresponde a al menos aproximadamente diez partículas sinterizadas dispuestas entre la primera pluralidad de aberturas y la segunda pluralidad de aberturas para mantener la liberación del agente terapéutico cuando una o más de las primeras aberturas o las segundas aberturas es parcialmente bloqueado.

[0178] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para liberar al menos un agente terapéutico en un humor vítreo de un ojo de un paciente. El dispositivo terapéutico comprende un recipiente para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico. El recipiente comprende un depósito con un volumen dimensionado para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico para la liberación durante un tiempo prolongado. El volumen corresponde a una dimensión en sección transversal del recipiente y una altura del recipiente. El recipiente comprende una barrera acoplada al depósito y dispuesto a lo largo al menos una parte del depósito para contener agente terapéutico dentro del depósito. Una estructura porosa comprende una primera cara acoplado al depósito y una segunda cara para acoplarse al humor vítreo. La estructura porosa comprende un grosor que se extiende entre la primera cara y la segunda cara y una dimensión de sección transversal correspondiente a un área de la primera cara y una superficie de la segunda cara. La dimensión de la sección transversal de la estructura porosa comprende al menos aproximadamente el diez por ciento de la dimensión de la sección transversal del recipiente para liberar el agente terapéutico durante el período de tiempo prolongado. Una estructura de retención está fijada al recipiente para acoplar a una esclerótica del ojo del paciente durante un tiempo prolongado.

[0179] En muchas realizaciones, la dimensión de la sección transversal de la estructura porosa comprende al menos aproximadamente el veinte por ciento de la dimensión de la sección transversal del recipiente para liberar el agente terapéutico durante el período de tiempo prolongado.

[0180] En muchas realizaciones, la dimensión de la sección transversal de la estructura porosa comprende al menos

aproximadamente el treinta por ciento de la dimensión de la sección transversal del recipiente para liberar el agente terapéutico durante el período de tiempo prolongado.

[0181] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para liberar al menos un agente terapéutico en un humor vítreo de un ojo de un paciente. El dispositivo terapéutico comprende un recipiente expansible para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico. El recipiente expansible comprende una primera configuración de perfil estrecho para la inserción en el ojo y una segunda configuración de perfil expandido que tiene un depósito dimensionado para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico. El recipiente expansible comprende una estructura porosa junto al depósito para liberar el al menos un agente terapéutico. Una estructura de retención expansible comprende una primera configuración de perfil estrecho para la inserción al menos parcialmente en una esclerótica del ojo y una segunda configuración de perfil expandido para acoplar a la esclerótica del ojo. La estructura de retención expansible está pegada en el recipiente expansible para acoplar el recipiente expansible para el humor vítreo durante un tiempo prolongado.

[0182] En muchas realizaciones, la estructura de retención expansible comprende un material elástico que comprende uno o más de metal, termoplástico, material con memoria de forma o Nitinol.

[0183] En muchas realizaciones, la estructura de retención expansible comprende una primera extensión para acoplarse a un lado inferior de la esclerótica y una segunda extensión para acoplarse a un lado superior de la esclerótica.

[0184] En muchas realizaciones, la primera extensión comprende una brida que se extiende distalmente en la primera configuración a pasar a través de la esclerótica y en el que la brida se extiende lateralmente en la segunda configuración para acoplarse a la esclerótica.

[0185] En muchas realizaciones, la segunda extensión comprende una brida que se extiende proximalmente en la primera configuración pase a través de un lumen de una herramienta de inserción y en el que la brida se extiende lateralmente en la segunda configuración para acoplarse a la esclerótica.

[0186] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para liberar al menos un agente terapéutico en un humor vítreo de un ojo de un paciente. El dispositivo terapéutico comprende un recipiente expansible que comprende una primera configuración de perfil estrecho para la inserción en el ojo y una segunda configuración expandida que comprende un depósito para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico. El recipiente expansible comprende una estructura porosa rígida para liberar el al menos un agente terapéutico y un barrera expansible para inhibir la liberación del al menos un agente terapéutico. Un soporte expansible se fija a la estructura porosa y la barrera expansible para acoplar la estructura porosa al depósito cuando el recipiente tiene la configuración expandida. Una estructura de retención expansible comprende una primera configuración de perfil estrecho para la inserción al menos parcialmente en una esclerótica del ojo y una segunda configuración de perfil expandido para acoplar a la esclerótica del ojo. La estructura de retención expansible está pegada en el recipiente expansible para acoplar el recipiente expansible para el humor vítreo durante un tiempo prolongado.

[0187] En muchas realizaciones, el soporte expansible comprende un material elástico que comprende uno o más de metal, termoplástico, material con memoria de forma o Nitinol.

[0188] En muchas realizaciones, el soporte expansible comprende una parte anular proximal y una parte anular distal, en el que una pluralidad de miembros se extienden entre la parte anular proximal y la parte anular distal.

[0189] En muchas realizaciones, la pluralidad de miembros expansibles separado entre la parte anular proximal y la parte anular distal cuando el recipiente comprende la configuración expandida.

[0190] En muchas realizaciones, el dispositivo terapéutico comprende además una barrera penetrable apoyado con la parte anular proximal.

[0191] En muchas realizaciones, la estructura porosa rígida se apoya con la parte anular distal.

[0192] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para liberar al menos un agente terapéutico en un humor vítreo de un ojo de un paciente. El dispositivo terapéutico comprende un recipiente para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico. El recipiente comprende un depósito con un volumen dimensionado para contener una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico para la liberación durante un tiempo prolongado. Una estructura de retención está fijada al recipiente para acoplar a una esclerótica del ojo del paciente durante un tiempo prolongado. La estructura de retención comprende una extensión para acoplarse a un lado superior de la esclerótica. La estructura de retención comprende una parte para recibir la esclerótica debajo de la extensión. La parte comprende una primera anchura que se extiende en una primera dirección y una segunda anchura que se extiende en una segunda dirección. La primera anchura es mayor que la segunda anchura.

[0193] En muchas realizaciones, la parte comprende un perfil de sección transversal alargada que tiene la primera

anchura que se extiende a lo largo de un primer eje y la segunda anchura que se extiende a lo largo de un segundo eje.

[0194] En muchas realizaciones, la parte comprende un perfil de sección transversal elíptica que tiene la primera anchura que se extiende a lo largo de un primer eje del perfil elíptico y la segunda anchura que se extiende a lo largo de un segundo eje del perfil elíptico.

[0195] En muchas realizaciones, la parte comprende una parte estrecha que tiene la primera anchura dimensionada mayor que una dimensión de sección transversal del recipiente y que tiene la segunda anchura dimensionada más pequeña que una dimensión en sección transversal del recipiente para sellar una incisión de la esclerótica con el perfil de la sección transversal.

[0196] En muchas realizaciones, la parte estrecha comprende un rebaje que se extiende sustancialmente alrededor de la parte estrecha y en el que el rebaje comprende un grosor dimensionado para recibir la esclerótica.

[0197] En muchas realizaciones, la extensión comprende una primera anchura de extensión que se extiende en la primera dirección y una segunda anchura extensión que se extiende en la segunda dirección, la primera extensión de anchura mayor que la segunda anchura de extensión.

[0198] En muchas realizaciones, la extensión comprende un perfil elíptico que tiene el primer ancho de extensión que se extiende a lo largo de un primer eje del perfil elíptico y la segunda anchura extensión que se extiende a lo largo de un segundo eje del perfil elíptico.

[0199] En muchas realizaciones, el recipiente comprende un perfil de sección transversal que tiene una primera distancia a través de y una segunda distancia a través de mayor que la primera distancia a través de.

[0200] En muchas realizaciones, el recipiente comprende un perfil de sección transversal que tiene una primera distancia a través de y una segunda distancia a través de mayor que la primera distancia a través de y en el que la primera distancia está alineada sustancialmente con la primera anchura y la segunda dimensión a través de está alineado sustancialmente con la segunda anchura para disminuir la interferencia visual.

[0201] En muchas realizaciones, el perfil de la sección transversal del recipiente comprende un perfil elíptico.

[0202] En otro aspecto, los ejemplos proporcionan un dispositivo para uso en un procedimiento de tratamiento de un ojo que tiene un humor vítreo y una esclerótica. Se proporciona un dispositivo terapéutico para liberar al menos un agente terapéutico en el humor vítreo de un ojo de un paciente. El dispositivo terapéutico comprende un recipiente y una estructura de retención fijada al recipiente. La estructura de retención comprende una parte estrecha que tiene una primera distancia más larga a través que se extiende en una primera dirección y una segunda distancia más corta a través que se extiende en una segunda dirección. La primera distancia más larga es mayor que la segunda distancia más corta. Una incisión alargada se forma en la esclerótica, la incisión que comprende una longitud que se extiende a lo largo de una pars plana del ojo y una anchura, la longitud mayor que la anchura. El recipiente se coloca en el ojo para liberar el agente terapéutico. La parte estrecha de la estructura de retención está alineado con la incisión alargado de tal manera que la primera distancia más larga a través se extiende sustancialmente a lo largo de la incisión alargado y la segunda distancia más corta a través extiende sustancialmente a través de la anchura de la incisión.

[0203] En muchas realizaciones, la pars plana se extiende circunferencialmente a lo largo del ojo entre un coroides del ojo y un plicata pars del ojo y en el que la longitud de la incisión es mayor que una distancia a través de la pars plana entre la coroides del ojo y la pars plicata del ojo y en el que la longitud de la incisión se orienta para adaptarse a la incisión dentro de la pars plana del ojo.

[0204] En muchas realizaciones, el ojo comprende un conjuntiva y en la que la estructura de retención comprende una extensión que tiene una distancia a través mayor que la distancia más larga de la parte estrecha y en el que la extensión está colocado entre la esclerótica y la conjuntiva.

[0205] En otro aspecto, los ejemplos proporcionan un dispositivo terapéutico para uso en un procedimiento de tratamiento de un ojo de un paciente. Un dispositivo terapéutico es proporcionado que comprende un depósito y un agente terapéutico dispuesto en el mismo. El recipiente se coloca en el ojo para liberar el agente terapéutico. La parte estrecha de la estructura de retención está alineado con la incisión alargado de tal manera que la primera distancia más larga a través se extiende sustancialmente a lo largo de la incisión alargado y la segunda distancia más corta a través extiende sustancialmente a través de la anchura de la incisión.

[0206] En otro aspecto, los ejemplos proporcionan un dispositivo terapéutico para uso en un procedimiento de tratamiento de un ojo de un paciente. Se proporciona un dispositivo terapéutico que comprende un recipiente y un agente terapéutico dispuesto dentro del recipiente. El agente terapéutico comprende una semivida dentro del recipiente de al menos aproximadamente 20 días cuando se implanta. El recipiente se posiciona en el ojo para liberar el agente terapéutico, en el que el ojo se trata con el agente terapéutico durante al menos aproximadamente 90 días.

[0207] En otro aspecto, los ejemplos proporcionan un dispositivo terapéutico para uso en un procedimiento de tratamiento de un ojo de un paciente. Se proporciona un dispositivo terapéutico que comprende un depósito y un agente terapéutico dispuesto dentro del depósito. El agente terapéutico comprende una semivida dentro del depósito de no más de aproximadamente 30 días cuando se implanta. El recipiente se coloca en el ojo para liberar el agente terapéutico, el ojo se trata con el agente terapéutico durante al menos aproximadamente 180 días.

[0208] En otro aspecto, los ejemplos proporcionan un dispositivo terapéutico para uso en un procedimiento de tratamiento de un ojo de un paciente. Se proporciona un dispositivo terapéutico que comprende un depósito y un agente terapéutico dispuesto dentro del depósito, y el agente terapéutico comprende una semivida dentro del depósito cuando se implanta. La semivida dentro del depósito es sustancialmente mayor que una semivida correspondiente del agente terapéutico cuando se inyecta directamente en el humor vítreo. El recipiente se coloca en el ojo para liberar el agente terapéutico, y el ojo se trata con el agente terapéutico durante al menos aproximadamente 180 días.

[0209] En muchas realizaciones, el agente terapéutico comprende ranibizumab.

[0210] En un procedimiento de fabricación de un dispositivo terapéutico para liberar un agente terapéutico, se mide un gas acoplado a una estructura porosa. Se proporciona un recipiente para contener el agente terapéutico. La estructura porosa está acoplado al recipiente.

[0211] En muchos ejemplos, se mide el gas para determinar una velocidad de liberación del agente terapéutico a través de la estructura porosa.

[0212] En muchos ejemplos, se mide el gas para determinar una resistencia al flujo de la estructura porosa.

[0213] En muchos ejemplos, el gas se mide con una primera presión en un primer tiempo y una segunda presión en un segundo tiempo.

[0214] En muchos ejemplos, el gas se mide con una caída de presión a través de la estructura porosa.

[0215] En muchos ejemplos, el gas se mide con un volumen de gas pasado a través de la estructura porosa por unidad de tiempo.

[0216] En muchos ejemplos, se mide el gas antes de que la estructura porosa está acoplado al recipiente.

[0217] En muchos ejemplos, el dispositivo terapéutico comprende una estructura de soporte y el flujo de gas se mide cuando la estructura porosa se fija a la estructura de soporte.

[0218] En muchos ejemplos, el flujo de gas se mide un primer tiempo antes de que la estructura porosa está acoplado al recipiente y la terapéutica dispositivo comprende un soporte y en el que el flujo de gas se mide una segunda vez cuando la estructura porosa se fija al soporte.

[0219] En otro aspecto, los ejemplos proporcionan un dispositivo terapéutico para uso en un procedimiento de tratamiento de un ojo que tiene un humor vítreo. Una cantidad de una formulación de agente terapéutico se inyecta en un dispositivo terapéutico, y el dispositivo terapéutico está sintonizado para recibir la cantidad.

[0220] En otro aspecto, los ejemplos proporcionan un dispositivo terapéutico para uso en un procedimiento de tratamiento de un ojo que tiene un humor vítreo. Se proporciona una formulación de un agente terapéutico. El agente terapéutico es capaz de tratar el ojo con inyecciones en bolo. La formulación tiene un período correspondiente entre cada una de las inyecciones de bolo para tratar el ojo y cada una de las inyecciones de bolo comprende un volumen de la formulación de tal manera que cada una de las inyecciones en bolo corresponde a un intervalo de concentraciones terapéuticas de agente en el humor vítreo a tratar el ojo. Un dispositivo terapéutico se proporciona para tratar el ojo con una inyección del volumen de la formulación en el dispositivo, y el dispositivo comprende un recipiente que tiene una cámara para contener un volumen del agente terapéutico y un mecanismo para liberar el agente terapéutico de la cámara al humor vítreo. El volumen del recipiente y el mecanismo de liberación se afinan para tratar el ojo con concentraciones del agente terapéutico en el humor vítreo dentro del rango durante un tiempo prolongado con cada inyección de la cantidad, y el tiempo prolongado comprende al menos aproximadamente dos veces el período.

[0221] En muchas realizaciones, la cámara comprende un volumen sustancialmente fija y el mecanismo de velocidad de liberación comprende una estructura sustancialmente rígida para mantener la liberación del agente terapéutico por encima de la concentración inhibitoria mínima durante un tiempo prolongado con cada inyección de una pluralidad de inyecciones.

[0222] En muchas realizaciones, el mecanismo de liberación comprende una o más de una frita de vidrio poroso, una membrana permeable, una membrana semi-permeable, un tubo capilar o un canal tortuoso, nanoestructuras, nano-

canales o nano-partículas sinterizadas.

[0223] En muchas realizaciones, el mecanismo de liberación comprende la frita de vidrio poroso y en el que la frita porosa comprende una porosidad, área de sección transversal, y un grosor para liberar el agente terapéutico durante el período de tiempo prolongado.

[0224] En muchas realizaciones, el volumen del recipiente comprende no más de aproximadamente dos veces el volumen de la formulación.

[0225] En muchas realizaciones, el volumen del recipiente no comprende más que el volumen de la formulación.

[0226] En muchas realizaciones, una primera parte de la inyección pasa a través del mecanismo de liberación y trata al paciente cuando se inyecta la formulación y una segunda parte de la formulación está contenida en la cámara cuando se inyecta la formulación y la concentración de agente terapéutico en el humor vítreo está dentro del intervalo de las concentraciones terapéuticas para el tiempo prolongado que comprende al menos aproximadamente dos veces el período.

[0227] En muchas realizaciones, el volumen del recipiente comprende menos que el volumen de la formulación inyectada y en el que una primera parte de la inyección pasa a través del mecanismo de liberación cuando se inyecta la formulación y una segunda parte de la formulación está contenida en el cámara cuando se inyecta la formulación.

[0228] En muchas realizaciones, un orificio de ventilación se abre a material de intercambio dispuesto dentro de la cámara con la formulación inyectada y en el que el respiradero está cerrado para pasar la primera parte a través del mecanismo de liberación.

[0229] En muchas realizaciones, el volumen y el mecanismo están sintonizados para liberar la concentración terapéutica dentro del rango durante un tiempo prolongado sobre la base de una semivida del agente terapéutico en el humor vítreo del ojo. El ojo puede comprender un ojo humano y el medio de vida puede ser determinado en base a la semivida del agente terapéutico en el ojo humano. La semivida del agente terapéutico puede comprender al menos aproximadamente una hora, por ejemplo para un agente terapéutico que comprende una molécula pequeña. La semivida del agente terapéutico puede comprender al menos aproximadamente cuatro días, por ejemplo para un agente terapéutico que comprende una molécula grande.

[0230] En otro aspecto, los ejemplos proporcionan un dispositivo terapéutico para uso en un procedimiento de tratamiento de un ojo que tiene un humor vítreo. Se proporciona un dispositivo terapéutico que tiene una cámara dimensionada para contener un volumen de un agente terapéutico y una estructura porosa acoplada a la cámara. Un inyector está provisto comprende al menos un lumen para inyectar una formulación de un agente terapéutico, el inyector comprende una válvula acoplada a la al menos una luz. El dispositivo terapéutico está acoplado al inyector con el al menos un lumen que se extienden al menos parcialmente en el dispositivo terapéutico. Una primera parte de la formulación se inyecta en la cámara cuando la válvula está abierta al material de intercambio dispuesto dentro de la cámara con la primera formulación de la parte. Una segunda parte de la formulación se inyecta cuando la válvula está cerrada para pasar formulación a través de la estructura porosa.

[0231] En muchas realizaciones, una parte de la primera parte pasa a través de la estructura porosa cuando la válvula está cerrada y se inyecta la segunda parte.

[0232] En muchas realizaciones, una parte de la segunda parte pasa a través de la estructura porosa cuando la válvula está cerrada y se inyecta la segunda parte.

[0233] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para el tratamiento de un ojo que tiene un humor vítreo. El dispositivo terapéutico comprende un depósito y la estructura porosa ajustada para liberar durante un tiempo prolongado cantidades terapéuticas de un agente terapéutico inyectado en el depósito.

[0234] En muchas realizaciones, la estructura porosa comprende un mecanismo de liberación, y el volumen del depósito y el mecanismo de liberación están sintonizados para liberar las cantidades terapéuticas del agente terapéutico durante un tiempo prolongado sobre la base de una semivida del agente terapéutico en el vítreo humor del ojo humano. La semivida del agente terapéutico puede comprender al menos aproximadamente una hora, por ejemplo para un agente terapéutico que comprende una molécula pequeña. La semivida del agente terapéutico puede comprender al menos aproximadamente cuatro días, por ejemplo para un agente terapéutico que comprende una molécula grande.

[0235] En otro aspecto, los ejemplos proporcionan un dispositivo terapéutico para uso en un procedimiento de tratamiento de un ojo que tiene un humor vítreo. El dispositivo terapéutico es proporcionado que comprende una estructura de depósito y porosa sintonizada para liberar cantidades terapéuticas de un agente terapéutico durante un tiempo extendido. Una cantidad de agente terapéutico se inyecta en el depósito, y el agente terapéutico se libera desde el depósito sintonizado y la estructura porosa durante un tiempo prolongado.

[0236] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un aparato para el tratamiento de un ojo que tiene un humor vítreo. El aparato comprende un dispositivo terapéutico que comprende depósito para contener un agente terapéutico y una estructura porosa. Un inyector tiene una primera cámara y una segunda cámara y al menos una aguja que comprende un primer lumen y un segundo lumen, y la primera cámara acoplado al primer lumen para inyectar el agente terapéutico desde la primera cámara en el depósito. La segunda cámara está acoplado a la segunda lumen con una válvula dispuesta entre los mismos para recibir el material desde el depósito cuando la válvula está abierta y pasar agente terapéutico a través de la estructura porosa cuando la válvula está cerrada.

[0237] En otro aspecto, los ejemplos proporcionan un dispositivo terapéutico para su uso en procedimiento de tratamiento de un ojo que tiene un humor vítreo. Un volumen de una formulación de ranibizumab se inyecta en un dispositivo terapéutico, el volumen está dentro de un intervalo de aproximadamente 40 a 60 ul. La concentración de ranibizumab de la formulación está en un intervalo de aproximadamente 8 a 12 mg/ml, de tal manera que la inyección comprende un peso ranibizumab dentro de un intervalo de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 mg de ranibizumab. El ranibizumab se libera en cantidades terapéuticas durante un tiempo prolongado de al menos aproximadamente 4 meses.

[0238] En muchas realizaciones, la formulación comprende una formulación disponible comercialmente de LucentisTM y el volumen corresponde a una inyección de bolo mensual de alrededor de 50 ul de LucentisTM y una concentración de la ranibizumab en el humor vítreo que queda al menos aproximadamente 4 ug/ml durante un tiempo prolongado.

[0239] En otro aspecto, los ejemplos proporcionan un dispositivo para uso en el procedimiento de tratamiento de un ojo. El procedimiento comprende la colocación de un recipiente que comprende un depósito y una barrera penetrable al menos parcialmente a través de una esclerótica del ojo, en el que el depósito comprende un fluido. Una cantidad terapéutica de al menos un agente terapéutico se inyecta en el recipiente. La cantidad terapéutica corresponde a una inyección de bolo para tratar el ojo durante aproximadamente un mes y las cantidades terapéuticas del agente terapéutico son liberados desde el recipiente durante al menos aproximadamente dos meses para tratar el ojo.

[0240] En otro aspecto, los ejemplos proporcionan un dispositivo terapéutico para uso en el procedimiento de tratamiento de un ojo, el ojo que tiene una esclerótica y una pars plana. Se proporciona un dispositivo terapéutico que comprende un depósito de fármaco, una estructura porosa y una estructura de retención, la estructura de retención que comprende un perfil de sección transversal alargada. Se hace una incisión formada a través de la esclerótica y se extiende a lo largo de la región de la pars plana. El dispositivo terapéutico se hace avanzar en la esclerótica con el perfil alargado de sección transversal alineada con la incisión a lo largo de la pars plana, y los alargados de sección transversal sellos perfil de la incisión cuando la alargados perfil de sección transversal en contacto con la esclerótica.

[0241] En muchas realizaciones, la estructura de alineación comprende una brida conformable dispuesta sobre el perfil alargado de sección transversal y en el que los contactos de brida conformables y la superficie superior de la esclerótica cuando la alargados perfil de sección transversal en contacto con la esclerótica.

[0242] En muchos ejemplos del procedimiento, el ojo comprende un conjuntiva y el procedimiento comprende además la formación de una primera incisión a través de la conjuntiva en una primera ubicación. La conjuntiva se mueve para exponer la esclerótica en una segunda ubicación. La incisión a través de la esclerótica está formada en la segunda ubicación, y la incisión a través de la conjuntiva se desliza a la primera ubicación para cubrir el implante en la segunda ubicación y sellar la incisión.

[0243] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un aparato. El aparato comprende un dispositivo terapéutico que comprende un depósito forma cambiante de fármacos, una estructura porosa y una estructura de retención, y la cánula. El dispositivo terapéutico se coloca dentro de la cánula.

[0244] En muchas realizaciones, el dispositivo terapéutico comprende una forma estrecha alargada para su inserción en la esclerótica y en el que el dispositivo está configurado para expandirse a un segundo alargar forma ancha para la retención en la esclerótica

[0245] En muchas realizaciones, el depósito comprende una forma alargada delgada cuando se inserta a través de la esclerótica y comprende una, forma disparado extendida, cuando se llena con el agente terapéutico.

[0246] En otro aspecto, las realizaciones proporcionan un dispositivo terapéutico para el tratamiento de un paciente. Que comprende el dispositivo medios para liberar cantidades terapéuticas de un agente terapéutico durante un período prolongado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0247] La figura 1 muestra un ojo adecuado para la incorporación del dispositivo terapéutico, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención;

La figura IA-I muestra un dispositivo terapéutico implantado al menos parcialmente dentro de la esclerótica del ojo como en la figura 1;

La figura IA- 1-1 y IA- 1-2 muestran un dispositivo terapéutico implantado debajo de la conjuntiva y que se extiende a través de la esclerótica para liberar un agente terapéutico en humor vítreo del ojo con el fin de tratar la retina del, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención;

La figura 1A-2 muestra las estructuras de un dispositivo terapéutico configurado para la colocación en un ojo como en las figuras IA-I y IA-1-1, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención;

La figura 1A-2-1 muestra un dispositivo terapéutico cargado en una cánula de inserción, en el que el dispositivo comprende una forma estrecha alargada para su inserción en la esclerótica, y en el que el dispositivo está configurado para expandirse a un segundo alargar forma ancha para la retención de al menos parcialmente en la esclerótica;

La figura 1 A-2-2 se muestra un dispositivo terapéutico que comprende un depósito adecuado para la carga en una cánula;

La figura IB muestra un dispositivo terapéutico configurado para la colocación en un ojo como en la figura IA-1 y IA- 1-1, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención;

La figura 1C muestra un dispositivo terapéutico configurado para la colocación en un ojo como en la figura IA-1 y IA-1-1, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención;

La figura IC-A muestra al menos un orificio de salida, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención;

La figura IC-I muestra un procedimiento para eliminar un material de unión;

La figura 1C-2 e insertando el agente terapéutico con un segundo inserto que tiene la misma TA unido;

La figura 1C-3 muestra jeringa que se llenan con una formulación comercialmente disponible de agente terapéutico para la inyección en el dispositivo terapéutico, de acuerdo con las realizaciones;

La figura ID muestra un dispositivo terapéutico configurado para la colocación en un ojo como en la figura IA-1 y IA-I -1, en el que el dispositivo comprende una pluralidad de cámaras y canales que conectan las cámaras a fin de linealizar la liberación del agente terapéutico;

La figura IE muestra un dispositivo terapéutico configurado para la colocación en un ojo como en las figuras IA-I y IA-1-1, en el que el dispositivo comprende un tope de aguja situado en la parte inferior del dispositivo terapéutico;

La figura IE-I muestra un dispositivo terapéutico configurado para la colocación en un ojo como en las figuras IA-I y IA-1-1, en el que el dispositivo comprende un tope de aguja situado en la parte inferior del dispositivo terapéutico y la forma del dispositivo alienta al movimiento del agente terapéutico dentro de la cámara del dispositivo terapéutico;

La figura 1E-2 muestra un dispositivo terapéutico configurado para la colocación en un ojo como en las figuras 1A-1 y 1A-1-1, en el que el dispositivo comprende un tope de aguja situado en el medio del dispositivo terapéutico;

La figura 1E-3 muestra un dispositivo terapéutico configurado para la colocación en un ojo como en las figuras 1A-1 y 1A-1-1, en el que el dispositivo comprende un tope de aguja situado en el medio del dispositivo terapéutico y la forma del dispositivo fomenta el movimiento del agente terapéutico dentro de la cámara del dispositivo terapéutico;

La figura 1E-3-1 muestra una vista superior del dispositivo terapéutico configurado para la colocación en un ojo como en las figuras 1E-3;

La figura 2 muestra un puerto de acceso adecuado para su incorporación con el dispositivo terapéutico, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención;

La figura 3A muestra un collar adecuado para su incorporación con el dispositivo terapéutico, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención;

La figura 3B muestra material biocompatible impregnado con un agente anti-bacteriana en el dispositivo terapéutico para inhibir el crecimiento bacteriano a lo largo del dispositivo de la esclerótica para el humor vítreo;

La figura 4A muestra liberan fragmentos de anticuerpos, y la fig. 4B muestra fragmentos de anticuerpo unido reversiblemente a un sustrato, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención;

La figura 5A muestra un dispositivo terapéutico acoplado a un inyector para insertar agente terapéutico en el dispositivo;

La figura 5A-1 muestra un dispositivo terapéutico acoplado a un inyector para inyectar y retirar el material desde el dispositivo al mismo tiempo;

La figura 5B muestra un dispositivo terapéutico que comprende un canal micro bucle;

La figura 5C1 muestra un dispositivo terapéutico que comprende un canal tortuoso;

La figura 5C2 muestra un dispositivo terapéutico que comprende un canal en espiral;

La figura 5D muestra una estructura expansible y contráctil para retener el agente terapéutico y una carcasa rígida externa para acoplarse a la esclerótica;

Las figuras 5E muestra una membrana dispuesta sobre un orificio de salida de un dispositivo terapéutico;

La figura 5F muestra un dispositivo terapéutico que comprende una membrana tubular sujeta en el dispositivo terapéutico;

La figura 6A1 muestra un dispositivo terapéutico que comprende un recipiente que tiene una barrera penetrable dispuesta en un primer extremo, una estructura porosa dispuesta en un segundo extremo para liberar agente terapéutico durante un período prolongado, y una estructura de retención que comprende una extensión que sobresale hacia fuera desde el recipiente para acoplarse a la esclerótica y la conjuntiva;

La figura 6A-2 muestra un dispositivo terapéutico como en la figura 6A que comprende un extremo distal redondeado;

La figura 6B muestra una estructura porosa rígida configurada para la liberación sostenida con un dispositivo como en la figura 6A;

La figura 6B-1 muestra canales de interconexión que se extienden desde una primera cara a una segunda cara de la estructura porosa como en la figura 6B;

La figura 6B-2 muestra una pluralidad de trayectorias del agente terapéutico a lo largo de los canales de interconexión

que se extienden desde una primera cara a una segunda cara de la estructura porosa como en las figuras 6B y 6B1;
La figura 6B-3 muestra el bloqueo de las aberturas con una cubierta y la pluralidad de caminos del agente terapéutico a lo largo de los canales de interconexión que se extienden desde una primera cara a una segunda cara de la estructura porosa como en las figuras 6B y 6B-1;

5 La figura 6B-4 muestra el bloqueo de las aberturas con partículas y la pluralidad de caminos del agente terapéutico a lo largo de los canales de interconexión que se extienden desde una primera cara a una segunda cara de la estructura porosa como en las figuras 6B y 6B-1;

10 La figura 6B-5 muestra un tamaño de sección transversal efectiva y el área correspondiente a la pluralidad de caminos del agente terapéutico a lo largo de los canales de interconexión que se extienden desde una primera cara a una segunda cara de la estructura porosa como en las figuras 6B y 6B-1;

La figura 6C muestra una estructura porosa rígida como en la figura 6B incorporado en un tack escleral;
La figura 6D, muestra una estructura porosa rígida como en la figura 6B acopla con un depósito para la liberación sostenida;

15 La figura 6E muestra una estructura porosa rígida como en la figura 6B comprende un cuerpo hueco o tubo para la liberación sostenida;

La figura 6F muestra una estructura porosa rígida como en la figura 6B comprende una estructura helicoidal no lineal para la liberación sostenida;

La figura 6G muestra nanoestructuras porosas, de acuerdo con las realizaciones;

20 La figura muestra un dispositivo terapéutico acoplado a un inyector que retira material desde el dispositivo e inyecta agente terapéutico en el dispositivo, de acuerdo con las realizaciones;

La figura 7A muestra un dispositivo terapéutico que comprende una estructura porosa y una barrera penetrable como en la figura 6E, con la barrera penetrable acoplado a un inyector para inyectar y retirar el material del dispositivo, de acuerdo con las realizaciones;

25 La figura 7A1 muestra un dispositivo terapéutico acoplado a una aguja del inyector que comprende un tope que posiciona el extremo distal de la aguja cerca del extremo proximal del dispositivo para enjuagar el depósito con la eyección de formulación líquida a través de la estructura de frita porosa, de acuerdo con las realizaciones;

La figura 7A2 muestra un dispositivo terapéutico que comprende una barrera penetrable acoplado a un inyector para inyectar y retirar el material desde el dispositivo de tal manera que el líquido en el depósito se intercambia con la formulación inyectada, de acuerdo con las realizaciones;

30 La figura 7B-1 muestra una vista en sección transversal lateral de un dispositivo terapéutico que comprende una estructura de retención que tiene una sección transversal dimensionada para encajar en una incisión alargado, de acuerdo con las realizaciones;

La figura 7B-2 muestra una vista isométrica del dispositivo terapéutico como en la figura 7B-1;

La figura 7B-3 muestra una vista superior del dispositivo terapéutico como en la figura 7B-1;

35 La figura 7B-4 muestra una vista lateral en sección transversal a lo largo del lado corto de la estructura de retención del dispositivo terapéutico como en la figura 7B-1;

La figura 7B-5 muestra una vista inferior del dispositivo terapéutico como en la figura 7B-1 implantado en la esclerótica;

La figura 7B-5A muestra una herramienta de corte que comprende una cuchilla que tiene una anchura correspondiente al perímetro de la barrera y el perímetro de la parte de estructura de retención estrecha;

40 Las figuras 7B-6A y 7B-6B muestran vistas en sección transversal distal y una vista en sección transversal proximal, respectivamente, de un dispositivo terapéutico que comprende un elemento alargado y el tamaño no circular en sección transversal, de acuerdo con las realizaciones;

La figura 7B-6C muestra una vista isométrica del dispositivo terapéutico que tiene una estructura de retención con un tamaño de sección transversal alargada, de acuerdo con las realizaciones;

45 La figura 7B-6D muestra una vista del extremo distal del dispositivo terapéutico como en la figura 7B-6C;

La figura 7B-6E1 muestra una vista lateral del eje corto de la parte de cuello estrecho del dispositivo terapéutico como en la figura 7B-6C;

La figura 7B-6E2 muestra una vista lateral del eje largo de la parte de cuello estrecho del dispositivo terapéutico como en la figura 7B-6C;

50 La figura 7B-6F muestra una vista proximal del dispositivo terapéutico como en las figuras 7B-6C;

La figura 7B-6G a la figura 7B-6I muestran explót planos de montaje para el dispositivo terapéutico como en las Figs. 7B-6C a 7B-6F;

55 La figura 7C-1 muestra un dispositivo terapéutico expandible que comprende un material de barrera expansible y el apoyo en una configuración expandida para liberación prolongada del agente terapéutico, de acuerdo con las realizaciones;

La figura 7C-1A muestra la parte de extremo distal de los 160S de apoyo como en la figura 7C-1;

La figura 7C-1B muestra los 160S de apoyo dispuestos en el interior de la barrera 160, de acuerdo con las realizaciones;

60 La figura 7C-1C muestra los 160S de apoyo dispuestos a lo largo de la superficie interior de la barrera 160, de acuerdo con las realizaciones;

La figura 7C-2 muestra el dispositivo terapéutico expansible como en la figura 7C1 en una configuración de perfil estrecho;

La figura 7C-3 muestra el dispositivo terapéutico expansible como en la figura 7C1 en una configuración de perfil expandido;

65 Las figuras 7C-4A y 7C-4B muestran una estructura de retención expansible, de acuerdo con las realizaciones;

La figura 7D muestra un dispositivo terapéutico que comprende una estructura porosa colocado en un ojo para

administrar un agente terapéutico a un lugar objetivo en la retina, de acuerdo con las realizaciones

La figura 7E muestra un dispositivo terapéutico que comprende una estructura porosa situado en el dispositivo para administrar un agente terapéutico a una o más del cuerpo ciliar o la malla trabecular cuando se sitúa en el ojo, de acuerdo con las realizaciones;

5 La figura 7F muestra el dispositivo terapéutico 100 comprende estructura porosa 150 orientado para liberar el agente terapéutico de distancia de la lente y hacia la retina, de acuerdo con las realizaciones;

La figura 7G muestra un kit que comprende un instrumento de colocación, un recipiente, y un dispositivo terapéutico dentro del recipiente, de acuerdo con las realizaciones;

10 La figura 8 muestran depósitos con orificios de salida de diámetros definidos fabricados a partir de jeringas de 1 ml con puntas y agujas Luer-Lok TM de diámetro variable, de acuerdo con las realizaciones;

La figura 8-1 muestra las agujas unidas a las jeringuillas que en la figura 8;

La figura 8-2 muestra los depósitos colocados en viales;

La figura 9 muestra la liberación acumulada a través de las agujas de diámetro variable;

La figura 10 muestra la velocidad de liberación como una función de área;

15 La figura 11 muestra un depósito con una membrana porosa fabricada cortando la punta Luer-Lok en una jeringa de 1 ml;

La figura 11-1 muestra las velocidades de suministro de dos réplicas de un depósito como en la figura 11;

La figura 12 muestra la liberación acumulada de fluoresceína a través de agujas de corte;

La figura 13 muestra la liberación acumulada de proteína BSA a través de un cilindro de titanio poroso sinterizado;

20 La figura 13-1 muestra la liberación acumulada medida de BSA de la figura 13 midió a 180 días;

La figura 14 muestra la liberación acumulada de proteína BSA a través de un cilindro de titanio poroso sinterizado enmascarado en la Condición 1, de acuerdo con las realizaciones experimentales;

La figura 15 muestra la liberación acumulada de proteína BSA a través de un cilindro de titanio poroso sinterizado enmascarado en la condición 2, de acuerdo con las realizaciones experimentales;

25 La figura 16 muestra la liberación acumulada de proteína BSA a través de un cilindro de titanio poroso sinterizado enmascarado en la condición 3, de acuerdo con las realizaciones experimentales;

La figura 17 muestra la liberación acumulada de BSA a través de 0,1 grado medios sinterizado cilindro de acero inoxidable poroso;

30 La figura 18A muestra la liberación acumulada de BSA a través de 0,2 grado medios sinterizado cilindro de acero inoxidable poroso;

La figura 18B muestra la liberación acumulada de BSA a través del cilindro poroso sinterizado 0,2 grado de medios de acero inoxidable durante 180 días;

La figura 19A compara calcula perfiles farmacocinéticos Lucentis TM a los perfiles farmacocinéticos predichos para el dispositivo en el Ejemplo 8;

35 La figura 19B muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una primera inyección de 50 ul de Lucentis TM en un depósito del dispositivo de 25 ul y una segunda inyección de 50 ul en 90 días, de acuerdo con las realizaciones;

La figura 19C muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una primera inyección de 50 ul de Lucentis TM en un depósito del dispositivo de 32 ul y una segunda inyección de 50 ul en 90 días, de acuerdo con las realizaciones;

40 La figura 19D muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una primera inyección de 50 ul de Lucentis TM en un depósito del dispositivo de 50 ul y una segunda inyección de 50 ul en 90 días, de acuerdo con las realizaciones;

45 La figura 19E muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una primera inyección de 50 ul de Lucentis TM en un depósito del dispositivo de 50 ul y una segunda inyección 50 ul a 130 días, de acuerdo con las realizaciones;

La figura 19F muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo de 50 ul que tiene un índice de velocidad de liberación de 0,05, de acuerdo con las realizaciones;

50 La figura 19G muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo de 75 ul que tiene un índice de velocidad de liberación de 0,05, de acuerdo con las realizaciones;

La figura 19H muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo de 100 ul que tiene un índice de velocidad de liberación de 0,05, de acuerdo con las realizaciones;

55 La figura 19I muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo de 125 ul que tiene un índice de velocidad de liberación de 0,05, de acuerdo con las realizaciones;

60 La figura 19J muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo de 150 ul que tiene un índice de velocidad de liberación de 0,05, de acuerdo con las realizaciones;

La figura 19K muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo de 100 ul que tiene un índice de velocidad de liberación de 0,1, de acuerdo con las realizaciones;

65 La figura 19L muestra los perfiles de concentración determinada de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un depósito de dispositivo de 125 ul con un índice de velocidad de liberación de 0,105, de

acuerdo con las realizaciones;

La figura 19M muestra los perfiles de concentración determinada de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo de depósito de 125 ul con un índice de velocidad de liberación de 0,095, de acuerdo con las realizaciones;

5 La figura 19N muestra los perfiles de concentración determinada de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo de depósito de 125 ul con un índice de velocidad de liberación de 0,085, de acuerdo con las realizaciones;

La figura 19O muestra los perfiles de concentración determinada de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo de depósito de 125 ul con un índice de velocidad de liberación de 0,075, de acuerdo con las realizaciones;

10 La figura 19P muestra los perfiles de concentración determinada de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo de depósito de 125 ul con un índice de velocidad de liberación de 0,065, de acuerdo con las realizaciones;

La figura 19Q muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una 10 ul concentrado Lucentis TM (40 mg/ml) de inyección en un dispositivo de 10 ul tiene un índice de velocidad de liberación de 0,01 y en la que el ranibizumab tiene una semivida en el humor vítreo de unos nueve días, de conformidad con realizaciones;

15 La figura 19R muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una 10 ul concentrado Lucentis TM (40 mg/ml) de inyección en un dispositivo de 10 ul tiene un índice de velocidad de liberación de 0,01 y en la que el ranibizumab tiene una semivida en el humor vítreo de unos cinco días, de acuerdo con las realizaciones;

20 La figura 19S muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 10 ul estándar Lucentis TM (10 mg/ml) en un dispositivo de 10 ul que tienen un índice de velocidad de liberación de 0,01 y en la que el ranibizumab tiene una semivida en el humor vítreo de unos nueve días, de conformidad con realizaciones;

25 La figura 19T muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 10 ul estándar Lucentis TM (10 mg/ml) en un dispositivo de 10 ul que tienen un índice de velocidad de liberación de 0,01 y en la que el ranibizumab tiene una semivida en el humor vítreo de unos cinco días, de acuerdo con las realizaciones;

30 La figura 20 muestra un perfil de liberación en el tiempo calculado de una suspensión agente terapéutico en un depósito, de acuerdo con las realizaciones.

La figura 21 muestra la liberación acumulada para Avastin TM con dispositivos terapéuticos comprenden estructuras sustancialmente similares porosas de fritas y un depósito de 16 ul y un depósito de 33 ul;

35 La figura 22A muestra la liberación acumulada para Avastin TM con estructuras de fritas de vidrio poroso que tiene un grosor de 0,049 ";

La Fig. 22B-1 muestra la liberación acumulada para Avastin TM con estructuras de fritas de vidrio poroso que tiene un grosor de 0,029" (0,74 mm);

La figura 22B-2 muestra la velocidad de liberación para Avastin TM con estructuras de fritas de vidrio poroso que tiene un grosor de 0,029" (0,74 mm) como en la figura 22B-1;

40 La Figura 23A muestra la liberación acumulada para Avastin TM con un volumen de recipiente de 20 ul;

La figura 23A-1 muestra la liberación acumulada a alrededor de 90 días para Avastin TM con un volumen de recipiente de 20 ul como en la figura 23A;

La figura 23B muestra la velocidad de liberación como en la figura 23A;

La figura 23B-1 muestra la velocidad de liberación como en la figura 23A-1;

45 La Fig. 24A muestra la liberación acumulada para Avastin TM con una estructura de fritas porosa 0.1 grado medio;

La figura 24A-1 muestra la liberación acumulada a la liberación de alrededor de 90 días para Avastin TM con una estructura de fritas porosa de grado medio 0,1 como en la figura 24A;

La Fig. 24B muestra las tasas de liberación de los dispositivos como en la figura 24A;

La figura 24B-1 muestra las tasas de liberación de los dispositivos como en la figura 24A-1;

50 La figura 25A muestra la liberación acumulada para la fluoresceína a través de una estructura de fritas de vidrio poroso de grado medio 0,2;

La Fig. 25A-1 muestra la liberación acumulada a alrededor de 90 días para la fluoresceína a través de una fritas de vidrio poroso de grado medio 0,2 como en la figura 25A;

La figura 25B muestra las tasas de liberación de los dispositivos como en la figura 25A;

La figura 25B-1 muestra las tasas de liberación de los dispositivos como en la figura 25A-1;

55 La figura 25C muestra la liberación acumulada a unos treinta días para la LucentisTM a través de una estructura de fritas porosa de grado medio 0,2 que tiene un diámetro de 0,038 y una longitud (grosor) de 0,029;

La figura 25D muestra las tasas de liberación de los dispositivos como en la figura 25C;

La figura 25E muestra el release acumulada a unos treinta días para la LucentisTM para 30 dispositivos ul que tienen un RRI de desde aproximadamente 0.015 a aproximadamente 0.090;

60 La figura 25F muestra las tasas de liberación de los dispositivos como en la figura 25E;

Las figuras 26A y 26B muestran electrónicas de barrido imágenes de microscopio de los bordes fracturados de las estructuras de fritas de vidrio poroso con el fin de mostrar la estructura de la estructura porosa para liberar el agente terapéutico, de acuerdo con las realizaciones;

Las figuras 27A y 27B muestran electrónicas de barrido imágenes de microscopio de las superficies de las estructuras de fritas de vidrio poroso, de conformidad con realizaciones;

65 La figura 28 muestra una prueba de caída de presión y aparato de prueba para su uso con una estructura porosa con

el fin de identificar las estructuras de frita porosas adecuados para su uso con dispositivos terapéuticos de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento;

La figura 29 muestra un aparato de ensayo y prueba de flujo de presión adecuado para su uso con una estructura porosa con el fin de identificar las estructuras de frita porosas adecuados para su uso con dispositivos terapéuticos de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento;

La figura 30A-1 muestra un ejemplo de una imagen de OCT cubo de octubre macular utilizado para identificar una región de interés (flecha negro) y determinar la respuesta al tratamiento;

Las figuras 30B-1, 30B-2 y 30B-3 muestran un ejemplo de una serie de imágenes de exploración OCT .asured en pre-inyección, un día después de la inyección y una semana después de la inyección, respectivamente, de las secciones de la región de interés; y

las figuras 31A y 31B muestran la implantación experimental de dispositivo terapéutico en la pars región plana 25 de un ojo del conejo con la visualización del dispositivo de sellado de la incisión alargada debajo de la brida y de campo oscuro de visualización del dispositivo de thereapeutic implantado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0248] Aunque se hace referencia específica a la administración de macromoléculas que comprenden anticuerpos o fragmentos de anticuerpos para el segmento posterior del ojo, las realizaciones de la presente invención pueden usarse para administrar muchos agentes terapéuticos para muchos tejidos del cuerpo. Por ejemplo, las realizaciones de la presente invención pueden usarse para administrar agente terapéutico durante un período prolongado a uno o más de los siguientes tejidos: intravascular, intraarticular, intratecal, pericárdico, intraluminal y el intestino.

[0249] Las realizaciones de la presente invención proporcionar una liberación sostenida de un agente terapéutico en el segmento posterior del ojo o el segmento anterior del ojo, o combinaciones de los mismos. Cantidades terapéuticas de un agente terapéutico pueden ser liberados en el humor vítreo del ojo, de manera que el agente terapéutico puede ser transportado por al menos uno de difusión o convección a la retina o de otro tejido ocular, tal como el cuerpo coroides o ciliar, para efecto terapéutico.

[0250] Como se usa en este documento, los engloba índice de velocidad de liberación (PA/FL) donde P comprende la porosidad, A comprende un área efectiva, F comprende un parámetro de ajuste de la curva que corresponde a una longitud efectiva y L comprende una longitud o grosor de la estructura porosa. Las unidades del índice de velocidad de liberación (RRI) comprenden unidades de mm a menos que se indique lo contrario y puede ser determinar por un experto en la técnica de acuerdo con las enseñanzas descritas en adelante.

[0251] Como se usa en el presente documento, liberación sostenida abarca liberación de cantidades terapéuticas de un ingrediente activo de un agente terapéutico durante un período prolongado de tiempo. La liberación sostenida puede abarcar primera liberación de orden del ingrediente activo, liberación de orden cero del ingrediente activo, o de otros cinética de liberación tal como intermedio a orden cero y de primer orden, o combinaciones de los mismos.

[0252] Como se usa en el presente documento un agente terapéutico se refiere a con un nombre comercial abarca uno o más de la formulación del agente terapéutico disponible comercialmente bajo el nombre comercial, el ingrediente activo de la formulación comercialmente disponible, el nombre genérico del ingrediente activo, o la molécula que comprende el ingrediente activo.

[0253] Como se usa en el presente documento, los números similares indican estructuras similares y/o medidas similares.

[0254] El agente terapéutico puede estar contenido dentro de una cámara de un recipiente, por ejemplo dentro de un depósito que comprende el recipiente y la cámara. El agente terapéutico puede comprender una formulación tal como una solución de agente terapéutico, una suspensión de un agente terapéutico o una dispersión de un agente terapéutico, por ejemplo. Ejemplos de agentes terapéuticos adecuados para uso de acuerdo con las realizaciones del dispositivo terapéutico se describen en el presente documento, por ejemplo, con referencia a la Tabla 1A a continuación y en otro lugar.

[0255] El agente terapéutico puede comprender una macromolécula, por ejemplo un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. La macromolécula terapéutica puede comprender un inhibidor de VEGF, por ejemplo disponible comercialmente Lucentis TM. El inhibidor de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) puede causar la regresión de los vasos sanguíneos anormales y mejora de la visión cuando se libera en el humor vítreo del ojo. Ejemplos de inhibidores de VEGF incluyen Lucentis TM, Avastin TM, Macugen TM, y VEGF Trap.

[0256] El agente terapéutico puede comprender moléculas pequeñas, tales como de un corticosteroide y análogos de los mismos. Por ejemplo, el corticosteroide terapéutica puede comprender uno o más de trimacinalone, acetónido de trimacinalone, dexametasona, acetato de dexametasona, fluocinolona, acetato de fluocinolona, o análogos de los mismos. Alternativamente o en combinación, que pequeñas moléculas de agente terapéutico puede comprender un inhibidor de la tirosina quinasa que comprende uno o más de axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sunitinib, Tocarantib, vandetanib, o vatalanib, por ejemplo.

[0257] El agente terapéutico puede comprender un agente terapéutico anti-VEGF. Terapias y agentes anti-VEGF se pueden utilizar en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer y en la degeneración macular relacionada con la edad. Los ejemplos de agentes terapéuticos anti-VEGF adecuados para su uso de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento incluyen uno o más de los anticuerpos monoclonales, tales como bevacizumab (Avastin TM) o derivados de anticuerpos tales como ranibizumab (Lucentis TM), o moléculas pequeñas que inhiben las tirosina quinasas estimulada por VEGF, tales como lapatinib (Tykerb TM), sunitinib (Sutent TM), sorafenib (Nexavar TM), axitinib, o pazopanib.

[0258] El agente terapéutico puede comprender un agente terapéutico adecuado para el tratamiento de la AMD seca, tales como uno o más de Sirolimus TM (rapamicina), Copaxone TM (acetato de glatiramer), Othera TM, Complement C5aR bloqueador, factor neurotrófico ciliar, fenretinida o Rheopheresis.

[0259] El agente terapéutico puede comprender un agente terapéutico adecuado para el tratamiento de la DMAE húmeda tal como uno o más de REDD14NP (Quark), Sirolimus TM (rapamicina), ATG003; Regeneron TM (VEGF Trap) o inhibidor del complemento (POT-4).

[0260] El agente terapéutico puede comprender un inhibidor de quinasa tal como uno o más de bevacizumab (anticuerpo monoclonal), BIBW 2992 (pequeña molécula dirigida a diana EGFR/Erb2), cetuximab (anticuerpo monoclonal), imatinib (molécula pequeña), trastuzumab (anticuerpo monoclonal), gefitinib (molécula pequeña), ranibizumab (anticuerpo monoclonal), pegaptanib (molécula pequeña), sorafenib (molécula pequeña), dasatinib (molécula pequeña), sunitinib (molécula pequeña), erlotinib (molécula pequeña), nilotinib (molécula pequeña), lapatinib (molécula pequeña), panitumumab (anticuerpo monoclonal), vandetanib (pequeña molécula) o E7080 (orientación VEGFR2/VEGFR2, molécula pequeña disponibles comercialmente de Esai, Co.)

[0261] La cantidad de agente terapéutico en el dispositivo terapéutico puede comprender de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1 mg, por ejemplo Lucentis TM, a fin de proporcionar cantidades terapéuticas del agente terapéutico durante un tiempo prolongado, por ejemplo al menos 30 días. El tiempo prolongado puede comprender al menos 90 días o más, por ejemplo al menos 180 días o por ejemplo al menos 1 año, al menos 2 años o al menos 3 años o más. La concentración terapéutica umbral objetivo de un agente terapéutico tal como Lucentis TM en el vítreo puede comprender al menos una concentración terapéutica de 0,1 ug/ml. Por ejemplo, la concentración umbral diana puede comprender de aproximadamente 0,1 ug/ml a aproximadamente 5 ug/ml durante un tiempo prolongado, en el que el valor superior se basa en cálculos que se muestran en el Ejemplo 9 usando los datos publicados. La concentración umbral objetivo es dependiente de fármacos y por lo tanto puede variar para otros agentes terapéuticos.

[0262] El perfil de suministro puede estar configurado de muchas maneras de obtener un beneficio terapéutico desde el dispositivo de liberación sostenida. Por ejemplo, una cantidad del agente terapéutico puede ser insertado en el recipiente a intervalos mensuales a fin de garantizar que la concentración de dispositivo terapéutico está por encima de un protocolo de seguridad o un protocolo de eficacia para el agente terapéutico, por ejemplo, con inyecciones mensuales o menos frecuentes en el recipiente. La liberación sostenida puede resultar en un perfil de suministro mejorado y puede dar lugar a resultados mejorados. Por ejemplo, la concentración del agente terapéutico puede permanecer constantemente por encima de una cantidad umbral, por ejemplo 0,1 ug/ml, durante un tiempo prolongado.

[0263] El procedimiento de inserción puede comprender la inserción de una dosis en el recipiente del dispositivo terapéutico. Por ejemplo, una sola inyección de Lucentis TM se puede inyectar en el dispositivo terapéutico.

[0264] La duración de la liberación sostenida del agente terapéutico se puede extender durante doce semanas o más, por ejemplo de cuatro a seis meses a partir de una única inserción de agente terapéutico en el dispositivo cuando se inserta el dispositivo en el ojo del paciente.

[0265] El agente terapéutico se puede administrar de muchas maneras a fin de proporcionar una liberación sostenida durante un tiempo prolongado. Por ejemplo, el dispositivo terapéutico puede comprender un agente terapéutico y un agente de unión. El agente de unión puede comprender partículas pequeñas configuradas para acoplarse de forma liberable o forma reversible al agente terapéutico, tal que el agente terapéutico se libera durante un tiempo prolongado después de la inyección en el humor vítreo. Las partículas pueden ser de un tamaño tal que las partículas permanecen en el humor vítreo del ojo durante un tiempo prolongado.

[0266] El agente terapéutico se puede administrar con un dispositivo implantado en el ojo. Por ejemplo, el dispositivo de administración de fármacos puede ser implantado al menos parcialmente dentro de la esclerótica del ojo, a fin de acoplar el dispositivo de suministro de fármacos a la esclerótica del ojo durante el período de tiempo prolongado. El dispositivo terapéutico puede comprender un fármaco y un agente de unión. El fármaco y el agente de unión pueden estar configurados para proporcionar la liberación sostenida durante un tiempo prolongado. Una membrana u otra barrera de difusión o mecanismo puede ser un componente del dispositivo terapéutico para liberar el fármaco durante un tiempo prolongado.

[0267] El tiempo de vida del dispositivo terapéutico y número de inyecciones pueden ser optimizados para el tratamiento del paciente. Por ejemplo, el dispositivo puede permanecer en su lugar para una vida de 30 años, por ejemplo, con pacientes con AMD desde alrededor de 10 a 15 años. Por ejemplo, el dispositivo puede ser configurado para una duración de la implantación de al menos dos años, con 8 inyecciones (una vez cada tres meses) para la liberación sostenida del agente terapéutico durante la duración de dos años. El dispositivo puede ser configurado para la implantación de al menos 10 años con 40 inyecciones (una vez cada tres meses) para la liberación sostenida del agente terapéutico.

[0268] El dispositivo terapéutico se puede rellenar de muchas maneras. Por ejemplo, el agente terapéutico se puede rellenar en el dispositivo en el consultorio del médico.

[0269] El dispositivo terapéutico puede comprender muchas configuraciones y atributos físicos, por ejemplo las características físicas del dispositivo terapéutico puede comprender al menos uno de un dispositivo de administración de fármacos con una sutura, el posicionamiento y dimensionamiento de tal manera que la visión no se ve afectada, y material biocompatible. El dispositivo puede comprender una capacidad de depósito de alrededor de 0,005 cc a aproximadamente 0,2 cc, por ejemplo de aproximadamente 0,01 cc a aproximadamente 0,1 cc, y un volumen de dispositivo de no más de aproximadamente 2 cc. A vitrectomía se puede realizar para volúmenes de dispositivos más grandes que 0.1 cc. La longitud del dispositivo no puede interferir con la visión del paciente y puede ser dependiente de la forma del dispositivo, así como la ubicación del dispositivo implantado con respecto al ojo. La longitud del dispositivo también puede depender del ángulo en el que se inserta el dispositivo. Por ejemplo, una longitud del dispositivo puede comprender de aproximadamente 4 a 6 mm. Dado que el diámetro del ojo es de aproximadamente 24 mm, un dispositivo que se extiende no más de aproximadamente 6 mm de la esclerótica en el humor vítreo puede tener un efecto mínimo en la visión del paciente.

[0270] Las realizaciones puede comprender muchas combinaciones de dispositivos de suministro de fármacos implantados. El dispositivo terapéutico puede comprender un agente de fármacos y de unión. El dispositivo también puede comprender al menos uno de una membrana, una abertura, una barrera de difusión, un mecanismo de difusión a fin de liberar cantidades terapéuticas de agente terapéutico durante el período de tiempo prolongado.

[0271] La figura 1 muestra un ojo 10 adecuado para la incorporación del dispositivo terapéutico. El ojo tiene una córnea 12 y una lente 22 configurado para formar una imagen en la retina 26. La córnea se puede extender a un limbo 14 del ojo, y el limbo puede conectarse a una esclerótica 24 del ojo. Una conjuntiva 16 del ojo puede ser dispuesta sobre la esclerótica. La lente tiene capacidad para centrarse en un objeto visto por el paciente. El ojo tiene un iris 18 que puede expandirse y contraerse en respuesta a la luz. El ojo también comprende un coroides 28 dispuesto el entre la esclerótica 24 y la retina 26. La retina comprende la mácula 32. El ojo comprende una pars plana 25, que comprende un ejemplo de una región del ojo conveniente para la colocación y la retención, para ejemplo de anclaje, del dispositivo terapéutico 100 como se describe aquí. La región de la pars plana puede comprender esclerótica y conjuntiva dispuesta entre la retina y la córnea. El dispositivo terapéutico puede ser posicionado de manera que se extienden desde la región de la pars plana en el humor vítreo 30 para liberar el agente terapéutico. El agente terapéutico puede ser liberado en el humor vítreo 30, de manera que el agente terapéutico llega a la retina y coroides para el efecto terapéutico en la mácula. El humor vítreo del ojo comprende un líquido dispuesto entre la lente y la retina. El humor vítreo puede comprender corrientes de convección para administrar el agente terapéutico a la mácula.

[0272] La figura 1A-1 muestra un dispositivo terapéutico 100 implantado al menos parcialmente dentro de la esclerótica 24 del ojo 10 como en la figura 1. El dispositivo terapéutico puede comprender una estructura de retención, por ejemplo un saliente, para acoplar el dispositivo a la esclerótica. El dispositivo terapéutico puede extenderse a través de la esclerótica en el humor vítreo 30, de manera que el dispositivo terapéutico puede liberar el agente terapéutico en el humor vítreo.

[0273] Las figuras 1A-1-1 y 1A-1-2 muestra un dispositivo terapéutico 100 implantado bajo la conjuntiva 16 y que se extiende a través de la esclerótica 24 para liberar un agente terapéutico 110 en el humor vítreo 30 del ojo 10 a fin de tratar la retina del ojo. El dispositivo terapéutico 100 puede comprender una estructura de retención 120, tal como una protuberancia lisa configurada para su colocación a lo largo de la esclerótica y debajo de la conjuntiva, de manera que la conjuntiva puede cubrir el dispositivo terapéutico y proteger el dispositivo terapéutico 100. Cuando se inserta el agente terapéutico 110 en el dispositivo 100, la conjuntiva puede ser levantada de distancia, una incisión, o se perfora con una aguja para acceder al dispositivo terapéutico. El ojo puede comprender una inserción del tendón 27 del músculo recto superior para acoplar la esclerótica del ojo para el músculo recto superior. El dispositivo 100 puede ser posicionado en muchos lugares de la región pars plana, por ejemplo lejos de tendón 27 y uno o más de posterior al tendón, posterior al tendón, bajo el tendón o con nasal o la colocación temporal del dispositivo terapéutico.

[0274] Mientras que el implante se puede colocar en el ojo de muchas maneras, el trabajo en relación con realizaciones sugiere que la colocación en la región de la pars plana puede liberar agente terapéutico en el humor vítreo para tratar la retina, por ejemplo agente terapéutico que comprende un ingrediente activo compuesto de grandes moléculas.

[0275] Los agentes terapéuticos 110 adecuado para su uso con el dispositivo 100 incluye muchos agentes terapéuticos, por ejemplo como se indica en la Tabla 1A, en el presente documento a continuación. El agente

terapéutico 110 del dispositivo 100 puede comprender uno o más de un ingrediente activo del agente terapéutico, una formulación del agente terapéutico, una formulación comercialmente disponible del agente terapéutico, un médico preparado formulación de agente terapéutico, un farmacéutico prepara formulación de el agente terapéutico, o una formulación disponible comercialmente de agente terapéutico que tiene un excipiente. El agente terapéutico puede ser denominado con el nombre genérico o un nombre comercial, por ejemplo como se muestra en la Tabla 1A.

[0276] El dispositivo terapéutico 100 puede ser implantado en el ojo para tratar el ojo durante el tiempo que sea útil y beneficioso para el paciente. Por ejemplo el dispositivo puede ser implantado al menos alrededor de 5 años, tal como de forma permanente para la vida del paciente. Alternativamente o en combinación, el dispositivo se puede quitar cuando ya no útil o beneficioso para el tratamiento del paciente.

[0277] La figura 1A-2 muestra las estructuras de dispositivo terapéutico 100 configurado para la colocación en un ojo como en las figuras 1A-1, 1A-1-1 y 1A-1-2. El dispositivo puede comprender estructura de retención 120 para acoplar el dispositivo 100 a la esclerótica, por ejemplo una protuberancia dispuesta en un extremo proximal del dispositivo. El dispositivo 100 puede comprender un recipiente 130 fijado a la estructura de retención 120. Un ingrediente activo, por ejemplo agente terapéutico 110, puede ser contenido dentro de un depósito 140, por ejemplo una cámara 132 definida por un recipiente 130 del dispositivo. El recipiente 130 puede comprender una estructura porosa 150 que comprende un material poroso 152, por ejemplo una frita porosa de vidrio 154, y una barrera 160 para inhibir la liberación del agente terapéutico, por ejemplo membrana no permeable 162. La membrana no permeable 162 puede comprender un material sustancialmente no permeable 164. La membrana no permeable 162 puede comprender una abertura 166 dimensionada para liberar cantidades terapéuticas de que el agente terapéutico 110 durante un tiempo prolongado. La estructura porosa 150 puede comprender un grosor tamaños 150T y poros configurados en conjunción con la abertura 166 a fin de liberar cantidades terapéuticas del agente terapéutico durante un tiempo prolongado. El recipiente 130 puede comprender depósito 140 que tiene una cámara con un volumen de 142 dimensionada para contener una cantidad terapéutica del agente terapéutico 110 para la liberación durante el tiempo prolongado. El dispositivo puede comprender un tope de aguja 170. Las proteínas en el humor vítreo pueden entrar en el dispositivo y competir por sitios de adsorción en la estructura porosa y por lo tanto pueden contribuir a la liberación de agente terapéutico. El agente terapéutico 110 contenido en el depósito 140 puede equilibrar con las proteínas en el humor vítreo, tal que el sistema es accionado hacia el equilibrio y el agente terapéutico 110 se libera en cantidades terapéuticas.

[0278] La membrana no permeable 162, el material poroso 152, el depósito 140, y la estructura de retención 120, pueden comprender muchas configuraciones para administrar el agente terapéutico 110. El no permeable de la membrana 162 puede comprender un tubo anular unidos por una de disco que tiene al menos una abertura formada en la misma para liberar el agente terapéutico. El material poroso 152 puede comprender una frita de vidrio poroso anular 154 y un extremo circular dispuesta sobre la misma. El depósito 140 puede ser de forma cambiante para la facilidad de inserción, es decir, puede asumir una forma alargada delgada durante la inserción a través de la esclerótica y a continuación asumir una forma extendida, disparado, una vez que se llena con el agente terapéutico.

[0279] La estructura porosa 150 se puede configurar de muchas maneras para liberar el agente terapéutico de acuerdo con un perfil de liberación deseado. Por ejemplo, la estructura porosa puede comprender una estructura porosa que tiene una pluralidad de aberturas en una primera cara orientado hacia el depósito y una pluralidad de aberturas en una segunda cara orientado hacia el humor vítreo, con una pluralidad de canales de interconexión dispuesto entre ellos con el fin de acoplar el aberturas de la primera cara con las aberturas de la segunda cara, por ejemplo un material rígido sinterizado. La estructura porosa 150 puede comprender una o más de una membrana permeable, una membrana semi-permeable, un material que tiene al menos un orificio dispuesto en el mismo, nano-canales, nano-canales grabados en un material rígido, grabado con láser nano-canales, un canal capilar, una pluralidad de canales capilares, uno o más tortuosos canales, microcanales tortuosos, nano-partículas sinterizadas, una espuma de célula abierta o un hidrogel, tal como un hidrogel de célula abierta.

[0280] La figura 1A-2-1 muestra un dispositivo terapéutico 100 cargado en una cánula de inserción 210 de un aparato de inserción 200, en el que el dispositivo 100 comprende una forma estrecha alargada para su inserción en la esclerótica, y en el que el dispositivo está configurado para expandirse a una segunda forma amplia alargada para la retención al menos parcialmente en la esclerótica;

[0281] La figura 1A-2-2 se muestra un dispositivo terapéutico 100 que comprende un depósito 140 adecuado para la carga en una cánula, en el que el depósito 140 comprende una configuración expandida.

[0282] La figura 1B muestra un dispositivo terapéutico 100 configurado para la colocación en un ojo tal como en las figuras 1A-1 y 1A-1-1. El dispositivo comprende una estructura de retención 120 para acoplar a la esclerótica, por ejemplo alineada con la esclerótica, y la barrera 160 comprende un tubo 168. Un ingrediente activo 112 que comprende el agente terapéutico 110 está contenido dentro del tubo 168 que comprende material no permeable 164. Un material poroso 152 está dispuesto en el extremo distal del tubo 168 para proporcionar una liberación sostenida del agente terapéutico a concentraciones terapéuticas durante el período prolongado. El material no permeable 164 puede extenderse distalmente alrededor del material poroso 152 de manera que define una abertura para acoplar el material poroso 152 al humor vítreo cuando se inserta el dispositivo en el ojo.

[0283] El tubo 168 y la estructura de retención 120 pueden estar configurado para recibir una varilla de vidrio, que está tratada en la superficie, y la varilla de vidrio se puede inyectar con el agente terapéutico. Cuando el agente terapéutico ha terminado la elución durante un tiempo prolongado, la varilla se puede reemplazar por una nueva varilla.

5 [0284] El dispositivo 100 puede comprender un agente terapéutico y un vehículo, por ejemplo un medio de unión que comprende un agente de unión para administrar el agente terapéutico. El agente terapéutico puede estar rodeado por una columna que comprende un soporte sólido que está erosionado.

10 [0285] La figura 1C muestra un dispositivo terapéutico configurado para la colocación en un ojo como en la figura 1A-1 y 1A-1-1. Un medio de unión 192 que comprende un agente de unión 190 tal como lana de vidrio puede ser cargado con el agente terapéutico 110 antes de la inyección en el dispositivo a través de un puerto de acceso 180. El dispositivo 100 puede comprender, de fugas, y las funciones de barrera de unión para administrar el agente terapéutico durante el período de tiempo prolongado. El agente de medio 192 y terapéutico de unión 110 puede ser aspirado para reemplazar el medio de unión y el agente terapéutico. El medio de unión puede ser al menos uno de enrojecida o reemplazado cuando al menos la mayoría del agente terapéutico se ha liberado, de manera que el agente terapéutico adicional se puede enviar desde un segundo, se inyecta medio de unión que comprende un agente terapéutico. Una membrana 195 puede estar dispuesto sobre la periferia del dispositivo terapéutico 100. La membrana 195 puede comprender metilcelulosa, celulosa regenerada, acetato de celulosa, nylon, policarbonato, poli (tetrafluoroetileno) (PTFE), polietersulfona, y difluoruro de polivinilideno (PVDF). El dispositivo terapéutico puede comprender barrera 160 conformada de manera que la abertura 166 comprende un puerto de salida. El agente terapéutico puede ser liberado a través de al menos uno de un mecanismo de difusión o mecanismo de convección. El número, tamaño y configuración de las aberturas de salida pueden determinar la velocidad de liberación del agente terapéutico. El puerto de salida puede comprender un puerto de convección, por ejemplo al menos uno de un puerto de convección accionado osmóticamente o un puerto de convección accionado por resorte. El orificio de salida también puede comprender un camino tubular a la que el agente terapéutico puede conectar temporalmente y, a continuación ser liberado bajo ciertas condiciones físicas o químicas.

30 [0286] La figura 1C-A muestra al menos un orificio de salida 167, el orificio de salida puede estar dispuesto en el dispositivo 100 para permitir que el líquido fluya desde el interior del dispositivo hacia el exterior, por ejemplo cuando se inyecta fluido en un puerto de inyección 182 del dispositivo o cuando un inserto tal como una frita de vidrio se inserta en el dispositivo. El dispositivo terapéutico puede comprender un puerto de acceso 180 para la inyección y/o eliminación, por ejemplo un septum. Además, o en la alternativa, cuando se vuelve a llenar el dispositivo terapéutico, el contenido del dispositivo pueden ser eliminados en el humor vítreo del ojo.

35 [0287] La figura 1C-1 muestra un procedimiento de eliminación de un agente de unión 194. Una aguja 189 acoplado a una jeringa 188 de un inyector 187 se puede insertar en un puerto de acceso 180 del dispositivo terapéutico 100. El agente de unión 194 pueden ser aspiradas con una aguja.

40 [0288] La figura 1C-2 muestra un procedimiento de insertar el agente terapéutico 110 con un segundo agente de unión 190 que tiene la terapéutica agente 110 unida sobre la misma. El agente terapéutico puede ser inyectado en un recipiente 130 del dispositivo para la liberación sostenida durante el período de tiempo prolongado.

45 [0289] La figura 1C-3 muestra jeringa que se llenan con una formulación de agente terapéutico para la inyección en el dispositivo terapéutico. La aguja 189 acoplada a la jeringa 188 del inyector 187 puede ser utilizado para dibujar agente terapéutico 110 de un 110C recipiente. El 110C recipiente puede comprender un recipiente disponible comercialmente, tal como una botella con un septo, un único recipiente de dosis, o un recipiente adecuado para formulaciones de mezcla. A 110V cantidad de agente terapéutico 110 se puede dibujar en el inyector 187 para la inyección en el dispositivo terapéutico 100 posicionado dentro del ojo. La cantidad 110V puede comprender una cantidad predeterminada, por ejemplo basado en el volumen del recipiente del dispositivo terapéutico 110 y una inyección prevista en el humor vítreo. El ejemplo de la cantidad de 110V puede superar el volumen del recipiente con el fin de inyectar una primera parte de la cantidad de 110V en el humor vítreo a través del dispositivo terapéutico y para contener una segunda parte de la cantidad de 110 V dentro del recipiente de la terapéutica dispositivo 110. 110C Container puede comprender una formulación 110F del agente terapéutico 110. la formulación 110F puede comprender unas formulaciones comercialmente disponibles de agente terapéutico, por ejemplo, agentes terapéuticos como se describe en el presente documento y con referencia a la Tabla 1A. Los ejemplos no limitantes de formulaciones disponibles en el mercado que pueden ser adecuados para uso de acuerdo con las realizaciones descritas en este documento incluyen Lucentis TM y triamcinolona, por ejemplo. La formulación 110F puede ser una formulación concentrada o diluida de un agente terapéutico disponible comercialmente, por ejemplo Avastin TM. La osmolaridad y tonicidad del humor vítreo puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 290 a aproximadamente 320. Por ejemplo, una formulación comercialmente disponible de Avastin TM se puede diluir con el fin de comprender una formulación que tiene una osmolaridad y tonicidad sustancialmente similar a la osmolaridad y tonicidad del humor vítreo, por ejemplo dentro de un intervalo de aproximadamente 280 a aproximadamente 340, por ejemplo aproximadamente 300 mOsm. Mientras que el agente terapéutico 110 puede comprender una osmolaridad y tonicidad sustancialmente similar al humor vítreo, el agente terapéutico 110 puede comprender una solución osmótica hiper en relación con el humor vítreo o una solución osmótica hipo en relación con el humor vítreo. Una persona o habilidad ordinaria en la técnica pueden llevar a cabo experimentos en base a las enseñanzas descritas en este

documento a fin de determinar empíricamente la formulación y la osmolaridad del agente terapéutico para proporcionar la liberación de agente terapéutico durante un tiempo prolongado.

[0290] Por ejemplo, en los Estados Unidos de América, Lucentis™ (ingrediente activo ranibizumab) se suministra como una solución libre de conservantes, estéril en un vial de vidrio de un solo uso diseñado para ofrecer 0,05 ml de 10 mg/ml Lucentis™ acuosa solución con 10 histidina HCl mM, 10% α, dihidrato de α-trehalosa, 0,01% de polisorbato 20, a pH 5,5. En Europa, la formulación Lucentis™ puede ser sustancialmente similar a la formulación de los Estados Unidos.

[0291] Por ejemplo, la formulación de liberación sostenida de Lucentis™ en desarrollo por Genentech y/o Novartis, puede comprender el agente terapéutico inyectado en el dispositivo 100. La formulación de liberación sostenida puede comprender partículas que comprenden ingrediente activo.

[0292] Por ejemplo, en los Estados Unidos, Avastin™ (bevacizumab) está aprobado como un medicamento contra el cáncer y en ensayos clínicos están en curso para AMD. Para el cáncer, la solución comercial es una solución de pH 6,2 para la infusión intravenosa. Avastin™ se suministra en 100 mg y 400 mg, viales sin conservantes de un solo uso para administrar 4 ml o 16 ml de Avastin™ (25 mg/ml). El producto 100 mg se formula en 240 α mg, dihidrato de α-trehalosa, fosfato 23,2 mg de sodio (monobásico, monohidrato), fosfato de sodio 4,8 mg (dibásico, anhidro), 1,6 mg de polisorbato 20 y agua para inyección, USP. El producto 400 mg se formula en 960 α mg, dihidrato de α-trehalosa, fosfato 92,8 mg de sodio (monobásico, monohidrato), fosfato de 19,2 mg de sodio (dibásico, anhidro), 6,4 mg de polisorbato 20 y agua para inyección, USP. Las formulaciones comerciales se diluyen en 100 ml de cloruro sódico al 0,9% antes de la administración y la cantidad de la formulación comercial utilizada varía según el paciente y la indicación. Sobre la base de las enseñanzas descritas en el presente documento, Un experto en la técnica puede determinar las formulaciones de Avastin™ para inyectar en dispositivo terapéutico 100. En Europa, la formulación Avastin™ puede ser sustancialmente similar a la formulación de los Estados Unidos.

[0293] Por ejemplo, en los Estados Unidos, hay 2 formas de triamcinolona utilizados en las soluciones inyectables, el acetónido y el hexacetónido. La acetamida está aprobado para inyecciones intravítreas en los EE.UU. La acetamida es el ingrediente activo en Trivaris (Allergan), 8 mg acetónido de triamcinolona en 0,1 ml (8% de suspensión) en un vehículo que contiene w/w porcentajes de hialuronato de sodio 2,3%; Cloruro de sodio 0,63%; 0,3% de fosfato de sodio, dibásico; 0,04% de fosfato de sodio monobásico; y agua, pH de 7,0 a 7,4 durante la inyección. La acetamida es también el ingrediente activo en Triesence™ (Alcon), una suspensión de 40 mg/ml.

[0294] Un experto en la técnica puede determinar la osmolaridad de estas formulaciones. El grado de disociación del ingrediente activo en solución puede determinarse y utilizarse para determinadas diferencias de osmolaridad a partir de la molaridad en estas formulaciones. Por ejemplo, teniendo en cuenta que al menos algunas de las formulaciones (o suspensiones) pueden estar concentradas, la molaridad puede diferir de la osmolaridad.

[0295] La formulación del agente terapéutico que puede inyectarse en un dispositivo terapéutico 100 puede comprender muchas formulaciones conocidas de agentes terapéuticos, y el agente terapéutico de la formulación comprende una osmolaridad adecuada para la liberación durante un tiempo prolongado desde el dispositivo 100. La Tabla 1B muestra ejemplos de la osmolaridad (Osm) de solución salina y algunas de las formulaciones comerciales de la Tabla 1A.

Tabla 1B

Resumen de los cálculos	
Descripción	Osm(M)
Solución salina (0,9%)	0,308
Solución salina tamponada con fosfato (PBS)	0,313
Lucentis™	0,289
Avastin™	0,182
Acetónido de triamcinolona (Trivaris-Allergan)	0,342
Acetónido de triamcinolona (Triesence - Alcon)	isotónico*
Acetónido de triamcinolona (Kenalog - Apothecon)	isotónico*
*Tal como se describe en el prospecto	

[0296] El humor vítreo del ojo comprende una osmolaridad de aproximadamente 290 mOsm y aproximadamente 320 mOsm. Las formulaciones de agente terapéutico que tiene una osmolaridad de aproximadamente 280 mOsm y aproximadamente 340 mOsm son sustancialmente isotónica y sustancialmente iso-osmótica con respecto al humor vítreo del ojo. Aunque las formulaciones enumeradas en la Tabla 1B son sustancialmente iso-osmótica e isotónica con respecto a la vítreo del ojo y adecuado para la inyección en el dispositivo terapéutico, la formulación del agente terapéutico inyectado en el dispositivo terapéutico puede ser hipertónica (hiper-osmótica) o hipotónica (hipo-osmótica) con respecto a la tonicidad y la osmolaridad del vítreo. El trabajo en relación con realizaciones sugiere que una formulación hiper-osmótica puede liberar el ingrediente activo del agente terapéutico en el vítreo algo más rápido al

principio, cuando los solutos de la formulación inyectada se equilibran con el osmolality del vítreo, y que una formulación hipo-osmótica tal como Avastin[™] puede liberar el ingrediente activo del agente terapéutico en el vítreo algo más lento inicialmente cuando los solutos de la formulación inyectada se equilibran con el ojo. Un experto en la técnica puede realizar experimentos basados en la enseñanza descrita en el presente documento para determinar empíricamente el volumen de la cámara depósito apropiado y la estructura porosa para una formulación de agente terapéutico dispuesto en la cámara de depósito, a fin de liberar cantidades terapéuticas de agente terapéutico durante un tiempo prolongado y para proporcionar concentraciones terapéuticas de agente terapéutico en el vítreo dentro de un intervalo de concentraciones terapéuticas que está por encima de la concentración inhibitoria mínima durante un tiempo prolongado.

[0297] La figura 1D muestra un dispositivo terapéutico 100 configurado para la colocación en un ojo como en la figura 1A-1 y 1A-1-1, en el que el dispositivo comprende una pluralidad de cámaras y canales que conectan las cámaras a fin de linealizar la liberación del agente terapéutico. Una primera cámara de 132A puede comprender un depósito que tiene un primer volumen para contener la cantidad terapéutica del agente terapéutico. Por ejemplo, el agente terapéutico comprende el ingrediente activo contenido dentro del depósito. Un segundo 132B cámara puede estar dispuesta distalmente a la primera cámara, con una primera abertura que conecta la primera cámara y la segunda cámara. El agente terapéutico puede difundirse a través de la primera abertura a la segunda cámara. La segunda cámara comprende un segundo volumen, de manera que el agente terapéutico se almacena temporalmente en la segunda cámara a fin de linealizar, por ejemplo hacia orden cero, la administración del agente terapéutico. Una segunda abertura puede extenderse desde la segunda cámara hacia el humor vítreo. La primera abertura, la segunda abertura y el segundo volumen se pueden dimensionar de manera que para linealizar la administración del agente terapéutico para la liberación sostenida a niveles terapéuticos durante un tiempo prolongado. Más de un agente terapéutico se puede insertar en el dispositivo terapéutico. En tal caso, los dos o más agentes terapéuticos pueden ser mezclados entre sí o inyectarse en cámaras separadas.

[0298] cámaras y aberturas adicionales pueden estar dispuestos en el dispositivo para linealizar la administración de fármaco. Por ejemplo, una tercera cámara puede estar dispuesta distalmente a la segunda cámara. La segunda abertura puede acoplar la segunda cámara a la tercera cámara. Por ejemplo, una cuarta cámara puede estar dispuesta distalmente a la tercera cámara, una tercera abertura puede conectar la tercera cámara y la cuarta cámara.

[0299] Adicionalmente o como alternativa, el dispositivo terapéutico puede comprender al menos una puerta para proporcionar suministro de fármaco sostenido. La puerta se puede mover de la posición "cerrada" a "abrir" usando el magnetismo o mediante la aplicación de corriente eléctrica. Por ejemplo las puertas pueden deslizarse o torcedura. Las puertas pueden ser cargado por resorte, y pueden comprender una bomba que se puede volver a cargar. Las puertas pueden comprender una bomba osmótica.

[0300] La figura 1E muestra un dispositivo terapéutico configurado para la colocación en un ojo como en las figuras 1A-1 y 1A-1-1, en el que el dispositivo comprende parada 100 de la aguja 170 situada en la parte inferior del dispositivo terapéutico. El tope de la aguja que puede ser incluido en el dispositivo terapéutico para mantener la aguja de inyección 189 penetre a través y, posiblemente, dañar el orificio de salida (s) 166 del dispositivo terapéutico 100. El tope de la aguja será deseablemente hecho de un material de suficiente rigidez para prevenir el avance de la aguja de inyección más allá de un cierto nivel en el dispositivo terapéutico. Además, o en la alternativa, la longitud de la aguja del inyector puede ser diseñado de manera que no puede penetrar a través y, posiblemente, dañar el puerto (s) de salida del dispositivo terapéutico.

[0301] Como se muestra en las Figs. 1E y 1E-1, la aguja se detienen 170 puede estar situado en el extremo posterior del dispositivo terapéutico. Las figuras 1E-2, 1E-3 y 1E-3-1 muestran otras realizaciones que pueden incluir paradas aguja que se coloca en el centro del dispositivo. El tope de la aguja puede estar diseñado de una manera tal como para funcionar como un desviador de flujo para el agente terapéutico. La forma de la parada de la aguja puede alentar la mezcla del agente terapéutico con el resto de los fluidos presentes en la cámara interna (s) del dispositivo terapéutico.

[0302] La figura 1E-1 muestra un dispositivo terapéutico configurado para la colocación en un ojo como en las figuras 1A-1 y 1A-1-1, en el que el dispositivo comprende tope de aguja 170 situada en la parte inferior del dispositivo terapéutico y la forma del dispositivo fomenta el movimiento del agente terapéutico dentro de la cámara del dispositivo terapéutico 100;

La figura 1E-2 muestra un dispositivo terapéutico configurado para la colocación en un ojo como en las figuras 1A-1 y 1A-1-1, en el que el dispositivo comprende tope de aguja 170 situada en el centro del dispositivo terapéutico;

La figura 1E-3 muestra un dispositivo terapéutico configurado para la colocación en un ojo como en las figuras 1A-1 y 1A-1-1, en el que el dispositivo comprende tope de aguja 170 situada en el centro del dispositivo terapéutico y la forma del dispositivo fomenta el movimiento del agente terapéutico dentro de la cámara del dispositivo terapéutico;

La figura 1E-3-1 muestra una vista superior del dispositivo terapéutico configurado para la colocación en un ojo como en las figuras 1E-3;

La figura 2 muestra un puerto de acceso 180 adecuada para su incorporación con el dispositivo terapéutico 100. El puerto de acceso 180 se puede combinar con los dispositivos terapéuticos descritos en este documento, por ejemplo, con referencia a las figuras 1A-1 a 1D. El puerto de acceso puede estar dispuesto en un extremo proximal del

dispositivo. El puerto de acceso 180 puede comprender una abertura formada en la estructura de retención 120 con una barrera penetrable 184 que comprende un septo 186 dispuesto sobre el mismo. El puerto de acceso puede 180 ser configurado para la colocación bajo la conjuntiva 16 del paciente y por encima de la esclerótica 24.

5 **[0303]** La figura 3A muestra un cuello 128 adecuado para su incorporación con el dispositivo terapéutico 100. La estructura de retención 120 configurado para acoplar a la esclerótica 24 puede comprender el collar 128. El collar puede comprender un collar expansible.

10 **[0304]** La figura 3B muestra material biocompatible impregnado con un agente anti-bacteriano 310 en el dispositivo terapéutico 100 para inhibir el crecimiento bacteriano a lo largo del dispositivo de la esclerótica para el humor vítreo. El material biocompatible puede comprender colágeno, por ejemplo, una esponja de colágeno 312, y el agente anti-bacteriano puede comprender plata impregnada en el colágeno. El material biocompatible impregnado con el agente bactericida puede extenderse alrededor de al menos una parte de la superficie exterior del dispositivo. El agente antibacteriano puede comprender una parte de la estructura de retención 120, de manera que el agente anti-bacteriano está dispuesto al menos parcialmente dentro de la esclerótica cuando se inserta el dispositivo en el ojo.

15 **[0305]** La figura 4A muestra liberados anticuerpos que comprenden fragmentos de anticuerpos 410 y un sustrato 420 que comprenden agente de unión 190, y la fig. 4B muestra un fragmento de anticuerpos 410 unido reversiblemente a un sustrato 420 con el agente 190 de unión, de acuerdo con las realizaciones de la presente invención. Los fragmentos de anticuerpos se pueden unir de forma reversible al sustrato que comprende el agente de unión, de manera que los fragmentos de anticuerpo unidos están en equilibrio con los fragmentos de anticuerpos no unidos. Un experto ordinario en la técnica reconocerá muchos sustratos que comprenden el agente de unión para unir de forma reversible al menos una parte de un anticuerpo basado en las enseñanzas descritas en el presente documento. Ejemplos de medios de unión pueden incluir partículas utilizados en cromatografía, tales como: Macro-Prep t-butil HIC textuales, Macro-Prep DEAE textuales, CHT de cerámica, hidroxipatita de tipo I, Macro-Prep CM textuales, Macro-Prep Metil HIC textuales, Macro-Prep Tipo de cerámica hidroxipatita II, UNOsphere S cationes Exchange Support, UNOsphere Q fuerte apoyo de intercambio de aniones, Macro-Prep High S-Apoyo y soporte Macro-Prep High-Q. Medios adicionales para poner a prueba para la unión incluyen intercambio iónico y medios de cromatografía de bioafinidad basado en un soporte polimérico hidrófilo (GE Healthcare) que se unen a proteínas con alta capacidad, y un material de relleno hidrófilo de Harvard Apparatus hecha de poli (alcohol vinílico) que se une más proteínas que sílice. Otros candidatos serían conocidos por los expertos en la técnica.

20 **[0306]** La figura 5A muestra el dispositivo terapéutico 100 acoplado al inyector 187 para insertar agente terapéutico 110 en el recipiente 130 del dispositivo. El inyector 187 puede comprender aguja 189 acoplado a una jeringa 188.

25 **[0307]** La figura 5A-1 muestra un dispositivo terapéutico 100 acoplado a un inyector 187 para inyectar y retirar el material desde el dispositivo. El inyector puede comprender aguja 189 que tiene un primer lumen 189 y un segundo 189 B lumen configurado para insertar en un recipiente del dispositivo. El inyector puede inyectar simultáneamente 510 agente terapéutico en y retirar 520 de líquido desde el dispositivo. El inyector puede comprender una primera válvula de una forma y una segunda válvula de una vía acoplada al primer lumen y el segundo lumen, respectivamente.

30 **[0308]** La figura 5B muestra un dispositivo terapéutico que comprende un canal microbucle 530. El canal microbucle puede extenderse a un primer puerto 530A y un segundo puerto 530B, de manera que el agente terapéutico se puede inyectar en el primer puerto, por ejemplo, con un agente de unión, y el material capaz de fluir, por ejemplo líquido que comprende el agente de unión, se puede extraer del canal microbucle 530.

35 **[0309]** La figura 5C-1 muestra el dispositivo terapéutico 100 que comprende un canal tortuoso 540. El canal tortuoso puede comprender una extensión desde un primer puerto 540A hasta un segundo puerto 540B, de manera que el agente terapéutico se puede inyectar en el primer puerto y el material capaz de fluir, por ejemplo líquido que comprende el agente de unión, se puede extraer del segundo canal.

40 **[0310]** La figura 5C-2 muestra un dispositivo terapéutico que comprende un canal en espiral tortuoso 550. El canal en espiral 550 se puede extender hasta un puerto de salida 552. Una aguja 189 se puede insertar en el puerto 180 para inyectar agente terapéutico en el dispositivo 100.

45 **[0311]** La figura 5D muestra una estructura expandible y contractible 562 para retener el agente terapéutico y una carcasa rígida externa 560 para acoplarse a la esclerótica. La estructura expandible 562 puede comprender una membrana, tal como al menos uno de una bolsa, un globo, un depósito flexible, un diafragma o una bolsa. La carcasa rígida externa puede extenderse sustancialmente alrededor de la estructura 562 y puede comprender una abertura para liberar líquido en el humor vítreo cuando la estructura se expande y para arrastrar el humor vítreo al interior de una cámara de la carcasa cuando el material se extrae de la estructura y los contactos de la estructura.

50 **[0312]** Las figuras 5E muestran una membrana 550 dispuesta sobre un puerto de salida 552 del dispositivo terapéutico 100.

55 **[0313]** La figura 5F muestra el dispositivo terapéutico 100 que comprende una membrana tubular 572 anclada en el

dispositivo terapéutico sobre puertos laterales 570 del dispositivo 100.

[0314] Cuando las membranas protectoras tienen poros de 0,2 μm de diámetro, son 20 o más veces mayor que las proteínas de interés, que pueden comprender un modelo para la administración del agente terapéutico. Por ejemplo, los pesos moleculares y los diámetros de los modelos de proteínas de interés terapéutico son

(a) IgG	150 kDa	10,5 nm
(b) BSA	69 kDa	7,2 nm
(c) fragmento Fab de IgG	49 kDa	diámetro hidrodinámico no descrito

[0315] Por lo tanto, las soluciones de compuestos terapéuticos en el intervalo de tamaños de IgG y BSA deberían fluir de forma relativamente fácil a través de membranas protectoras de tamaño de poro de 0,2 μm utilizada para detener el paso de células bacterianas y otras.

[0316] La unión Materiales/agentes pueden comprender al menos uno de un agente/material de unión química, un agente de unión estructural o material, o un agente o material de unión electrostática. Los tipos de agente de unión puede comprender una clasificación compuesta de material no biodegradable, por ejemplo en perlas de vidrio, lana de vidrio o una varilla de vidrio. Una superficie puede ser derivatizada con al menos un grupo funcional con el fin de impartir el agente o material de unión con el potencial para al menos uno de iónicas, hidrofóbicas, o unirse a al menos un compuesto terapéutico de bioafinidad.

[0317] El agente de unión puede comprender un material biodegradable. Por ejemplo, la biodegradación, la unión, o una combinación de los procesos anteriores pueden controlar la tasa de difusión.

[0318] El agente de unión puede comprender de intercambio iónico, y el intercambio de iones puede comprender al menos uno de un grupo funcional, un pH de unión sensible o una carga positiva o negativa. Por ejemplo, intercambio iónico con al menos uno de los grupos funcionales dietilaminoetilo o carboximetilo.

[0319] El agente de unión puede comprender un agente de unión sensible al pH. Por ejemplo el agente de unión puede ser configurado para eluir agente terapéutico a un pH de 7, y para unir el agente terapéutico a un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6,5. Un agente de unión de intercambio catiónico se puede configurar, por ejemplo, de tal manera que a un pH de 7, la carga negativa neta del agente de unión disminuye provocando una disminución de la unión del fármaco cargado positivamente y la liberación del agente terapéutico. Una memoria intermedia diana puede estar provisto con el agente de unión para acoplar reversiblemente el agente de unión al agente terapéutico. La velocidad de liberación puede ser controlada, por ejemplo más lento, mediante el uso de la insolubilidad de la memoria intermedia en el vítreo. Alternativamente o en combinación la elución puede ser limitada mediante el uso de una membrana porosa o una propiedad física tal como un tamaño de una abertura.

[0320] El intercambio de iones puede comprender un intercambio de iones positivos o negativos.

[0321] El agente de unión puede comprender una interacción hidrofoba. Por ejemplo, el agente de unión puede comprender al menos una unión a bolsillos hidrofobos, por ejemplo al menos uno de los grupos funcionales metilo, etilo, propilo, butilo, t-butilo o fenilo.

[0322] El agente de unión puede comprender de afinidad, por ejemplo, al menos uno de una afinidad macromolecular o una afinidad de quelación de metales. Los ejemplos pueden incluir una hidroxiapatita, o metal quelado, por ejemplo zinc. El ácido iminodiacético puede quelarse con zinc.

[0323] El agente de unión puede comprender al menos una de las siguientes funciones: carga, recarga o elución. La carga puede comprender un material poroso inyectado en el mismo para liberar el ingrediente activo. La materia porosa puede tener un área superficial inerte extremadamente grande, cuya área superficial está disponible para la unión. La recarga puede comprender la extracción del portador + agente terapéutico; y la adición de portador + agente terapéutico recién "cargado".

[0324] La elución puede comprender un subproducto, por ejemplo agente no unido de unión que se puede quitar. Por ejemplo, la difusión (flujo de pistón) de vítreo para cambiar las condiciones, por ejemplo pH para reducir la interacción de agente terapéutico + portadores.

[0325] Adicionalmente o como alternativa, un sistema de administración de fármacos sostenida del agente terapéutico puede comprender paquetes de administración de fármacos, por ejemplo microesferas, que se activan. Los paquetes pueden ser activados con al menos uno de activación fotoquímica, la activación térmica o la biodegradación.

[0326] El dispositivo terapéutico puede comprender al menos una estructura configurada para proporcionar medidas de seguridad. El dispositivo puede comprender al menos una estructura para evitar que al menos uno de los macrófagos u otra célula inmune dentro del cuerpo del depósito; la penetración de bacterias; o desprendimiento de retina.

[0327] El dispositivo terapéutico puede estar configurado para otras aplicaciones en el cuerpo. Otras vías de administración de fármacos pueden incluir al menos uno de intraocular, oral, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, dérmica, intratecal, intravascular, intraarticular, pericárdico, intraluminal en órganos y tripa y similares.

[0328] Las condiciones que pueden ser tratadas y/o prevenidas mediante el dispositivo de suministro de fármaco y el procedimiento descritos en el presente documento puede incluir al menos uno de los siguientes: la hemofilia y otros trastornos sanguíneos, trastornos del crecimiento, diabetes, leucemia, hepatitis, insuficiencia renal, infección por VIH, enfermedades hereditarias tales como la deficiencia cerebrosidase y deficiencia de adenosina deaminasa, hipertensión, choque séptico, enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Graves, lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, shock y trastornos emaciación, fibrosis quística, intolerancia a la lactosa, enfermedad de Crohn, inflamatoria intestinal enfermedad, gastrointestinales o otros tipos de cáncer, enfermedades degenerativas, trauma, múltiples condiciones sistémicas tales como anemia, y enfermedades oculares tales como, por ejemplo, desprendimiento de retina, retinopatía proliferativa, retinopatía diabética proliferativa, enfermedad degenerativa, enfermedades vasculares, las oclusiones infección causada por penetración lesión traumática, endoftalmitis endógena como/Syst infección emic, infecciones postoperatorias, inflamaciones tales como uveítis posterior, retinitis o coroiditis y tumores tales como neoplasmas y retinoblastoma.

[0329] Los ejemplos de agentes terapéuticos 110 que pueden ser entregados por el dispositivo terapéutico 100 se describen en la Tabla 1A y puede incluir acetónido de triamcinolona, bimatoprost (Lumigan), ranibizumab (Lucentis™), travoprost (Travatan, Alcon), timolol (Timoptic, Merck), Levobunolol (Betagan, Allergan), brimonidina (Alphagan, Allergan), dorzolamida (Trusopt, Merck), Brinzolamide (Azopt, Alcon). Ejemplos adicionales de agentes terapéuticos que pueden ser entregados por el dispositivo terapéutico incluyen antibióticos tales como tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, cefalexina, oxitetraciclina, cloranfenicol kanamicina, rifampicina, ciprofloxacina, tobramicina, gentamicina, eritromicina y penicilina; antifúngicos tales como anfotericina B y miconazol; antibacterianos tales como sulfonamidas, sulfadiazina, sulfacetamida, sulfametizol y sulfisoxazol, nitrofurazona y propionato de sodio; antivirales tales como idoxuridina, trifluorotymidine, aciclovir, ganciclovir e interferón; antialérgicos tales como cromoglicato de sodio, antazolina, metapirilina, clorfeniramina, pirilamina, cetirizina y profenpiridamina; antiinflamatorios tales como hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, dexametasona, dexametasona 21-fosfato, fluocinolona, medrisona, prednisolona, prednisolona 21-fosfato, acetato de prednisolona, fluorometalona, betametasona y triamcinolona; no esteroides anti-inflamatorios tales como salicilato, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno y piroxicam; descongestionantes tales como fenilefrina, nafazolina y tetrahidrozolina; mióticos y anticolinesterásicos tales como pilocarpina, salicilato, cloruro de acetilcolina, fisostigmina, eserina, carbacol, fluorofosfato de diisopropilo, yoduro de fosfolina y bromuro de demecarium; midriáticos tales como sulfato de atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina e hidroxianfetamina; sympathomimetics tales como epinefrina; antineoplásicos tales como carmustina, cisplatino y fluorouracilo; medicamentos inmunológicos tales como vacunas y estimulantes inmunes; agentes hormonales tales como estrógenos, estradiol, progestacionales, progesterona, insulina, calcitonina, hormona paratiroidea y péptido y vasopresina hipotálamo factor de liberación; bloqueantes beta adrenérgicos tales como maleato de timolol, levobunolol HCl y betaxolol HCl; factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta, somatotropina y fibronectina; inhibidores de anhidrasa carbónica tales como diclorofenamida, acetazolamida y metazolamida y otros fármacos tales como prostaglandinas, antiprostaglandinas y precursores de prostaglandinas. Otros agentes terapéuticos conocidos por los expertos en la técnica que son capaces de liberación controlada, sostenida en el ojo de la manera descrita en este documento también son adecuados para uso de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

[0330] El agente terapéutico 110 puede comprender uno o más de los siguientes: Abarelix, Abatacept, Abciximab, adalimumab, aldesleukina, alefacept, alemtuzumab, inhibidor de la alfa-1-proteinasa, alteplasa, anakinra, anistreplase, factor antihemofílico, antitímocito globulina, aprotinina, Arcitumomab, asparaginasa, Basiliximab, becaplermina, Bevacizumab, bivalirudina, toxina botulínica de tipo A, toxina botulínica tipo B, capromab, Cetorelix, Cetuximab, coriogonadotropina alfa, factor de coagulación IX, factor de coagulación VIIa, collagenasa, corticotropina, cosintropina, ciclosporina, daclizumab, darbepoetina alfa, defibrotide, denileucina difitox, desmopresina, dornasa alfa, drotrecogina alfa, eculizumab, efalizumab, enfuvirtida, epoetina alfa, eptifibatida, etanercept, exenatida, felipresina, Filgrastim, folitropina beta, galsulfasa, gemtuzumab ozogamicina, acetato de glatiramero, glucagón recombinante, goserelina, albúmina de suero humano, hialuronidasa, ibritumomab, idursulfasa, inmunoglobulina, infliximab, insulina Glarg recombinante ine, insulina LysPro recombinante, recombinante de insulina, insulina, porcino, Interferon Alfa-2a, recombinante, interferón alfa-2b, recombinante, interferón alfacon-1, Interferonalfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-lb, gamma- interferón lb, Lepirudin, Leuprolide, lutropina alfa, Mecasermin, Menotropinas, Muromonab, natalizumab, nesiritide, octreotida, omalizumab, Oprelvekin, OspA lipoproteína, oxitocina, palifermina, palivizumab, Panitumumab, Pegademase bovina, pegaptanib, pegaspargasa, pegfilgrastim, peginterferón alfa-2a, El peginterferón alfa-2b, Pegvisomant, pramlintida, ranibizumab, rasburicasa, reteplasa, Rituximab, calcitonina de salmón, sargramostim, secretina, Sermorelin, la albúmina sérica iodonated, somatropina recombinante, estreptoquinasa, tenecteplasa, tiriparatida, tirotropina alfa, tositumomab, Trastuzumab, Urofollitropina, uroquinasa, o vasopresina. Los pesos moleculares de las moléculas y las indicaciones de estos agentes terapéuticos se establecen para abajo en la

Tabla 1A, a continuación.

- [0331]** El agente terapéutico 110 puede comprender uno o más de los compuestos que actúan por miembros de la familia inmunofilina de proteínas celulares de unión. Tales compuestos se conocen como "compuestos de unión de inmunofilina." Compuestos de unión inmunofilina incluyen, pero no se limitan a la familia "limus" de compuestos. Ejemplos de compuestos limus que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a ciclofilinas y las proteínas de unión a FK506-(FKBP), incluyendo sirolimus (rapamicina) y su análogo soluble en agua SDZ-RAD, tacrolimus, everolimus, pimecrolimus, CCI-779 (Wyeth) , AP23841 (Ariad), y ABT-578 (Abbott Laboratories).
- [0332]** La familia limus de compuestos se puede usar en las composiciones, dispositivos y procedimientos para el tratamiento, prevención, inhibición, retrasar la aparición de, o causar la regresión de enfermedades y afecciones de los ojos de la angiogénesis mediada, incluyendo la neovascularización coroidea. La familia limus de compuestos se pueden usar para prevenir, tratar, inhibir, retrasar la aparición de, o causar la regresión de la AMD, incluyendo AMD húmeda. La rapamicina se puede utilizar para prevenir, tratar, inhibir, retrasar la aparición de, o causar la regresión de enfermedades y afecciones de los ojos de la angiogénesis mediada, incluyendo la neovascularización coroidea. La rapamicina se puede utilizar para prevenir, tratar, inhibir, retrasar la aparición de, o causar la regresión de la AMD, incluyendo AMD húmeda.
- [0333]** El agente terapéutico 110 puede comprender uno o más de: pirrolidina, ditiocarbamato (inhibidor NF.kappa.B); escualamina; TPN 470 analógica y fumagilina; PKC (proteína quinasa C) inhibidores; Inhibidores de Tie-1 y Tie-2 quinasa; inhibidores de receptor de VEGF quinasa; inhibidores de proteosoma tales como Velcade.TM. (bortezomib, para inyección; ranibuzumab (Lucentis.TM) y otros anticuerpos dirigidos al mismo objetivo; pegaptanib (Macugen.TM);. Los antagonistas del receptor de vitronectina, tales como antagonistas de péptidos cíclicos de vitronectina integrinas de tipo receptor; .alpha.- antagonistas v/beta-3 integrina; alfa-V/beta-1 antagonistas de integrina; tiazolidinedionas tales como rosiglitazona o troglitazona; interferón, incluyendo gamma-interferón o interferón dirigido a CNV mediante el uso de dextrano y de metal factor de epitelio pigmentario de la derivada (PEDF);; coordinación endostatina; angiostatina; tumistatin; canstatin; acetato de anecortave; acetónido; triamcinolona; tetratiomolibdato; silenciamiento de ARN o ARN de interferencia (ARNi) de factores angiogénicos, incluyendo ribozimas que se dirigen a la expresión del VEGF; Accutane.TM. (ácido 13-cis retinoico); inhibidores de la ECA, incluyendo pero no limitado a quinopril, captopril, y perindozril; inhibidores de mTOR (objetivo mamífero de la rapamicina); 3-aminotalidomide; pentoxifilina; 2-metoxiestradiol; colchicina ES; AMG-1470; inhibidores de la ciclooxigenasa tales como nepafenac, rofecoxib, diclofenaco, rofecoxib, NS398, celecoxib, Vioxx, y (E) -2-alquil-2 (4-fenil)-1-feniletano; t-RNA modulador sintasa; inhibidor de metaloproteasa 13; inhibidor de la acetilcolinesterasa; bloqueadores de los canales de potasio; endorepellin; análogo de purina de 6-tioguanina; cíclico peróxido ANO-2; (recombinante) arginina deiminasa; epigallocatequina-3-galato; cerivastatina; análogos de suramina; Moléculas trampa de VEGF; apoptosis agentes inhibidores; Visudyne.TM, SnET2 y otros sensibilizadores de la foto, que se pueden usar con la terapia fotodinámica (PDT); inhibidores del factor de crecimiento de hepatocitos (anticuerpos para el factor de crecimiento o sus receptores, inhibidores moleculares pequeños de la tirosina quinasa c-Met, versiones truncadas de HGF por ejemplo, NK4).
- [0334]** El agente terapéutico 110 puede comprender una combinación con otros agentes terapéuticos y terapias, incluyendo pero no limitado a los agentes y terapias útiles para el tratamiento de la angiogénesis o la neovascularización, particularmente CNV. Los ejemplos no limitantes de tales agentes y terapias adicionales incluyen pirrolidina, ditiocarbamato (inhibidor NF.kappa.B); escualamina; TPN 470 analógica y fumagilina; PKC (proteína quinasa C) inhibidores; Inhibidores de Tie-1 y Tie-2 quinasa; inhibidores de receptor de VEGF quinasa; inhibidores de proteosoma tales como Velcade.TM. (bortezomib, para inyección; ranibuzumab (Lucentis.TM) y otros anticuerpos dirigidos al mismo objetivo; pegaptanib (Macugen.TM);. Los antagonistas del receptor de vitronectina, tales como antagonistas de péptidos cíclicos de vitronectina integrinas de tipo receptor; .alpha.- antagonistas v/beta-3 integrina; alfa-V/beta-1 antagonistas de integrina; tiazolidinedionas tales como rosiglitazona o troglitazona; interferón, incluyendo gamma-interferón o interferón dirigido a CNV mediante el uso de dextrano y de metal factor de epitelio pigmentario de la derivada (PEDF);; coordinación endostatina; angiostatina; tumistatin; canstatin; acetato de anecortave; acetónido; triamcinolona; tetratiomolibdato; silenciamiento de ARN o ARN de interferencia (ARNi) de factores angiogénicos, incluyendo ribozimas que se dirigen a la expresión del VEGF; Accutane.TM. (ácido 13-cis retinoico); inhibidores de la ECA, incluyendo pero no limitado a quinopril, captopril, y perindozril; inhibidores de mTOR (objetivo mamífero de la rapamicina); 3-aminotalidomide; pentoxifilina; 2-metoxiestradiol; colchicina ES; AMG-1470; inhibidores de la ciclooxigenasa tales como nepafenac, rofecoxib, diclofenaco, rofecoxib, NS398, celecoxib, Vioxx, y (E) -2-alquil-2 (4-fenil)-1-feniletano; t-RNA modulador sintasa; metaloproteasa 13 inhibidor; inhibidor de la acetilcolinesterasa; bloqueadores de los canales de potasio; endorepellin; análogo de purina de 6-tioguanina; cíclico peróxido ANO-2; (recombinante) arginina deiminasa; epigallocatequina-3-galato; cerivastatina; análogos de suramina; Moléculas trampa de VEGF; inhibidores del factor de crecimiento de hepatocitos (anticuerpos al factor de crecimiento o sus receptores, inhibidores moleculares pequeños de la tirosina quinasa c-Met, versiones truncadas de HGF por ejemplo, NK4); apoptosis agentes inhibidores; Visudyne.TM, SnET2 y otros sensibilizadores de la foto con la terapia fotodinámica (PDT); y la fotocoagulación con láser.
- [0335]** Los agentes terapéuticos se pueden usar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, sólidos tales como almidón, gelatina, azúcares, gomas naturales tales como acacia, alginato de

sodio y carboximetil celulosa; polímeros tales como caucho de silicona; líquidos tales como agua estéril, solución salina, dextrosa, dextrosa en agua o solución salina; productos de condensación de aceite de ricino y óxido de etileno, triéster de glicerilo líquido de un ácido graso de peso molecular inferior; alcoholes inferiores; aceites tales como aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de ricino, y similares, con emulsificantes tales como mono- o di-glicérido de un ácido graso, o un fosfátido, tal como lecitina, polisorbato 80, y similares; glicoles y polialquilenglicoles; medios acuosos en presencia de un agente de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, hialuronato de sodio, alginato de sodio, poli (pirrolidona de vinilo) y compuestos similares, ya sea solo, o con agentes de dispensación adecuados tales como lecitina, estearato de polioxietileno y similares. El vehículo también puede contener adyuvantes tales como conservantes, estabilizantes, humectantes, agentes u otros materiales relacionados emulsionante.

[0336] El dispositivo terapéutico puede comprender un recipiente configurado para contener al menos un agente terapéutico, el recipiente que comprende una cámara para contener el al menos un agente terapéutico con al menos una abertura para liberar el al menos un agente terapéutico para el humor vítreo y estructura porosa 150 colocado dentro de la al menos una abertura. La estructura porosa 150 puede comprender un material tortuoso, poroso fijo tal como un metal sinterizado, un vidrio sinterizado o un polímero sinterizado con una porosidad definida y tortuosidad que controla la velocidad de suministro del al menos un agente terapéutico para el humor vítreo. Las estructuras porosas rígidas proporcionan ciertas ventajas sobre los tubos capilares, polímeros erosionables y membranas como un mecanismo para controlar la liberación de un agente o agentes terapéuticos desde el dispositivo terapéutico. Estas ventajas incluyen la capacidad de la estructura porosa rígida para comprender un tope de la aguja, más simple y más económica la fabricación eficaz, flushability para la limpieza o descolmatado ya sea antes o después de la implantación, de alta eficiencia profundidad filtración de microorganismos proporcionados por los laberintos de caminos irregulares dentro de la estructura y mayor robustez debido a una mayor dureza y grosor de la estructura en comparación con una membrana o matriz polimérica erosionable. Además, cuando la estructura porosa rígida se fabrica a partir de un metal sinterizado, cerámica, vidrio o ciertos plásticos, puede ser sometido a esterilización y limpieza de procedimientos, tales como la esterilización y despirogenación basado calor o radiación, que podrían dañar polímero y otras membranas. En ciertas realizaciones, como se ilustra en el ejemplo 9, la estructura porosa rígida puede estar configurado para proporcionar un terapéuticamente eficaz, la concentración del agente terapéutico en el humor vítreo durante al menos 6 meses. Este perfil de liberación proporcionada por ciertas configuraciones de las estructuras porosas rígidas permite un dispositivo más pequeño que se prefiere en un pequeño órgano tal como el ojo donde los dispositivos más grandes pueden alterar o afectar la visión.

[0337] La figura 6A1 muestra un dispositivo terapéutico 100 comprende un recipiente 130 que tiene una barrera penetrable 184 dispuesto en un primer extremo, una estructura porosa 150 dispuesta en un segundo extremo para liberar agente terapéutico durante un período prolongado, y una estructura de retención 120 comprende una extensión que sobresale hacia el exterior desde el recipiente para acoplarse a la esclerótica y la conjuntiva. El saliente que se extiende de la estructura de retención puede comprender un diámetro 120D. La estructura de retención puede comprender una indentación 120I dimensionado para recibir la esclerótica. El recipiente puede comprender una barrera tubular 160 que define al menos una parte del depósito, y el recipiente puede comprender una anchura, por ejemplo un diámetro 134. El diámetro 134 se puede dimensionar dentro de un intervalo de, por ejemplo dentro de un intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mm, por ejemplo dentro de un intervalo de aproximadamente 1 a 3 mm y puede ser de aproximadamente 2 mm, por ejemplo. El recipiente puede comprender una longitud de 136, de tamaño de manera que se extienden desde la conjuntiva al vítreo para liberar el agente terapéutico en el humor vítreo. La longitud 136 puede ser de un tamaño dentro de un intervalo de, por ejemplo dentro de un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 1 a 4 mm, por ejemplo dentro de un intervalo de aproximadamente 4 a 10 mm y puede ser de aproximadamente 7 mm, por ejemplo. El volumen del depósito puede ser determinada sustancialmente por un área de la sección transversal interior de la estructura tubular y la distancia de la estructura porosa a la barrera penetrable. La estructura de retención puede comprender una extensión anular que tiene un diámetro estructura de retención mayor que un diámetro del recipiente. La estructura de retención puede comprender una muesca configurada para recibir la esclerótica cuando la extensión se extiende entre la esclerótica y la conjuntiva. La barrera penetrable puede comprender un septo dispuesto en un extremo proximal del envase, en el que el septo comprende una barrera que puede ser penetrado con un objeto afilado tal como una aguja para la inyección del agente terapéutico. La estructura porosa puede comprender un área de sección transversal 150A dimensionado para liberar el agente terapéutico durante el período prolongado.

[0338] La estructura porosa 150 puede comprender una primera cara acoplado al depósito 150 S1 y una segunda cara para acoplar al vítreo 150S2. El primer lado puede comprender una primera zona 150A1 y la segunda cara puede comprender una segunda zona 150A2. La estructura porosa puede comprender un 105T grosor. La estructura porosa muchos comprenden un diámetro 150D.

[0339] El volumen del depósito 140 puede comprender de aproximadamente 5 ul a aproximadamente 2000 ul de agente terapéutico, o por ejemplo de aproximadamente 10 ul a aproximadamente 200 ul de agente terapéutico.

[0340] El agente terapéutico almacenado en el depósito del recipiente comprende al menos uno de un sólido que comprende el agente terapéutico, una solución que comprende el agente terapéutico, una suspensión que comprende el agente terapéutico, las partículas que comprenden el agente terapéutico adsorbido sobre el mismo, o partículas de

forma reversible unido al agente terapéutico. Por ejemplo, el depósito puede comprender una suspensión de un tal como acetónido de triamcinolona cortico-esteroides para tratar la inflamación de la retina. El depósito puede comprender un tampón y una suspensión de un agente terapéutico que comprende solubilidad dentro de un intervalo de aproximadamente 1 ug/ml a aproximadamente 100 ug/ml, tal como de aproximadamente 1 ug/ml a aproximadamente 40 ug/mL. Por ejemplo, el agente terapéutico puede comprender una suspensión de triamcinolona acetónida que tiene una solubilidad de aproximadamente 19 ug/ml en el tampón a 37 °C cuando se implanta.

[0341] El índice de velocidad de liberación puede comprender muchos valores, y el índice de velocidad de liberación con la suspensión puede ser algo mayor que el de una solución en muchas realizaciones, por ejemplo. El índice de velocidad de liberación puede ser no más de aproximadamente 5, y puede ser no más de aproximadamente 2,0, por ejemplo no más de aproximadamente 1,5, y en muchas realizaciones puede ser no más de aproximadamente 1,2, para que se libere el agente terapéutico con cantidades terapéuticas durante un tiempo prolongado.

[0342] El dispositivo terapéutico, incluyendo por ejemplo, la estructura de retención y la estructura porosa, puede dimensionarse para pasar a través del lumen de un catéter.

[0343] La estructura porosa puede comprender un tope de la aguja que limita la penetración de la aguja. La estructura porosa puede comprender una pluralidad de canales configurados para la liberación prolongada del agente terapéutico. La estructura porosa puede comprender un material sinterizado rígido que tiene características adecuadas para la liberación sostenida del material.

[0344] La figura 6A2 muestra un dispositivo terapéutico como en la figura 6A que comprende un extremo distal redondeado.

[0345] La figura 6B muestra una estructura porosa rígida como en la figura 6A. La estructura porosa rígida comprende una pluralidad de canales de interconexión 156. La estructura porosa comprende un material sinterizado compuesto por granos interconectados 155 de material. Los granos interconectados de material definen canales que se extienden a través del material poroso para liberar el agente terapéutico. Los canales se pueden extender alrededor de los granos sinterizados de material, de manera que los canales comprenden canales de interconexión que se extienden a través del material poroso.

[0346] La estructura porosa rígida se puede configurar para la inyección del agente terapéutico en el recipiente de muchas maneras. Los canales de la estructura porosa rígida pueden comprender canales sustancialmente fijos cuando se inyecta el agente terapéutico en el depósito con presión. La estructura porosa rígida comprende un parámetro de dureza dentro de un intervalo de aproximadamente 160 Vickers a aproximadamente 500 Vickers. En algunas realizaciones, la estructura porosa rígida se forma a partir de acero inoxidable sinterizado y comprende un parámetro de dureza dentro de un intervalo de aproximadamente 200 Vickers a aproximadamente 240 Vickers. En algunas realizaciones, se prefiere inhibir la expulsión del agente terapéutico a través de la estructura porosa durante el llenado o el rellenado del depósito del dispositivo terapéutico con un fluido. En estas realizaciones, los canales de la estructura porosa rígida comprenden una resistencia al flujo de una solución o suspensión inyectada a través de una aguja de calibre treinta, tal que la eyección de dicha solución o suspensión a través de la estructura porosa rígida es sustancialmente inhibida cuando dicha solución o suspensión se inyecta en el depósito del dispositivo terapéutico. Además, estas realizaciones pueden comprender opcionalmente una salida de evacuación o un depósito de evacuación bajo vacío o ambos para facilitar el llenado o el rellenado del depósito.

[0347] El depósito y la estructura porosa se pueden configurar para liberar cantidades terapéuticas de agente terapéutico de muchas maneras. El depósito y la estructura porosa se pueden configurar para liberar cantidades terapéuticas de agente terapéutico que corresponden a una concentración de al menos aproximadamente 0,1 ug por ml de humor vítreo durante un período prolongado de al menos aproximadamente tres meses. El depósito y la estructura porosa se pueden configurar para liberar cantidades terapéuticas de agente terapéutico que corresponden a una concentración de al menos aproximadamente 0,1 ug por ml de humor vítreo y no más de aproximadamente 10 ug por ml durante un período prolongado de al menos aproximadamente tres meses. El agente terapéutico puede comprender al menos un fragmento de un anticuerpo y un peso molecular de al menos aproximadamente 10k Daltons. Por ejemplo, el agente terapéutico puede comprender uno o más de ranibizumab o bevacizumab. Alternativamente o en combinación, el agente terapéutico puede comprender un fármaco de molécula pequeña adecuado para la liberación sostenida. El depósito y la estructura porosa se pueden configurar para liberar cantidades terapéuticas de agente terapéutico que corresponden a una concentración de al menos aproximadamente 0,1 ug por ml de humor vítreo y no más de aproximadamente 10 ug por ml durante un período prolongado de al menos aproximadamente tres meses o al menos aproximadamente 6 meses. El depósito y la estructura porosa se pueden configurar para liberar cantidades terapéuticas de agente terapéutico que corresponden a una concentración de al menos aproximadamente 0,1 ug por ml de humor vítreo y no más de aproximadamente 10 ug por ml durante un período prolongado de al menos aproximadamente doce meses o al menos aproximadamente dos años o al menos aproximadamente tres años. El depósito y la estructura porosa también se pueden configurar para liberar cantidades terapéuticas de agente terapéutico que corresponden a una concentración de al menos aproximadamente 0,01 ug por ml de humor vítreo y no más de aproximadamente 300 ug por ml durante un período prolongado de al menos aproximadamente 3 meses o 6 meses o 12 meses o 24 meses.

[0348] Los canales de la estructura porosa rígida comprenden un hidrogel configurado para limitar el tamaño de moléculas que pasan a través de los canales de la estructura porosa rígida. Por ejemplo, el hidrogel se puede formar dentro de los canales y puede comprender un gel de acrilamida. El hidrogel comprende un contenido de agua de al menos aproximadamente el 70%. Por ejemplo, el hidrogel puede comprender un contenido de agua de no más de aproximadamente el 90% para limitar el peso molecular del agente terapéutico a aproximadamente 30k Daltons. El hidrogel comprende un contenido de agua de no más de aproximadamente el 95% para limitar el peso molecular del agente terapéutico a aproximadamente 100k Daltons. El hidrogel puede comprender un contenido de agua dentro de un intervalo de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 95% de tal manera que los canales del material poroso están configurados para pasar Lucentis™ y sustancialmente no pasan Avastin™.

[0349] La estructura porosa rígida puede comprender un material poroso compuesto que puede ser fácilmente formada en o hacia una amplia gama de diferentes formas y configuraciones. Por ejemplo, el material poroso puede ser un compuesto de un metal, aerogel o espuma cerámica (es decir, una estructura intercelular reticulada en la que están interconectadas las células interiores para proporcionar una multiplicidad de poros que pasan a través del volumen de la estructura, las paredes de la células que ellas mismas sean sustancialmente continua y no porosa, y el volumen de las células con relación a la del material que forma las paredes celulares de ser tal que la densidad global de la estructura intercelular es menor que aproximadamente 30 por ciento de la densidad teórica) el través de los poros de los cuales se impregnan con un polvo sinterizado o aerogel. El grosor, la densidad, la porosidad y las características porosas de material poroso compuesto final se pueden variar para adaptarse a la liberación deseada del agente terapéutico.

[0350] Las realizaciones comprenden un procedimiento de fabricación de un (es decir, de un solo componente) estructura porosa integral. El procedimiento puede comprender la introducción de partículas en un molde que tiene una forma deseada para la estructura porosa. La forma incluye un extremo proximal que define una pluralidad de aberturas de los canales porosos proximal para acoplar al depósito, un extremo distal que define una pluralidad de aberturas de canal de salida para acoplar a la humor vítreo del ojo, una pluralidad de cavidades de entrada ciegos que se extiende en el filtro desde las aberturas proximal y una pluralidad de cavidades de salida ciegos que se extienden en la estructura porosa de las aberturas de canal de salida. El procedimiento incluye además la aplicación de presión al molde, lo que provoca que las partículas se cohesionan y forman un solo componente, y sinterizar el componente para formar la estructura porosa. Las partículas pueden ser presionadas y coherentes para formar el componente sin el uso de un aglutinante polimérico, y la estructura porosa se pueden formar sustancialmente sin mecanizado.

[0351] El molde puede estar orientado verticalmente con el otro extremo abierto dispuesta hacia arriba, y el polvo de metal que tiene un tamaño de partícula de menos de 20 micrómetros puede ser introducido en la cavidad a través del extremo abierto del molde mientras se hace vibrar el molde para lograr sustancialmente uniforme embalaje del polvo de metal en la cavidad. Una tapa se puede colocar en el otro extremo abierto del molde, y se aplica presión al molde y de este modo el polvo de metal en la cavidad para hacer que el polvo de metal a cohesionarse y formar una estructura de metal en polvo en forma de copa tiene una forma correspondiente al molde. La estructura de metal en polvo conformado puede ser retirada del molde, y se sinteriza para obtener una estructura porosa de metal sinterizado poroso.

[0352] La estructura porosa de metal puede ser incorporado en el dispositivo mediante un ajuste a presión en una estructura impermeable con una abertura configurada para proporcionar un ajuste apretado con la estructura porosa. Otros medios, tales como soldadura, conocidos por los expertos en la técnica se pueden usar para incorporar la estructura porosa en el dispositivo. Alternativamente, o en combinación, la estructura de metal en polvo se puede formar en un molde donde una parte del molde permanece con la estructura de metal en polvo conformado y se convierte en parte del dispositivo. Esto puede ser ventajoso en la consecución de un buen sellado entre la estructura porosa y el dispositivo.

[0353] La velocidad de liberación de agente terapéutico a través de un cuerpo poroso, tal como una estructura de metal poroso sinterizado o una estructura de vidrio poroso, puede ser descrita por la difusión de la del agente terapéutico dentro de la estructura porosa con el parámetro de canal, y con una coeficiente de difusión efectivo igual al coeficiente de difusión del agente terapéutico en el líquido que llena el depósito multiplicado por la porosidad y un parámetro de canal del cuerpo poroso:

$$\text{Velocidad de liberación} = (DP/F) A (C_R - C_V)/L,$$

donde:

C_R = concentración en el depósito

C_V = concentración exterior del depósito o en el vítreo

D = coeficiente de difusión del agente terapéutico en la solución de depósito

P = porosidad de la estructura porosa

F = parámetros de canal que puede corresponder a un parámetro de tortuosidad de canales de estructura porosa

A = Área de la estructura porosa

L = Grosor (longitud) de estructura porosa

$$\text{Liberación acumulada} = 1 - cR/cR_0 = 1 - \exp((-D A/FL V_R)t),$$

donde

t = tiempo, V_r = volumen del depósito

[0354] El índice de velocidad de liberación puede (en adelante RRI) puede utilizar para determinar la liberación del agente terapéutico. El RRI se puede definir como (PA/FL), y los valores de RRI en el presente documento tendrán unidades de mm a menos que se indique lo contrario. Muchas de las estructuras porosas utilizadas en los dispositivos de administración terapéuticos descritos aquí tienen un RRI de no más de aproximadamente 5,0, a menudo no más de aproximadamente 2,0, y puede ser no más de aproximadamente 1,2 mm.

[0355] El parámetro de canal puede corresponder a un alargamiento de la trayectoria del agente terapéutico liberado a través de la estructura porosa. La estructura porosa puede comprender muchos canales de interconexión, y el parámetro de canal puede corresponder a una longitud efectiva que el agente terapéutico se desplaza a lo largo de los canales de interconexión de la estructura porosa del lado del depósito para el lado vítreo cuando se suelta. El parámetro de canal, multiplicado por el grosor (longitud) de la estructura porosa puede determinar la longitud efectiva que el agente terapéutico se desplaza a lo largo de los canales de interconexión del lado del depósito al lado vítreo. Por ejemplo, el parámetro de canal (F) de alrededor de 1,5 corresponde a canales de interconexión que proporcionan un incremento efectivo de la longitud recorrida por el agente terapéutico de aproximadamente 50%, y para una estructura porosa 1 mm de grosor, la longitud efectiva que el agente terapéutico viaja a lo largo los canales de interconexión del lado del depósito en el lado vítreo corresponde a aproximadamente 1,5 mm. El parámetro de canal (F) de al menos aproximadamente 2 corresponde a canales de interconexión que proporcionan un incremento efectivo de la longitud recorrida por el agente terapéutico de alrededor de 100%, y para una estructura porosa 1 mm de grosor, la longitud efectiva que el agente terapéutico se desplaza a lo largo de la canales de interconexión desde el lado del depósito en el lado vítreo corresponde a al menos aproximadamente 2,0 mm. A medida que la estructura porosa comprende muchos canales de interconexión que proporcionan muchos caminos alternativos para la liberación del agente terapéutico, el bloqueo de algunos de los canales no proporciona ningún cambio sustancial en la longitud de la trayectoria efectiva a través de la estructura porosa como la alternativa canales de interconexión están disponibles, de manera que la velocidad de difusión a través de la estructura porosa y la liberación del agente terapéutico se mantiene sustancialmente cuando algunos de los canales están bloqueados.

[0356] Si la solución del depósito es acuosa o tiene una viscosidad similar al agua, se puede usar el valor para el coeficiente de difusión del agente terapéutico (TA) en agua a la temperatura de interés. La siguiente ecuación se puede usar para estimar el coeficiente de difusión a 37 °C a partir del valor medido de D_{BSA, 20°C} = 6,1 e-7 cm²/s para la albúmina de suero bovino en agua a 20 °C (Molokhia et al, Exp Eye Res 2008):

$$D_{TA, 37C} = D_{BSA, 20C} (\eta_{20} / \eta_{37C}) (MW_{BSA}/MW_{TA})^{1/3}$$

donde

MW se refiere al peso molecular de BSA o el compuesto de ensayo y η es la viscosidad del agua. A continuación, se indican los coeficientes de difusión de las proteínas de interés.

Compuesto	MW	Temperatura C	Coef. Difusión (cm ² /s)
BSA	69.000	20	6,1E-07
BSA	69.000	37	9,1E-07
Ranibizumab	48.000	20	6,9E-07
Ranibizumab	48.000	37	1,0E-06
Ranibizumab	149.000	20	4,7E-07
Ranibizumab	149.000	37	7,1E-07

Las moléculas pequeñas tienen un coeficiente de difusión similar al de la fluoresceína (MW = 330, D = 4,8 a 6 e-6 cm²/s de Stay, MS et al. Pharm Res 2003, 20 (1), pág. 96-102). Por ejemplo, la molécula pequeña puede comprender un glucocorticoide, tal como acetónido de triamcinolona que tiene un peso molecular de aproximadamente 435.

[0357] La estructura porosa comprende una porosidad, un grosor, un parámetro de canal y un área superficial configurados para liberar cantidades terapéuticas durante el período prolongado. El material poroso puede comprender una porosidad correspondiente a la fracción de espacio vacío de los canales que se extienden dentro del material. La porosidad comprende un valor dentro de un intervalo de aproximadamente 3% a aproximadamente 70%. En otras realizaciones, la porosidad comprende un valor con un intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% o de aproximadamente 10% a aproximadamente 25%, o por ejemplo de aproximadamente 15% a aproximadamente 20%. La porosidad puede determinarse a partir del peso y el volumen macroscópico o se puede medir a través de la adsorción de gas nitrógeno

[0358] La estructura porosa puede comprender una pluralidad de estructuras porosas, y el área utilizada en la ecuación anterior puede comprender el área combinada de la pluralidad de estructuras porosas.

[0359] El parámetro de canal puede comprender un parámetro de ajuste que corresponde a la tortuosidad de los canales. Para una porosidad conocida, el área superficial y el grosor del parámetro de superficie, el parámetro de ajuste de la curva F, que puede corresponder a la tortuosidad de los canales se pueden determinar en base a mediciones experimentales. El parámetro PA/FL se puede utilizar para determinar el perfil de liberación sostenida deseado y determinar los valores de P, A, F y L determinado. La velocidad de liberación del agente terapéutico corresponde a una relación de la porosidad con respecto al parámetro del canal, y la relación de la porosidad con respecto al parámetro de canal puede ser inferior a aproximadamente 0,5, de tal manera que la estructura porosa libera el agente terapéutico durante el período prolongado. Por ejemplo, la relación de la porosidad con respecto al parámetro de canal es inferior a aproximadamente 0,1 o, por ejemplo inferior a aproximadamente 0,2, de manera que la estructura porosa libera el agente terapéutico durante el período prolongado. El parámetro de canal puede comprender un valor de al menos aproximadamente 1, tal como al menos aproximadamente 1,2. Por ejemplo, el valor del parámetro de canal puede comprender al menos aproximadamente 1,5, por ejemplo al menos aproximadamente 2, y puede comprender al menos aproximadamente 5. El parámetro de canal puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 10, por ejemplo dentro de un intervalo de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 5. Un experto en la materia puede realizar experimentos basados en las enseñanzas descritas en el presente documento para determinar empíricamente el parámetro de canal para liberar el agente terapéutico para un perfil deseado de velocidad de liberación.

[0360] El área en el modelo se origina a partir de la descripción de la masa transportada en unidades de flujo; es decir, la velocidad de transferencia de masa por unidad de área. Para geometrías simples, tales como un disco poroso montado en un manguito impermeable de igual grosor, el área corresponde a una cara del disco y el grosor, L, es el grosor del disco. Para geometrías más complejas, tales como un cuerpo poroso en la forma de un cono truncado, el área efectiva es un valor entre el área en la que el agente terapéutico entra en el cuerpo poroso y la zona en la que el agente terapéutico sale del cuerpo poroso.

[0361] Un modelo puede ser derivada para describir la velocidad de liberación como una función del tiempo, relacionando el cambio de concentración en el depósito a la velocidad de liberación descrito anteriormente. Este modelo supone una solución de agente terapéutico, donde la concentración en el depósito es uniforme. Además, la concentración en el vítreo fluido o recibir se considera insignificante ($c_v = 0$). Resolviendo la ecuación diferencial y reordenación se obtienen las siguientes ecuaciones que describe la concentración en el depósito como una función del tiempo, t, y el volumen del depósito, V_R , para la liberación de un agente terapéutico a partir de una solución en un depósito a través de una estructura porosa.

$$C_R = C_{R0} \exp ((-DPA/FL V_R) t)$$

y la liberación acumulada = $1 - C_R/C_{R0}$

[0362] Cuando el depósito contiene una suspensión, la concentración en el depósito, c_R , es la concentración disuelta en equilibrio con el sólido (es decir, la solubilidad del agente terapéutico). En este caso, la concentración en el depósito es constante con el tiempo, la velocidad de liberación es de orden cero, y la liberación acumulada aumenta linealmente con el tiempo hasta el tiempo cuando se agota el sólido.

[0363] Las concentraciones terapéuticas de muchos agentes terapéuticos oftálmicas se pueden determinar experimentalmente mediante la medición de las concentraciones en el humor vítreo que provocan un efecto terapéutico. Por lo tanto, no hay valor en la ampliación de las predicciones de las tasas de liberación para las predicciones de concentraciones en el vítreo. Un modelo de un compartimento puede ser usado para describir la eliminación de agente terapéutico desde el tejido ocular.

[0364] La administración actual intravítrea de agentes terapéuticos tales como Lucentis TM implica una inyección de bolo. Una inyección de bolo en el humor vítreo puede ser modelado como un solo exponencial con constante de velocidad, $k = 0,693/\text{semivida}$ y una $C_{\text{max}} = \text{dosis } V_v$, donde V_v es el volumen vítreo. Como un ejemplo, la semivida para ranibizumab es de aproximadamente 3 días en el conejo y el mono (Gaudreault et al) y 9 días en los seres humanos (Lucentis TM prospecto). El volumen vítreo es de aproximadamente 1,5 ml para el conejo y mono y 4,5 ml para el ojo humano. El modelo predice una concentración inicial de 333 ug/ml para una inyección en bolo de 0,5 mg Lucentis TM en el ojo de un mono. Esta concentración se desintegra a una concentración vítreo de 0,1 ug/ml después de aproximadamente un mes.

[0365] Para los dispositivos con liberación prolongada, la concentración en el humor vítreo cambia lentamente con el tiempo. En esta situación, se puede derivar un modelo a partir de un balance de masas igualando la velocidad de liberación desde el dispositivo (descrito por las ecuaciones anteriores) con la velocidad de eliminación del ojo, $k_v V_v$. La redistribución produce la siguiente ecuación para la concentración en el humor vítreo:

$$c_v = \text{velocidad de liberación desde el dispositivo}/k_v V_v.$$

[0366] Dado que la velocidad de liberación desde un dispositivo con una solución de agente terapéutico disminuye

exponencialmente con el tiempo, la concentración en el humor vítreo disminuye exponencialmente con la misma constante de velocidad. En otras palabras, la concentración vítrea disminuye con una constante de velocidad igual a $D \text{ PA/FL } V_R$ y, por lo tanto, depende de las propiedades de la estructura porosa y del volumen del depósito.

5 **[0367]** Dado que la velocidad de liberación es de orden cero desde un dispositivo con una suspensión de agente terapéutico, la concentración en el humor vítreo será también independiente del tiempo. La velocidad de liberación dependerá de las propiedades de la estructura porosa a través de la relación, PA/FL , pero será independiente del volumen del depósito hasta el momento en que se agota el fármaco.

10 **[0368]** Los canales de la estructura porosa rígida se pueden dimensionar de muchas maneras para liberar el agente terapéutico pretendido. Por ejemplo, los canales de la estructura porosa rígida pueden ser dimensionadas para pasar moléculas terapéuticas agente que comprende que tienen un peso molecular de al menos aproximadamente 100 Daltons o, por ejemplo, al menos aproximadamente 50k Daltons. Los canales de la estructura porosa rígida pueden ser dimensionadas para pasar moléculas terapéuticas agente que comprende que comprende un tamaño de sección transversal de no más de aproximadamente 10 nm. Los canales de la estructura porosa rígida comprenden canales de interconexión configurado para pasar el agente terapéutico entre los canales de interconexión. La estructura porosa rígida comprende granos de material rígido y en el que los canales de interconexión se extienden al menos parcialmente alrededor de los granos de material rígido para pasar el agente terapéutico a través del material poroso. Los granos de material rígido se pueden acoplar juntos en un loci de unión y en el que los canales de interconexión se extienden al menos parcialmente alrededor del loci de unión.

15 **[0369]** La estructura porosa y el depósito puede estar configurado para liberar el glucocorticoide durante un tiempo prolongado de al menos aproximadamente seis meses, con una cantidad terapéutica de glucocorticoides de que corresponde a una concentración situ dentro de un intervalo de aproximadamente 0,05 ug/ml a aproximadamente 4 ug/ml, por ejemplo de 0,1 ug/ml a aproximadamente 4 ug/ml, de modo que para suprimir la inflamación en la retina-corioides.

20 **[0370]** La estructura porosa comprende un material sinterizado. El material sinterizado puede comprender granos de material en el que los granos comprenden un tamaño medio de no más de aproximadamente 20 um. Por ejemplo, el material sinterizado puede comprender granos de material en el que los granos comprenden un tamaño medio de no más de aproximadamente 10 um, un tamaño medio de no más de aproximadamente 5 um, o un tamaño medio de no más de aproximadamente 1 um. Los canales están dimensionados para pasar cantidades terapéuticas del agente terapéutico a través del material sinterizado durante un tiempo prolongado en función del tamaño de grano de los parámetros de material y de procesamiento sinterizados tales como fuerza de compactación y el tiempo y temperatura en el horno. Los canales pueden estar dimensionados para inhibir la penetración de microbios incluyendo bacterias y esporas de hongos a través del material sinterizado.

25 **[0371]** El material sinterizado comprende un material humectable para inhibir burbujas dentro de los canales del material.

30 **[0372]** El material sinterizado comprende al menos uno de un metal, una cerámica, un vidrio o un plástico. El material sinterizado puede comprender un material compuesto sinterizado, y el material compuesto comprende dos o más de los metales, la cerámica, el vidrio o el plástico. El metal comprende al menos uno de Ni, Ti, nitinol, acero inoxidable incluyendo aleaciones tales como 304, 304L, 316 o 316L, cromo cobalto, Elgiloy, hastelloy, aleación de c-276 o aleación de níquel 200. El material sinterizado puede comprender un material cerámico. El material sinterizado puede comprender un vidrio. El plástico puede comprender un recubrimiento humectable para inhibir la formación de burbujas en los canales, y el plástico puede comprender al menos uno de poliéter éter cetona (PEEK), polietileno, polipropileno, poliimida, poliestireno, policarbonato, poliácrlato, polimetacrilato, o poliamida.

35 **[0373]** La estructura porosa rígida puede comprender una pluralidad de estructuras porosas rígidas acopladas al depósito y configuradas para liberar el agente terapéutico durante el período prolongado. Por ejemplo, la estructura porosa rígida adicional puede estar dispuesta a lo largo del recipiente, por ejemplo, el extremo del recipiente puede comprender la estructura porosa y una estructura porosa adicional puede estar dispuesta a lo largo de una parte distal del recipiente, por ejemplo a lo largo de una pared lateral tubular de el recipiente.

40 **[0374]** El dispositivo terapéutico puede ajustarse para liberar cantidades terapéuticas de agente terapéutico por encima de la concentración inhibitoria mínima durante un tiempo prolongado en base a inyecciones en bolo del agente terapéutico. Por ejemplo, el volumen de la cámara del depósito puede dimensionarse con la velocidad de liberación de la estructura porosa en base al volumen de la inyección en bolo. Se puede proporcionar una formulación de un agente terapéutico, por ejemplo, una formulación de inyección intravítrea conocida. El agente terapéutico puede ser capaz de tratar el ojo con inyecciones en bolo, de manera que la formulación tiene un período correspondiente entre cada una de las inyecciones en bolo para tratar el ojo. Por ejemplo, las inyecciones en bolo pueden comprender inyecciones mensuales. Cada una de las inyecciones en bolo comprende un volumen de la formulación, por ejemplo 50 ul. Cada una de las inyecciones en bolo del agente terapéutico puede corresponder a un intervalo de concentraciones terapéuticas del agente terapéutico dentro del humor vítreo en el transcurso de tiempo entre las inyecciones, y el dispositivo puede ajustarse a fin de liberar cantidades terapéuticas de agente terapéutico, de tal

manera que las concentraciones vítreas del agente terapéutico liberado desde el dispositivo estén dentro del intervalo de concentraciones terapéuticas de las correspondientes inyecciones en bolo. Por ejemplo, el agente terapéutico puede comprender una concentración mínima inhibitoria para tratar el ojo, por ejemplo, de al menos aproximadamente 3 ug/ml, y los valores del intervalo de concentraciones terapéuticas pueden ser de al menos aproximadamente 3 ug/ml. El dispositivo terapéutico puede estar configurado para tratar el ojo con una inyección del volumen mensual de la formulación en el dispositivo, por ejemplo a través de la barrera penetrable. El depósito del recipiente tiene una cámara para contener un volumen del agente terapéutico, por ejemplo 35 ul, y un mecanismo para liberar el agente terapéutico desde la cámara hasta el humor vítreo.

[0375] El volumen del recipiente y el mecanismo de liberación pueden ajustarse para tratar el ojo con el agente terapéutico con concentraciones vítreas dentro del intervalo terapéutico durante un tiempo prolongado con cada inyección de la cantidad correspondiente a la inyección en bolo, tal que la concentración del agente terapéutico dentro del humor vítreo permanece dentro del intervalo de concentraciones terapéuticas y comprende al menos la concentración mínima inhibitoria. El tiempo prolongado puede comprender al menos aproximadamente dos veces el período correspondiente de las inyecciones en bolo. El mecanismo de liberación comprende una o más de una frita porosa, una frita de vidrio poroso sinterizado, una membrana permeable, una membrana semipermeable, un tubo capilar o un canal tortuoso, nanoestructuras, nanocanales o nanopartículas sinterizadas. Por ejemplo, la frita porosa puede comprender una porosidad, área de sección transversal y un grosor para liberar el agente terapéutico durante el período de tiempo prolongado. El volumen del depósito del recipiente puede dimensionarse de muchas maneras en relación con el volumen de la formulación inyectada y puede ser mayor que el volumen de la formulación inyectada, menor que el volumen de la formulación inyectada, o sustancialmente el mismo que el volumen de formulación inyectada. Por ejemplo, el volumen del recipiente puede comprender no más que el volumen de la formulación, de manera que al menos una parte de la formulación inyectada en el depósito pasa a través del depósito y comprende una inyección en bolo para tratar al paciente inmediatamente. A medida que aumenta el volumen del depósito, la cantidad de formulación de liberación en el ojo a través de la estructura porosa después de la inyección puede disminuir junto con la concentración de ingrediente activo del agente terapéutico dentro del depósito, y el índice de velocidad de liberación se puede aumentar de manera adecuada para proporcionar cantidades terapéuticas de agente terapéutico durante el período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el volumen del depósito del recipiente puede ser mayor que el volumen correspondiente a la inyección en bolo, a fin de proporcionar cantidades terapéuticas durante al menos aproximadamente cinco meses, por ejemplo 6 meses, con un volumen de inyección correspondiente a una inyección mensual de Lucentis™. Por ejemplo, la formulación puede comprender Lucentis™ comercialmente disponible, 50 ul, y el depósito puede comprender un volumen de aproximadamente 100 ul y proporcionar concentraciones vítreas terapéuticas de al menos aproximadamente 3 ug/ml durante seis meses con 50 ul de Lucentis™ inyectado en el depósito.

[0376] La cámara puede comprender un volumen sustancialmente fija y el mecanismo de velocidad de liberación comprende una estructura sustancialmente rígida para mantener la liberación del agente terapéutico por encima de la concentración inhibitoria mínima durante un tiempo prolongado con cada inyección de una pluralidad de inyecciones.

[0377] Una primera parte de la inyección puede pasar a través del mecanismo de liberación y tratar al paciente cuando se inyecta la formulación, y una segunda parte de la formulación pueden estar contenidos en la cámara cuando se inyecta la formulación.

[0378] La figura 6B-1 muestra canales de interconexión 156 que se extienden desde primer lado 150S1 a segundo lado 150S2 de la estructura porosa como en la figura 6B. Los canales de interconexión 156 se extienden a una primera abertura 158A1, 158A2 una segunda abertura y una abertura enésimo 158AN en la primera cara 150S1. Los canales de interconexión 156 se extienden a una primera abertura 158B1, 158B2 una segunda abertura y una abertura enésimo 158BN en la segunda cara 150S2. Cada una de las aberturas de la pluralidad de canales en la primera cara está conectado a cada una de las aberturas de la pluralidad de canales en la segunda cara, de tal manera que la longitud efectiva viajado a lo largo de los canales es mayor que 150T grosor. El parámetro de canal puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 10, de tal manera que la longitud efectiva se encuentra dentro de un intervalo de aproximadamente 1,1 a 10 veces el grosor 150T. Por ejemplo, el parámetro de canal puede ser de aproximadamente 1 y la porosidad aproximadamente 0,2, de tal manera que la longitud efectiva corresponde a al menos aproximadamente 5 veces el grosor 150T.

[0379] La figura 6B-2 muestra una pluralidad de trayectorias del agente terapéutico a lo largo de los canales de interconexión que se extienden desde una primera cara 150S1 a una segunda cara 150S2 de la estructura porosa como en las figuras 6B y 6B-1. La pluralidad de trayectorias comprende una primera trayectoria de 156P1 se extiende desde la primera cara hasta la segunda cara, una segunda trayectoria de 156P2 se extiende desde la primera cara hasta la segunda cara y un tercer camino 156P3 se extiende desde la primera cara hasta la segunda cara, y muchos adicional caminos. La longitud efecto de cada uno de primera P1 camino, segundo recorrido P2 y tercer recorrido P3 es sustancialmente similar, de modo que cada abertura en la primera cara puede liberar el agente terapéutico a cada abertura interconectado en la segunda cara. La longitud de la trayectoria sustancialmente similar se puede relacionar con los granos sinterizados de material y los canales que se extienden alrededor del material sinterizado. La estructura porosa puede comprender granos orientados y conectados al azar de material, perlas empaquetadas de material, o combinaciones de los mismos. El parámetro de canal puede estar relacionada con la estructura de los granos

sinterizados de material y los correspondientes canales de interconexión, la porosidad del material, y el umbral de percolación. El trabajo en relación con realizaciones muestra que el umbral de percolación de los granos sinterizados puede ser inferior a la porosidad de la estructura de fritada porosa, de manera que los canales son altamente interconectados. Los granos sinterizados de material pueden proporcionar canales interconectados, y los granos pueden ser seleccionados para proporcionar la porosidad deseada y parámetros de canal y RRI como se describe en el presente documento.

[0380] El parámetro de canal y la longitud efectiva desde la primera cara hasta la segunda cara se puede configurar de muchas maneras. El parámetro de canal puede ser mayor que 1 y dentro de un intervalo de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 5,0, de manera que la longitud efectiva está dentro de un rango de aproximadamente 1,2 a 5,0 veces el 150T grosor, aunque el parámetro de canal puede ser mayor que 5, por ejemplo dentro de un intervalo de aproximadamente 1,2 a 10. Por ejemplo, el parámetro de canal puede ser de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 2,0, de manera que la longitud efectiva es de aproximadamente 1,3 a 2,0 veces el grosor 150T. Por ejemplo, la prueba experimental ha mostrado el parámetro de canal puede ser de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 1,8, de manera que la longitud efectiva es de aproximadamente 1,4 a 1,8 veces el grosor 150T, por ejemplo de aproximadamente 1,6 veces el grosor. Estos valores corresponden a las trayectorias de los canales alrededor de los granos sinterizados de material, y pueden corresponder, por ejemplo, a las trayectorias de los canales de alrededor de perlas empaquetadas de material.

[0381] La figura 6B-3 muestra el bloqueo de las aberturas con un 156B que cubre y la pluralidad de caminos del agente terapéutico a lo largo de los canales de interconexión que se extienden desde una primera cara a una segunda cara de la estructura porosa como en las figuras 6B y 6B-1. Una pluralidad de trayectorias de 156PR se extienden desde la primera cara hasta el segundo par lado la primera cara hasta la segunda cara en el que uno de los lados está cubierto, de tal manera que la velocidad de flujo se mantiene cuando una de las caras está cubierta parcialmente.

[0382] La figura 6B-4 muestra el bloqueo de las aberturas con partículas 156PB y la pluralidad de caminos del agente terapéutico a lo largo de los canales de interconexión que se extienden desde una primera cara a una segunda cara de la estructura porosa como en las figuras 6B y 6B-1. La pluralidad de trayectorias de 156PR se extienden desde la primera cara hasta el segundo par lado la primera cara hasta la segunda cara en el que uno de los lados está cubierto, de tal manera que la velocidad de flujo se mantiene cuando una de las caras está cubierta parcialmente.

[0383] La figura 6B-5 muestra un eficaz 150DE tamaño de sección transversal y el área 150EFF correspondiente a la pluralidad de caminos del agente terapéutico a lo largo de los canales de interconexión que se extienden desde una primera cara a una segunda cara de la estructura porosa como en las figuras 6B y 6B-1. El área en sección transversal efectiva de los canales de interconexión se corresponde con el área de sección transversal interna de la estructura porosa dispuesta entre las aberturas de la primera parte, y las aberturas de la segunda cara, de manera que la velocidad de liberación puede ser sustancialmente mantiene cuando los canales están bloqueados en la primera cara y la segunda cara.

[0384] La estructura porosa rígida puede estar conformado y moldeado en muchas maneras, por ejemplo con formas tubulares, formas cónicas, discos y formas hemisféricas. La estructura porosa rígida puede comprender una estructura porosa rígida moldeada. La estructura porosa rígida moldeado puede comprender al menos uno de un disco, una hélice o un tubo acoplado al depósito y configurada para liberar el agente terapéutico durante el período prolongado.

[0385] La figura 6C muestra una estructura porosa rígida como en la figura 6B incorporado en un tack escleral 601 como se describe en la patente de los Estados Unidos. No. 5.466.233. La pegajosidad escleral comprende una cabeza 602, una parte central 603 y un poste 604. El poste puede comprender el depósito 605 y la estructura porosa rígida 606 como se describió anteriormente. La estructura porosa puede comprender una estructura cónica moldeado que tiene una punta afilada configurada para la inserción en el paciente. Alternativamente o en combinación, la punta puede ser redondeada.

[0386] La figura 6E, muestra una pluralidad de estructuras porosas rígidas como en la figura 6B incorporado con un dispositivo de administración de fármacos para la liberación sostenida tal como se describe en la patente de los Estados Unidos. No. 5.972.369. El dispositivo terapéutico comprende un depósito 613 para contener el agente terapéutico y una superficie exterior impermeable y no porosa 614. El depósito está acoplado a una estructura porosa rígida 615 que se extiende hasta un extremo distal 617. La estructura porosa rígida comprende un área expuesta 616 en el extremo distal para liberar el agente terapéutico, y la superficie exterior impermeable y no porosa puede extenderse hasta el extremo distal.

[0387] La figura 6D muestra una estructura porosa rígida como en la figura 6B incorporado con un dispositivo de suministro para la liberación sostenida tal como se describe en la patente de los Estados Unidos. Pub. 2003/0014036 A1. El dispositivo de administración de fármaco comprende un orificio de entrada 608 en el extremo proximal y un cuerpo hueco 609 acoplado al puerto de entrada. El cuerpo hueco comprende muchas aberturas 612 que permiten que una solución se inyecta en el puerto de entrada pase desde el cuerpo hueco en un globo 610. El globo comprende un extremo distal 611 dispuesto opuesto al puerto de inyección. El balón comprende una pluralidad de las estructuras porosas rígidas 607, como se describe anteriormente. Cada uno de la pluralidad de estructuras rígidas poroso

comprende una primera superficie expuesta al interior del balón y una segunda superficie configurada para contactar con el vítreo. El área calculada puede ser el área combinada de la pluralidad de estructuras rígidas porosas como se señaló anteriormente.

[0388] La figura 6F muestra una estructura porosa rígida como en la figura 6B incorporado con un miembro de cuerpo no lineal 618 para la liberación sostenida tal como se describe en la patente de los Estados Unidos. No. 6.719.750. El miembro no lineal puede comprender una forma helicoidal. El miembro no lineal puede ser acoplado a un casquillo 619 en el extremo proximal 620. El miembro no lineal puede comprender un lumen 621 lleno de agente terapéutico con el fin de comprender un depósito 622. La estructura porosa 623 puede estar dispuesta en un distal terminar 624 del miembro no lineal para liberar el agente terapéutico. La estructura porosa puede estar situado en ubicaciones adicionales o alternativas del miembro no lineal. Por ejemplo una pluralidad de estructuras porosas puede estar dispuesto a lo largo del miembro no lineal en lugares dispuestos entre la tapa y el extremo distal a fin de liberar agente terapéutico en el humor vítreo cuando la tapa se coloca contra la esclerótica.

[0389] La figura 6G muestra nanoestructuras porosas, de acuerdo con las realizaciones. La estructura porosa 150 puede comprender una pluralidad de alargado nano-canales 156NC que se extiende desde una primera cara 150S1 de la estructura porosa a una segunda cara 150S2 de la estructura porosa. La estructura porosa 150 puede comprender un material rígido que tiene los orificios formados en el mismo, y los orificios pueden comprender una dimensión máxima a través de, tal como un diámetro. El diámetro de los nano-canales puede comprender una dimensión a través de, por ejemplo de aproximadamente 10 nm de diámetro, a aproximadamente 1.000 nm de diámetro, o más grande. Los canales se pueden formar con el grabado del material, por ejemplo de grabado del material. Los canales pueden comprender canales sustancialmente rectas de tal manera que el parámetro de canal F comprende de aproximadamente 1, y el área de parámetros A, y el grosor o la longitud L corresponden a la zona de sección transversal combinada de los canales y el grosor o la longitud de la estructura porosa.

[0390] La estructura porosa 150 puede comprender nanocanales de interconexión, por ejemplo formados con un nano-material sinterizado.

[0391] La inyección de agente terapéutico en el dispositivo 100, tal como se describe aquí, se puede realizar antes de la implantación en el ojo o, alternativamente, cuando el dispositivo terapéutico está implantado en el ojo.

[0392] La figura 7 muestra un dispositivo terapéutico 100 acoplado a un inyector 701 que extrae material del dispositivo e inyecta agente terapéutico 702 en el dispositivo. El inyector recoge el medio gastado 703 y vuelve a llenar el inyector con agente terapéutico fresco. El agente terapéutico se inyecta en el dispositivo terapéutico. El medio gastado se detiene en el inyector. El inyector puede comprender un mecanismo de tope 704.

[0393] El inyector 701 puede comprender una primer recipiente 702C para contener una formulación de agente terapéutico 702 y un segundo recipiente 703C para recibir el medio gastado 703. El trabajo en relación con las realizaciones sugiere que la extracción del medio gastado 703 que comprende material del depósito del recipiente del dispositivo terapéutico puede extraer partículas del dispositivo terapéutico, por ejemplo partículas que comprenden agente terapéutico agregado, tal como proteína. La aguja 189 puede comprender una aguja de doble lumen con un primer lumen acoplado al primer recipiente y un segundo lumen acoplado al segundo recipiente, de modo que el medio gastado 703 pasa desde el depósito del recipiente del dispositivo 100 al inyector. Una válvula 703V, por ejemplo un conducto de ventilación, puede estar dispuesta entre el segundo lumen y el segundo recipiente. Cuando la válvula está abierta y se inyecta agente terapéutico, el medio gastado 703 pasa desde el depósito del recipiente del dispositivo terapéutico 100 al segundo recipiente del inyector, de tal manera que al menos una parte del medio gastado dentro del dispositivo terapéutico se intercambia con la formulación. Cuando la válvula se cierra y se inyecta el agente terapéutico, una parte del agente terapéutico pasa desde el depósito del dispositivo terapéutico al ojo. Por ejemplo, una primera parte de la formulación de agente terapéutico puede inyectarse en el dispositivo terapéutico 100 cuando la válvula está abierta, de manera que la primera parte de la formulación se intercambia con el material dispuesto dentro del depósito; a continuación, la válvula se cierra y una segunda parte de la formulación se inyecta en el dispositivo terapéutico 100, de tal manera que al menos una parte de la primera parte pasa a través de la estructura porosa en el ojo. Alternativamente o en combinación, una parte de la segunda parte de la formulación inyectada puede pasar a través de la estructura porosa cuando se inyecta la segunda parte en el ojo. La segunda parte de la formulación inyectada cuando la válvula está cerrada puede corresponder a un volumen de formulación que pasa a través de la estructura porosa en el humor vítreo para tratar al paciente inmediatamente.

[0394] La aguja 189 puede comprender una aguja de doble lumen, por ejemplo como se describe con referencia a la fig. 7A2 se muestra a continuación.

[0395] La figura 7A muestra un dispositivo terapéutico 100 acoplado a un inyector 701 para inyectar y retirar el material desde el dispositivo. El inyector puede comprender un sistema de dos agujas configurado para insertar en un recipiente del dispositivo. El inyector puede inyectar simultáneamente agente terapéutico a través de la primera aguja 705 (la aguja de inyección), mientras que la retirada de líquido desde el dispositivo a través de la segunda aguja 706 (la aguja de ventilación). La aguja de inyección puede ser más largo y/o tienen un diámetro menor que la aguja de ventilación para facilitar la eliminación de material antes del dispositivo. La aguja de ventilación también puede estar unido a un

vacío para facilitar la eliminación de material antes del dispositivo.

[0396] La figura 7A-1 muestra un dispositivo terapéutico 100 comprende una barrera penetrable acoplado a una aguja del inyector 189 comprende un 189S de tope que posiciona el extremo distal de la aguja cerca del extremo proximal del depósito 130 del dispositivo para enjuagar el depósito con la eyección de formulación líquida a través de la estructura de frita porosa, de acuerdo con las realizaciones. Por ejemplo, la aguja del inyector puede comprender una única aguja de lumen que tiene un bisel que se extiende aproximadamente 0,5 mm a lo largo del eje de la aguja desde la punta de la aguja a la parte anular de la aguja. El tope puede estar dimensionado y posicionado a lo largo de un eje de la aguja de tal manera que la punta de la aguja se extiende una distancia de parada 189SD en el depósito como se define por la longitud de la aguja desde la parada hasta la punta y el grosor de la barrera penetrable, en la que la distancia de parada se encuentra dentro de un intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 mm. El depósito puede extenderse a lo largo de un eje de la distancia dispositivo terapéutico dentro de un intervalo de aproximadamente 4 a 8 mm. Un volumen que comprende una cantidad de formulación líquida dentro de un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 ul, por ejemplo aproximadamente 50 ul puede ser inyectado en el dispositivo terapéutico con la punta de la aguja dispuesto en el extremo distal. El volumen del depósito puede ser menor que el volumen de inyección de la formulación de agente terapéutico, tal que el líquido se vacía a través de la estructura porosa 150. Por ejemplo, el depósito puede comprender un volumen dentro de un intervalo de aproximadamente 20 a 40 ul, y el volumen de inyección de la formulación líquida de agente terapéutico puede comprender aproximadamente 40 a 100 ul, por ejemplo aproximadamente 50 ul.

[0397] La figura 7A-2 muestra un dispositivo terapéutico que comprende una barrera penetrable acoplado a una aguja 189 de un inyector 701 para inyectar y retirar el material desde el dispositivo de tal manera que el líquido en el depósito 130 se intercambia con la formulación inyectada. La aguja comprende al menos un lumen y puede comprender una 189DL aguja doble lumen concéntrico con un extremo distal acoplado al lumen interno para inyectar la formulación del agente terapéutico en el dispositivo terapéutico y un proximal de ventilación de 189V para recibir líquido en la aguja cuando la formulación se inyecta. Alternativamente, la rejilla de ventilación puede corresponder a una abertura en el extremo distal del lumen interior de la aguja y el lumen exterior puede comprender una abertura proximal para inyectar la formulación del agente terapéutico en una parte proximal del depósito recipiente.

[0398] El trabajo en relación con las realizaciones de los inyectores indica que una eficiencia de llenado de al menos aproximadamente 80%, por ejemplo 90% o más se puede conseguir con un aparato inyector y agujas como se describe anteriormente.

[0399] La figura 7B-1 muestra una vista lateral en sección transversal de dispositivo terapéutico 100 comprende una estructura de retención que tiene una sección transversal dimensionada para encajar en una incisión alargado. La sección transversal dimensionada para ajustarse en la incisión alargado puede comprender una parte estrecha 120N de estructura de retención 120 que está dimensionado más pequeño que la brida 122. La parte estrecha 120N dimensionada para ajustarse en la incisión alargado puede comprender una sección 120NE transversal alargada dimensionada para caber en la incisión. La parte estrecha 120N puede comprender una sección transversal que tiene una primera distancia de la sección transversal a través de, o primera anchura dimensional, y una segunda distancia de la sección transversal a través de, o segunda anchura dimensional, en el que la primera distancia de la sección transversal a través de es mayor que la segunda distancia de la sección transversal a través de tal manera que la parte estrecha 120N comprende un perfil de sección transversal alargada.

[0400] La sección transversal alargada 120NE de la parte estrecha 120N puede dimensionarse de muchas maneras para adaptarse a la incisión. La sección transversal alargada 120NE comprende una primera dimensión más larga que una segunda dimensión y puede comprender uno o más de muchos shpes como ranura dilatada, hendidura dilatada, lentoid, oval, ovoide o elíptica. La forma de hendidura dilatada y forma de ranura dilatada pueden corresponder a la esclerótica forma tejido asume cuando se corta y dilatada. La forma lentoid puede corresponder a una forma de lente biconvexa. La sección transversal alargada de la parte estrecha puede comprender una primera curva a lo largo de un primer eje y una segunda curva a lo largo de un segundo eje diferente de la primera curva.

[0401] De manera similar a la parte estrecha 120N de la estructura de retención, el depósito recipiente puede comprender un perfil de sección transversal. La figura 7B-2 muestra una vista isométrica del dispositivo terapéutico como en la figura 7B-1.

[0402] La figura 7B-3 muestra una vista superior del dispositivo terapéutico como en la figura 7B-1.

[0403] La figura 7B-4 muestra una vista lateral en sección transversal a lo largo del lado corto de la estructura de retención del dispositivo terapéutico como en la figura 7B-1.

[0404] La figura 7B-5 muestra una vista inferior del dispositivo terapéutico como en la figura 7B-1 implantado en la esclerótica.

[0405] La figura 7B-5A muestra una herramienta de corte 710 comprende una cuchilla 714 que tiene una anchura 712 que corresponde al perímetro 160P de la barrera 160 y el perímetro 160NP de la parte estrecha. La herramienta de

corte puede ser dimensionado para la parte estrecha 120N con el fin de sellar la incisión con la parte estrecha cuando la parte estrecha se coloca contra la esclerótica. Por ejemplo, la anchura 712 puede comprender aproximadamente una mitad de la 160P perímetro de la barrera 160 y alrededor de una media del perímetro 160NP de la parte estrecha 160N. Por ejemplo, el diámetro exterior del tubo de barrera 160 puede comprender aproximadamente 3 mm de manera que el perímetro de 160P comprende de aproximadamente 6 mm, y la parte estrecha perímetro 160NP puede comprender aproximadamente 6 mm. La anchura 712 de la cuchilla 710 puede comprender aproximadamente 3 mm de tal manera que la incisión comprende una abertura que tiene un perímetro de aproximadamente 6 mm a fin de sellar la incisión con la parte estrecha 160P. Alternativamente, el perímetro 160P de barrera 160 puede comprender un tamaño ligeramente más grande que la incisión y el perímetro de la parte estrecha.

[0406] La estructura de retención comprende una sección estrecha 120N que tiene un corto de 120ns a distancia y un 120NL de larga distancia con el fin de encajar en una incisión alargado a lo largo de la pars plana del ojo. La estructura de retención comprende una extensión 122. La extensión de la 120E estructura de retención comprende una corta distancia a través 122S y una larga distancia a través de 122S, alineado con los 122NS de corta distancia y de larga distancia 122NL de la parte estrecha 120N de la estructura de retención 120. La parte estrecha 120 puede comprender una indentación 120I dimensionado para recibir la esclerótica.

[0407] las figuras 7B-6A y 7B-6B muestran vista distal en sección transversal y una vista en sección transversal proximal, respectivamente, del dispositivo terapéutico 100 comprende un tamaño no circular en sección transversal. La estructura porosa 150 puede estar ubicado en una parte de extremo distal del dispositivo terapéutico, y la estructura de retención 120 puede estar ubicado en una parte proximal del dispositivo terapéutico 100. La barrera 160 define un tamaño de depósito 130. La barrera 160 y el depósito 130 pueden comprender cada uno un tamaño elíptico u oval en sección transversal, por ejemplo. La barrera 160 comprende una primera distancia de la sección transversal a través de depósito 130, y una segunda distancia de la sección transversal a través de depósito 130, y la primera distancia a través de puede extenderse a través de un eje largo (mayor) de una elipse y la segunda distancia a través de puede extenderse a través un corto (menor) del eje de la elipse. Este alargamiento del dispositivo a lo largo de una dirección puede permitir una mayor fármaco en el depósito con una interferencia disminución de la visión, por ejemplo, como el eje mayor de la elipse puede alinearse sustancialmente con la circunferencia de la pars región plana del ojo que se extienden sustancialmente alrededor de la córnea del ojo, y el eje menor de la elipse puede ser alineado radialmente con el ojo con el fin de disminuir la interferencia con la visión como el eje corto de la elipse se extiende hacia el eje óptico del ojo que corresponde a la línea de visión del paciente través de la pupila. Aunque se hace referencia a una sección transversal elíptica u oval, muchos tamaños y formas de sección transversal se pueden usar tal como rectangular con una dimensión corta que se extiende hacia la pupila del ojo y la dimensión larga se extiende a lo largo de la pars plana del ojo.

[0408] La estructura de retención 120 puede comprender estructuras que corresponden a la estructura de la superficie de sección transversal. Por ejemplo, la extensión 122 puede comprender una primera distancia a través de y una segunda distancia a través de, con la primera distancia a través de mayor que la segunda distancia a través de. La extensión puede comprender muchas formas, tales como rectangular, ovalada o elíptica, y la larga distancia a través de puede corresponder a la larga distancia del depósito y de barrera. La estructura de retención 120 puede comprender la parte estrecha 120N que tiene una indentación 120I se extiende alrededor de un puerto de acceso al dispositivo terapéutico, como se describe anteriormente. La indentación 120I y la extensión 122 pueden comprender cada uno un perfil elíptico u oval con un primer eje largo (mayor) de la elipse se extiende en la primera dirección y un segundo eje corto (menor) de la elipse se extiende en la segunda dirección. El eje largo puede estar alineado de manera que se extienda circunferencialmente a lo largo de la pars plana del ojo, y el eje corto puede estar alineado de manera que se extienda hacia la pupila del ojo, de manera que la orientación del dispositivo 100 se puede determinar con un examen visual por el médico tratante.

[0409] La figura 7B-6C muestra una vista isométrica del dispositivo terapéutico que tiene una estructura de retención que comprende una parte estrecha 120N con un tamaño en sección transversal alargada 120NE.

[0410] La figura 7B-6D muestra una vista del extremo distal del dispositivo terapéutico como en la figura 7B-6C.

[0411] La figura 7B-6E1 muestra una vista lateral de la distancia corta 120NS de la parte estrecha 120N del dispositivo terapéutico como en la figura 7B-6C.

[0412] La figura 7B-6E2 muestra una vista lateral de la distancia larga 120NL de la parte estrecha 120N del dispositivo terapéutico 100 como en la figura 7B-6C.

[0413] La figura 7B-6F muestra una vista proximal del dispositivo terapéutico como en la figura 7B-6C.

[0414] De la figura 7B-6G a la figura 7B-6I muestran dibujos de ensamblajes en detalle para el dispositivo terapéutico 100 como en las figuras 7B-7B a 6C-6F. Los dibujos de ensamblajes de la figura 7B-6G, la figura 7B-6H y la figura 7B-6I muestran vistas de perfiles isométricos y perfiles laterales delgados, respectivamente, de la parte alargada 120NE de la parte estrecha de la estructura de retención 120N. El dispositivo terapéutico 100 tiene un eje alargado 100A.

[0415] La barrera penetrable 184, por ejemplo el septo, se puede insertar en el puerto Aceso 180. La barrera penetrable puede comprender un material elástico dimensionado de tal manera que la barrera penetrable puede ser insertado en el puerto de acceso 180. La barrera penetrable puede comprender uno o más materiales elásticos, tales como siloxano o caucho. La barrera puede comprender pentrable 184T bridas para retener la barrera penetrable en el puerto de acceso. La barrera penetrable 184 puede comprender un 184R borde superior biselado dimensionada para sellar el puerto de acceso 180. El puerto de acceso 180 del recipiente de reserva 130 puede comprender una superficie superior biselada para acoplarse con el borde biselado y sellar la barrera penetrable contra el puerto de acceso 180 cuando las lengüetas 184T involucran un anular interior o el canal alargado del puerto de acceso. La barrera penetrable 184 puede comprender un material opaco, por ejemplo un material gris, por ejemplo de silicona, tal que la barrera penetrable puede ser visualizado por el paciente y el tratamiento médico.

[0416] El recipiente de depósito 130 del dispositivo puede comprender un material biocompatible rígido que se extiende al menos desde la estructura de retención a la estructura porosa rígida, de manera que el depósito comprende un volumen sustancialmente constante cuando el agente terapéutico se libera con la estructura porosa rígida a fin de mantener un perfil de velocidad de liberación estable, por ejemplo cuando el paciente se mueve. Alternativamente o en combinación, el recipiente de reserva 130 puede comprender un material ópticamente transmisor de tal manera que el recipiente de reserva 130 puede ser translúcido, por ejemplo transparente, de manera que la cámara de depósito 140 puede ser visualizado cuando el dispositivo se carga con el agente terapéutico fuera del paciente antes de la implantación, por ejemplo cuando se inyecta con una formulación de agente terapéutico antes de la implantación en la oficina del physician. Esta visualización del depósito 140 puede ser útil para asegurar que el depósito 140 está adecuadamente llena con agente terapéutico por el médico o el asistente antes de la implantación de tratamiento. El recipiente de depósito puede comprender uno o más de muchos materiales biocompatible tales como acrilatos, polimetilmetacrilato, siloxanos, metales, acero inoxidable de titanio, policarbonato, polieteretercetona (PEEK), polietileno, tereftalato de polietileno (PET), poliimida, poliamida-imida, polipropileno, polisulfona, poliuretano, fluoruro de polivinilideno o PTFE. El material biocompatible del recipiente de depósito puede comprender un material ópticamente transmisor, tal como uno o más de acrilato, poliácrlato, methymethacraylate, polymethymethacrylate (PMMA), polyacarbonate o siloxano. El recipiente de reserva 130 puede ser mecanizado a partir de una pieza de material, o moldeado por inyección, a fin de formar la estructura de retención 120 que comprende la brida 122 y la alargada estrecha parte 120NE. La brida 122 puede comprender un material translúcido de tal manera que el médico puede visualizar el tejido debajo de la brida para evaluar el paciente y para disminuir la apariencia del dispositivo 100 cuando se implanta. El recipiente de reserva 130 puede comprender un canal que se extiende a lo largo de eje 100A desde el puerto de acceso 180 a la estructura porosa 150, de manera que la formulación se inyecta en el dispositivo 100 puede ser de liberación de acuerdo con el volumen del depósito y la velocidad de la estructura porosa 150 de prensa como se describe Aquí en. La estructura porosa 150 puede ser fijado al extremo distal del dispositivo terapéutico 100, por ejemplo, con pegamento. Alternativamente o en combinación, el extremo distal del recipiente de reserva 130 puede comprender un diámetro interior dimensionado para recibir la estructura porosa 150, y el recipiente de reserva 130 puede comprender un tope para la posición el la estructura porosa 150 en un lugar predeterminado en el extremo distal de modo como para definir un tamaño predeterminado de depósito 140.

[0417] La figura 7C-1 muestra un dispositivo terapéutico expansible 790 que comprende material de barrera expansible 160 y soporte 160S en una configuración expandida para liberación prolongada del agente terapéutico. La configuración expandida puede almacenar una mayor cantidad de agente terapéutico, por ejemplo de aproximadamente 30 ul a aproximadamente 100 ul. El dispositivo expansible comprende una estructura de retención 120, un depósito expansible 140. El soporte 160S puede comprender un material elástico configurado para la compresión, por ejemplo de metal elástico o termoplástico. Alternativamente, el soporte expandible puede ser doblado cuando se expande. El dispositivo expansible comprende la estructura porosa 150 dispuesta en un extremo distal, y se fija al soporte expandible. El dispositivo expandible puede comprender un puerto de acceso 180, por ejemplo con una barrera penetrable 184. En la configuración expandida, el dispositivo es sustancialmente transparente a partir de una mayoría de la OP camino óptico del paciente

[0418] El soporte 160S de la barrera 160 pueden proporcionar un volumen sustancialmente constante del depósito en la configuración expandida. El volumen sustancialmente constante, por ejemplo +/- 25%, se puede combinar con el índice de velocidad de liberación de la estructura porosa 150 con el fin de sintonizar el depósito expandido y estructura porosa con el volumen de agente terapéutico que se inyecta en el dispositivo terapéutico como descrito en este documento. La barrera 160 puede comprender un material compatible delgado, por ejemplo una membrana, y los soportes 160S puede instar a la barrera 160 a una configuración expandida de manera que define la cámara de depósito que tiene el volumen sustancialmente constante.

[0419] La figura 7C-1A muestra la parte de extremo distal de los 160S de apoyo. Los 160S de soporte pueden comprender puntales que se extienden a un 160SF brida anular que soporta la estructura porosa 150 en el extremo distal del dispositivo 100.

[0420] La figura 7C-1B muestra los 160S de apoyo dispuestos en el interior de la barrera 160 a fin de proporcionar la sustancialmente constante volumen expandido de la cámara de depósito.

[0421] La figura 7C-1C muestra los 160S de apoyo dispuestos a lo largo de la superficie interior de la barrera 160 a fin

de proporcionar la sustancialmente constante volumen expandido de la cámara de depósito. El soporte 160 puede estar unido a la barrera 160 de muchas maneras, por ejemplo con un agente adhesivo tal como cola o resina, o con unión térmica. Los 160S de soporte pueden estar dispuestos en el exterior de la barrera 160.

5 **[0422]** La figura 7C-2 muestra el dispositivo terapéutico expansible 790 como en la figura 7C-1 en una configuración de perfil estrecho adecuado para uso en un lumen de inyección.

[0423] La figura 7C-3 muestra el dispositivo terapéutico expansible como en la figura 7C-1 en una configuración de perfil expandido, adecuado para la retención, por ejemplo con la esclerótica.

10 **[0424]** las figuras 7C-4A y 7C-4B muestran una estructura de retención expansible 792. La retención expandible estructura 792 se puede utilizar con el dispositivo terapéutico expansible 790, o con un depósito y el recipiente dispositivo sustancialmente fija como se describe anteriormente. La estructura de retención expansible 792 comprende muchos materiales o combinaciones compresibles o expandible o elásticos del mismo. La estructura de retención
15 expansible 792 comprende una extensión 120E que puede expandirse desde la configuración de perfil estrecho para la configuración expandida, por ejemplo, con bridas y bridas que comprenden material elástico. La parte superior se puede inclinar de manera proximal y la parte distal puede estar inclinada distalmente, de manera que la estructura de retención se expande para enganchar lados opuestos de la esclerótica. El material elástico puede comprender un material termoplástico, un metal elástico, un material con memoria de forma, y sus combinaciones.

20 **[0425]** La figura 7D muestra dispositivo terapéutico 100 comprende estructura porosa 150 posicionado en un ojo 10 para administrar un agente terapéutico a un lugar diana en o cerca de la retina 26, por ejemplo neovascularization corioidea de una lesión sobre o cerca de la retina. Por ejemplo, la lesión puede comprender uno o más de pando, plegado, doblado o la separación de la retina de la coroides relacionada con neovascularización del correspondiente
25 tejido vascular asociada con la administración de sangre a la retina y el tejido neovascular correspondiente a la lesión de la retina puede orientarse. El trabajo en relación con realizaciones indica que el humor vítreo 30 del ojo puede comprender flujos de corriente de convección que se extienden a lo largo de trayectorias de flujo 799. Los caminos de flujo de convección pueden comprender canales de flujo. Aunque las moléculas pequeñas pueden ser entregados a una ubicación diana de la retina 26 de acuerdo con las trayectorias de flujo, agente terapéutico que comprende
30 moléculas grandes, por ejemplo, con fragmentos de anticuerpo o anticuerpos, se puede enviar sustancialmente con las trayectorias de flujo convectivo como la difusión molecular de gran moléculas en el humor vítreo puede ser algo más baja que las moléculas pequeñas.

35 **[0426]** El dispositivo terapéutico puede ser dimensionado de tal manera que la estructura porosa 150 está posicionado a lo largo de una trayectoria de flujo que se extiende hacia una ubicación diana de la retina. El agente terapéutico puede ser liberado a lo largo de la trayectoria de flujo, de manera que el flujo de humor vítreo transporta el agente terapéutico a la retina. La estructura porosa puede estar dispuesta en una parte distal del dispositivo terapéutico, por ejemplo en un extremo distal, y el depósito 130 puede ser dimensionado para la administración durante un tiempo prolongado. La estructura de retención 120 puede estar ubicado en el proximal. El dispositivo terapéutico 100 puede
40 dimensionarse de tal manera que la estructura porosa se coloca en el parche de flujo correspondiente a la región diana. El cirujano puede identificar una región diana 798 de la retina, por ejemplo correspondiente a una lesión, y el dispositivo terapéutico 100 puede ser posicionado a lo largo de la pars plana o en otra ubicación tal que el agente terapéutico se libera a la región diana.

45 **[0427]** La figura 7E muestra el dispositivo terapéutico 100 comprende estructura porosa 150 situado sobre una parte proximal del dispositivo para administrar un agente terapéutico a una o más del cuerpo ciliar o la malla trabecular cuando se implanta en el ojo. La estructura porosa 150 puede ser situado cerca de la estructura de retención 120 de tal manera que la estructura porosa se coloca en el vítreo sustancialmente lejos de las vías de flujo que se extienden a la retina, como se señaló anteriormente. La estructura porosa puede localizarse en una cara del dispositivo
50 terapéutico a fin de liberar el agente terapéutico hacia un tejido diana. Mientras que muchos agentes terapéuticos se pueden usar, el agente terapéutico puede comprender una prostaglandina o análogo, tales como bimatoprost o latanoprost, de tal manera que el agente terapéutico puede ser liberado hacia uno o más del cuerpo ciliar o malla trabecular cuando se implanta en el humor vítreo con la estructura de retención acoplado a la esclerótica.

55 **[0428]** La figura 7F muestra el dispositivo terapéutico 100 comprende estructura porosa 150 orientado para liberar el agente terapéutico 110 lejos de la lente y hacia la retina. Por ejemplo, el agente terapéutico 110 puede comprender un esteroide, y el esteroide puede ser liberado de estructura porosa 150 lejos de la lente y hacia la retina. Por ejemplo, la estructura porosa puede estar orientada con relación a un eje 100A del dispositivo terapéutico. El lado exterior de la estructura porosa 150 puede estar orientada al menos parcialmente hacia la retina y lejos de la lente, por ejemplo a
60 lo largo de una trayectoria de flujo como se describe anteriormente con el fin de tratar una región diana de la retina. La barrera 160 se puede extender entre la estructura porosa 160 y la lente del ojo cuando se implanta de tal manera que la liberación de agente terapéutico hacia la lente puede ser inhibida con la barrera 160. La estructura de retención 120 puede comprender una larga distancia a través de y una corta distancia a través como descrito arriba. La estructura porosa puede ser orientado en relación con las distancias cortas y largas de las extensiones 122, de tal manera que
65 el lado exterior de la estructura porosa 150 está orientada al menos parcialmente hacia la retina y a lo largo de la trayectoria de flujo cuando la larga distancia de la estructura de retención se extiende a lo largo de la pars plana y la

corta distancia se extiende hacia la pupila.

[0429] La figura 7G muestra un kit 789 que comprende un instrumento de colocación 750, un recipiente 780, y un dispositivo terapéutico 100 dispuesto dentro del recipiente. El depósito de la terapéutica deviced 100 dispuesta en el recipiente puede comprender una solución no terapéutico, por ejemplo solución salina, de manera que los canales de la estructura porosa comprenden el agua líquida para inhibir la formación de burbujas cuando se inyecta la formulación de agente terapéutico en el dispositivo 100. El kit también puede comprender la jeringa 188, la aguja 189 y detener 189S para insertar la punta de la aguja a una distancia de parada máxima dentro del depósito como se ha descrito anteriormente. El kit puede contener instrucciones de uso 7891, y puede contener un 110C recipiente que comprende una formulación de agente terapéutico.

AFINACIÓN DEL DISPOSITIVO TERAPÉUTICO PARA LA LIBERACIÓN SOSTENIDA BASADA EN UNA INYECCIÓN DE UNA FORMULACIÓN

[0430] El dispositivo terapéutico 100 puede ser sintonizado para ofrecer un perfil de concentración terapéutica diana basado en el volumen de la formulación se inyecta en el dispositivo. El volumen inyectado puede comprender un volumen sustancialmente fija, por ejemplo dentro de aproximadamente +/- 30% de un volumen diana predeterminado previsto. El volumen del depósito puede dimensionarse con el índice de velocidad de liberación para liberar el agente terapéutico durante un tiempo prolongado sustancialmente mayor que el tiempo de tratamiento de una inyección de bolo correspondiente. El dispositivo también se puede ajustar para liberar el agente terapéutico basado en la media vida del agente terapéutico en el ojo. El volumen del dispositivo y el índice de la velocidad de liberación comprenden parámetros que se pueden sintonizar juntos basado en el volumen de la formulación inyectada y la semivida del agente terapéutico en el ojo. Las siguientes ecuaciones pueden usarse para determinar los parámetros del dispositivo terapéuticos adecuados para sintonizar el dispositivo.

$$\text{Velocidad} = V_r(dC_r/dt) = -D(PA/TL)C_r$$

donde Velocidad = Velocidad de liberación del agente terapéutico desde el dispositivo

C_r = concentración del agente terapéutico en el depósito

V_r = volumen del depósito

D = constante de difusión

PA/TL = RRI

P = porosidad

A = área

T = tortuosidad = F = parámetro de canal.

Para una inyección de volumen sustancialmente fijo,

$$C_{r0} = (\text{Volumen de inyección})(\text{Concentration de la Formulación})/V_r$$

Donde C_{r0} = concentración inicial en el depósito después de la inyección de la formulación

Para volumen de inyección = 50 ul

$$C_{r0} = (0,05\text{ml})(10 \text{ mg/ml})/V_r (1000 \text{ ug/1 mg}) = 500 \text{ ug}/V_r$$

$$\text{Velocidad} = x(500 \text{ ug})\exp(-xt)$$

donde t = tiempo

$$x = (D/V_r)(PA/TL)$$

Con un balance de masas en el vítreo

$$V_v(dC_v/dt) = \text{Velocidad desde el dispositivo} = kV_vC_v$$

donde V_v = volumen de vítreo (alrededor de 4,5 ml)

C_v = concentración del agente terapéutico en vítreo

k = velocidad de fármaco desde vítreo (proporcional a $1/\text{semivida de fármaco en humor vítreo}$)

Para la situación apropiada para las realizaciones como se describe aquí, donde C_v permanece sustancialmente constante y cambia lentamente con el tiempo (es decir dC_v/dt es aproximadamente 0),

$$C_v = (\text{Velocidad desde el dispositivo})/(kV_v)$$

Dado que kV_v es sustancialmente constante, el valor máximo de C_v se corresponderá con las condiciones que maximizan la velocidad desde el dispositivo. En un tiempo dado desde la inyección en el dispositivo (por ejemplo, 180 días), la C_v máxima se encuentra en el valor de x que proporciona la velocidad máxima. El valor óptimo de x satisface $d(\text{velocidad})/dx = 0$ en un tiempo dado.

$$\text{Velocidad} = 500(x)\exp(-xt) = f(x)g(x) \text{ donde } f(x) = 500x \text{ y } g(x) = \exp(-x)$$

$$d(\text{velocidad})/dx = f(x)g'(x) + f'(x)g(x) = 500(1-x)\exp(-x)$$

durante un tiempo dado, t , $d(\text{velocidad})/dx = 0$ cuando $1-xt = 0$ y $xt = 1$

La velocidad es máxima cuando $(D/Vr)(PA/TL)t = 1$.

Para un volumen dado, la PA/TL óptima = RRI óptimo = $Vr/(Dt)$

- 5 Por lo tanto la más alta C_v en un momento dado, t , se produce para el RRI óptimo = (PA/FL) para un Vr determinado. También, la relación $(Vr)/(RRI) = (Vr)/(PA/TL) = Dt$ determinará la velocidad óptima en el momento.

10 **[0431]** Las ecuaciones anteriores proporcionan valores optimizados aproximados que, cuando se combina con simulaciones numéricas, puede proporcionar valores óptimos de Vr y PA/TL . El valor óptimo final puede depender de parámetros adicionales, tales como la eficiencia de llenado.

15 **[0432]** Los parámetros anteriores se pueden utilizar para determinar la óptima RRI , y el dispositivo terapéutico pueden estar sintonizados en el volumen de formulación se inyecta en el dispositivo con un volumen de depósito del dispositivo y la liberación de índice de tipo de dentro de aproximadamente $\pm 50\%$ de la óptima valores, por ejemplo $\pm 30\%$ de los valores óptimos. Por ejemplo, para un índice de velocidad de liberación óptima de la estructura porosa y un volumen óptimo del depósito dimensionado para recibir una cantidad predeterminada de agente terapéutico, por ejemplo, 50 μl , a fin de lograr concentraciones terapéuticas por encima de una concentración inhibitoria mínima durante un tiempo extendido predeterminado tal como 90 días, el volumen máximo del depósito pueden limitarse a no más de aproximadamente dos veces el volumen óptimo. Esta sintonización del volumen del depósito y de la estructura porosa para el volumen inyectado de la formulación comercialmente disponible puede aumentar el momento de la liberación de cantidades terapéuticas del dispositivo en comparación con un volumen de recipiente mucho más grande que recibe el mismo volumen de formulación inyectable disponible comercialmente. Aunque muchos ejemplos como se describe en el presente documento muestran una estructura de frita porosa y volumen del depósito sintonizado juntos para recibir una cantidad de formulación y proporcionar la liberación durante un tiempo prolongado, la estructura porosa sintonizado con el depósito puede comprender una o más de una frita de vidrio poroso, una membrana permeable, una membrana semi-permeable, un tubo capilar o un canal tortuoso, nanoestructuras, nano-canales o nano-partículas sinterizadas, y Un experto en la técnica puede determinar las características de velocidad de liberación, por ejemplo un índice de velocidad de liberación, a fin de sintonizar la una o más estructuras porosas y el volumen para recibir la cantidad de la formulación y liberar cantidades terapéuticas durante un tiempo prolongado.

30 **[0433]** Como un ejemplo, el óptimo RRI a los 180 días se puede determinar para un volumen de depósito de alrededor de 125 μl . Basándose en las ecuaciones anteriores $(Vr/Dt) = \text{óptima } RRI$, de tal manera que la óptima RRI a 180 días es sobre 0.085 para el 50 μl volumen de la formulación se inyecta en el dispositivo. El C_v correspondiente es de aproximadamente 3,19 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a los 180 días sobre la base de la Tasa de fármaco liberado desde el dispositivo a los 35 180 días y la tasa del fármaco desde el vítreo (k correspondiente a una semivida de aproximadamente 9 días). Un dispositivo con un volumen de recipiente de reserva de 63 μl y RRI de 0.044 también proporcionará el óptimo C_v a 180 días desde la relación de Vr a PA/TL también es óptima. Aunque un valor óptimo se puede determinar, el dispositivo terapéutico se puede ajustar para proporcionar cantidades terapéuticas de fármaco en un tiempo específico, por ejemplo de 180 días, con muchos valores del volumen del depósito y muchos valores del índice de velocidad de liberación cerca de los valores óptimos, por ejemplo dentro de aproximadamente $\pm 50\%$ de los valores óptimos. Aunque el volumen del depósito de la invención es fijo, el volumen del depósito (tal opción que no forma parte de la invención) puede variar, por ejemplo dentro de aproximadamente $\pm 50\%$ como con un depósito expansible tal como un depósito globo.

45 **[0434]** La semivida del fármaco en el humor vítreo del ojo puede determinarse basándose en el agente terapéutico y el tipo de ojo, por ejemplo humano, conejo o mono, de tal manera que la media vida puede ser determinado basándose en la especie del ojo, por ejemplo. Con al menos algunos modelos animales la semivida del agente terapéutico en el humor vítreo puede ser más corto que para los ojos humanos, para example por un factor de aproximadamente dos en al menos algunos casos. Por ejemplo, la semivida del agente terapéutico Lucentis[™] (ranibizumab) puede ser 50 alrededor de nueve días en el ojo humano y de dos a cuatro días en los modelos de conejos y animales mono. Para moléculas pequeñas, la semivida en el humor vítreo del ojo humano puede ser de aproximadamente dos a tres horas y puede ser de aproximadamente una hora en los modelos de monos y animales conejo. El dispositivo terapéutico puede ser sintonizado para recibir el volumen de formulación basada en la media vida del agente terapéutico en el humor vítreo humano, o un humor vítreo animal, o combinaciones de los mismos. Sobre la base de las enseñanzas 55 descritas en el presente documento, Un experto en la técnica puede determinar empíricamente la semivida del agente terapéutico en el ojo en función del tipo de ojo y el agente terapéutico, tal que el reservorio y estructura porosa pueden ajustarse juntos así como para recibir el volumen de formulación y proporcionar cantidades terapéuticas durante un tiempo prolongado.

60 EXPERIMENTAL

Ejemplo 1

65 **[0435]** La figura 8 muestra depósitos con orificios de salida de diámetros definidos fabricados a partir de jeringas de 1 ml con puntas y agujas de diámetro variable[™] Luer-Lok. Las agujas se cortaron a una longitud total de 8 mm, donde 2 mm extenderse más allá del cubo de la aguja. Rebabas de metal se eliminaron bajo un microscopio. La figura 8-1

se muestran las agujas unidas a las jeringuillas que luego se llena con una solución de 2,4 mg/ml fluoresceína sódica, de peso molecular 376 Da, en tampón de fosfato (Spectrum Chemicals, B-210.). Burbujas se retiraron y las jeringas se ajustaron para ser capaz de dispensar 0,05 ml. La forma del depósito resultante se muestra en la figura 8-1. La primera zona expandida se define por el interior del cubo de la aguja y la punta de la jeringa. La segunda zona expandida está dentro de la jeringa. El volumen total del depósito es 0.14 mL.

[0436] Una vez llenos, el exterior de los depósitos se enjuagó el exceso de fluoresceína sumergiendo en PBS.

[0437] La figura 8-2 muestra los depósitos colocados en 4 mL viales que contienen 1,5 ml de tampón a temperatura ambiente. Collares cortadas a partir de tubo de goma se colocaron alrededor de los cuerpos de jeringa a la posición de la parte superior del depósito para que coincida con la altura de tampón en el vial para evitar cualquier diferencial de presión. La parte superior de los viales se sellaron con parafilm para evitar la evaporación. A intervalos periódicos, los depósitos fueron trasladados a nuevos viales que contienen tampón. La cantidad de fluoresceína transportada desde el depósito a través del puerto de salida se determinó midiendo la cantidad de fluoresceína en los viales a través de la absorción de la luz visible (492 nm).

Ejemplo 1

[0438]

Tabla 1C Liberación de fluoresceína a través del puerto de salida

Número de depósito	Calibre de aguja	DI de aguja (mm)	Área (mm ²)	Velocidad de liberación (ug/día)
1	18	0,838	0,552	10,8
2	18	0,838	0,552	9,4
3	23	0,318	0,079	1,0
4	23	0,318	0,079	1,2
5	30	0,14	0,015	0,6
6	30	0,14	0,015	0,6

[0439] La velocidad de liberación inicial (promedio durante 0,5-4 días) es proporcional al área de la abertura del puerto de salida.

[0440] La cantidad acumulada liberada en los viales se muestra en la figura 9. La cantidad liberada en una semana varió de 2 a 20%. La velocidad de administración promedio se determinó a partir de la pendiente de los datos recogidos entre 0,5 y 4,5 días y se describe en la Tabla 1C. La figura 10 muestra que la velocidad de liberación inicial es aproximadamente proporcional al área de la abertura del puerto de salida.

Ejemplo 2

[0441] La figura 11 muestra depósitos con una membrana porosa fabricada cortando la punta Luer-Lok en jeringas de 1 ml. El final de la jeringa se alisa y biselado. Una membrana de nylon con un tamaño de 0,2 micras de poro se coloca sobre el extremo de la jeringa y se asegura con un trozo de tubo de silicona. El diámetro interior de la jeringa era 4,54 mm, produciendo un área de membrana expuesta de 16 mm². El pistón se retira para que aproximadamente 100 ml de 300 mg/podría añadirse ml de albúmina de suero bovino (BSA, Sigma A7906-100G) en PBS. El pistón se reemplazó y se trasladó a eliminar el aire y para empujar una pequeña cantidad de líquido a través de la membrana. El exterior de la membrana y la jeringa se enjuagó sumergiendo brevemente en agua. Los depósitos se colocaron a continuación en 15 mL viales que contienen 5 ml de PBS. La parte superior de los viales se sellaron con parafilm para evitar la evaporación. A intervalos periódicos de 0,5-1 días, los depósitos fueron trasladados a nuevos viales que contienen PBS. La difusión a través de la membrana se determinó midiendo la cantidad de BSA que se acumuló en los viales a través de la absorción de la luz visible (280 nm). Las velocidades de suministro de dos repeticiones se muestran en la La figura11-1. Estos datos sugieren que los agentes terapéuticos de interés con el peso molecular del orden de 100 kDa transportarán fácilmente a través de membranas porosas con tamaños de poro de 0,2 um.

Ejemplo 3

[0442] Se realizó un experimento para cribar los medios cromatográficos (Bio-Rad) para la unión a IgG humana (Jackson ImmunoResearch, ChromPure). Las columnas se empaquetaron con los diez medios enumerados a continuación y se equilibraron en tampón de acetato 20 mM de pH 4,5.

Tabla 2.

Soporte Macro-Prep t-butyl HIC
Soporte Macro-Prep DEAE

Hidroxiapatita cerámica CHT tipo I de 40 um
Soporte Macro-Prep CM
Soporte Macro-Prep metil HIC
Hidroxiapatita cerámica Macro-Prep tipo II de 40 um
Soporte de intercambio catiónico UNOsphere S
Soporte de intercambio aniónico fuerte UNOsphere Q
Soporte Macro-Prep S alto
Soporte Macro-Prep Q alto

[0443] A continuación, alícuotas de 0,5 ml de 1 mg de anticuerpo/ml en 20 mM de tampón de acetato de pH 4,5 fueron impulsados por gravedad a través de la columna y la solución recogida se evaluó cualitativamente el cambio de color usando un kit de ensayo de proteína BCA TM (Pierce). De los medios ensayados, Macro-Prep CM textuales, Macro-Prep High S textuales, y de cerámica Macro-Prep II 40 um cada uno con éxito IgG Tipo hidroxiapatita. Posteriormente, PBS se lavó a través de las columnas y de la IgG fue liberado de los tres de estos medios.

Estudios de futuros puertos de salida

[0444] Los experimentos descritos en los Ejemplos 1-3 se pueden repetir con agitación para explorar el impacto de la mezcla inducida por el movimiento del ojo. Además, los experimentos se pueden realizar a la temperatura corporal, donde se espera que las tasas de entrega a ser más alta en base a velocidades de difusión más rápidas a temperatura más alta.

[0445] Las velocidades de difusión de BSA (MW 69 kDa) deben ser representativas de las velocidades de difusión de Lucentis TM y Avastin TM, proteínas globulares con MW de 49 y 150 kDa, respectivamente. Experimentos seleccionados podrían repetirse para confirmar las tarifas de entrega individuales de estos agentes terapéuticos.

[0446] Los prototipos de dispositivos más estrechos a las realizaciones descritas en el cuerpo de la patente podrían fabricarse a partir de metales (por ejemplo, titanio o acero inoxidable) o polímeros (por ejemplo, silicona o poliuretano). Los orificios de salida de las zonas definidas se pueden crear a través de técnicas de ablación o de fotograbado. En el caso de polímeros, puertos de salida también pueden ser creados por moldeo del material con un alambre fino en el lugar, seguido de la eliminación del alambre después de que el polímero se cura. Puertos de acceso pueden ser creados usando membranas de silicona o poliuretano. Paradas de aguja y desviadores de flujo se pueden fabricar de metal o de un plástico rígido.

[0447] prototipos de dispositivos pueden ser probados con procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1. Tasas de liberación de fármacos se pueden medir para dispositivos vírgenes así como los dispositivos que han sido rellenados. Métodos tales como la absorbancia y la fluorescencia se pueden utilizar para cuantificar la cantidad de agente terapéutico que ha sido entregado como una función del tiempo. Inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) se puede utilizar para controlar la estabilidad del agente terapéutico biológica en las formulaciones a 37 °C y se puede utilizar para determinar la concentración de agente terapéutico biológicamente activo liberado como una función del tiempo.

Estudios de futuras membranas

[0448] Los experimentos se podrían realizar con una variedad de candidatos para identificar membranas que 1) sería una barrera a las bacterias y las células sin mucha resistencia durante el trasvase; 2) pueden contribuir al control de la velocidad de suministro del agente terapéutico; y 3) sería biocompatible. Membranas candidatos tendrían tamaños de poro de 0,2 micras o menor, acercándose al tamaño de los agentes terapéuticos. Una variedad de accesorios se puede utilizar para asegurar una membrana entre una solución donante y una solución receptor para medir las tasas de permeación. Además, el rendimiento de las membranas se puede probar en prototipos de dispositivos utilizando procedimientos similares a lo que se hizo en el Ejemplo 3.

[0449] Las membranas porosas podrían incluir acetato de celulosa, nylon, policarbonato, y poli (tetrafluoroetileno) (PTFE), además de celulosa regenerada, polietersulfona, fluoruro de polivinilideno (PVDF).

Desarrollo de formulaciones y condiciones de unión

[0450] Una vez que los medios y condiciones han sido controlados a través del lote o procedimientos de flujo pasante, los dispositivos pueden ser fabricados que contiene los medios de unión en su lugar o con los medios de unión inyectados junto con el agente terapéutico. Las formulaciones se pueden preparar con los excipientes deseados, y las tasas de suministro de agentes terapéuticos se pueden monitorizar de manera similar al procedimiento utilizado en el Ejemplo 1.

[0451] Medios adicionales para poner a prueba para la unión incluyen, intercambio iónico y cromatografía de

bioafinidad medios basado en un soporte polimérico hidrófilo (GE Healthcare) que se unen a proteínas con alta capacidad, y un material de relleno hidrófilo de Harvard Apparatus hecha de poli (alcohol vinílico) que se une más proteínas que de sílice. Otros candidatos serían conocidos por los expertos en la técnica.

[0452] Un cambio en el pH podría modular la unión del anticuerpo a los medios. Por ejemplo, la unión del anticuerpo se esperaría en una formulación con medios de intercambio catiónico a un pH ácido. A medida que el pH se hace más neutral, el anticuerpo puede ser liberado de los medios. Las formulaciones se podrían probar que proporcionan pH ácido para duraciones finitas (es decir, unos pocos meses). Una vez que el pH se ha convertido en neutral, la liberación de anticuerpo a partir de los medios de unión podría conducir una velocidad de liberación más alta, lo que resulta en un perfil de velocidad de liberación más constante.

[0453] Los propios medios de unión pueden tener cierta capacidad amortiguadora que podría dominar hasta que el tampón fisiológico se difunde en el dispositivo.

[0454] Alternativamente, la formulación podría incluir un tampón con una capacidad de amortiguación seleccionado para dominar durante los primeros meses. Con el tiempo, el tampón de formulación se difundirá fuera del dispositivo y el tampón fisiológico se difundirá en el dispositivo, lo que resultará en un cambio de pH hacia un pH fisiológico (es decir, neutro). La cinética de este cambio puede ser modulada por el uso de un tampón polimérico, con un tampón de mayor peso molecular que permanece en el dispositivo durante periodos de tiempo más largos. Los polipéptidos son atractivos como tampones poliméricos biocompatibles porque se degradan en aminoácidos. Los tampones son óptimos cerca de su pKa. La siguiente tabla muestra el pKa de las cadenas laterales de aminoácidos de interés.

Tabla 3.

Aminoácido	pKa de la cadena lateral
Ácido L-aspartico	3,8
Ácido L-glutámico	4,3
L-arginina	12,0
L-lisina	10,5
L-histidina	6,08
L-cisteína	8,28
L-tirosina	10,1

[0455] La formulación podría incluir un poliéster, tal como PLGA, u otros polímeros biodegradables, tales como policaprolactona o poli-3-hidroxibutirato, para generar iones de hidrógeno durante una cantidad finita de tiempo. La velocidad de degradación podía ser modulada, por ejemplo, cambiando la composición o el peso molecular del PLGA, de manera que la degradación se completa dentro de unos pocos meses, lo que contribuye a alcanzar un pH neutro en los últimos meses de la administración.

[0456] El pH también podría ser modulado electroquímicamente. Los materiales de electrodo adecuados incluyen materiales inertes o no consumibles, tales como platino o acero inoxidable. La hidrólisis del agua se produce en las interfases de los electrodos y los productos de hidrólisis son iones hidronio en el ánodo e iones hidroxilo en el cátodo.

Justificación para la longitud de dispositivos

[0457] Al menos algunos diseños de dispositivos no se extienden más de aproximadamente 6 mm en el vítreo con el fin de minimizar la interferencia con la visión. Además, puede ser beneficioso tener el dispositivo se extienden en el vítreo desde entonces medicamento puede liberarse una distancia de las paredes del globo. Macromoléculas, tales como anticuerpos, se eliminan principalmente del vítreo por un proceso de convección en vez de un proceso de difusión, (ver simulación por ordenador de convectivo y difusivo de transporte de liberación controlada Drugs en el humor vítreo, por Stay, MS; Xu, J, Randolph, TW; y VH Barocas, Pharm Res 2003, 20 (1), pp 96-102) de convección puede ser impulsado por la presión generada por la secreción de humor acuoso por el cuerpo ciliar, con el flujo en el vítreo dirigida hacia.. la retina. Con los puertos de salida que se extiende en el humor vítreo, puede ser más probable que la fármaco será por convección hacia la parte posterior del ojo y la retina central, en contraposición a un dispositivo con puertos de limpieza con el globo probable la administración de más del agente terapéutico al periférico retina.

Ejemplo 4: Comparación de las velocidades de liberación predichas vs medidas para un depósito con un orificio

[0458] El estudio de liberación que se describe en el Ejemplo 1 usando agujas de calibre 23 y 30 se continuó a lo largo de diez semanas. Los resultados se comparan con un modelo que relaciona el cambio de concentración en el depósito con la velocidad de liberación desde el depósito en base a ley de difusión de Fick. Este sencillo modelo presupone que la concentración en el depósito es uniforme y que la concentración en el fluido receptor o vítreo es insignificante. Resolviendo la ecuación diferencial se obtiene la siguiente liberación acumulada de un agente

terapéutico desde un depósito con un orificio:

Liberación acumulada = $1 - cR/cR_0 = 1 - \exp((-DA/L V_R)t)$,
donde:

cR = concentración en el depósito

V_R = Volumen del depósito

D = coeficiente de difusión

A = Área de orificio

L = Grosor del orificio

t = Tiempo

[0459] La figura 12 muestra la cantidad acumulada liberada en los viales durante 10 semanas y la cantidad acumulada liberada predicha. Estos datos muestran que la liberación desde los dispositivos modelo está de acuerdo en general con la tendencia predicha por este modelo sin parámetros de ajuste ajustables.

Ejemplo 5: Liberación de la proteína a través de un cilindro de titanio poroso sinterizado cilíndrico

[0460] Los depósitos se fabricaron a partir jeringas y cilindros de titanio poroso sinterizado (disponible de Applied Porous Technologies, Inc., Mott Corporation o Chand Eisenmann metalúrgicos). Estos fueron sinterizados cilindros porosos con un diámetro de 0,062 pulgadas (1,58 mm) y un grosor de 0,039 (0,99 mm) preparada a partir de partículas de titanio. La porosidad es 0,17 con tamaños medios de poro del orden de 3 a 5 micrómetros. El cilindro poroso se caracteriza como de grado 0,2 medios de acuerdo con las mediciones de punto de burbuja. Los cilindros porosos eran de ajuste a presión en las mangas mecanizadas a partir de Delrin. Las mangas expuestas uno toda la cara plana a la solución en el depósito y la otra cara toda planar a la solución de receptor en los viales, correspondiente a un área de 1,9 milímetros cuadrados. Las puntas fueron cortadas de jeringas de 1 ml de polipropileno y se mecanizan para aceptar un manguito de polímero con un diámetro exterior ligeramente mayor que el diámetro interior de la jeringa. El cilindro/manguito poroso era de ajuste a presión en la jeringa modificada.

[0461] Se preparó una solución que contiene 300 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA, Sigma, A2153-00G) en tampón fosfato salino (PBS, Sigma, P3813). Solución se introdujo en las jeringas retirando el pistón y dispensación de aproximadamente 200 microlitros en el cilindro de la jeringa. Burbujas se golpearon a la parte superior y el aire se expresó a través del cilindro poroso. Entonces solución de BSA se expresó a través del cilindro poroso hasta que la jeringa celebró 100 ul como se indica por las marcas en la jeringa. La solución de BSA expresada se limpió y después se aclara por inmersión en PBS. Los depósitos se colocaron a continuación en 4 mL viales que contienen 2 ml de PBS a temperatura ambiente. Collares cortadas de tubo de silicona se colocaron alrededor de los cuerpos de jeringa a la posición de la parte superior del depósito para que coincida con la altura de PBS. El tubo de silicona encaja dentro de los viales y también sirve como un tope para evitar la evaporación. A intervalos periódicos, los depósitos fueron trasladados a nuevos viales que contienen PBS. La cantidad de BSA transportado desde el depósito a través del cilindro poroso se determinó midiendo la cantidad de BSA en los viales utilizando un kit de ensayo de proteína BCATM (Pierce, 23227).

[0462] La figura 13 muestra la liberación acumulada medida de BSA a través de un disco de titanio poroso sinterizado y una predicción del modelo que describe la liberación a través de un cuerpo poroso. El parámetro de canal de 1,7 se determinó a través de un ajuste de mínimos cuadrados entre los datos medidos y el modelo (Microsoft Excel). Desde el cilindro poroso tiene áreas iguales expuestas a la solución de depósito y recibir, el parámetro de canal sugiere una tortuosidad de 1,7 para cilindros de titanio porosos preparados a partir de 0,2 grado medios.

[0463] La figura 13-1 muestra la liberación acumulada medida de BSA de la figura 13 midió a 180 días. El parámetro de canal de 1,6 se determinó a través de un ajuste de mínimos cuadrados entre los datos medidos y el modelo (Microsoft Excel). Esto corresponde a un índice de velocidad de liberación de 0,21 mm. Desde el cilindro poroso tiene áreas iguales expuestas a la solución de depósito y recibir, el parámetro de canal corresponde a un parámetro de canal longitud de la trayectoria eficaz de 1,6 y sugiere una tortuosidad de 1,6 para cilindros de titanio porosos preparados a partir de 0,2 grado medios.

Ejemplo 6: Liberación de proteína a través de cilindros de titanio poroso sinterizado enmascarados

[0464] Los depósitos se fabricaron a partir jeringas y cilindros de titanio sinterizado poroso similar a la descrita en el Ejemplo 5. Los cilindros de titanio poroso sinterizado (disponible de Applied Porous Technologies, Inc., Mott Corporation o Chand Eisenmann Metalúrgica) tenía un diámetro de 0,082 2,08 mm) un grosor de 0,039 pulgadas, (0,99 mm) una calificación media de 0,2, y fueron preparados a partir de partículas de titanio. La porosidad es 0,17 con tamaños medios de poro del orden de 3 a 5 micrómetros. El cilindro poroso se caracteriza como de grado 0,2 medios de acuerdo con las mediciones de punto de burbuja. Los cilindros porosos fueron ajustados a presión en las mangas mecanizadas a partir de Delrin. Las mangas expuestas uno toda la cara plana a la solución en el depósito y la otra cara toda planar a la solución de receptor en los viales, correspondiente a un área de 3,4 milímetros cuadrados. Las puntas fueron cortadas de jeringas de 1 ml de policarbonato y mecanizada para aceptar un manguito de polímero con un diámetro exterior ligeramente mayor que el diámetro interior de la jeringa. El cilindro/manga porosa

fue de ajuste a presión en la jeringa modificada. Una película de Kapton con adhesivo se fija a la superficie expuesta a la solución de recepción para crear una máscara y disminuir el área expuesta. En el primer caso, el diámetro de la máscara era 0,062 pulgadas, (1,58 mm) que exponen un área de 1,9 milímetros cuadrados a la solución receptora. En un segundo caso, el diámetro de la máscara era 0,027 pulgadas, (0,69 mm) que exponen un área de 0,37 milímetros cuadrados.

[0465] Tres condiciones se llevaron a cabo en este estudio: 1) 0,062 pulgada (1,58 mm) de diámetro máscara, un volumen de 100 ul de donantes, a temperatura ambiente con el fin de comparar con depósitos con cilindros porosos no enmascarados en el Ejemplo 5; 2) 0,062 pulgadas (1,58mm) Máscara de diámetro, 60 volumen donante ul, a 37 °C; y 3) 0,027 pulgada (0,69 mm) de diámetro máscara, 60 volumen donante ul, a 37 °C. Las jeringas se llenaron con una solución que contiene 300 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA, Sigma, A2153-00G) en solución salina tamponada con fosfato (Sigma, P3813), similar a la del Ejemplo 5. Además, 0,02% en peso de azida de sodio (Sigma, 438456-5G) se añadió como un conservante para tanto la solución de BSA colocado en los depósitos y el PBS colocado en los viales de recepción y ambas soluciones se filtraron a través de un filtro de 0,2 micras. Esta vez, la cantidad de solución de BSA dispensado en la jeringa se pesó y la cantidad expresada a través del cilindro poroso se determinó mediante el aclarado y la medición de la cantidad de BSA en el aclarado. Suponiendo densidad unidad para la solución de BSA, la cantidad dispensada fue de 113 +/- 2 ul (Condición 1) y 66 +/- 3 ul (Condición 2). Restando de la cantidad en el enjuague produjo un volumen de depósito final del 103 +/- 5 ul (Condición 1) y 58 +/- 2 ul (Condición 2). Los depósitos se colocaron después en viales de 5 ml que contenían 1 ml de PBS a 37 °C en un bloque de calentamiento. A intervalos periódicos, los depósitos fueron trasladados a nuevos viales que contienen PBS y las concentraciones de BSA se determinaron en las soluciones de recepción utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

[0466] La figura 14 muestra la liberación acumulada de proteína BSA a través de un disco de titanio poroso sinterizado enmascarado en la condición 1 (0,062, 1,57 mm, la máscara de diámetro, 100 volumen donante ul, a temperatura ambiente) es más rápida que la liberación a través de un cilindro poroso desenmascarado con el mismo expuesto área (datos del Ejemplo 5). Las predicciones también se muestran utilizando el parámetro de canal de 1,7 determinada en el Ejemplo 5, BSA coeficiente de difusión a 20 °C ($6.1 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$), de volumen de recipiente de 100 ul, y el área del cilindro poroso expuesto a la solución receptora ($1,9 \text{ mm}^2$) o en el área del cilindro poroso expuesto al depósito (3.4 mm^2). Los datos para el cilindro poroso enmascarado coinciden más estrechamente con mayor área expuesta al depósito. Por lo tanto, esta máscara con un ancho de 0,7 mm no es suficiente para reducir el área efectiva del cilindro poroso para las dimensiones de este cilindro poroso.

[0467] La figura 15 muestra la liberación acumulada de proteína BSA a través de un cilindro de titanio poroso sinterizado enmascarado en la condición 2 (máscara de diámetro 0,062 pulgadas (1,58 mm), 60 volumen donante ul, a 37 °C). La figura también muestra las predicciones utilizando el parámetro de canal de 1,7 determinada en el Ejemplo 5, BSA coeficiente de difusión a 37 °C ($9.1 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$), de volumen de recipiente de 58 ul, y el área del cilindro poroso expuesto a la solución de receptor ($1,9 \text{ mm}^2$) o en el área del cilindro poroso expuesto al depósito (3.4 mm^2). Una vez más, los datos de este cilindro poroso enmascarado coinciden más estrechamente con mayor área expuesta al depósito. La consistencia de los datos con el modelo a dos temperaturas apoya cómo el modelo incorpora el efecto de la temperatura.

[0468] La figura 16 muestra la liberación acumulada de proteína BSA a través de un cilindro de titanio poroso sinterizado enmascarado en la condición 3 (0,027 pulgadas, 0,69 mm, la máscara de diámetro, 60 volumen donante ul, a 37 °C). La figura también muestra las predicciones utilizando el parámetro de canal de 1,7 determinada en el Ejemplo 5, BSA coeficiente de difusión a 37 °C ($9.1 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$), de volumen de recipiente de 58 ul, y el área del cilindro poroso expuesto a la solución de receptor ($0,37 \text{ mm}^2$) o en el área del cilindro poroso expuesto al depósito (3.4 mm^2). Esta máscara logra una velocidad de liberación correspondiente a un área efectiva entre el área expuesta al depósito y el área expuesta a la solución de receptor. Una combinación de los resultados en las figuras 15 y 16 demuestran que la liberación más lenta se consigue utilizando una máscara que expone un área más pequeña a la solución de receptor.

[0469] Las figuras 13-16 muestran un resultado inesperado. El enmascaramiento de la zona de la estructura de frita porosa de manera que disminuya el área expuesta de la estructura porosa se redujo la velocidad de liberación menor que el cambio correspondiente en la zona. La velocidad de liberación a través de la estructura porosa corresponde sustancialmente a los canales de interconexión de la estructura de frita porosa dispuesta entre la primera cara expuesta al depósito y la segunda cara expuesta a la solución de receptor, de tal manera que la velocidad de liberación se mantiene cuando una parte de la estructura de frita porosa está cubierta. La velocidad de liberación de los canales de interconexión se corresponde sustancialmente con un área efectiva de la estructura de frita de vidrio poroso, y el área efectiva puede corresponder a un área efectiva de los canales de interconexión dentro de la estructura porosa como se muestra arriba. Como la velocidad de liberación depende de los canales de interconexión, la velocidad de liberación se puede mantener cuando al menos algunos de los canales están bloqueados, por ejemplo con la cobertura de una parte de la estructura porosa o el bloqueo de una parte de los canales de interconexión con partículas.

Ejemplo 7: Liberación de proteínas a través de cilindro de acero inoxidable poroso sinterizado (grado medio 0,1)

[0470] Prototipos de dispositivos fueron fabricados a partir de tubos y cilindros de acero inoxidable poroso sinterizado (disponible de Applied Porous Technologies, Inc., Mott Corporation o Chand Eisenmann metalúrgica) que son cilíndrica con diámetro de 0,155 pulgadas (3,93 mm) y el grosor de 0,188 pulgadas (4,77 mm) preparada a partir de partículas de acero inoxidable 316L. El cilindro poroso se caracteriza como de grado 0,1 medios de acuerdo con las mediciones de punto de burbuja. Este estudio se realizó con estos grandes cilindros porosos, off-the-shelf con una superficie de 12 mm² con el fin de caracterizar las propiedades de resistencia de acero inoxidable 0,1 grado medios.

[0471] Estos dispositivos se prepararon usando tubos de teflón-FEP termoencogible (Zeus, # 37950) y una pistola de aire caliente para reducir el tamaño alrededor de los cilindros porosos en un extremo y un septo de encargo preparado en el otro extremo (Nusil MED1 4013 de silicona moldeado para 0,145 pulgadas, 3,69 mm, diámetro). Se determinó el volumen del depósito (46 +/- 2 ul) a partir de la diferencia de peso entre los sistemas de vacío y sistemas cargados con PBS. El PBS se cargó sumergiendo los sistemas en PBS y un vacío. Los sistemas se esterilizaron por calentamiento a 250 °F, 15 psi (103,4 KPa) durante 15 minutos, sumergidas en PBS en tubos de microcentrífuga colocados en una olla a presión (Deni, 9760). Dos agujas de 30G se insertaron en el septo para desplazar el PBS con la solución de BSA. Uno se utilizó para inyectar la solución de BSA y el otro era doblado y se utiliza como un orificio de ventilación para el PBS desplazada. Solución de BSA suficiente se inyectó para llenar el cubo de la aguja de la ventilación a aproximadamente $\frac{3}{4}$ de su capacidad. Similar a la del Ejemplo 6, la BSA y PBS contenían azida de sodio y la concentración nominal era de 300 mg/ml de BSA. Los dispositivos se colocaron en tubos de 1,5 ml que contenían microcentrífuga de 1 ml de PBS y se mantuvieron a 37 °C en un bloque de calentamiento. Los pedazos de tubo de silicona (ajuste apretado con el interior del tubo, orificio para septum) se utilizaron para suspender los dispositivos en el PBS con la parte inferior del septo aproximadamente la misma altura que el PBS. Las concentraciones en los primeros tubos contenían BSA desde el proceso de llenado y se descartaron. A intervalos periódicos, los dispositivos se trasladaron a nuevos tubos que contienen PBS y las concentraciones de BSA se determinaron en las soluciones de recepción utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

[0472] La figura 17 muestra la liberación acumulada medida de BSA a través de los discos de titanio sinterizado de acero inoxidable 0,1 grado medios. Desde la porosidad, P, no está disponible desde el proveedor en este momento, un solo parámetro de porosidad dividido por Canal de parámetros se determinó mediante ajuste de mínimos cuadrados del modelo a los datos. Puesto que la estructura porosa sinterizada es cilíndrico, el parámetro de canal se puede interpretar como la tortuosidad, T y P/T se determinó que era igual a 0,07.

Ejemplo 8: Liberación de la proteína a través de un cilindro de acero inoxidable poroso sinterizado (grado medio 0,2)

[0473] Prototipos de dispositivos fueron fabricados a partir de tubos y cilindros de acero inoxidable poroso sinterizado (disponible de Applied Porous Technologies, Inc., Mott Corporation o Chand Eisenmann metalúrgica) que son cilíndrica con diámetro de 0,031 pulgadas, y el grosor de 0,049 pulgadas preparados a partir de partículas de acero inoxidable 316L. El cilindro poroso se caracteriza como de grado 0,2 medios de acuerdo con las mediciones de punto de burbuja. Este cilindro poroso se obtuvo como una orden de encargo con propiedades determinadas a partir de un estudio anterior con un cilindro de acero inoxidable poroso gran grado diámetro 0,2 medios (datos no presentados) y las predicciones basadas en el modelo descrito en este documento. El área de cada cara de este cilindro poroso es 0,5 mm².

[0474] Estos dispositivos se prepararon usando tubos de teflón-FEP termoencogible (Zeus, 0,125 pulgadas, 3,18 mm, OD) y una pistola de aire caliente para reducir el tamaño de todo el cilindro poroso en un extremo y un septo de encargo preparado en el otro extremo (Nusil MED1 4013 de silicona moldeada a 0,113 pulgadas, 2,87mm, diámetro). Se determinó el volumen del depósito (17 +/- 1 ul) a partir de la diferencia de peso entre los sistemas de vacío y sistemas llenos de PBS. El PBS se cargó sumergiendo los sistemas en PBS y un vacío. Dispositivos secas se sumergieron en PBS en tubos de microcentrífuga y se esterilizaron por calentamiento a 250 °F, 121 °C, 15 psi (104,3 KPa) durante 15 minutos en una olla a presión (Deni, 9760). Dos agujas de 30G se insertaron en el septo para llenar los dispositivos con PBS. Uno se usó para inyectar el PBS y el otro era doblado y se utiliza como un orificio de ventilación. Después de pesar los dispositivos PBS llenos, dos nuevas agujas se insertaron a través del septo y se inyectó solución de BSA suficiente para llenar el cubo de la aguja de la ventilación a aproximadamente $\frac{3}{4}$ de su capacidad. Los detalles restantes del experimento son los mismos que en el Ejemplo 7.

[0475] La figura 18A muestra la liberación acumulada medida de BSA a través del cilindro de acero inoxidable poroso 0,2 grado medios sinterizado. Un único parámetro de porosidad dividido por Canal de parámetros se determinó que era 0,12 por ajuste de mínimos cuadrados del modelo a los datos. Puesto que la estructura porosa sinterizada es cilíndrico, el parámetro de canal se puede interpretar como la longitud efectiva de los canales de interconexión que puede corresponder la tortuosidad, T. Usando la porosidad de 0,17 determinada por el proveedor, la longitud efectiva del canal que puede corresponder a la La tortuosidad se determinó que era 1,4. Por otra parte, esto corresponde a una relación PA/FL (índice de velocidad de liberación) de 0,0475 mm.

[0476] La figura 18B muestra la liberación acumulada medida de BSA a través del cilindro de acero inoxidable poroso sinterizado de grado medio 0,2 durante 180 días. Un único parámetro de porosidad dividido por el parámetro de canal

se determinó que era 0,10 mediante ajuste de mínimos cuadrados del modelo a los datos. Dado que la estructura porosa sinterizada es cilíndrica, el parámetro de canal se puede interpretar como una longitud efectiva de los canales de interconexión que pueden corresponder a la tortuosidad, T. Usando la porosidad de 0,17 determinada por el proveedor, la longitud del canal efectiva de los canales de interconexión que pueden corresponder a la tortuosidad se determinó que era 1,7. Por otra parte, esto corresponde a una relación PA/FL (índice de velocidad de liberación) de 0,038 mm.

Ejemplo 9: Cálculos de las concentraciones de Lucentis™ en el vítreo

[0477] Las concentraciones vítreas de un agente terapéutico se pueden predecir en base a las ecuaciones descritas en el presente documento. La Tabla 4 muestra los valores de los parámetros aplicados para cada uno de Simulación 1, Simulación 2, Simulación 3, Simulación 4, y Simulación 5. La semivida y el volumen vítreo corresponde a un modelo de mono (J. Gaudreault et al., Preclinical Pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) después de una administración intravítrea individual, Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 726-733) (Z. Yao et al, Prevention of Laser Photocoagulation Induced Choroidal Neovascularization Lesions by Intravitreal Doses of ranibizumab in Cynomolgus Monkeys, ARVO. 2009 D906 resumen). El parámetro PA/FL se puede variar para determinar el perfil de velocidad de liberación. Por ejemplo, el valor de A puede ser de aproximadamente 1 mm², la porosidad puede ser de aproximadamente 0,1 (PA = 0,1 mm²) y la longitud de aproximadamente 1 mm y el parámetro de ajuste de canal que puede corresponder a la tortuosidad puede ser de aproximadamente 2 (FL = 2 mm), tal que PA/TL es aproximadamente 0,05 mm. Un experto en la técnica puede determinar empíricamente el parámetro de ajuste del área, la porosidad, la longitud y el canal para liberación prolongada del agente terapéutico durante el período prolongado en base a las enseñanzas descritas en el presente documento.

Tabla 4A

Parámetro	Valores de Estimulación 1	Valores de Estimulación 2	Valores de Estimulación 3	Valores de Estimulación 4	Valores de Estimulación 5
Coef. de difusión (cm ² /s)	1,06E-06	1,06E-06	1,06E-06	1,06E-06	1,06E-06
Carga inicial (ug/ml)	10000	10000	10000	10000	10000
Vol. De depósito (ml)	0,05	0,01	0,05	0,01	0,017
PA/FL (mm)	0,0225	0,0225	0,045	0,045	0,047
Vida media (días)	2,63	2,63	2,63	2,63	2,63
Constante de velocidad, k (1/día)	0,264	0,264	0,264	0,264	0,264
Vol. Vítreo (ml)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5

[0478] La Tabla 4B muestra las concentraciones vítreas calculados para una inyección en bolo de 0,5 mg de Lucentis™ inyecta en el ojo de un mono usando ecuaciones descritas en el presente documento y la semivida medida para el mono enumerados en la Tabla 4A. La primera columna utilizó la medido Cmax (Gaudreault et al.), mientras que la segunda utiliza un Cmax calculado basándose en la dosis y el volumen del humor vítreo. La concentración media de Lucentis™ es de aproximadamente 46 ug/ml. La concentración terapéutica mínima de Lucentis™ es de aproximadamente 0,1 ug/ml, que puede corresponder a la inhibición VEGF aproximadamente 100% (Gaudreault et al.). Tabla 4B indica que una inyección en bolo de 0,5 mg Lucentis™ mantiene una concentración vítrea por encima de 0.1 ug/mL por alrededor de un mes si el uso de la Cmax medido o calculado. Esto es consistente con la dosificación mensual que ha sido demostrado ser terapéutico en estudios clínicos.

Tabla 4B

Tiempo (días)	Conc. vítrea predicha utilizando Cmax medida (ug/ml)	Conc. vítrea predicha utilizando Cmax calculada (ug/ml)
0	169,00	333,33
1	129,85	256,11
2	99,76	196,77
3	76,65	151,18
4	58,89	116,16
5	45,25	89,24
6	34,76	68,57
7	26,71	52,68
8	20,52	40,48
9	15,77	31,10

10	12,11	23,89
11	9,31	18,36
12	7,15	14,10
13	5,49	10,84
14	4,22	8,33
15	3,24	6,40
16	2,49	4,91
17	1,81	3,78
18	1,47	2,90
19	1,13	2,23
20	0,87	1,71
21	0,67	1,32
22	0,51	1,01
23	0,39	0,78
24	0,30	0,60
25	0,23	0,46
26	0,18	0,35
27	0,14	0,27
28	0,11	0,21
29	0,08	0,16
30	0,06	0,12
31	0,05	0,09
32	0,04	0,07

[0479] Las Tablas 4C1, 4C2, 4C3 4C4 y 4C5 muestran la concentración calculada de Lucentis™ en el humor vítreo para la Simulación 1, Simulación 2, Simulación 3, Simulación 4 y Simulación 5 respectivamente. Estos resultados indican que las concentraciones vítreas de Lucentis™ pueden mantenerse por encima del nivel terapéutico mínimo durante aproximadamente un año o más cuando se libera de un dispositivo con estructura porosa que se caracteriza por $PA/FL \leq 0,0225$ mm y un volumen del depósito ≥ 10 ul.

[0480] La simulación 5 corresponde a los dispositivos utilizados en el experimento descrito en el Ejemplo 8. Este dispositivo tenía un volumen de recipiente de 17 ul y una estructura porosa que se caracteriza por $PA/FL = 0,047$ mm. Cuando este dispositivo se carga con Lucentis™, la dosis de carga corresponde a un tercio de los 50 ul actualmente inyectados mensualmente. Los cálculos que predicen las concentraciones vítreas indican que este dispositivo con un tercio de la dosis mensual puede mantener concentraciones terapéuticas de Lucentis™ durante aproximadamente 6 meses. Mientras que la mitad de la dosis se administra en el primer mes y más del 98% se administra a los 6 meses, los niveles terapéuticos todavía se pueden mantener durante 6 meses.

[0481] La capacidad del dispositivo para liberar el agente terapéutico durante un tiempo prolongado puede describirse mediante la semivida efectiva de un dispositivo. Para el dispositivo en el Ejemplo 8, la semivida efectiva del dispositivo es de 29 días para la administración de Lucentis™. El dispositivo se puede configurar mediante la selección del volumen del depósito y una estructura porosa con una relación PA/FL apropiada para lograr la semivida efectiva deseada.

Tabla 4C1

Tiempo (días)	Simulación 1		
	Velocidad predicha (ug/día)	%CR predicha	Conc. vítrea predicha (ug/ml)
0	1,9	0,0%	4,9
10	1,9	3,8%	4,7
20	1,8	7,5%	4,5
30	1,7	11,0%	4,4
40	1,7	14,4%	4,2
50	1,6	17,7%	4,0
60	1,5	20,8%	3,9
70	1,5	23,8%	3,7
80	1,4	26,7%	3,6
90	1,4	29,5%	3,5
100	1,3	32,2%	3,3
110	1,3	34,8%	3,2
120	1,2	37,3%	3,1
130	1,2	39,7%	3,0
140	1,1	42,0%	2,9

ES 2 747 755 T3

150	1,1	44,2%	2,7
160	1,0	46,3%	2,6
170	1,0	48,4%	2,5
180	1,0	50,3%	2,4
190	0,9	52,2%	2,3
200	0,9	54,0%	2,3
210	0,9	55,8%	2,2
220	0,8	57,5%	2,1
230	0,8	59,1%	2,0
240	0,8	60,7%	1,9
250	0,7	62,2%	1,9
260	0,7	63,6%	1,8
270	0,7	65,0%	1,7
280	0,7	66,3%	1,7
290	0,6	67,6%	1,6
300	0,6	68,9%	1,5
310	0,6	70,0%	1,5
320	0,6	71,2%	1,4
330	0,5	72,3%	1,4
340	0,5	73,3%	1,3
350	0,5	74,4%	1,3
360	0,5	75,3%	1,2

Tabla 4C2

Tiempo (días)	Simulación 2		
	Velocidad predicha (ug/día)	%CR predicha	Conc. vítrea predicha (ug/ml)
0	1,9	0,0%	4,92
10	1,6	17,7%	4,05
20	1,3	32,2%	3,33
30	1,1	44,2%	2,74
40	0,9	54,0%	2,265
50	0,7	62,2%	1,86
60	0,6	68,9%	1,53
70	0,5	74,4%	1,26
80	0,4	78,9%	1,04
90	0,3	82,6%	0,85
100	0,3	85,7%	0,70
110	0,2	88,2%	0,58
120	0,2	90,3%	0,48
130	0,2	92,0%	0,39
140	0,1	93,4%	0,32
150	0,1	94,6%	0,27
160	0,1	95,5%	0,22
170	0,1	96,3%	0,18
180	0,1	97,0%	0,15
190	0,0	97,5%	0,12
200	0,0	98,0%	0,10
210	0,0	98,3%	0,08
220	0,0	98,6%	0,07
230	0,0	98,9%	0,06
240	0,0	99,1%	0,05
250	0,0	99,2%	0,04
260	0,0	99,4%	0,03
270	0,0	99,5%	0,03
280	0,0	99,6%	0,02
290	0,0	99,6%	0,02
300	0,0	99,7%	0,01
310	0,0	99,8%	0,01
320	0,0	99,8%	0,01
330	0,0	99,8%	0,01
340	0,0	99,9%	0,01

350	0,0	99,9%	0,01
360	0,0	99,9%	0,00

Tabla 4C3

Tiempo (días)	Simulación 3		
	Velocidad predicha (ug/día)	%CR predicha	Conc. vítrea predicha (ug/ml)
0	3,9	0,0%	9,8
10	3,6	7,5%	9,1
20	3,3	14,4%	8,4
30	3,1	20,8%	7,8
40	2,8	26,7%	7,2
50	2,6	32,2%	6,7
60	2,4	37,3%	6,2
70	2,3	42,0%	5,7
80	2,1	46,3%	5,3
90	1,9	50,3%	4,9
100	1,8	54,0%	4,5
110	1,7	57,5%	4,2
120	1,5	60,7%	3,9
130	1,4	63,6%	3,6
140	1,3	66,3%	3,3
150	1,2	68,9%	3,1
160	1,1	71,2%	2,8
170	1,0	73,3%	2,6
180	1,0	75,3%	2,4
190	0,9	77,2%	2,2
200	0,8	78,9%	2,1
210	0,8	80,5%	1,9
220	0,7	81,0%	1,8
230	0,7	83,3%	1,6
240	0,6	84,5%	1,5
250	0,6	85,7%	1,4
260	0,5	86,8%	1,3
270	0,5	87,7%	1,2
1280	0,4	88,7%	1,1
290	0,4	89,5%	1,0
300	0,4	90,3%	1,0
310	0,3	91,0%	0,9
320	0,3	91,7%	0,8
330	0,3	92,3%	0,8
340	0,3	92,9%	0,7
350	0,3	93,4%	0,6
360	0,2	93,9%	0,6

Tabla 4C4

Tiempo (días)	Simulación 1		
	Velocidad predicha (ug/día)	%CR predicha	Conc. vítrea predicha (ug/ml)
0	3,89	0,0%	9,83
10	2,64	32,2%	6,67
20	1,79	54,0%	4,52
30	1,21	68,9%	3,06
40	0,82	78,9%	2,08
50	0,56	85,7%	1,41
60	0,38	90,1%	0,95
70	0,26	93,4%	0,65
80	0,17	95,5%	0,44
90	0,12	97,0%	0,30
100	0,08	98,0%	0,20
110	0,05	98,6%	0,14

ES 2 747 755 T3

120	0,04	99,1%	0,09
130	0,02	99,4%	0,06
140	0,02	99,6%	0,04
150	0,01	99,7%	0,03
160	0,01	99,8%	0,02
170	0,01	99,9%	0,01
180	0,00	99,9%	0,01
190	0,00	99,9%	0,01
200	0,00	100,0%	0,00
210	0,00	100,0%	0,00
220	0,00	100,0%	0,00
230	0,00	100,0%	0,00
240	0,00	100,0%	0,00
250	0,00	100,0%	0,00
260	0,00	100,0%	0,00
270	0,00	100,0%	0,00
280	0,00	100,0%	0,00
290	0,00	100,0%	0,00
300	0,00	100,0%	0,00
310	0,00	100,0%	0,00
320	0,00	100,0%	0,00
330	0,00	100,0%	0,00
340	0,00	100,0%	0,00
350	0,00	100,0%	0,00
360	0,00	100,0%	0,00

Tabla 4C5

Tiempo (días)	Simulación 5		
	Velocidad predicha (ug/día)	%CR predicha	Conc. vítrea predicha (ug/ml)
0	4,1	0,0%	10,27
10	3,2	21,2%	8,09
20	2,5	38,0%	6,37
30	2,0	51,2%	5,02
40	1,6	61,5%	3,95
50	1,2	69,7%	3,11
60	1,0	76,1%	2,45
70	0,8	81,2%	1,93
80	0,6	85,2%	1,52
90	0,5	88,3%	1,20
100	0,4	90,8%	0,94
110	0,3	92,8%	0,74
120	0,2	94,3%	0,58
130	0,2	95,5%	0,46
140	0,1	96,5%	0,36
150	0,1	97,2%	0,29
160	0,1	97,8%	0,22
170	0,1	98,3%	0,18
180	0,1	98,6%	0,14
190	0,0	98,9%	0,11
200	0,0	99,2%	0,09
210	0,0	99,3%	0,07
220	0,0	99,5%	0,05
230	0,0	99,6%	0,04
240	0,0	99,7%	0,03
250	0,0	99,7%	0,03
260	0,0	99,8%	0,02
270	0,0	99,8%	0,02
280	0,0	99,9%	0,01
290	0,0	99,9%	0,01
300	0,0	99,9%	0,01
310	0,0	99,9%	0,01

320	0,0	100,0%	0,00
330	0,0	100,0%	0,00
340	0,0	100,0%	0,00
350	0,0	100,0%	0,00
360	0,0	100,0%	0,00

[0482] Z. Yao et al. (Prevention of Laser Photocoagulation Induced Choroidal Neovascularization Lesions by Intravitreal Doses of ranibizumab in Cynomolgus Monkeys, ARVO 2009 D906 resumen) han realizado un estudio preclínico para determinar la dosis mínima eficaz de Lucentis™ en monos cynomolgus que conduce a la prevención del 100% de lesiones de neovascularización coroidal de grado IV (CNV) inducida por tratamiento con fotocoagulación láser. Este modelo se ha demostrado que es importante para AMD. La inyección intravítrea de Lucentis™ en todas las dosis ensayadas inhibió completamente el desarrollo de lesiones de CNV de grado IV. La Tabla 4D muestra las predicciones de concentraciones vítreas de Lucentis™ para la cantidad total más baja de Lucentis™ investigada (inyección intravítrea de 5 ug en los días 1, 6, 11, 16, 21 y 26), usando las ecuaciones descritas en el presente documento y los parámetros farmacocinéticos enumerados en la Tabla 4A. Estos datos indican que no es necesario alcanzar la Cmax alta de una única inyección en bolo de 0,5 mg con el fin de ser terapéutica.

[0483] La figura 19A compara esta perfil predicho con el predicho para el dispositivo en el Ejemplo 8. Estos datos también apoyan que el perfil de liberación de un dispositivo de acuerdo con las realizaciones de la presente invención puede ser terapéutico durante al menos aproximadamente 6 meses. La inyección única de 500 ug corresponde a una inyección en bolo de 50 ul de Lucentis™ que puede administrarse a intervalos mensuales, y el intervalo de concentraciones terapéuticas de Lucentis™ (ranibizumab) en el vítreo se extiende desde aproximadamente 100 ug/ml a la concentración mínima inhibitoria (terapéutica) de aproximadamente 0,1 ug/ml en aproximadamente 1 mes, por ejemplo. La concentración mínima inhibitoria correspondiente al extremo inferior del intervalo de concentraciones terapéuticas en el humor vítreo se puede determinar empíricamente por un experto habitual en la técnica de acuerdo con los ejemplos descritos en el presente documento. Por ejemplo, un estudio de dosis de una serie de seis inyecciones de Lucentis™, de 5 ug cada una, se pueden administrar con el fin de proporcionar una concentración en el vítreo de al menos aproximadamente 1 ug/ml, y se valuó el beneficio terapéutico de las inyecciones como se ha descrito en este documento.

Tabla 4D

Tiempo (días)	Conc. vítreo de Lucentis predicha (ug/ml)
0	0,00
1	3,33
2	2,56
3	1,97
4	1,51
5	1,16
6	4,23
7	3,25
8	2,49
9	1,92
10	1,47
11	4,46
12	3,43
13	2,64
14	2,02
15	1,56
16	4,53
17	3,48
18	2,67
19	2,05
20	1,58
21	4,55
22	3,49
23	2,68
24	2,06
25	1,58
26	4,55
27	3,50
28	2,69
29	2,06
30	1,59

35	0,42
40	0,11
45	0,03
50	0,01
60	0,00
70	0,00
80	0,00
90	0,00

[0484] Los perfiles de concentración de un agente terapéutico que comprende Lucentis[™] se determinaron como se muestra a continuación en base a las enseñanzas descritas en este documento y con una semivida del fármaco de nueve días para Lucentis[™] en el ojo humano. Los ejemplos mostrados a continuación para inyecciones de la formulación comercialmente disponible Lucentis[™] y los nueve días Mostrar semivida resultados inesperados, y que un volumen de formulación correspondiente a una inyección en bolo mensual en el dispositivo como se describe en el presente documento pueden proporcionar un beneficio terapéutico durante al menos aproximadamente dos meses. El volumen del dispositivo y la estructura porosa pueden ser sintonizados para recibir el volumen predeterminado de la formulación y proporcionar Rease sostenida durante un tiempo prolongado. Tuning Additional del dispositivo puede incluir la semivida del agente terapéutico en el ojo, por ejemplo nueve días para Lucentis[™], y la concentración inhibidora minimum del agente terapéutico como deteremined basado en las enseñanzas tal como se describe en el presente documento.

[0485] La figura 19B muestra las concentraciones determinadas de Lucentis[™] en el humor vítreo para una primera inyección de 50 ul de en un dispositivo ul 25 y una segunda inyección de 50 ul en 90 días. Los cálculos muestran que el 50 ul de dosificación de la inyección en bolo mensual aprobada por la FDA se puede utilizar para tratar el ojo durante aproximadamente 90 días, y que las inyecciones se pueden repetir para tratar el ojo, por ejemplo a intervalos de aproximadamente 90 días. El Lucentis[™] puede comprender una cantidad predeterminada de la formulación comercialmente disponible se inyecta en el dispositivo. La formulación comercialmente disponible de Lucentis[™] tiene una concentración de ranibizumab de 10 mg/ml, aunque otras concentraciones se pueden utilizar por ejemplo como se describe en el presente documento a continuación con referencia a una solución 40 mg/ml de ranibizumab inyectado. La cantidad predetermine corresponde a la cantidad de la inyección mensual de bolo, por ejemplo 50 ul. El dispositivo terapéutico puede comprender un depósito recipiente de volumen sustancialmente fijo que tiene un volumen de 25 ul, de tal manera que una primera 25 parte ul de la inyección de 50 ul está contenida en el depósito para la liberación sostenida y/o controlada y una segunda parte 25 ul de la 50 inyección ul se pasa a través de la estructura porosa y se libera en el vítreo con un bolo 25 ul. La eficiencia de llenado de la inyección en el dispositivo puede comprender menos de 100%, y el volumen del depósito y el volumen de inyección puede ser ajustado basado en la eficiencia de llenado de acuerdo con las enseñanzas descritas en el presente documento. Por ejemplo, la eficiencia de llenado puede comprender aproximadamente 90%, de manera que la primera parte comprende aproximadamente 22,5 ul contenido en la cámara del depósito del recipiente y la segunda parte comprende aproximadamente 27,5 ul pasa a través del dispositivo para la 50 ul inyecta en el dispositivo terapéutico. La concentración inicial de Lucentis[™] en el humor vítreo corresponde a aproximadamente 60 ug/ml inmediatamente después de la inyección en el dispositivo de depósito. La concentración de Lucentis[™] en el humor vítreo disminuye a aproximadamente 3,2 ug/ml a los 90 días. Una segunda inyección de 50 ul de Lucentis[™] aproximadamente 90 días después de la primera inyección aumenta la concentración a aproximadamente 63 ug/mL. La concentración de Lucentis[™] en el humor vítreo disminuye a aproximadamente 3,2 ug/ml a los 180 días después de la primera inyección y 90 días después de la segunda inyección. Estos cálculos muestran que la concentración de Lucentis[™] puede ser continuamente mantiene por encima de una concentración inhibitoria mínima de alrededor de 3 g por ml con la inyección 50 ul en el dispositivo. Inyecciones adicionales se pueden hacer, por ejemplo cada 90 días durante varios años para administrar el agente terapéutico para tratar al paciente.

[0486] La figura 19C muestra las concentraciones determinadas de Lucentis[™] en el humor vítreo para una primera inyección de 50 ul de en un dispositivo ul 32 y una segunda inyección de 50 ul en un momento mayor de 90 días. Los cálculos muestran que el 50 ul de dosificación de la inyección en bolo mensual aprobada por la FDA se puede utilizar para tratar el ojo durante aproximadamente 90 días, y que las inyecciones se pueden repetir para tratar el ojo, por ejemplo a intervalos de aproximadamente 90 días. El Lucentis[™] puede comprender una cantidad predeterminada de la formulación comercialmente disponible se inyecta en el dispositivo. La cantidad predetermine corresponde a la cantidad de la inyección mensual de bolo, por ejemplo 50 ul. El dispositivo terapéutico puede comprender un depósito recipiente de volumen sustancialmente fijo que tiene un volumen de 32 ul, de tal manera que una primera 32 parte ul de la inyección de 50 ul está contenida en el depósito para la liberación sostenida y/o controlada y una segunda parte 18 ul de la 50 inyección ul se pasa a través de la estructura porosa y se libera en el vítreo con un bolo 18 ul. La eficiencia de llenado de la inyección en el dispositivo puede comprender menos de 100%, y el volumen del depósito y el volumen de inyección pueden ser ajustados basándose en la eficiencia de llenado de acuerdo con las enseñanzas descritas en el presente documento. Por ejemplo, la eficiencia de llenado puede comprender aproximadamente 90%, de manera que la primera parte comprende aproximadamente 29 ul contenido en la cámara del recipiente de reserva y la segunda parte comprende aproximadamente 21 ul pasa a través del dispositivo para la 50 ul de Lucentis[™] inyecta en el dispositivo terapéutico. La concentración inicial de Lucentis[™] en el humor vítreo corresponde a

aproximadamente 45 ug/ml inmediatamente después de la inyección en el dispositivo de depósito. La concentración de Lucentis TM en el humor vítreo disminuye hasta alrededor de 4 ug/ml a los 90 días. Una segunda inyección de 50 ul de Lucentis TM aproximadamente 90 días después de la primera inyección aumenta la concentración a aproximadamente 50 ug/mL. La concentración de Lucentis TM en el humor vítreo disminuye hasta alrededor de 4 ug/ml a los 180 días después de la primera inyección y 90 días después de la segunda inyección. Estos cálculos muestran que la concentración de Lucentis TM puede ser continuamente mantiene por encima de una concentración inhibitoria mínima de aproximadamente 4 g por ml con la inyección 50 ul en el dispositivo. Inyecciones adicionales se pueden hacer cada 120 días durante varios años para administrar el agente terapéutico para tratar al paciente. Las inyecciones se pueden realizar con más frecuencia o menos frecuencia, dependiendo de la concentración inhibitoria mínima, el perfil de velocidad de liberación, y la discreción del médico tratante.

[0487] La figura 19D muestra las concentraciones determinadas de Lucentis TM en el humor vítreo para una primera inyección de 50 ul de en un dispositivo ul 50 y una segunda inyección de 50 ul en 90 días. Los cálculos muestran que el 50 ul de dosificación de la inyección en bolo mensual aprobada por la FDA se puede utilizar para tratar el ojo durante aproximadamente 90 días, y que las inyecciones se pueden repetir para tratar el ojo, por ejemplo a intervalos de aproximadamente 90 días. El Lucentis TM puede comprender una cantidad predeterminada de la formulación comercialmente disponible se inyecta en el dispositivo. La eficiencia de llenado de la inyección en el dispositivo puede comprender menos de 100%, y el volumen del depósito y el volumen de inyección pueden ser ajustados basándose en la eficiencia de llenado de acuerdo con las enseñanzas descritas en el presente documento. Por ejemplo, la eficiencia de llenado puede comprender aproximadamente 90%, de manera que la primera parte comprende aproximadamente 45 ul contenido en la cámara del recipiente de reserva y la segunda parte comprende aproximadamente 5 ul pasa a través del dispositivo para la 50 ul de Lucentis TM inyecta en el dispositivo terapéutico. La concentración inicial de Lucentis TM en el humor vítreo corresponde a aproximadamente 11 ug/ml inmediatamente después de la inyección en el dispositivo de depósito. La concentración de Lucentis TM en el humor vítreo disminuye a aproximadamente 5,8 ug/ml a los 90 días. Una segunda inyección de 50 ul de Lucentis TM aproximadamente 90 días después de la primera inyección aumenta la concentración a aproximadamente 17 ug/mL. La concentración de Lucentis TM en el humor vítreo disminuye a aproximadamente 5,8 ug/ml a los 180 días después de la primera inyección y 90 días después de la segunda inyección. Estos cálculos muestran que la concentración de Lucentis TM puede ser continuamente mantiene por encima de una concentración inhibitoria mínima de aproximadamente 5 ug por ml con la inyección 50 ul en el dispositivo. Inyecciones adicionales se pueden hacer, por ejemplo cada 90 días durante varios años para administrar el agente terapéutico para tratar al paciente.

[0488] La figura 19E muestra las concentraciones determinadas de Lucentis TM en el humor vítreo para una primera inyección de 50 ul de en un dispositivo ul 50 y una segunda inyección de 50 ul en 90 días. Los cálculos muestran que el 50 ul de dosificación de la inyección en bolo mensual aprobada por la FDA se puede utilizar para tratar el ojo durante unos 130 días, y que las inyecciones se puede repetir para tratar el ojo, por ejemplo a intervalos de aproximadamente 120 días. El Lucentis TM puede comprender una cantidad predeterminada de la formulación comercialmente disponible se inyecta en el dispositivo. La eficiencia de llenado de la inyección en el dispositivo puede comprender menos de 100%, y el volumen del depósito y el volumen de inyección puede ser ajustados basándose en la eficiencia de llenado de acuerdo con las enseñanzas descritas en el presente documento. Por ejemplo, la eficiencia de llenado puede comprender aproximadamente 90%, de manera que la primera parte comprende aproximadamente 45 ul contenido en la cámara del recipiente de reserva y la segunda parte comprende aproximadamente 5 ul pasa a través del dispositivo para la 50 ul de Lucentis TM inyecta en el dispositivo terapéutico. La concentración inicial de Lucentis TM en el humor vítreo corresponde a aproximadamente 11 ug/ml inmediatamente después de la inyección en el dispositivo de depósito. La concentración de Lucentis TM en el humor vítreo disminuye hasta alrededor de 4 ug/ml a 133 días. Una segunda inyección de 50 ul de Lucentis TM aproximadamente 130 días después de la primera inyección aumenta la concentración a aproximadamente 15 ug/mL. Sobre la base de estos cálculos, la concentración de Lucentis TM en el humor vítreo disminuye hasta alrededor de 4 ug/ml a 266 días después de la primera inyección y 90 días después de la segunda inyección. Estos cálculos muestran que la concentración de Lucentis TM puede ser continuamente mantiene por encima de una concentración inhibitoria mínima de aproximadamente 4 g por ml con la inyección 50 ul en el dispositivo. Inyecciones adicionales se pueden hacer, por ejemplo cada 90 días durante varios años para administrar el agente terapéutico para tratar al paciente.

[0489] Aunque las figuras 19B a 19P hacen referencia a inyecciones de comercialmente disponibles de las formulaciones de la plataforma de Lucentis TM, dispositivo terapéutico 100 puede ser configurado de manera similar para liberar muchas formulaciones de los agentes terapéuticos como se describe en el presente documento, por ejemplo, con referencia a la Tabla 1A y el Libro Naranja de FDA formulaciones aprobadas y libros similares de medicamentos aprobados en muchos países, los sindicatos y las jurisdicciones, como la Unión Europea. Por ejemplo, basado en las enseñanzas descritas en el presente documento, se puede determinar empíricamente los parámetros del dispositivo terapéutico 100 con el fin de sintonizar el dispositivo para recibir una inyección de una formulación comercialmente disponible correspondiente a un inyecciones mensuales de bolo y liberar el agente terapéutico inyectado con cantidades anteriores la concentración inhibitoria mínima durante un tiempo prolongado de al menos aproximadamente dos meses, por ejemplo, al menos aproximadamente tres meses, por ejemplo, o alrededor de cuatro meses, por ejemplo.

[0490] La figura 19F muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección

de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo ul 50 tiene un índice de velocidad de liberación de 0,05. La concentración de ranibizumab en los picos humor vítreo en alrededor de 9 ug/mL y se encuentra en o por encima de 4 ug/ml durante aproximadamente 145 días. La concentración se mantiene por encima de aproximadamente 1 ug/ml durante aproximadamente 300 días. La concentración es de aproximadamente 0,6 ug/ml a 360 días, y puede ser adecuado para el tratamiento con una única inyección de hasta un año, sobre la base de una concentración inhibitoria mínima de alrededor de 0,5. La concentración inhibitoria mínima se puede determinar empíricamente por un experto en la técnica basándose en las enseñanzas descritas en el presente documento.

[0491] La figura 19G muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo ul 75 tiene un índice de velocidad de liberación de 0,05. La concentración de ranibizumab en los picos humor vítreo en alrededor de 6,5 ug/ml y se encuentra en o por encima de 4 ug/ml durante aproximadamente 140 días. La concentración se mantiene por encima de aproximadamente 1 ug/ml durante aproximadamente 360 días.

[0492] La figura 19H muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo ul 100 que tiene un índice de velocidad de liberación de 0,05. La concentración de ranibizumab en los picos humor vítreo en alrededor de 5 ug/ml y se encuentra en o por encima de 4 ug/ml durante aproximadamente 116 días. La concentración se mantiene por encima de aproximadamente 1 ug/ml durante más de 360 días y se trata de 1,5 ug/ml a 360 días.

[0493] La figura 19I muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo ul 125 tiene un índice de velocidad de liberación de 0,05. La concentración de ranibizumab en los picos humor vítreo en alrededor de 4,3 ug/ml y no es igual a o excede de 4 ug/ml. La concentración se mantiene por encima de aproximadamente 1 ug/ml durante más de 360 días y se trata de 1,5 ug/ml a 360 días.

[0494] La figura 19J muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo ul 150 que tiene un índice de velocidad de liberación de 0,05. La concentración de ranibizumab en los picos humor vítreo en alrededor de 3,5 ug/ml y no es igual a o excede de 4 ug/ml. La concentración se mantiene por encima de aproximadamente 1 ug/ml durante más de 360 días y se trata de 1,5 ug/ml a 360 días.

[0495] La figura 19K muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo ul 100 que tiene un índice de velocidad de liberación de 0,1. Estas concentraciones determinadas son similares a las concentraciones determinadas de la fig. 19F, y muestran que el índice de velocidad de liberación de la estructura porosa puede ser sintonizado con el volumen del dispositivo para proporcionar el perfil de concentración terapéutica durante un tiempo prolongado. Por ejemplo, duplicando el volumen del depósito de manera que la mitad de la concentración de agente terapéutico en el humor vítreo, el índice de velocidad de liberación se puede doblar a fin de proporcionar un perfil similar concentración terapéutica. La concentración de ranibizumab en los picos humor vítreo en alrededor de 9 ug/mL y se encuentra en o por encima de 4 ug/ml durante aproximadamente 145 días. La concentración se mantiene por encima de aproximadamente 1 ug/ml durante aproximadamente 300 días. La concentración es de aproximadamente 0,6 ug/ml a 360 días.

[0496] Las figuras 19L a 19P muestran ejemplos de perfiles de velocidad de liberación con 125 dispositivos de depósito ul que tiene la RRI variar de aproximadamente 0.065 a aproximadamente 0.105, de manera que estos dispositivos están sintonizados para recibir la inyección de 50 ul de Lucentis TM y proporcionar una liberación sostenida por encima de una concentración mínima inhibitoria para al menos aproximadamente 180 días. Estos cálculos usan una semivida de fármacos en el vítreo de 9 días para determinar los perfiles y 100% de eficiencia de la inyección.

[0497] La figura 19L muestra los perfiles de concentración determinada de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo de depósito 125 ul con un índice de velocidad de liberación de 0,105. La concentración de ranibizumab en el humor vítreo a los 180 días es de aproximadamente 3,128 ug/ml.

[0498] La figura 19M muestra los perfiles de concentración determinada de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo de depósito 125 ul con un índice de velocidad de liberación de 0,095. La concentración de ranibizumab en el humor vítreo a los 180 días es de aproximadamente 3,174 ug/ml.

[0499] La figura Shows 19N determinaron perfiles de concentración de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo de depósito 125 ul con un índice de velocidad de liberación de 0,085. La concentración de ranibizumab en el humor vítreo a los 180 días es de aproximadamente 3,185 ug/ml.

[0500] La figura 19O muestra los perfiles de concentración determinada de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo de depósito 125 ul con un índice de velocidad de liberación de 0,075. La concentración de ranibizumab en el humor vítreo a los 180 días es de aproximadamente 3,152 ug/ml.

[0501] La figura 19P muestra los perfiles de concentración determinada de ranibizumab en el humor vítreo para una

inyección de 50 ul de Lucentis TM en un dispositivo de depósito 125 ul con un índice de velocidad de liberación de 0,065. La concentración de ranibizumab en el humor vítreo a los 180 días es de aproximadamente 3,065 ug/ml.

[0502] El RRI óptimo para la concentración de ranibizumab a 180 días para un volumen de recipiente de 125 ul y una inyección de 50 ul de Lucentis TM se puede calcular sobre la base de las ecuaciones tal como se describe en el presente documento, y se trata de 0.085. Aunque el valor óptimo es de 0.085, los gráficos anteriores muestran que el depósito y liberar índice de tipo se puede ajustar para proporcionar cantidades terapéuticas de ranibizumab encima de una concentración inhibitoria mínima de 3 ug/ml con muchos valores del volumen RRI y el depósito, por ejemplo, valores dentro de aproximadamente +/- 30% a +/- 50% de los valores óptimos para la cantidad predeterminada de formulación Lucentis TM.

[0503] La tabla 4E muestra valores de los parámetros utilizados para determinar los perfiles de concentración de ranibizumab como en las figuras 19K a 19P.

Tabla 4E

Coef. difusión (cm ² /s)	1,0E-06
Carga inicial (ug/ml)	10000
Vol. de depósito (ml)	0,125
PA/TL (min)	variado
Vida media (días)	9
Constante de velocidad, k (1/día)	0,077
Vol. vítreo (ml)	4,5
Volumen inyectado (ml)	0,05
Tiempo de etapa (días)	0,1
Tiempo entre rellenos (días)	180
Eficacia del relleno	100%

[0504] Los perfiles de concentración terapéuticos de ejemplos de las figuras 19B a 19P se determinaron con un máximo de nueve de medio día de vida del fármaco en el humor vítreo del ojo humano. Los perfiles de concentración terapéuticos pueden ser escalados de acuerdo con la semivida del agente terapéutico en el ojo. Por ejemplo, con una media vida dieciocho días, la concentración en estos ejemplos será de aproximadamente dos veces los valores mostrados en el gráfico de los tiempos prolongados, y con una semivida 4,5 días, las concentraciones será de aproximadamente la mitad de los valores mostrados con el tiempos prolongados. Como un ejemplo, una semivida de fármaco de dieciocho días en lugar de nueve días corresponderá a una concentración de aproximadamente 1,4 ug/ml a 360 días en lugar de alrededor de 0,6 ug/ml como se muestra en las Figs. 19F y 19K. Esta escala del perfil de concentración basado en la semivida de fármacos en el vítreo se puede utilizar para sintonizar las estructuras de volumen y de liberación sostenida del dispositivo terapéutico, por ejemplo, en combinación con la concentración inhibitoria mínima. Aunque los ejemplos anteriores se calcularon para Lucentis TM, cálculos similares se pueden realizar de agentes terapéuticos y formulaciones como se describe en el presente documento, por ejemplo como se describe en este documento con referencia a la Tabla 1A.

[0505] Sobre la base de las enseñanzas descritas en el presente documento, Un experto en la técnica puede determinar el índice de velocidad de liberación y el volumen del agente terapéutico basado en el volumen de la formulación se inyecta en el dispositivo y la concentración inhibitoria mínima. Esta afinación del índice de volumen del dispositivo y la velocidad de liberación basados en el volumen de formulación inyectada puede producir resultados inesperados. Por ejemplo, con una concentración inhibitoria mínima clínicamente beneficioso de alrededor de 4 ug/ml, de una sola inyección en bolo que corresponde a una inyección de un mes puede proporcionar un beneficio terapéutico para un inesperado tres o más meses, tal como cuatro meses. También, para una concentración inhibitoria mínima clínicamente beneficioso de al menos aproximadamente 1,5 ug/ml, de una sola inyección en bolo que corresponde a una inyección de un mes puede proporcionar un beneficio terapéutico para un inesperado doce o más meses. La concentración inhibitoria mínima clínicamente beneficioso puede ser determinada empíricamente basado en estudios clínicos como se describe en el presente documento.

[0506] Aunque los ejemplos de las Figs. 19F a 19K supone una eficiencia de llenado del cien por ciento, Un experto en la técnica basándose en las enseñanzas que se describen en este documento pueden determinar los perfiles de velocidad de liberación para el llenado de la eficiencia de menos del 100%, por ejemplo, con la eficiencia de llenado del 90% como se muestra encima. Tales eficiencias de llenado se pueden conseguir con un aparato inyector y agujas como se describe en el presente documento, por ejemplo, con referencia a las figuras 7, 7A, 7A1 y 7A2.

[0507] La figura 19Q muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una 10 ul concentrado Lucentis TM (40 mg/ml) de inyección en un dispositivo de 10 ul tiene un índice de velocidad de liberación de 0,01 y en la que el ranibizumab tiene una semivida en el humor vítreo de unos nueve días. Estos datos muestran que una inyección de 10 ul de concentrado (40 mg/ml) Lucentis TM en un dispositivo de depósito 10 ul puede mantener

la concentración de Lucentis TM por encima de al menos aproximadamente 2 ug/ml durante al menos aproximadamente 180 días cuando la media vida de Lucentis TM en el vítreo es al menos aproximadamente nueve días, y que el dispositivo puede proporcionar concentraciones terapéuticas durante un tiempo prolongado de al menos aproximadamente 180 días cuando la concentración mínima inhibitoria comprende no más de aproximadamente 2 ug/ml.

[0508] La figura 19R muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una 10 ul concentrado Lucentis TM (40 mg/ml) de inyección en un dispositivo de 10 ul tiene un índice de velocidad de liberación de 0,01 y en la que el ranibizumab tiene una semivida en el humor vítreo de unos cinco días. Estos datos muestran que una inyección de 10 ul de concentrado (40 mg/ml) Lucentis TM en un dispositivo de depósito 10 ul puede mantener la concentración de Lucentis TM por encima de al menos aproximadamente 1 ug/ml durante al menos aproximadamente 180 días cuando la media vida de Lucentis TM en el vítreo es al menos aproximadamente cinco días, y que el dispositivo puede proporcionar concentraciones terapéuticas durante un tiempo prolongado de al menos aproximadamente 180 días cuando la concentración mínima inhibitoria comprende no más de aproximadamente 1 ug/ml.

[0509] La figura 19S muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 10 ul estándar Lucentis TM (10 mg/ml) en un dispositivo de 10 ul que tienen un índice de velocidad de liberación de 0,01 y en la que el ranibizumab tiene una semivida en el humor vítreo de unos nueve días. Estos datos muestran que una inyección de 10 ul de estándar comercialmente disponible (10 mg/ml) Lucentis TM en un dispositivo de depósito 10 ul puede mantener la concentración de Lucentis TM por encima de al menos aproximadamente 0,5 ug/ml durante al menos aproximadamente 180 días cuando el media vida de Lucentis TM en el vítreo es al menos aproximadamente nueve días, y que el dispositivo puede proporcionar concentraciones terapéuticas durante un tiempo prolongado de al menos aproximadamente 180 días cuando la concentración mínima inhibitoria comprende no más de aproximadamente 0,5 ug/ml.

[0510] La figura 19T muestra las concentraciones determinadas de ranibizumab en el humor vítreo para una inyección de 10 ul estándar Lucentis TM (10 mg/ml) en un dispositivo de 10 ul que tienen un índice de velocidad de liberación de 0,01 y en la que el ranibizumab tiene una semivida en el humor vítreo de unos cinco días. Estos datos muestran que una inyección de 10 ul de estándar comercialmente disponible (10 mg/ml) Lucentis TM en un dispositivo de depósito 10 ul puede mantener la concentración de Lucentis TM por encima de al menos aproximadamente 0,25 ug/ml durante al menos aproximadamente 180 días cuando el media vida de Lucentis TM en el vítreo es al menos aproximadamente cinco días, y que el dispositivo puede proporcionar concentraciones terapéuticas durante un tiempo prolongado de al menos aproximadamente 180 días cuando la concentración mínima inhibitoria comprende no más de aproximadamente 0,25 ug/ml.

Ejemplo 10: Cálculos de las características del dispositivo objetivo para un dispositivo de liberación de fármaco a partir de una suspensión

[0511] El acetónido de triamcinolona es un corticosteroide utilizado para tratar la uveítis y otras enfermedades que implican inflamación ocular. Una inyección intravítrea de 4 mg de una suspensión de acetónido de triamcinolona puede administrarse a pacientes que no responden a los corticosteroides tópicos. Se realizaron cálculos, tal como se describe en este documento, para determinar las características de un dispositivo que liberar cantidades terapéuticas durante un período prolongado de tiempo.

[0512] Considere un dispositivo con 10 ul de volumen de recipiente cargado con 0,4 mg usando un producto de fármaco comercial (40 mg/ml acetónido de triamcinolona). Los cálculos se realizaron utilizando un valor de 19 ug/ml para la solubilidad de acetónido de triamcinolona medido a 37 °C en cloruro de potasio 0,2 M y un coeficiente de difusión de 5×10^{-6} cm²/s representante de una molécula pequeña. La velocidad de liberación diaria es 1 ug/día sobre la base de los datos clínicos publicados. Como ejemplo, considerar el acero inoxidable 0,2 grado medios caracterizado en el Ejemplo 8 con $P/F = 0,12$ y un grosor de 0,5 mm. Utilizando estos valores, los cálculos sugieren que las velocidades de liberación terapéuticas podrían lograrse con un dispositivo que contiene un cilindro poroso con un área de 5 mm². Esto se podría lograr con un dispositivo cilíndrico que tiene un diámetro interior de 2 mm y una longitud de tubo poroso de 1 mm. Alternativamente, el extremo del dispositivo podría ser una taza porosa con altura de 0,8 mm (cara porosa de grosor 0,5 mm más 0,3 mm de longitud) de tubo poroso.

[0513] Suponiendo un valor típico de 3 horas para la semivida de una molécula pequeña en el vítreo, estos cálculos sugieren que el dispositivo va a lograr una concentración vítrea de acetónido de triamcinolona en estado estacionario de 0,12 ug/ml.

Ejemplo 11: Cálculo del perfil de velocidad de liberación para una suspensión de agente terapéutico dispuesta en el depósito y liberada a través de la estructura de fritada porosa

[0514] La figura 20 muestra un perfil de liberación en el tiempo calculado de una suspensión agente terapéutico en un depósito como en el Ejemplo 10. Las concentraciones de triamcinolona acetónido en vítreo humana se determinaron para un dispositivo de 10 ul con RRI de 1,2 mm y se muestra. Los cálculos se basan en las ecuaciones mostradas anteriormente para la suspensión. El perfil se ha generado con la simulación numérica. Suponiendo una tasa de

entrega constante de 1 ug/día a partir instantáneamente en 0, la concentración en el vítreo de un ojo humano puede llegar dentro de 99% del valor en estado estacionario en 1 día. En el otro extremo del perfil de liberación del fármaco, la simulación muestra la concentración vítreo cuando sustancialmente todo el fármaco sólido se ha ido; más del 99% del fármaco disuelto se entrega dentro de un día.

[0515] Suponiendo un valor típico de 3 horas para la semivida de una molécula pequeña en el vítreo, estos cálculos indican que el dispositivo va a lograr un acetónido de triamcinolona estado de concentración vítreo sustancialmente constante de 0,12 ug/ml en el conejo o mono (volumen vítreo de 1,5 ml) o 0,04 ug/ml en el ojo humano (volumen vítreo de 4,5 ml). El estado estacionario concentración vítreo se mantiene hasta que ya no es acetónido de triamcinolona sólida de la suspensión en el depósito. Como se muestra en la figura 20, un dispositivo con un volumen de recipiente 10 ul y el índice de velocidad de liberación de 1,2 mm pueden producir cantidades de concentración de fármaco sustancialmente constantes en el vítreo humano durante aprox. 400 días. Estudios experimentales y clínicos adicionales basadas en las enseñanzas descritas en este documento pueden llevarse a cabo para determinar el perfil de velocidad de liberación in situ en pacientes humanos, y el volumen de depósito de fármaco y la liberación índice de tipo configurado apropiadamente para beneficio terapéutico durante un tiempo objetivo de liberación del fármaco. Las cantidades de concentración de fármaco sustancialmente constante puede proporcionar terapia sustancial y disminuir los efectos secundarios. Estudios similares pueden llevarse a cabo con muchas suspensiones de muchos agentes terapéuticos como se describe en el presente documento, por ejemplo, suspensiones de corticosteroides y análogos de los mismos como se describe aquí.

Ejemplo 12: Medición de los perfiles de velocidad de liberación para Avastin™ a través de las estructuras de frita de porosa acopladas a depósitos de diferentes tamaños y dependencia del perfil de velocidad de liberación con el tamaño del depósito.

[0516] La figura 21 muestra una perfiles de velocidad de liberación de los dispositivos terapéuticos que comprenden estructuras de frita porosa sustancialmente similares y un depósito ul 16 y un depósito 33 ul. El índice de velocidad de liberación de cada frita fue de aproximadamente 0,02. Se muestra la tasa de liberación para dos dispositivos terapéuticos que comprenden cada una un depósito de 16 ul y dos dispositivos terapéuticos que comprenden cada una un depósito de 33 ul. El dispositivo que comprende el depósito 33 ul lanzó el Avastin™ en aproximadamente el doble de la tasa del dispositivo que comprende 16 depósito ul. Estos datos medidos muestran que el índice de velocidad de liberación y el tamaño de depósito puede determinar el perfil de velocidad de liberación, de tal manera que el índice de velocidad de liberación y el depósito se pueden configurar para liberar el agente terapéutico durante un tiempo prolongado.

[0517] Primer estudio: Los datos se midieron con un depósito de volumen de 16 ul de la siguiente manera: 25 mg/ml de Avastin™; Frita # 2 (0,031 x 0,049", grado del medio 0,2 um, 316 L SS, Mott Corporation); materiales sustancialmente similares a los del Ejemplo 8 anterior (tubos de teflon con encogimiento por calor y septo de silicona); 37C; los datos se truncan cuando una de dos réplicas formó una burbuja. Ver datos de la Tabla 5A a continuación.

[0518] Segundo estudio: Los datos se midieron con un depósito de 33 ul de la siguiente manera: 25 mg/ml de Avastin™; Frita # 2 (0,031 x 0,049", grado del medio 0,2 um, 316 L SS, Mott Corporation); mecanizado a partir de reborde sólido, cerrado con una barra de metal; 37C; los datos se truncan cuando uno de dos réplicas formó una burbuja.

Tabla 5A. Liberación medida de Avastin™ y RRI.

Volumen (ul)	Dipositivo	RRI (mm)	SS (ug/día) ²
33	1	0,015	0,35
33	2	0,018	0,16
16	1	0,018	0,05
16	2	0,022	0,06
	Media	0,018	
	%CV	16%	

[0519] SS es el promedio de la diferencia al cuadrado entre las velocidades predichas y medidas, y el %CV se refiere al coeficiente de variación, un parámetro estadístico conocido.

Ejemplo 13: Perfiles medidos de velocidad de liberación para Avastin™ a través de las estructuras de frita porosa.

[0520] La figura 22A muestra la liberación acumulada para Avastin™ con estructuras de frita de vidrio poroso que tiene un grosor de 0,049" (1,24 mm) Los experimentos utilizados:.. 25 mg/ml Avastin™; frita # 2 (0,031 x 0,049", 0.78 x 1.24 mm) de grado medios 0,2 um, 316L SS, Mott Corporation); Sustituto de policarbonato a máquina con el tornillo; Cisterna Capacidad de 37 ul; 37C. El número de dispositivo y correspondientes de RRI para cada dispositivo

probado se enumeran en la Tabla 5B a continuación. El RRI determinado en base a las mediciones es de 0,02, consistente con el modelo para la liberación del agente terapéutico como se describe aquí. Aunque algunos variabilidad se observó con respecto a la medida RRI para cada dispositivo de prueba, el RRI para cada dispositivo puede ser usado para determinar la liberación del agente terapéutico, y la estructura porosa puede caracterizarse adicionalmente con el flujo de gas como se describe en el presente documento para determinar la RRI antes de la colocación en el paciente.

Tabla 5B.

Dipositivo	RRI (mm)	SS (ug/día) ²
1	0,029	26,0
2	0,027	8,5
5	0,018	3,7
30	0,013	0,1
31	0,013	0,1
32	0,015	0,7
33	0,022	30,5
Media	0,020	
%CV	34%	

[0521] La figura 22b1 muestra la liberación acumulada para Avastin[™] con estructuras de fritas de vidrio poroso que tiene un grosor de 0,029". Los experimentos utilizados: 25 mg/ml Avastin[™]; fritas # 3 (0,038 x 0,029", 0,97 x 0,74 mm, grado de medios 0.2 μ m, 316L SS, Mott Corporation); Sustituto de policarbonato a máquina con el tornillo; Cisterna Capacidad de 37 ul; 37C. El número de dispositivo y correspondientes de RRI para cada dispositivo probado se enumeran en la Tabla 5C a continuación. El RRI determinado en base a las mediciones es 0,034, consistente con el modelo para la liberación del agente terapéutico como se describe aquí. Aunque algunos variabilidad se observó con respecto a la medida RRI para cada dispositivo de prueba, el RRI para cada dispositivo puede ser usado para determinar la liberación del agente terapéutico, y la estructura porosa puede caracterizarse adicionalmente con el flujo de gas como se describe en el presente documento para determinar la RRI antes de la colocación en el paciente.

Tabla 5C.

Dipositivo	RRI (mm)	SS (ug/día) ²
9	0,033	0,7
10	0,044	10,8
13	0,030	0,7
27	0,043	15,8
28	0,033	2,6
34	0,030	0,9
35	0,027	0,3
36	0,034	5,5
Media	0,034	
%CV	19%	

[0522] Tabla 5D muestra una actualización de la Tabla 5B muestra los resultados experimentales de hasta 130 días. Del mismo modo, la tabla 5E es una actualización de la Tabla 5C. En ambos casos, el RRI se determinó ajustando los datos de velocidad de cada dispositivo. Para el análisis de datos de hasta 130 días, el primer punto de datos se excluye del ajuste debido a que el modelo asume la velocidad de suministro máxima se produce en el momento cero, mientras que hay algo de tiempo de inicio a menudo asociado con perfiles de liberación medidos. El tiempo de arranque puede estar relacionada con el tiempo que toma para desplazar todo el aire de la fritas. El uso de diferentes técnicas para desplazar el aire en la fritas puede reducir el tiempo de arranque.

[0523] Estos datos tempranos tienen algo de ruido que parece estar relacionada con cuestiones experimentales, tales como la contaminación del exceso de proteína que está presente en el husillo de llenar el dispositivo y que no se enjuagó completamente en el inicio del experimento. La contaminación parece ocurrir aleatoriamente, ya que el líquido receptor puede enjuagar la proteína durante la transferencia del dispositivo de vial al vial en algunos puntos de tiempo, pero no en otros. Una evaluación más precisa de RRI se puede obtener mediante el uso de dispositivos que tenían menos o ningún valor atípico, tal como se indica por los valores bajos de SS. Cuando se hace esto, las RRI de la Tabla 5D y 5E son 0,014 y 0,030 mm, respectivamente. Valores similares para RRI se obtienen a partir de datos de hasta 45 días y datos de hasta 130 días, lo que apoya la validez del modelo.

ES 2 747 755 T3

Tabla 5D

Dispositivo	Hasta 45 días		Hasta 130 días	
	RRI (mm)	SS (ug/día) ²	RRI (mm)	SS (ug/día) ²
1	0,029	26,0	0,032	13,7
2	0,027	9,5	0,028	5,5
5	0,018	3,7	0,014	1,7
30	0,013	0,1	0,021	4,8
31	0,013	0,1	0,022	9,3
32	0,015	0,7	0,023	3,4
33	0,022	30,5	0,028	16,4
Media	0,020		0,024	
%CV	34%		24%	
Media para SS < 2	0,014		0,014	

Tabla 5E

Dispositivo	Hasta 45 días		Hasta 130 días	
	RRI (mm)	SS (ug/día) ²	RRI (mm)	SS (ug/día) ²
9	0,033	0,7	0,034	4,4
10	0,044	10,8	0,034	2,0
13	0,030	0,7	0,044	11,6
27	0,043	15,8	0,045	6,8
28	0,033	2,6	0,031	0,5
34	0,030	0,9	0,030	0,7
35	0,027	0,3	0,029	1,3
36	0,034	5,5	0,034	5,9
Media	0,034		0,035	
%CV	19%		17%	
Media para SS < 2	0,030		0,030	

- 5 **[0524]** La figura 22B2 muestra la velocidad de liberación para Avastin™ con estructuras de fritas de vidrio poroso que tienen un grosor de 0,029" (0,74 mm), tal como en la Figura 22b1. La velocidad de liberación puede determinarse a partir de las mediciones y de la liberación acumulada. Los valores atípicos en estos datos pueden estar relacionados con el error de medición, tal como la contaminación que proporciona una señal en el ensayo de proteínas mBCA.
- 10 **[0525]** La figura 23A muestra la liberación acumulada para Avastin™ con un volumen de recipiente de 20 ul. El experimento utilizó: 25 mg/ml de Avastin™; Frita # 6 (0,038 x 0,029" , 0,96 x 0,73 mm, grado del medio 0,2 um, 316L SS, Mott Corporation); sustituto de policarbonato a máquina con husillo; 37C El RRI determinado basado en mediciones es de 0,05 mm, consistente con el modelo para la liberación del agente terapéutico tal como se describe aquí.
- 15 **[0526]** La figura 23A-1 muestra la liberación acumulada a alrededor de 90 días para Avastin™ con un volumen de recipiente de 20 ul como en la figura 23A. La RRI de 0,053 mm corresponde sustancialmente a la RRI de 0,05 de la figura 23 y demuestra la estabilidad de la liberación de agente terapéutico a través de la estructura porosa.
- 20 **[0527]** La figura 23B muestra la velocidad de liberación como en la figura 23A. Los datos de velocidad de liberación muestran una velocidad de liberación de aproximadamente 5 g por día a aproximadamente 8 g por día. Aunque la velocidad de liberación inicial en el primer día es ligeramente inferior a las tasas siguientes, la velocidad de liberación es suficientemente alta para proporcionar un efecto terapéutico de acuerdo con el modelo de liberación del fármaco. Aunque puede haber un período inicial de alrededor de unos pocos días para el perfil de velocidad de liberación para desarrollar, posiblemente relacionados con la humectación de las canales de interconexión de la estructura porosa, el perfil de velocidad de liberación se corresponde sustancialmente con el índice de velocidad de liberación (RRI) de 0,05. Sobre la base de las enseñanzas descritas en el presente documento, Un experto en la técnica podría determinar el perfil de velocidad de liberación con datos adicionales durante un tiempo prolongado de al menos aproximadamente un mes, por ejemplo al menos aproximadamente tres meses, seis meses o más, con el fin para determinar el perfil de velocidad de liberación durante un tiempo prolongado.
- 25 **[0528]** La figura 23B-1 muestra la velocidad de liberación como en la figura 23A-1.
- 30 **[0529]** La figura 24A muestra la liberación acumulada para Avastin™ con una estructura de fritas porosa 0.1 grado medios. Este experimento utiliza: 25 mg/ml Avastin™; Frita # 5 (0,038 x 0,029" , 0,96 x 0,73 mm, grado de medios 0.1 um, 316L SS, Mott Corporation); sustituto de policarbonato a máquina con el tornillo; Cisterna Capacidad de 20 ul; 37C El determinado RRI basado en mediciones es 0,03, en consonancia con el modelo para la liberación del agente
- 35

terapéutico como se describe aquí.

[0530] La figura 24A-1 muestra acumulada a la liberación de alrededor de 90 días para Avastin™ con una estructura de frita porosa 0.1 grado medios como en la figura 24A. La velocidad de liberación de 0,038 mm corresponde sustancialmente a la velocidad de liberación de 0,03 de la figura 24A y demuestra la estabilidad de la liberación del agente terapéutico a través de la estructura porosa.

[0531] La figura 24B muestra la velocidad de liberación como en la figura 24A. Los datos de velocidad de liberación muestran una velocidad de liberación de aproximadamente 2 g por día a aproximadamente 6 g por día. Aunque la velocidad de liberación inicial en el primer día es ligeramente inferior a las tasas siguientes, la velocidad de liberación es suficientemente alta para proporcionar un efecto terapéutico de acuerdo con el modelo de liberación del fármaco. Aunque puede haber un periodo inicial de unos pocos días para el perfil de velocidad de liberación para desarrollar, posiblemente relacionados con la humectación de las canales de interconexión de la estructura porosa, el perfil de velocidad de liberación se corresponde sustancialmente con el índice de velocidad de liberación (RRI) de 0,03. Sobre la base de las enseñanzas descritas en el presente documento, Un experto en la técnica podría determinar el perfil de velocidad de liberación con datos adicionales durante un tiempo prolongado de al menos aproximadamente un mes, por ejemplo al menos aproximadamente tres meses, seis meses o más, con el fin para determinar el perfil de velocidad de liberación durante un tiempo prolongado.

[0532] La figura 24B-1 muestra la velocidad de liberación como en la figura 24A-1.

Ejemplo 14: Determinación del tamaño de dispositivo terapéutico y de vida útil basado en la concentración mínima inhibitoria in vivo de agente terapéutico

[0533] Se llevaron a cabo cálculos numéricos para determinar tamaños de los dispositivos terapéuticos, suelte perfiles de la velocidad y espera la concentración del agente terapéutico en el depósito. La concentración en el depósito puede corresponder al tiempo de vida útil del dispositivo, o el tiempo entre las inyecciones de agente terapéutico en el depósito u otro reemplazo del agente terapéutico.

[0534] Tabla 6A muestra el número de días de agente terapéutico se libera desde el dispositivo con cantidades de concentración en o por encima de la MIC. Estos número de días corresponde a un tiempo de vida efectivo de la hora del dispositivo o efectiva entre inyecciones en el dispositivo. Los cálculos muestran el número de días de la liberación de tiempo extendido basado el RRI y MIC para un volumen de recipiente 20 µl que tiene una concentración de fármaco dispuesto en su interior de 10 mg/ml. El RRI varió de 0,01 a 0,1 y el MIC varió de 0,1 a 10, y se puede determinar con estudios experimentales y clínicos como se describe en el presente documento. La semivida de agente terapéutico en el vítreo fue modelada como 9 días, basado en datos humanos. La Cmax indica la concentración máxima de agente terapéutico en el humor vítreo, por ejemplo dentro de unos pocos días de la colocación o inyección del agente terapéutico en el dispositivo. Estos datos indican que el dispositivo puede mantener la concentración de agente terapéutico durante aproximadamente 756 días, 385 días, 224 días, y 62 día durante MIC de de 0,1, 0,5, 1, 2 y 4 µg/ml, respectivamente. Por ejemplo, el agente terapéutico puede comprender Lucentis™ que tiene un MIC de alrededor de 0,5 y el dispositivo puede mantener concentraciones terapéuticas del agente durante un año. Estos datos numéricos también muestran una concentración de agente terapéutico liberado desde el dispositivo a una distancia de las actuales inyecciones en bolo clínicos. Por ejemplo, la Cmax oscila desde 2,1 hasta 11,9 basado en el RRI de 0,01 a 0,1, respectivamente, tal que la liberación máxima de agente terapéutico tal como Lucentis™ está dentro de un rango seguro para el paciente.

[0535] Un experto en la técnica puede realizar experimentos para determinar la estabilidad del agente terapéutico, tal como Lucentis™, en el depósito, y ajustar el tamaño del depósito, el tiempo entre las inyecciones o la eliminación. El agente terapéutico puede ser seleccionado y formulado de manera que comprende una estabilidad adecuada para su uso en el dispositivo terapéutico.

Tabla 6A. Cálculos para el Tiempo (días) por encima de MIC (volumen del depósito de 20 µl, T1/2 = 9 días, Conc. del fármaco en el depósito = 10 mg/ml)

RRI	Cmax (µg/ml)	MIC (µg/ml)						
		0,1	0,5	1	2	4	7	10
0,01	2,1	756	385	224	62	0	0	0
0,02	3,8	467	280	200	119	0	0	0
0,04	6,5	281	188	148	108	66	0	0
0,06	8,6	209	147	120	93	65	40	0
0,08	10,4	170	124	103	83	61	40	14
0,1	11,9	146	109	92	75	58	42	30

[0536] Tabla 6B. Muestra cálculos para el tiempo (días) por encima de MIC para un dispositivo terapéutico que comprende un volumen de 20 µl, T1/2 vítreo = 9 días, y Conc. de fármaco en el depósito = 40 mg/ml. Las realizaciones

de la Tabla 6B incluyen componentes similares a las realizaciones de la Tabla 6A y el tiempo mejorado por encima de MIC conseguido con una concentración de 40 mg/ml. Por ejemplo, el tiempo por encima de MIC puede ser 1079, 706, 546, 385, 225, 95, para MIC de 0,1, 0,5, 1, 2, 4, y 7 ug/ml, respectivamente. Por ejemplo, el agente terapéutico puede comprender Lucentis™ que tiene una MIC de aproximadamente 0,5 y el dispositivo puede mantener concentraciones terapéuticas del agente terapéutico durante aproximadamente 2 años. Estos datos numéricos también muestran una concentración de agente terapéutico liberado desde el dispositivo dentro de un intervalo de las actuales inyecciones en bolo clínicas. Por ejemplo, la Cmax oscila desde 8,4 hasta 47,6 basado en RRI de 0,01 a 0,1, respectivamente, tal que la liberación máxima de agente terapéutico, tal como Lucentis™, está dentro de un intervalo seguro para el paciente.

[0537] Un experto en la técnica puede realizar experimentos para determinar la estabilidad del agente terapéutico, tal como Lucentis™, en el depósito, y ajustar el tamaño del depósito, el tiempo entre las inyecciones o eliminación. El agente terapéutico puede ser seleccionado y formulado de manera que comprende una estabilidad adecuada para su uso en el dispositivo terapéutico.

Tabla 6B. Cálculos para el Tiempo (días) por encima de MIC (volumen del depósito de 20 µl, T1/2 = 9 días, Conc. del fármaco en el depósito = 40 mg/ml)

RRI	Cmax (µg/ml)	MIC (µg/ml)						
		0,1	0,5	1	2	4	7	10
0,01	8,4	1079	706	546	385	225	95	0
0,02	15,1	626	440	360	280	200	135	93
0,04	25,9	361	268	228	188	148	115	94
0,06	34,3	262	200	174	147	120	98	84
0,08	41,5	210	164	144	124	103	87	76
0,1	47,6	179	141	125	109	92	79	70

[0538] Tabla 6C. Muestra cálculos para el tiempo (días) por encima de MIC para un dispositivo terapéutico que comprende un volumen de 50 µl, T1/2 vítreo = 9 días, y Conc. de fármaco en el depósito = 40 mg/ml. Las realizaciones de la Tabla 6B incluyen componentes similares a las realizaciones de la Tabla 6A y el tiempo mejorado por encima de MIC conseguido con una concentración de 40 mg/ml. Por ejemplo, el tiempo por encima de MIC puede ser 2706, 1737, 1347, 944, 542 y 218, para MIC de 0,1, 0,5, 1, 2, 4, y 7 ug/ml, respectivamente. Por ejemplo, el agente terapéutico puede comprender Lucentis™ que tiene una MIC de aproximadamente 0,5 y el dispositivo puede mantener concentraciones terapéuticas del agente terapéutico durante aproximadamente 2 años. Estos datos numéricos también muestran una concentración de agente terapéutico liberado desde el dispositivo dentro de un intervalo de las actuales inyecciones en bolo clínicas. Por ejemplo, la Cmax oscila desde 9,1 hasta 64,7 ug/ml basado en RRI de 0,01 a 0,1, respectivamente, tal que la liberación máxima de agente terapéutico, tal como Lucentis™, está dentro de un intervalo seguro para el paciente.

[0539] Un experto en la técnica puede realizar experimentos para determinar la estabilidad del agente terapéutico, tal como Lucentis™, en el depósito, y ajustar el tamaño del depósito, el tiempo entre las inyecciones o eliminación. El agente terapéutico puede ser seleccionado y formulado de manera que comprende una estabilidad adecuada para su uso en el dispositivo terapéutico.

Tabla 6C. Cálculos para el Tiempo (días) por encima de MIC (volumen del depósito de 20 µl, T1/2 = 9 días, Conc. del fármaco en el depósito = 40 mg/ml)

RRI	Cmax (µg/ml)	MIC (µg/ml)						
		0,1	0,5	1	2	4	7	10
0,01	9,1	2706	1737	1347	944	542	218	0
0,02	17,2	1560	1082	880	679	478	316	213
0,04	31,5	887	648	547	446	346	265	213
0,06	43,8	635	476	408	341	274	220	186
0,08	54,8	501	381	331	281	230	190	164
0,1	64,7	417	321	281	240	200	168	147

[0540] Los ejemplos mostrados en las Tablas 6A a 6C pueden ser modificados por un experto en la técnica de muchas maneras en base a las enseñanzas descritas en el presente documento. Por ejemplo, el depósito de 50 µl puede comprender una configuración expandida del depósito después de la inyección del dispositivo terapéutico. El depósito y/o la cantidad de agente terapéutico se pueden ajustar de manera que proporcionen una liberación durante un tiempo prolongado deseado.

[0541] La estructura de frita porosa, tal como se describe en el presente documento, se puede utilizar con muchos agentes terapéuticos, y puede limitar la liberación de agente terapéutico que se ha degradado a fin de formar un

material en partículas, por ejemplo. El trabajo en relación con las realizaciones sugiere que al menos algunos agentes terapéuticos pueden degradarse a fin de formar un material en partículas y que el material en partículas que comprende un agente terapéutico degradado puede tener un efecto no deseado sobre el paciente, y la estructura de frita porosa, tal como se describe en el presente documento, puede, al menos parcialmente, filtrar tales partículas con el fin de inhibir los efectos secundarios potenciales del agente terapéutico degradado.

[0542] La Tabla 6D muestra ejemplos de tamaños de dispositivos terapéuticos que se pueden construir de acuerdo con las enseñanzas descritas en el presente documento a fin de proporcionar un volumen adecuado del depósito de fármaco dentro del recipiente y dichos dispositivos pueden comprender muchas longitudes, anchuras y estructuras, tal como se han descrito en este documento. Por ejemplo, el diámetro exterior de frita (en adelante "DO") se puede configurar de muchas maneras y puede comprender aproximadamente 1 mm, por ejemplo, o aproximadamente 0,5 mm. La longitud de la frita (grosor) puede comprender aproximadamente 1 mm. El volumen de la frita puede ser, por ejemplo, aproximadamente 0,785 ul, o aproximadamente 0,196 ul, por ejemplo. El volumen del depósito puede ser de aproximadamente 0,4 ul a aproximadamente 160 ul, por ejemplo. El volumen del dispositivo terapéutico puede ser de aproximadamente 0,6 ul a aproximadamente 157 ul, y puede ser posicionado de muchas maneras, por ejemplo con un lumen y puede comprender un depósito de volumen sustancialmente fijo o un depósito expandible. La anchura de la sección transversal del dispositivo puede corresponder a muchos tamaños, por ejemplo, muchos radios, y el radio puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 3,5 mm, por ejemplo. El ancho de la sección transversal y los correspondientes diámetros del dispositivo pueden estar dentro de un intervalo de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 7 mm. La longitud del dispositivo, incluyendo la estructura porosa, el recipiente y la estructura de retención puede ser de muchos tamaños y puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 4 mm, por ejemplo. El dispositivo puede comprender un diámetro sustancialmente fijo, o alternativamente puede ser expandible, y puede comprender estructuras de retención fijas o expandibles, tal como se describe en el presente documento.

Ejemplo 15A: Cálculo y medición de los perfiles de velocidad de liberación pequeños como modelo para un agente terapéutico liberado a través de la estructura de fritada porosa

[0543] Se realizaron estudios de la liberación de fluoresceína a partir de depósitos a través de estructuras fritadas de vidrio poroso a fin de determinar la liberación de fármacos de moléculas pequeñas a través de la estructura de fritada porosa. El modelo de fluoresceína muestra que las estructuras de fritada de vidrio poroso y depósitos como se describe en el presente documento son adecuados para uso con el fármaco de molécula pequeña administrar. Los perfiles de liberación de Avastin™, Lucentis™ y BSA en conjunción con los datos de fluoresceína muestran que las estructuras de fritada de vidrio poroso y depósitos se pueden utilizar para la liberación sostenida de muchos fármacos, moléculas y agentes terapéuticos de muchos pesos moleculares y tamaños.

[0544] La figura 25A muestra la liberación acumulada para la fluoresceína a través de una estructura de fritada porosa de grado medio 0,2. El experimento utilizó: 2 mg/ml de fluoresceína de sodio; Frita # 2 (0,031 x 0,049", 0,96 x 0,73 mm, grado medio 0,2 um, 316L SS, Mott Corporation); sustituto de policarbonato a máquina con el tornillo;. 37C Las muestras de fluoresceína se analizaron mediante absorbancia UV a 492 nm con un lector de placas. el RRI determinado en base a las mediciones es de 0,02, consistente con el modelo para la liberación de los agentes terapéuticos como se describe aquí.

[0545] La figura 25A-1 muestra la liberación acumulada a alrededor de 90 días para la fluoresceína a través de una estructura de fritada porosa grado medio 0,2 como en la figura 25A. El RRI media basada en los primeros cuatro puntos de datos fue de 0,02 mm. La media RRI para liberar durante 90 días (excluyendo el primer punto) es 0,026 mm. Estos datos muestran la estabilidad de la velocidad de liberación y que la estructura de fritada porosa pueden ser utilizados para la administración de moléculas pequeñas o entrega molécula grande, o combinaciones de los mismos.

[0546] La figura 25B muestra la velocidad de liberación como en la figura 25A. Los datos de velocidad de liberación muestran una velocidad de liberación de aproximadamente 1,0 ug por día a aproximadamente 1,8 g por día. Aunque la velocidad de liberación inicial en el primer día es ligeramente inferior a las tasas siguientes, la velocidad de liberación es suficientemente alta para proporcionar un efecto terapéutico de acuerdo con el modelo de liberación del fármaco. Aunque puede haber un período inicial de alrededor de un día para el perfil de velocidad de liberación para desarrollar, posiblemente relacionados con la humectación de las canales de interconexión de la estructura porosa, el perfil de velocidad de liberación se corresponde sustancialmente con el índice de velocidad de liberación (RRI) de 0,02. Sobre la base de las enseñanzas descritas en el presente documento, Un experto en la técnica podría determinar el perfil de velocidad de liberación con datos adicionales durante un tiempo prolongado de al menos aproximadamente un mes, por ejemplo al menos aproximadamente tres meses, seis meses o más, con el fin para determinar el perfil de velocidad de liberación durante un tiempo prolongado.

[0547] La figura 25B-1 muestra la velocidad de liberación como en la figura 25A-1.

Ejemplo 15B: Perfiles de velocidad de liberación medidos para Lucentis™ a través de las estructuras de fritada porosa.

[0548] Los experimentos utilizados: 10 mg/ml de Lucentis™; sustituto de poli(metacrilato de metilo) mecanizado con tornillo; y un volumen de depósito de 30 ul; 37C. Todas las estructuras de fritada porosa son 316L SS, Mott Corporation. Los datos mostrados son datos medidos de todos los dispositivos excepto por unas pocas muestras que mostraron crecimiento de burbuja o volumen de receptor bajo.

[0549] Tabla 6E muestra los resultados para 39 de los 48 dispositivos se incluyeron en la tabla y los gráficos se muestra a continuación. Los datos de los estudios in vitro se muestran en la Tabla 6E muestran que Lucentis™ puede ser entregado con el dispositivo que tiene estructura de fritada porosa. El diámetro varió de 0,031" (0,78 mm) a 0,038" (0,96 mm) y la longitud varió 0,029-0,049. (0,74 a 1,24 mm) El grado medio osciló de 0,1 a 0,3, y el RRI osciló desde 0,014 hasta 0,090. Los datos muestran muy baja variabilidad adecuado en el tratamiento humano in vivo, con el CV% por debajo de 10% en todos los insances, y menos de 3% para cuatro de las cinco configuraciones de los dispositivos de medición.

[0550] A pesar de que algunas de las mediciones fueron excluidos, este exlusion es apropiada y asociado con las condiciones de ensayo in vitro que difieren sustancialmente del modelo in vivo. Cinco dispositivos se excluyeron debido al crecimiento de la burbuja (10%), y cuatro se excluyeron debido a problemas de volumen receptor en un punto de tiempo para ese dispositivo (8%). Este último puede ser un error experimental asociado con el volumen del receptor por debajo del valor asumido debido a la evaporación de los viales sellados de manera inadecuada o debido a un error de pipeteo. En algunos casos el aparato de ensayo experimental in vitro puede ser sensible a la formación de burbujas que puede diferir sustancialmente del modelo in vivo como el ojo vivo puede reabsorber el oxígeno de los dispositivos terapéuticos. Las burbujas pueden formar como fluido receptor se calienta a 37 °C y concentraciones de gas son mayores que sus solubilidades a 37 °C. Para minimizar la ocurrencia de formación de burbujas, las soluciones de

receptor se desgasificaron antes de la inserción de los dispositivos. Estos experimental en estudios in vitro sugieren que la desgasificación de muestras puede ser útil con los ensayos in vitro.

Tabla 6E

Dimensiones de frita		Grado de medio (μm)	RRI (mm)	%CV	Número de réplicas
Diam.	Longitud				
0,038"	0,029"	0,3	0,090	2,1%	6
0,038"	0,029"	0,2	0,061	2,8%	14
0,038"	0,029"	0,1	0,039	2,3%	5
0,031"	0,049"	0,2	0,021	9,9%	12
0,031"	0,049"	0,1	0,014	2,5%	2

[0551] La figura 25C muestra la liberación acumulada a unos treinta días para la LucentisTM a través de una estructura de 0,2 grado medio poroso sinterizado que tiene un diámetro de 0,038 en (0,96 mm) y una longitud (grosor) de 0.029, (0,73 mm), correspondiente a una velocidad de liberación de 0.061 como se muestra en la segunda fila de la Tabla 6E.

[0552] La figura 25D muestra las tasas de liberación de los dispositivos como en la figura 25C.

[0553] La figura 25E muestra relase acumulada a cerca de treinta días para la LucentisTM de 30 μl dispositivos que tienen una RRI de alrededor de 0,090 a alrededor de 0,015.

[0554] La figura 25F muestra las tasas de liberación de los dispositivos como en la figura 25E.

[0555] Estos datos medidos experimentalmente anteriores muestran la liberación estable de la LucentisTM durante 30 días para una amplia gama de diámetros de frita, thicknesses y grados medios consistentes con el modelo de velocidad de liberación de la estructura porosa y el depósito como se describe en el presente documento. Por ejemplo, el grado medio, grosor, diámetro y volumen del depósito se pueden ajustar para proporcionar una liberación sostenida durante un período de tiempo predeterminado por encima de una concentración mínima inhibitoria específica predeterminada. Cuando se combina con los datos AvastinTM y fluoresceína, estos datos muestran que la liberación estable se puede lograr durante tiempos prolongados para muchos agentes terapéuticos compatibles con el modelo de liberación como se describe en el presente documento.

Ejemplo 16: Micrografías Electrónicaa de Barrido de estructuras frita porosa

[0556] las figuras 26A y 26B muestran imágenes de microscopio electrónico de barrido de los bordes fracturados de las estructuras de frita de vidrio poroso de 0,2 grado de medios y material poroso 0,5 grado medios, respectivamente. Las muestras comercialmente disponibles se obtuvieron de Mott Corporation y compuestos de acero inoxidable 316L. Las muestras se fracturaron mecánicamente con el fin de mostrar la estructura porosa y canales de interconexión dentro del material para liberar el agente terapéutico. Las imágenes de micrografía muestran una pluralidad de canales de interconexión dispuestas entre aberturas de la primera superficie y aberturas de la segunda superficie.

[0557] las figuras 27A y 27B muestran imágenes de microscopio electrónico de barrido de las superficies de las estructuras de frita de vidrio poroso de grado medios de 0,2 y 0,5, respectivamente, a partir de las muestras de las figuras 26A y 26B. Las imágenes muestran una pluralidad de aberturas en la superficie conectada con la interconexión de los canales como en las figuras 26A y 26B.

Ejemplo 17: Pruebas de flujo mecánico de estructura de frita porosa para identificar las estructuras de frita porosa adecuadas para su uso con dispositivos de administración de agente terapéutico

[0558] Las características relativas de elementos de la muestra se puede determinar sometiendo la frita a una serie de pruebas mecánicas, incluyendo, pero no limitado a la caída de presión y el flujo. Estas pruebas se pueden combinar con información de velocidad de liberación del fármaco, por ejemplo, el RRI, a fin de determinar el perfil de liberación de los dispositivos. Estas pruebas se pueden utilizar con la estructura porosa colocada en el dispositivo terapéutico, a fin de cuantificar el flujo a través de la estructura porosa del dispositivo y determinar adecuada de la estructura porosa. Pruebas similares se pueden utilizar para cuantificar la estructura porosa antes del montaje en el dispositivo terapéutico. Al menos algunos de los dispositivos terapéuticos se puede evaluar con el flujo de gas de la estructura porosa montada en un dispositivo terapéutico parcialmente montado, por ejemplo, como un control de calidad En algunas realizaciones, la prueba de flujo puede realizarse en la parcialmente ensamblado o montado sustancialmente dispositivo terapéutico antes de la inserción del agente terapéutico en el depósito y antes de la inserción en el paciente, a fin de garantizar que la estructura porosa es adecuado para la liberación del agente terapéutico y colocada en el dispositivo, por ejemplo un soporte del dispositivo terapéutico .

[0559] Estas pruebas pueden utilizar una variedad de fluidos de trabajo, pero lo más probable utilizarán un gas fácilmente disponibles, tales como aire o nitrógeno. Hasta la fecha, las pruebas de desintegración de flujo y presión se han utilizado para identificar diferentes características de frita que se puede correlacionar con otros resultados de la prueba tales como el rendimiento químico o farmacológico.

Fijación

[0560] Cada uno de los procedimientos de ensayo anteriormente puede utilizar una conexión mecánica de la muestra de ensayo con el hardware de prueba y un número de técnicas han sido exploradas y empleada. Estos accesorios incluyen un tanto un medio de asegurar de forma fiable la muestra (tales como tubos de calor recuperable, el tubo elástico, ajustes a presión en componentes relativamente rígidos, etc.) y un medio de acoplamiento (tal como un luer, accesorio dentado, el acoplamiento de conexión rápida, etc.) que permiten la unión conveniente y repetible para el hardware de prueba.

Hardware de prueba

[0561] Cada una de las pruebas deseadas se pueden desarrollar utilizando soluciones disponibles en el mercado, o por unión de instrumentación fácilmente disponible para crear una disposición de prueba personalizada. Una vez más, estos dos enfoques han sido evaluados. Un sistema de trabajo constará de un medio para conectar un espécimen de prueba, una fuente controlable (por lo general, pero no limitado a la presión), un manómetro (u otro dispositivo de medición de la presión), y uno o más transductores (presión, caudal, etc.) utilizado para medir las condiciones de ensayo y/o recopilar datos para su posterior análisis.

Ejemplo 17A. Prueba de degradación de la presión para identificar las estructuras porosas adecuadas para su uso con dispositivos de administración de fármacos terapéuticos.

[0562] La figura 28 muestra una prueba de caída de presión y aparato de prueba para su uso con una estructura porosa con el fin de identificar las estructuras de frita porosas adecuados para su uso con dispositivos terapéuticos de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento.

[0563] Un procedimiento de prueba de caída de presión se realiza con el hardware se muestra esquemáticamente en la figura 28. Una presión inicial se aplica al sistema por una fuente externa tal como una jeringa, aire comprimido, nitrógeno comprimido, etc. El manómetro puede ser configurado para mostrar simplemente la presión manométrica fuente, o la presión diferencial real a través de la muestra. Un lado de la muestra fixtured está normalmente abierta a la atmósfera, creando una presión que va a decaer a una velocidad determinada por las propiedades de la frita está probando. La presión instantánea se puede medir mediante un transductor de presión que convierte y suministra una señal a un módulo de adquisición de datos (DAQ) que transfiere datos a un ordenador. La tasa de caída de presión se registra entonces y se puede utilizar para la comparación con el rendimiento de otras fritas o un requisito aceptabilidad/especificación. Esta comparación puede hacerse mediante la comparación de groseramente la presión en un momento dado, o comparando directamente las curvas de caída de presión de salida.

[0564] Un procedimiento de ejemplo de prueba sería presurizar el sistema a ligeramente mayor que 400 mmHg como se muestra por el manómetro. El ordenador y el DAQ están configurados para iniciar la adquisición de datos como la presión cae por debajo de 400 mmHg, y un punto de datos se toma aproximadamente cada .109 segundos. Mientras que la prueba se puede detener en cualquier momento, es probable que los puntos discretos estándar a lo largo del curso de los datos de caída de presión serían seleccionados a fin de permitir la comparación directa de rendimiento de flujo de material sinterizado (por ejemplo, tiempo de decaimiento de 400 mmHg a 300 mmHg, y desde 400 mmHg a 200 mmHg).

Ejemplo 17B. Prueba de degradación de la presión para identificar las estructuras porosas adecuadas para su uso con dispositivos de administración de fármacos terapéuticos.

[0565] La figura 29 muestra un aparato de ensayo y prueba de flujo de presión adecuado para su uso con una estructura porosa con el fin de identificar las estructuras de frita porosas adecuados para su uso con dispositivos terapéuticos de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento.

[0566] El uso de un hardware similar configuración, el flujo a través de la muestra de ensayo también se pueden caracterizar. En esta prueba, la presión de la fuente se regula constantemente a una presión conocida y se permite que el flujo de un fluido de trabajo fluya a través de un medidor de flujo másico y luego a través de la frita de prueba fijado. Al igual que en la prueba de caída de presión, las características específicas de la frita determinan que velocidad a la que fluirá el fluido de trabajo a través del sistema. Para una precisión adicional, presión en el extremo de otro modo abierto de la frita de prueba accesorio puede ser regulada para controlar la contrapresión, y por lo tanto la caída de presión a través de la muestra.

[0567] Las pruebas de flujo pueden tener ventajas sobre la prueba de caída de presión debido a la naturaleza

instantánea del procedimiento. En lugar de esperar a que la presión a la baja, el flujo a través de una muestra debe estabilizar permitiendo rápidamente pruebas de gran número de muestras para ser realizado de manera rápida.

[0568] En un procedimiento de prueba ejemplo, un cilindro comprimido regulado administraría el sistema con una presión de la fuente constante de 30 psig y una presión de retorno constante de 1 psig. El fluido de prueba fluiría a través de la frita de ensayo a una velocidad característica (que es dependiente de la presión, pero se espera que sea en el rango de 10-500 sccm) según lo medido por el medidor de flujo de masa.

Ejemplo 17C: Determinación de la velocidad de liberación terapéutica basada en el flujo de gas

[0569] La Tabla 7 muestra una tabla que puede ser utilizado para determinar la liberación de agente terapéutico, por ejemplo, el RRI, basado en el flujo de un gas tal como oxígeno o nitrógeno a través de la estructura porosa. El flujo a través de la estructura porosa se puede medir con un tiempo de caída de la presión de gas, para con la tasa de flujo a través de la estructura porosa con una caída de presión a través de la estructura de frita porosa, como se describe en el presente documento. La velocidad de flujo y RRI se pueden determinar basándose en el grado de comunicación del material, por ejemplo como disponible comercialmente material de grado medios disponible de Mott Corp. El agente terapéutico se puede medir a través de la estructura porosa, o una molécula de ensayo similar. Las mediciones iniciales miden el RRI para Avastin™ con las estructuras de frita de vidrio poroso que se muestran. Sobre la base de las enseñanzas descritas en el presente documento, Un experto en la técnica puede llevar a cabo experimentos para determinar empíricamente la correspondencia de la velocidad de flujo con un gas a la velocidad de liberación del agente terapéutico.

Tabla 7

Grado de medio	D.O. (pulg.)	Longitud (pulg.)	Flujo RRI	Degradación 300	Degradación 200
0,2	0,031	0,049	0,019	106	256
0,2	0,038	0,029	0,034		
0,1	0,038	0,029	0,014	81	201
0,2	0,038	0,029	0,033	31	78

[0570] La tabla anterior parcialmente poblada muestra la cantidad y la naturaleza de los datos de frita que pueden recogerse. Se contempla utilizar algún tipo de ensayo no destructivo (es decir, prueba sin liberación de fármaco) a fin de permitir:

- a) prueba de inspección receptora QC de fritas
- b) pruebas de ensamblaje final del dispositivo QC

[0571] Un experto puede demostrar una correlación entre una o más pruebas de "flujo" y la prueba de liberación de fármaco real que se basa en la difusión en lugar del flujo de gas forzado. Los datos sugieren que las pruebas de flujo de fritas pueden ser repetibles y se encuentran en concordancia con las expectativas.

[0572] Las pruebas preliminares también indican que la prueba de la frita por sí sola puede ser sustancialmente similar a la frita como un dispositivo ensamblado.

Ejemplo 18: Determinación de la concentración inhibidora in vivo mínima de Lucentis™ en humanos

[0573] Aunque la administración de la dosis estándar de Lucentis™ (500µg) a través de la inyección intravítrea directa se ha demostrado ser eficaz en la reducción de síntomas de pacientes que sufren de la AMD húmeda, los estudios clínicos a continuación indican que una concentración más baja se puede utilizar para el tratamiento de mojado AMD. Un dispositivo como se describe aquí se puede utilizar para tratar la AMD con una concentración mínima inhibitoria in vivo en pacientes humanos (en adelante "MIC") con una cantidad más pequeña que corresponde a la inyección en bolo mensual 500 g. Por ejemplo, 5 ug inyecciones Lucentis™ se pueden administrar de manera que se obtenga una perfiles de concentración in situ en los seres humanos de acuerdo con la Tabla 4D y la fig. 19A anteriormente.

[0574] El estudio fue diseñado para detectar rápidamente una respuesta positiva al tratamiento Lucentis™. Una reducción del grosor de la retina es un indicador de respuesta positiva a la terapia Lucentis™ y un marcador del efecto del fármaco que se puede utilizar para identificar rápidamente un efecto positivo del tratamiento con fármacos. La reducción en el grosor de la retina corresponde a la mejora subsiguiente de la visión. Por lo tanto, el estudio MIC dosis baja evaluó la condición de grosor de la retina tanto antes como después de la exposición del paciente a la administración en bolo dosis baja de Lucentis™, así como para determinar la MIC.

[0575] Las imágenes de OCT (tomografía de coherencia óptica) se utilizó para evaluar la condición de la región de la mácula en la superficie posterior del ojo tratado. La técnica de octubre se basa en la medición de ciertas propiedades de la luz (por ejemplo, tiempo de eco, la intensidad de la reflexión) que se ha dirigido a la zona de estudio y pueden medir cantidades muy pequeñas de la luz reflejada. Debido a que estas características celulares son esencialmente

transparentes, es posible utilizar la metodología de OCT para generar representaciones tridimensionales de la zona.

[0576] La región anatómica de pacientes que sufren de la DMAE húmeda típicamente implica perturbaciones a la estructural maquillaje de las diversas capas celulares de la superficie posterior del ojo, en particular incluyendo áreas de engrosamiento de la retina a menudo con acumulaciones de líquido subretiniano. En etapas más avanzadas estas áreas de acumulación de líquido a menudo implican formaciones como quistes evaluados fácilmente a través de OCT.

[0577] Las imágenes de OCT generados en el estudio permitido de varios tipos de evaluaciones que se hagan respecto a la condición de la región anatómica de interés. Un tipo de imagen de OCT comprende un mapa topográfico de toda la región de la mácula. Este tipo de imagen que se conoce como el "cubo macular". Los cubitos de imágenes de OCT macular por lo general se muestran como imágenes en color y en el caso del cubo macular la imagen proporciona una indicación de la topografía general de la localización de la enfermedad/lesión. Estas imágenes cubo maculares se utilizaron identificar regiones de la mácula de interés.

[0578] Las regiones de interés fueron analizados con una representación bidimensional de la sección transversal de la pared de la retina en una ubicación de exploración longitudinal de la imagen de OCT. En estas imágenes de OCT "escaneado" es posible interrogar a áreas muy locales de interés más específicamente. Los escáneres de TCO fueron cuidadosamente seleccionados para comparar directamente el grosor y la estructura anatómica de sitios específicos dentro de una lesión, pre y post tratamiento, con el propósito de evaluar el efecto de fármaco inyectado incluyendo una reducción en el líquido sub-retinal.

[0579] Las imágenes cubo macular e imágenes de rastreo OCT se midieron antes y después del tratamiento con Lucentis TM para cada paciente incluido en el estudio. Las imágenes de OCT se midieron el día después de la inyección y en 2-3 días después de la inyección. Un oftalmólogo revisa las imágenes de OCT de los pacientes incluidos en el estudio, y se consideró que tenían un respondieron al tratamiento con Lucentis TM cuando los escáneres de TCO mostraron una disminución en el tamaño de la lesión de uno o más de los exámenes post-inyección.

[0580] La figura 30A-1 muestra un ejemplo de una imagen de OCT de cubo macular OCT utilizada para identificar una región de interés (flecha negro) y determinar la respuesta al tratamiento.

[0581] Las figuras 30B-1, 30B-2 y 30B-3 muestran un ejemplo de una serie de imágenes por rastreo OCT medidas en preinyección, un día después de la inyección y una semana después de la inyección, respectivamente, de las secciones de la región de interés.

[0582] La Tabla 8 muestra los resultados para 9 pacientes inscritos en el estudio. Los pacientes recibieron dosis de 5 a 20 ug, correspondiente a sus iniciales en concentraciones Lucentis TM en el vítreo de 1 a 4 ug/ml. Sobre la base de los criterios anteriores, se identificó una respuesta positiva en los 9 pacientes. En al menos algunos casos con la inyección 5 um, la disminución en el tamaño de la lesión se observó aproximadamente 2-4 días post-op, y la disminución se atenuó sustancialmente en una semana después de la operación, de conformidad con la 9 días aproximadamente en vivo semivida de Lucentis TM. Estos datos indicaron que la MIC para un dispositivo de liberación sostenida puede ser de aproximadamente 1 ug por ml o menos. Como el agente terapéutico puede tener un efecto acumulativo, el MIC puede ser menor para una liberación sostenida como se describe en la presente memoria que la inyección en bolo descrito con referencia al estudio MIC. Otros estudios pueden llevarse a cabo por uno o experiencia ordinaria en la basado en las enseñanzas descritas en el presente documento para determinar empíricamente la MIC para un dispositivo de liberación sostenida y el efecto acumulativo del fármaco durante el momento del lanzamiento.

Tabla XX

Paciente #	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Menor dosis administrada (ug)	10	20	20	5	20	5	5	5	5
Conc. de fármaco inicial estimada en vítreo (ug/ml)	2	4	4	1	4	1	1	1	1
¿Se observa efecto del tratamiento?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

[0583] Las figuras 31 A y 31B muestran la implantación experimental de dispositivos terapéuticos en la región pars plana 25 de un ojo del conejo. Aproximadamente 4 prototipos del dispositivo como se muestra en la figura 7A a 7B-6F se implantaron en el ojo del conejo. La estructura de retención de cada uno de los dispositivos comprendía una brida

- 5 ovalada sustancialmente clara y transparente 122 posicionada sobre la esclerótica bajo la conjuntiva. La brida 122 clara y transparente permite la visualización de la interfaz de la incisión escleral y la parte estrecha 120N de la estructura de retención, de manera que el sellado de la estructura de retención a la esclerótica puede ser evaluación. La estructura de retención de cada dispositivo también comprende un puerto de acceso 180 que tiene una barrera penetrable 184 sustancialmente transparente a fin de permitir la visualización de campo oscuro de la ubicación del dispositivo implantado. La parte estrecha 120N de la estructura de retención está dispuesta debajo de la brida transparente, y la barrera 160 tiene la forma ovalada para definir la parte estrecha de la estructura de retención.
- 10 **[0584]** Estos estudios demostraron que la estructura de retención que comprende la brida ovalada y la parte estrecha ovalada pueden sellar la incisión formada en la esclerótica y permitir la visualización de campo oscuro del dispositivo implantado. El dispositivo puede implantarse temporalmente en el paciente, por ejemplo superior/temporal o inferior/temporalmente, de tal manera que el implante puede ser dispuesto temporal y bajo el párpado con el fin de tener un efecto mínimo sobre la visión y aspecto del paciente.
- 15 **[0585]** Aunque los ejemplos de realización se han descrito con cierto detalle, a modo de ejemplo y para mayor claridad de comprensión, los expertos en la técnica reconocerán que se puede emplear una variedad de modificaciones, adaptaciones y cambios. Por lo tanto, el alcance de la presente invención debe estar limitada únicamente por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones debe interpretarse como ejemplo.
- 20

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo terapéutico (100) para administrar un agente terapéutico (110) a un ojo (10) que tiene esclerótica (24), conjuntiva (16) sobre la esclerótica (24) y humor vítreo (30), comprendiendo el dispositivo (100):
 - 5 un recipiente (130) configurado para contener el agente terapéutico, en el que el recipiente (130) comprende:
 - un depósito rellenable (140) configurado para tener un volumen (142) dimensionado para contener una formulación líquida del agente terapéutico (110);
 - una barrera (160) que define un tamaño del depósito rellenable (140) y formada de un material para inhibir la liberación del agente terapéutico desde el recipiente (130); y
 - 10 una estructura porosa rígida(150, 158), en la que el depósito (140) y la estructura porosa rígida(150, 158) están ajustadas para liberar cantidades terapéuticas del agente terapéutico (110) durante un tiempo prolongado en el humor vítreo;
 - un puerto de inyección (180) que se extiende al recipiente (130) y que tiene un canal que está configurado para extenderse a través de la esclerótica (24), cuando el recipiente se implanta al menos parcialmente dentro del humor vítreo (30) y configurado para recibir una inyección de agente terapéutico (110) para volver a llenar el recipiente (130); y
 - 15 una estructura de retención (120) acoplada al recipiente (130) configurada para acoplarse a la esclerótica (24) y retener el recipiente (130) al menos parcialmente dentro del ojo (10), comprendiendo la estructura de retención (120) una brida (122) que se extiende hacia el exterior para su colocación, en uso, entre la esclerótica (24) y la conjuntiva (16), estando la brida (122) acoplada al recipiente (130) mediante una parte estrecha (120N), en el que la parte estrecha (120N) está dimensionada de forma más pequeña que la brida (122) y tiene una sección transversal alargada dimensionada para ajustarse dentro de una incisión alargada en la esclerótica (24), en el que el volumen (142) del depósito (140) permanece sustancialmente fijo y la estructura porosa rígida (150, 158) permanece rígida cuando se inyecta el agente terapéutico (110) en el depósito (142) con al menos algo de presión.
- 25 2. Dispositivo terapéutico (100) de la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico (110) comprende moléculas que tienen un peso molecular de aproximadamente 100 Daltons a aproximadamente 1.000.000 Daltons, o en el que el agente terapéutico (110) comprende un corticosteroide o un análogo del mismo y en el que el corticosteroide o el análogo del mismo comprende uno o más de trimacinalona, acetónido de trimacinalona, dexametasona, acetato de dexametasona, fluocinolona, acetato de fluocinolona o análogos de los mismos.
- 30 3. Dispositivo terapéutico (100) de la reivindicación 1, en el que el volumen (142) del depósito (140) para contener la formulación líquida está dentro de un intervalo de 10 ul a aproximadamente 100 ul.
- 35 4. Dispositivo terapéutico (100) de la reivindicación 1, en el que el recipiente (130) está dimensionado para contener de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg de agente terapéutico (110).
5. Dispositivo terapéutico (100) de la reivindicación 1, en el que el tiempo prolongado comprende al menos aproximadamente 1 mes.
- 40 6. Dispositivo terapéutico (100) de la reivindicación 1, que comprende además un agente de unión (190) para acoplarse al agente terapéutico (110) de tal manera que el agente terapéutico (110) se libera del recipiente (130) durante el tiempo prolongado.
- 45 7. Dispositivo terapéutico (100) de la reivindicación 1, que comprende además un estabilizador para extender la liberación del agente terapéutico (110).
8. Dispositivo terapéutico (100) de la reivindicación 1, en el que el dispositivo terapéutico (100) comprende una longitud que se extiende a través de la esclerótica (24) y en el humor vítreo (30) y en el que la longitud está dentro de un intervalo de aproximadamente 2 a 12 mm.
- 50 9. Dispositivo terapéutico (100) de la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico (110) comprende una suspensión de partículas sólidas del agente terapéutico (110).
10. Dispositivo terapéutico (100) de la reivindicación 1, en el que la estructura porosa rígida (150, 158) comprende un material sinterizado compuesto de granos interconectados (155) de material que definen al menos algunos de una pluralidad de canales de interconexión (156) que se extienden alrededor de los granos sinterizados de material (155).
- 55 11. Dispositivo terapéutico (100) de la reivindicación 1, en el que la estructura porosa rígida (150, 158) comprende uno o más de un metal, un cerámico o un vidrio.
- 60 12. Dispositivo terapéutico (100) de la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico (110) dentro del depósito (140) cuando se implanta en el ojo tiene una semivida sustancialmente mayor que la semivida correspondiente del agente terapéutico (110) cuando se inyecta directamente en el humor vítreo (30) y el agente terapéutico (110) tiene una semivida dentro del depósito (140) de no más de aproximadamente 30 días.
- 65 13. Dispositivo terapéutico (100) de la reivindicación 1, en el que la estructura porosa rígida(150, 158) incluye una

5 pluralidad de canales de interconexión (156) y la estructura porosa rígida (150, 158) comprende una porosidad, un grosor, un parámetro de canal y un área superficial configurada para liberar cantidades terapéuticas del agente terapéutico (110) durante el periodo prolongado, en el que el parámetro de canal comprende un parámetro de ajuste que corresponde a una longitud efectiva de canales de interconexión (156) que se extienden desde la primera cara de la estructura porosa rígida (150, 158) a la segunda cara de la estructura porosa rígida (150, 158), en el que una velocidad de liberación del agente terapéutico (110) a través de la estructura porosa rígida (150, 158) corresponde a una relación de la porosidad con respecto al parámetro de canal y en el que la relación de la porosidad con respecto al parámetro de canal es menor de aproximadamente 0,5, de tal manera que la estructura porosa rígida (150, 158) es capaz de liberar el agente terapéutico (110) durante el periodo prolongado.

10

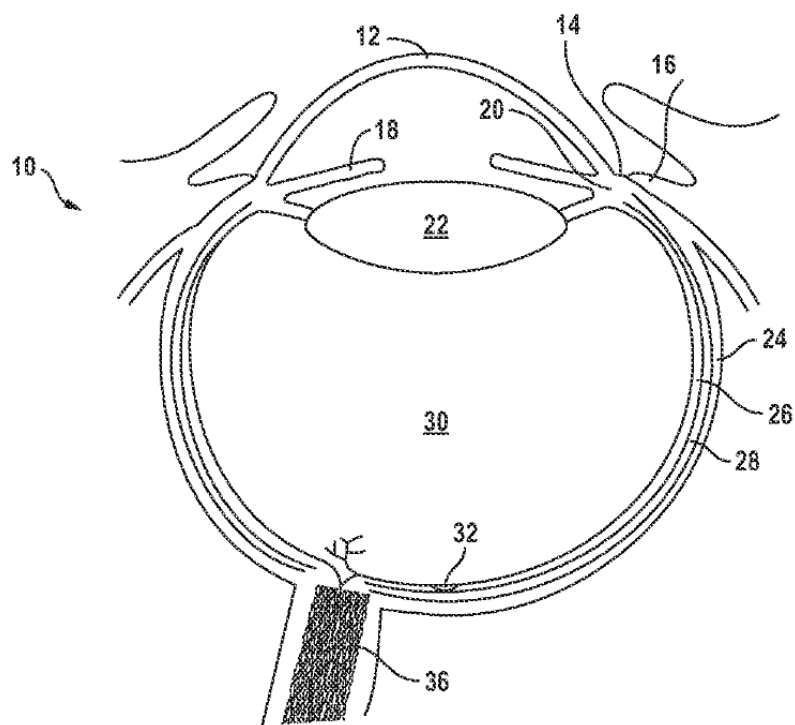


FIG. 1

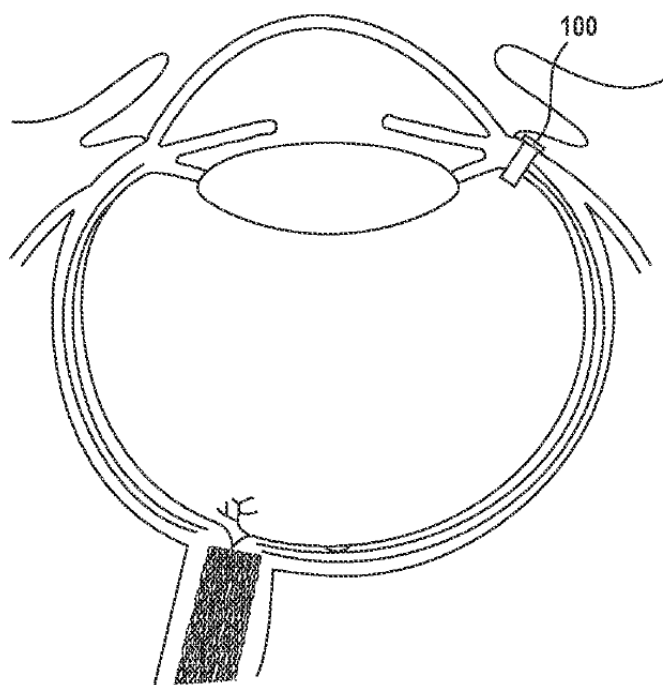


FIG. 1A-1

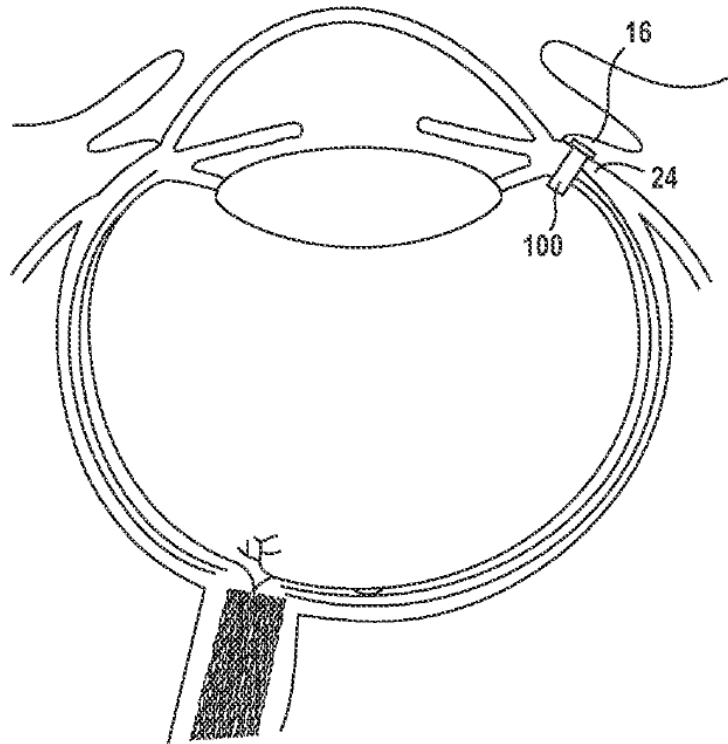


FIG. 1A-1-1

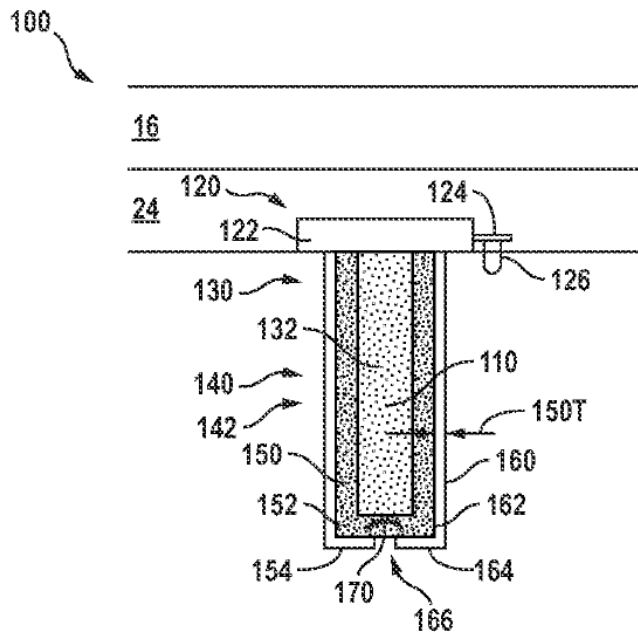


FIG. 1A-2

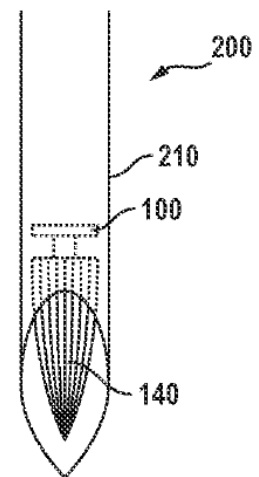


FIG. 1A-2-1

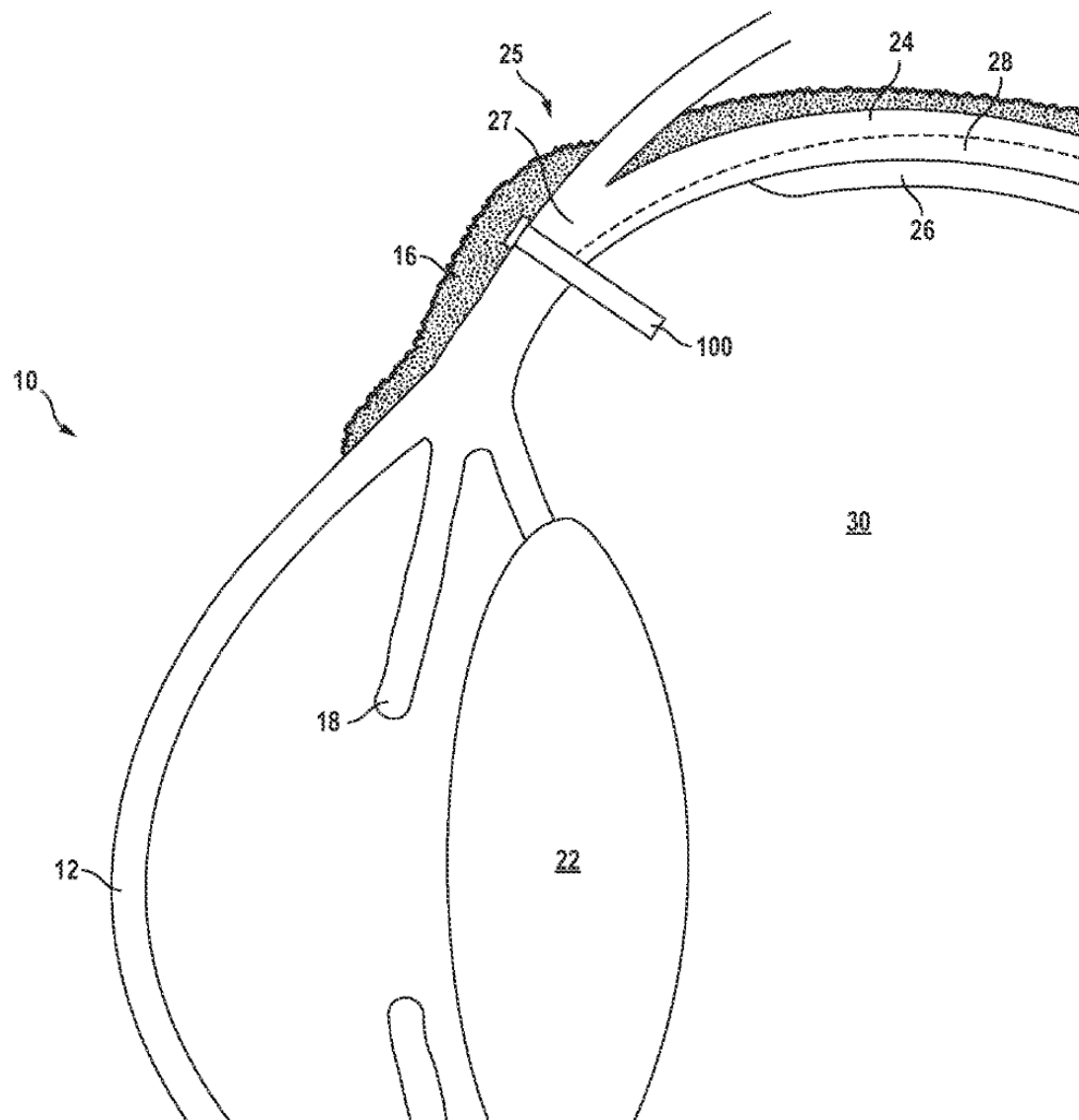


FIG. 1A-1-2

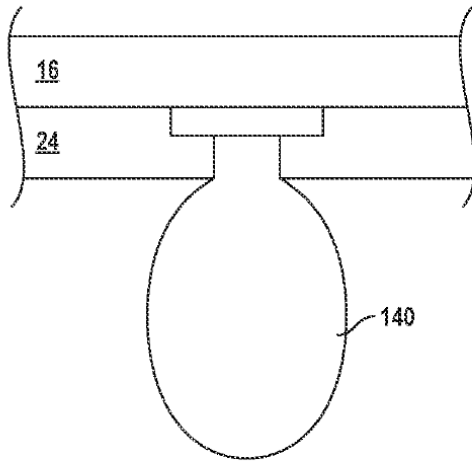


FIG. 1A-2-2

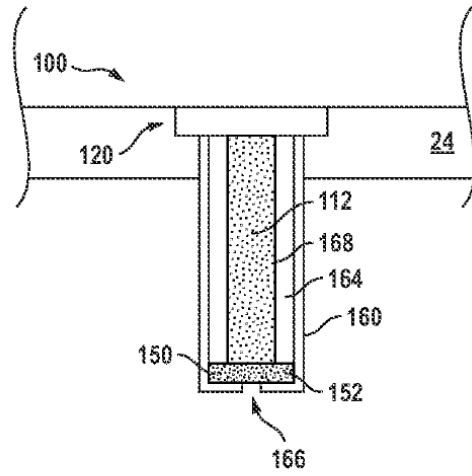


FIG. 1B

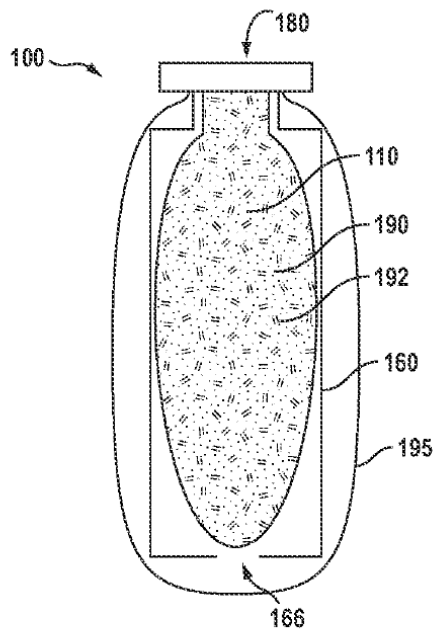


FIG. 1C

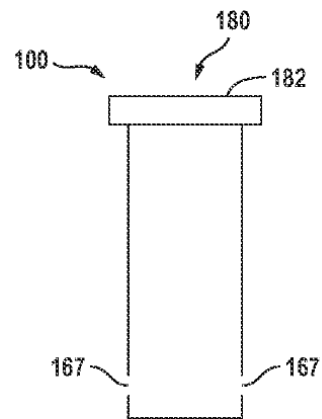


FIG. 1C-A

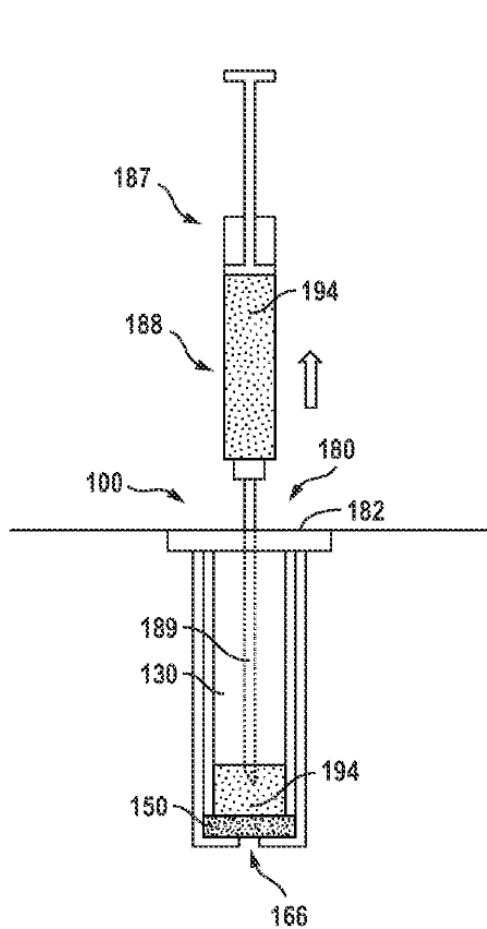


FIG. 1C-1

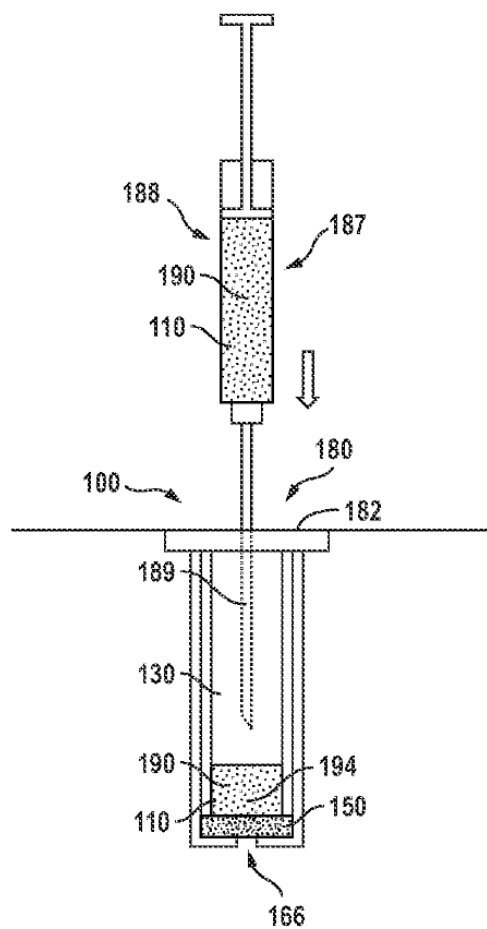


FIG. 1C-2

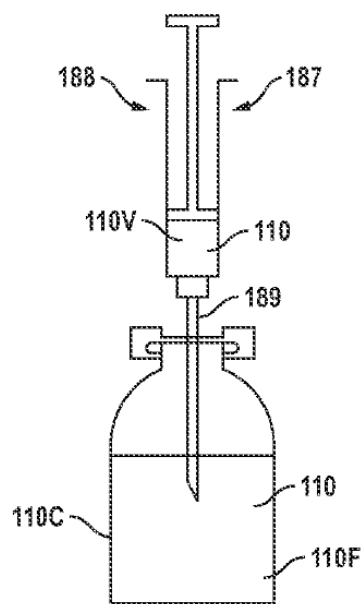


FIG. 1C-3

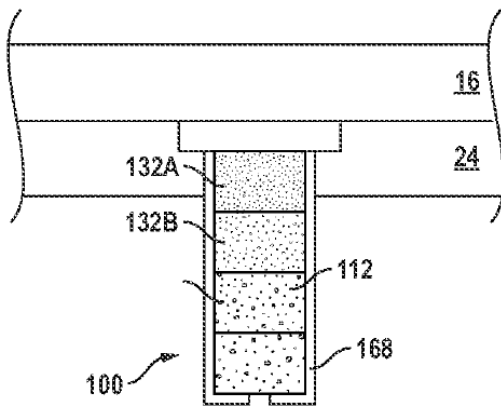


FIG. 1D

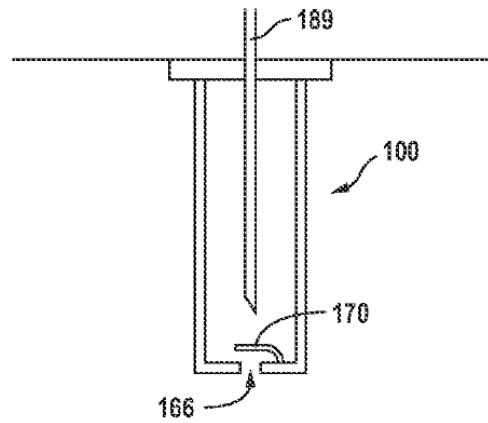


FIG. 1E

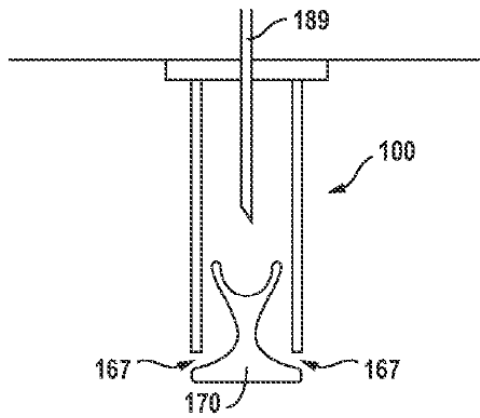


FIG. 1E-1

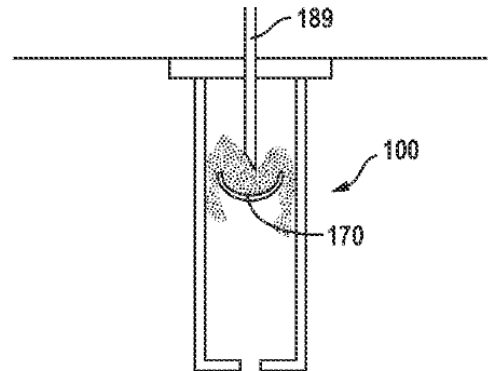


FIG. 1E-2

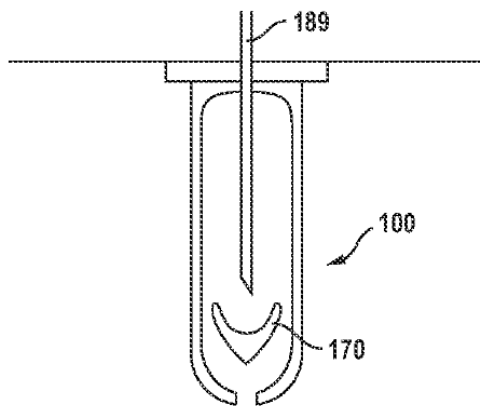


FIG. 1E-3

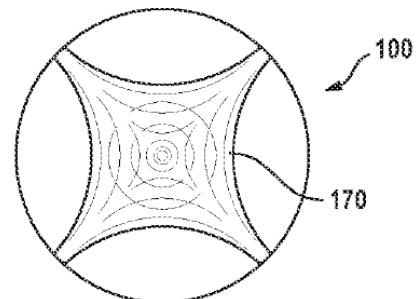


FIG. 1E-3-1

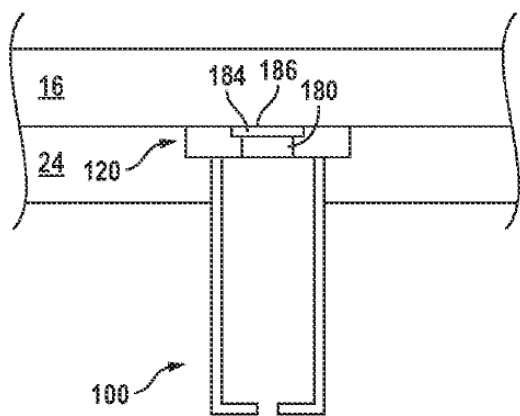


FIG. 2

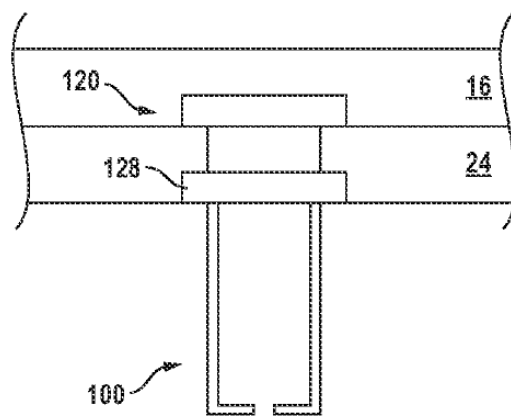


FIG. 3A

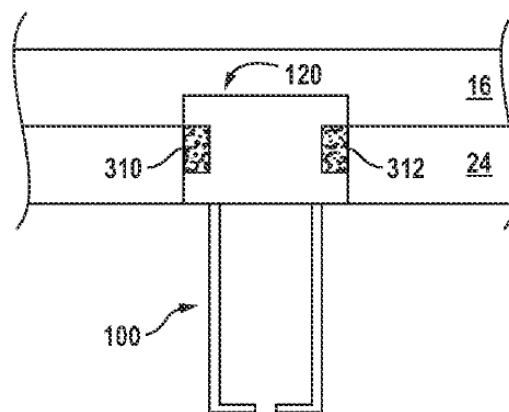


FIG. 3B

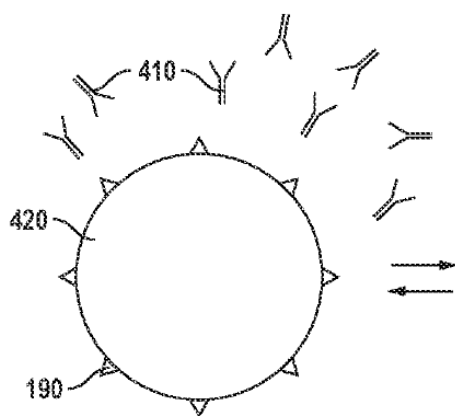


FIG. 4A

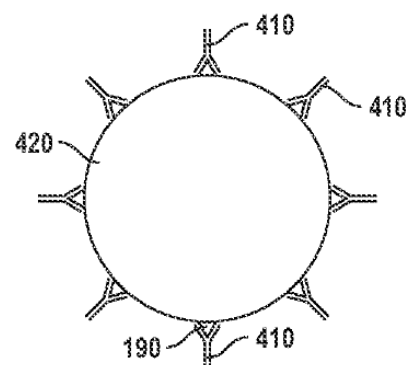


FIG. 4B

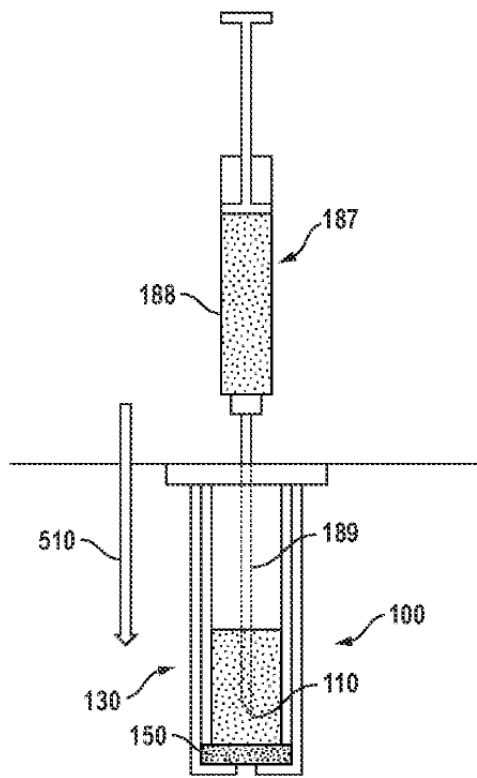


FIG. 5A

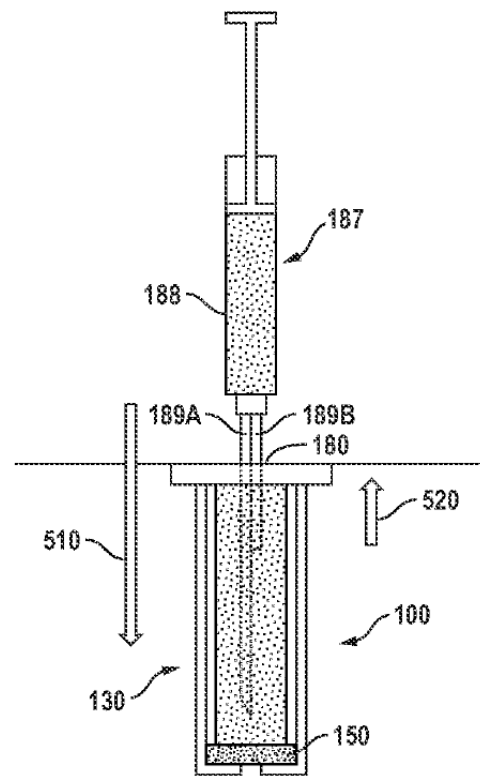


FIG. 5A-1

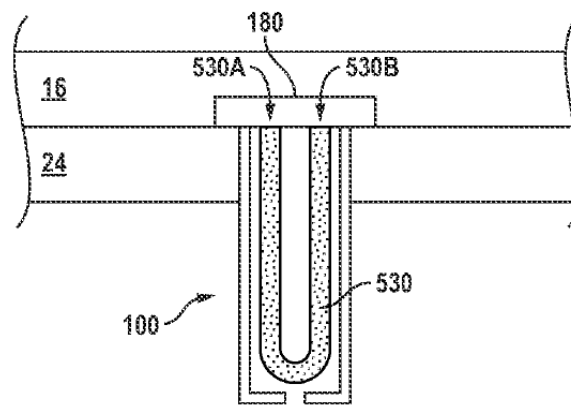


FIG. 5B

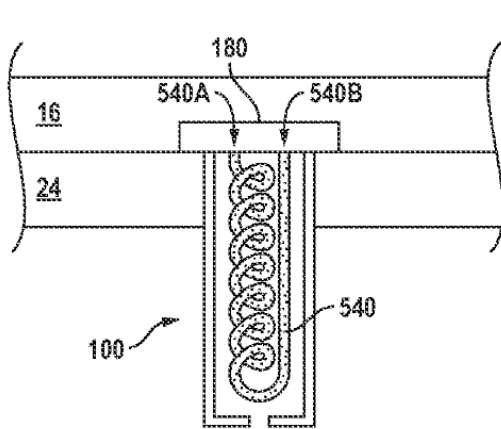


FIG. 5C-1

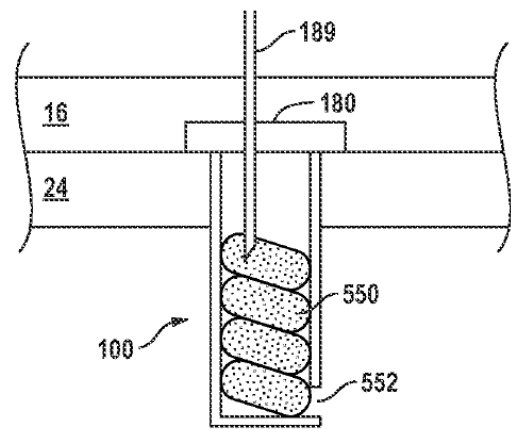


FIG. 5C-2

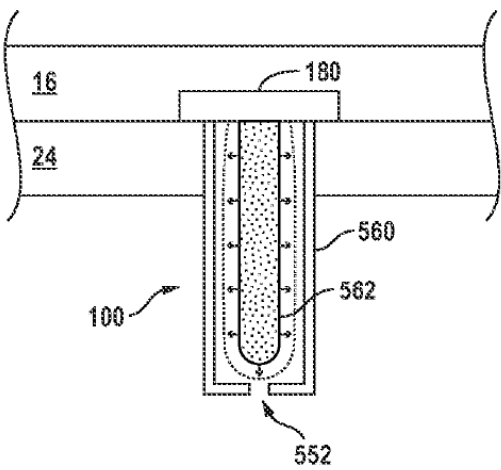


FIG. 5D

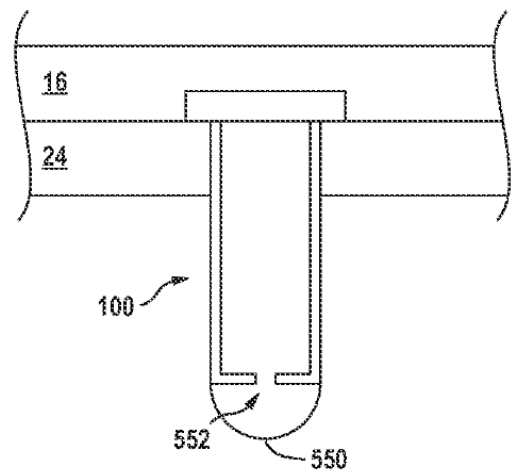


FIG. 5E

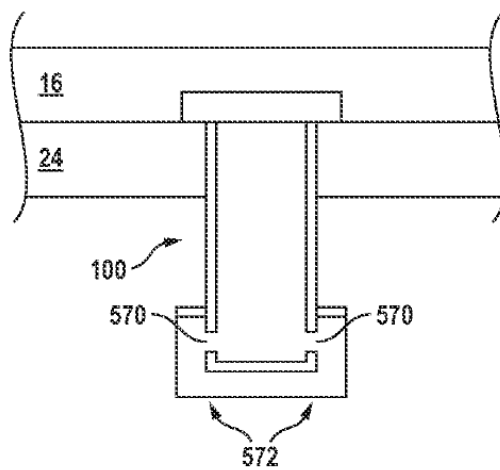


FIG. 5F

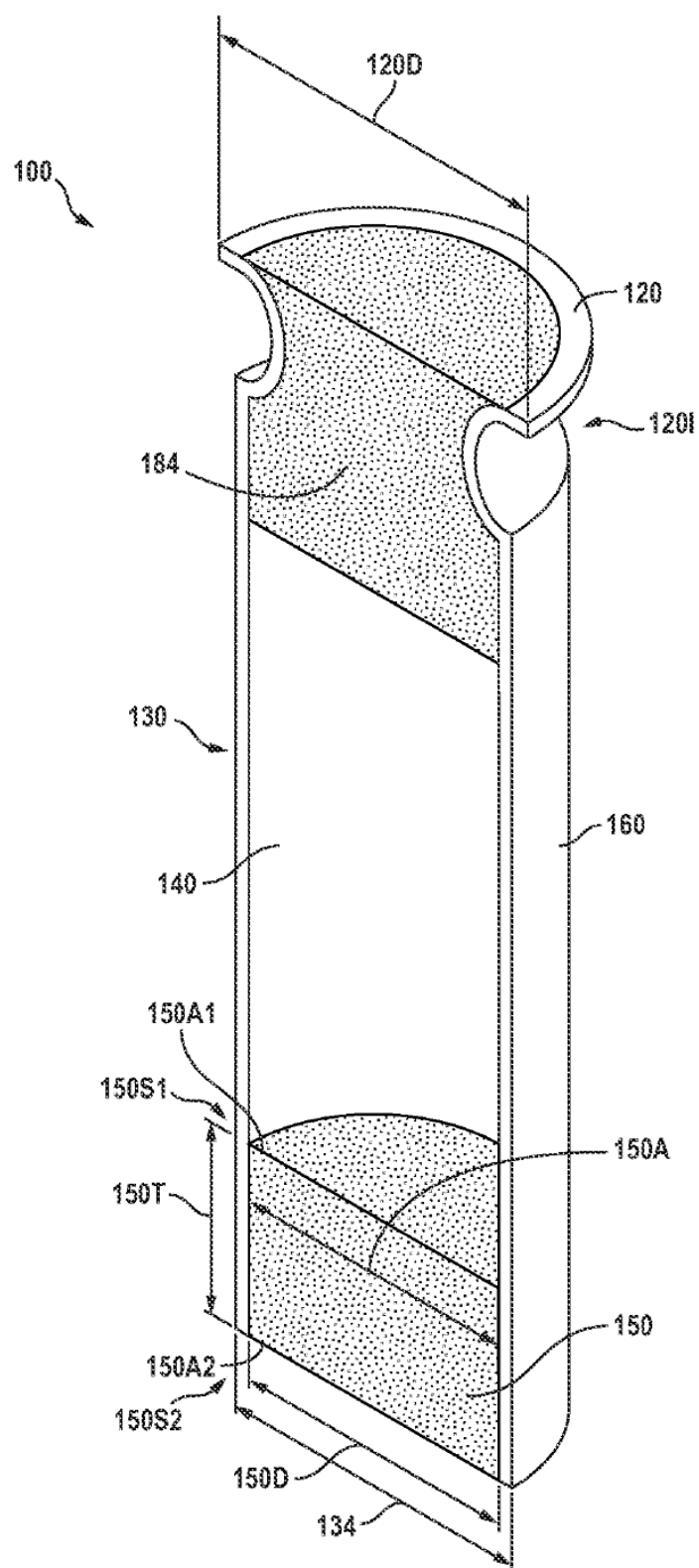


FIG. 6A-1

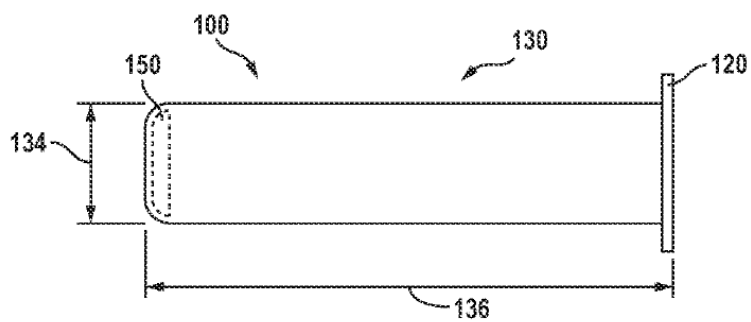


FIG. 6A-2

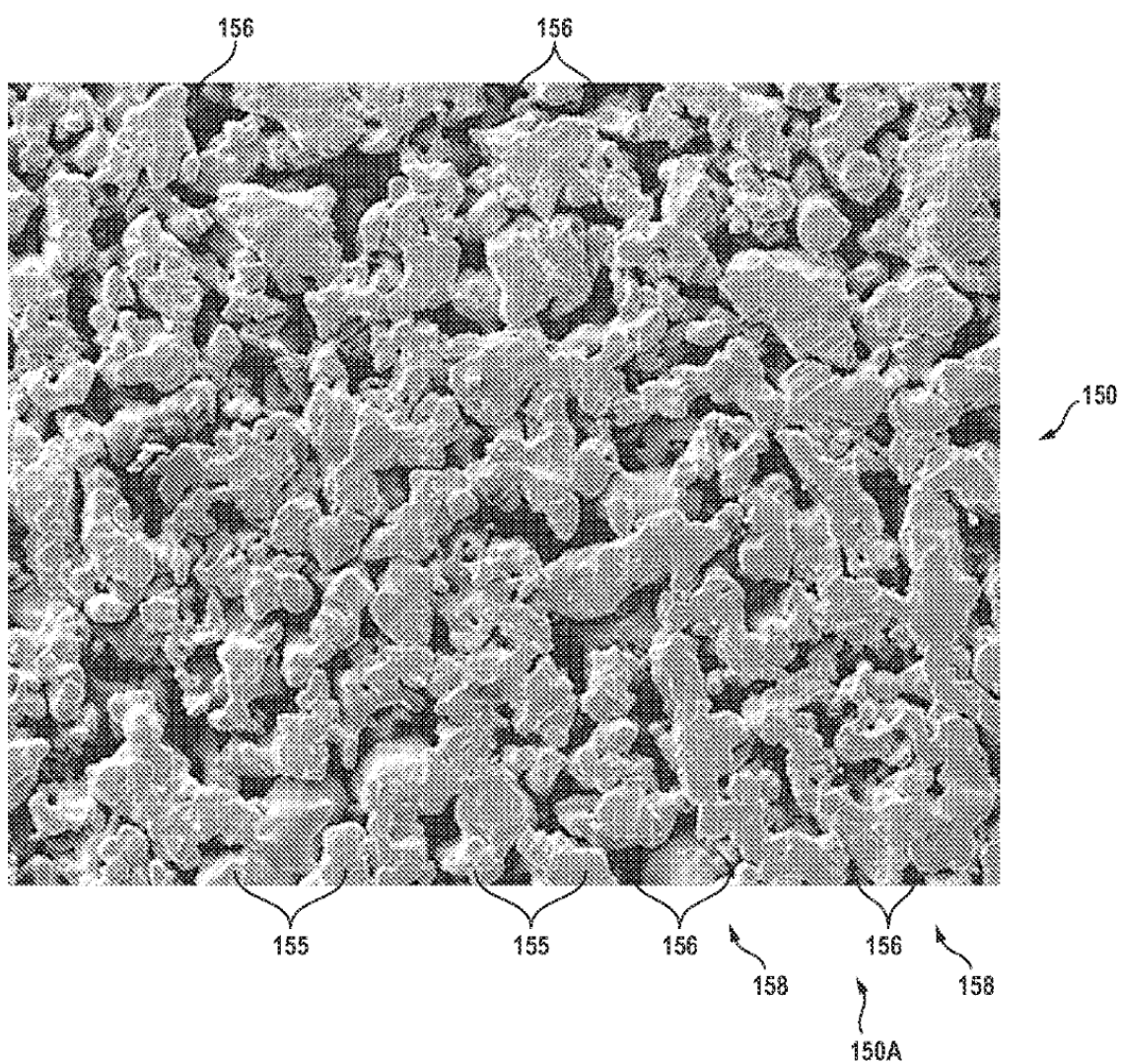


FIG. 6B

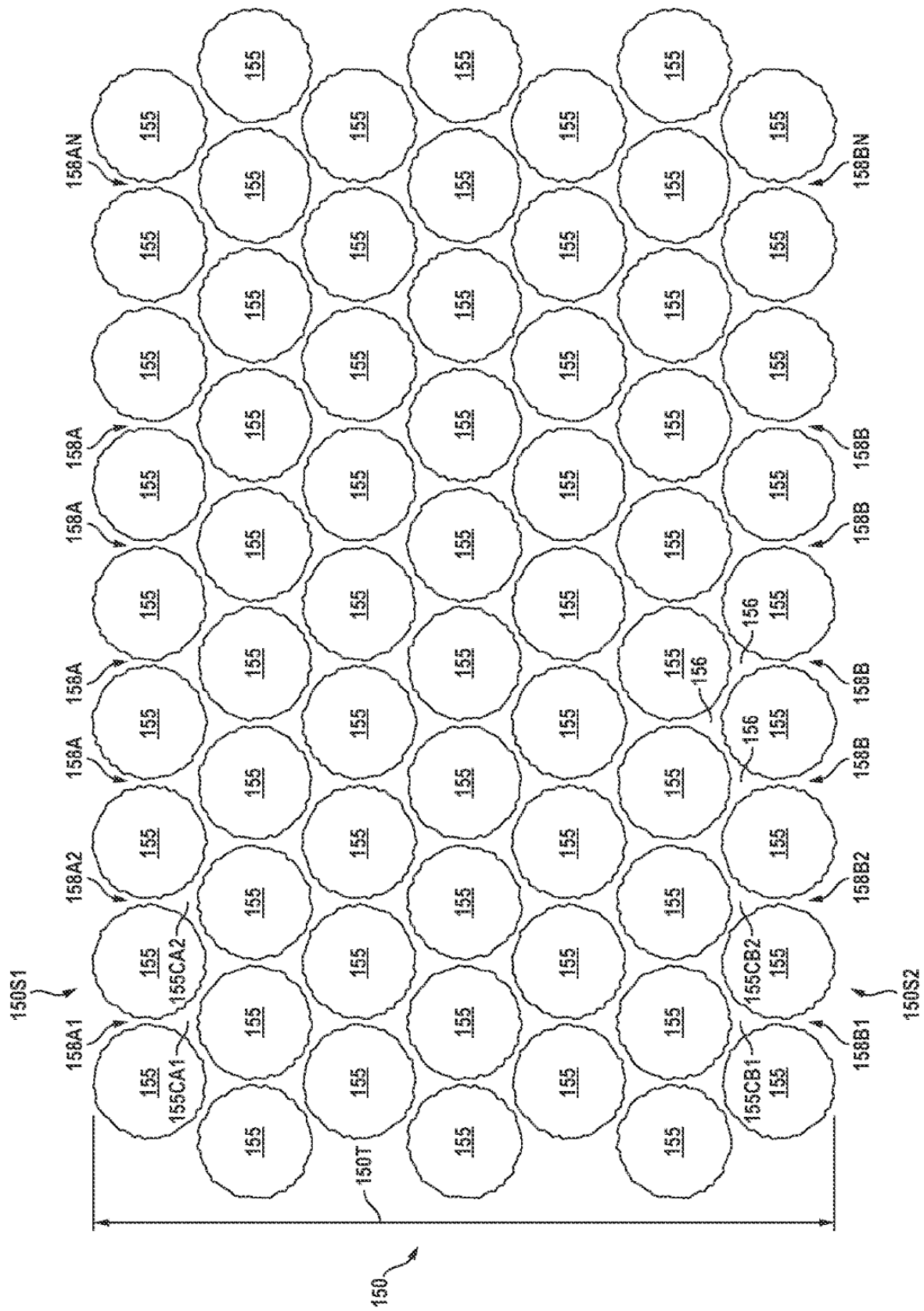
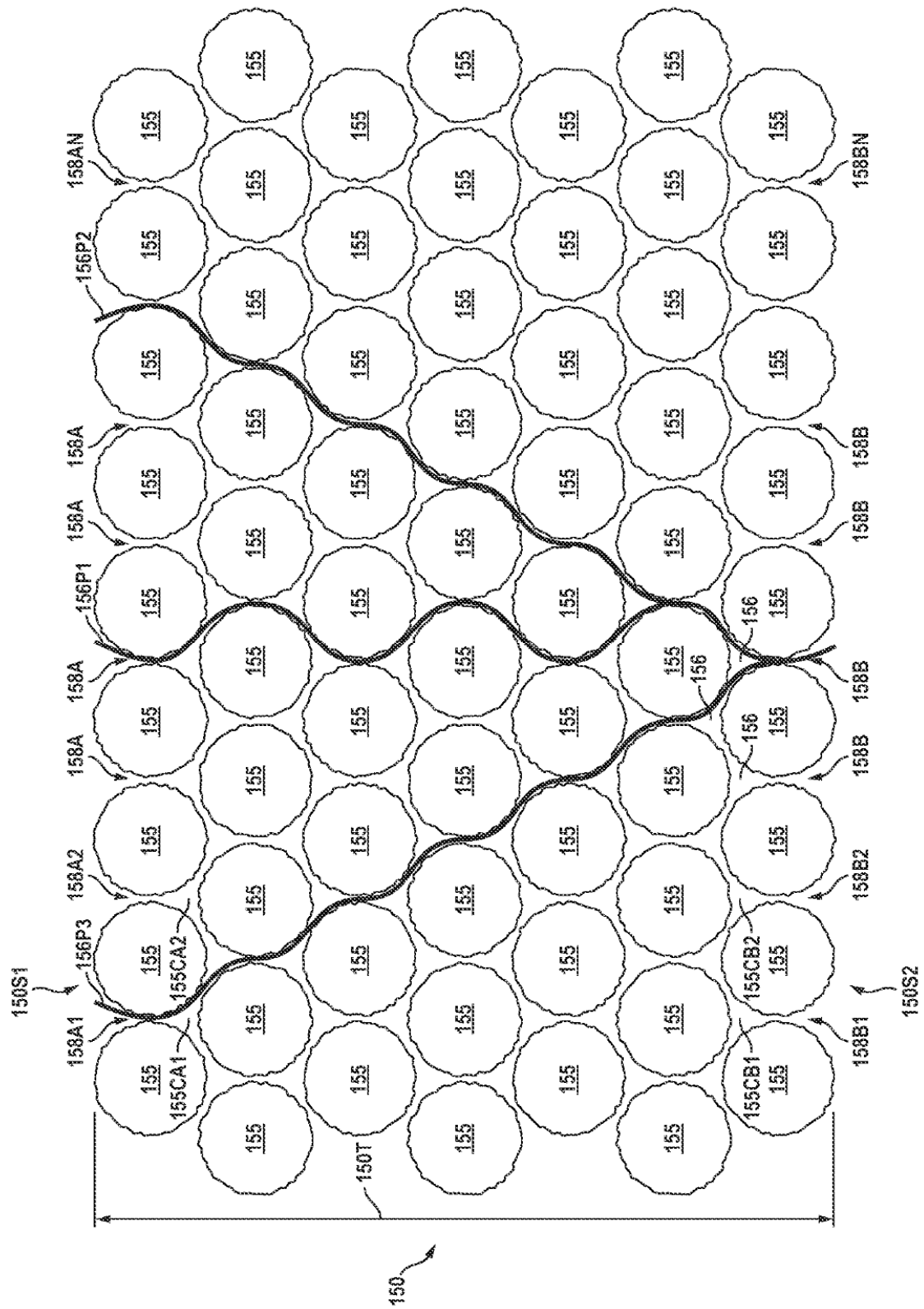
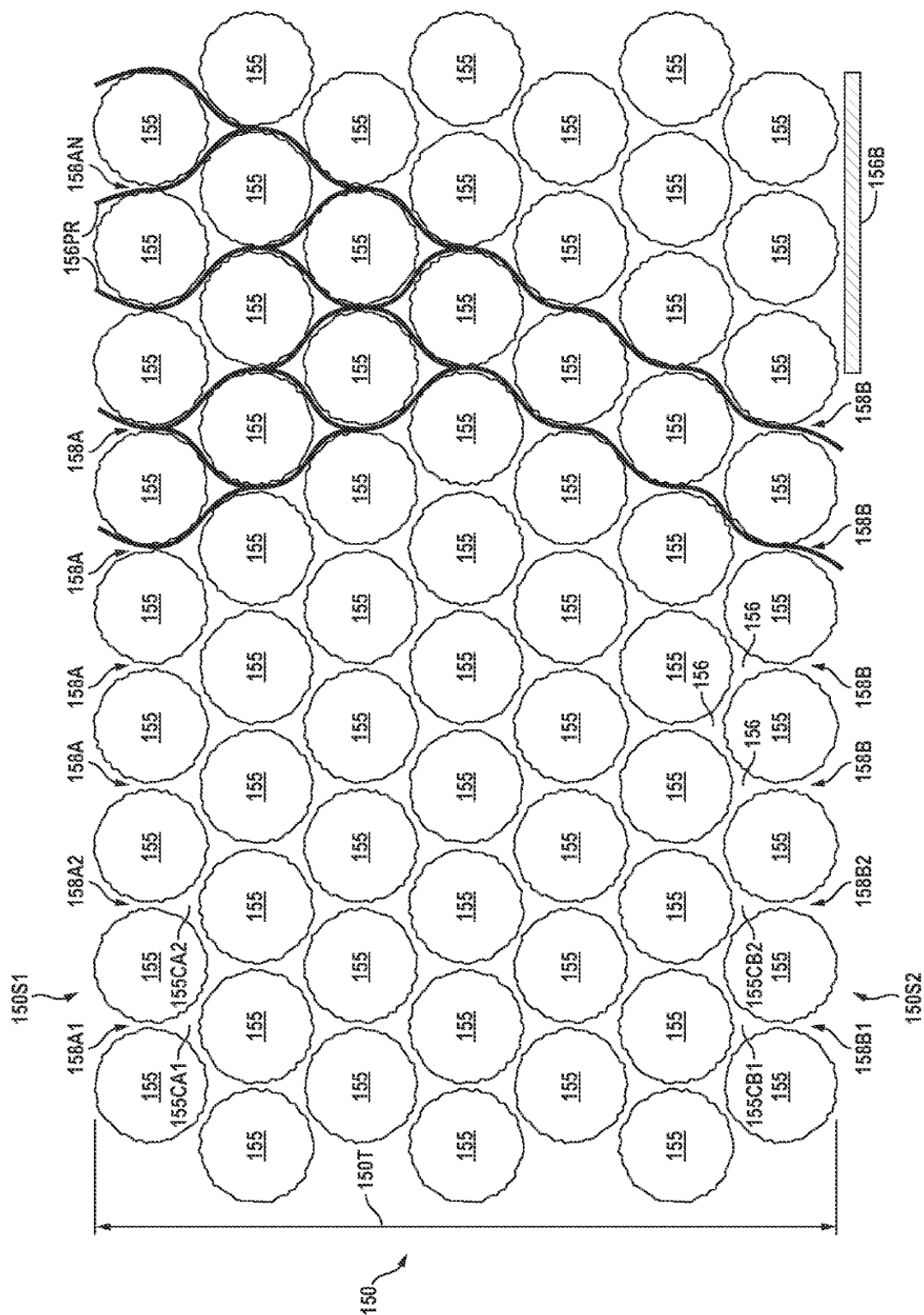


FIG. 6B-1





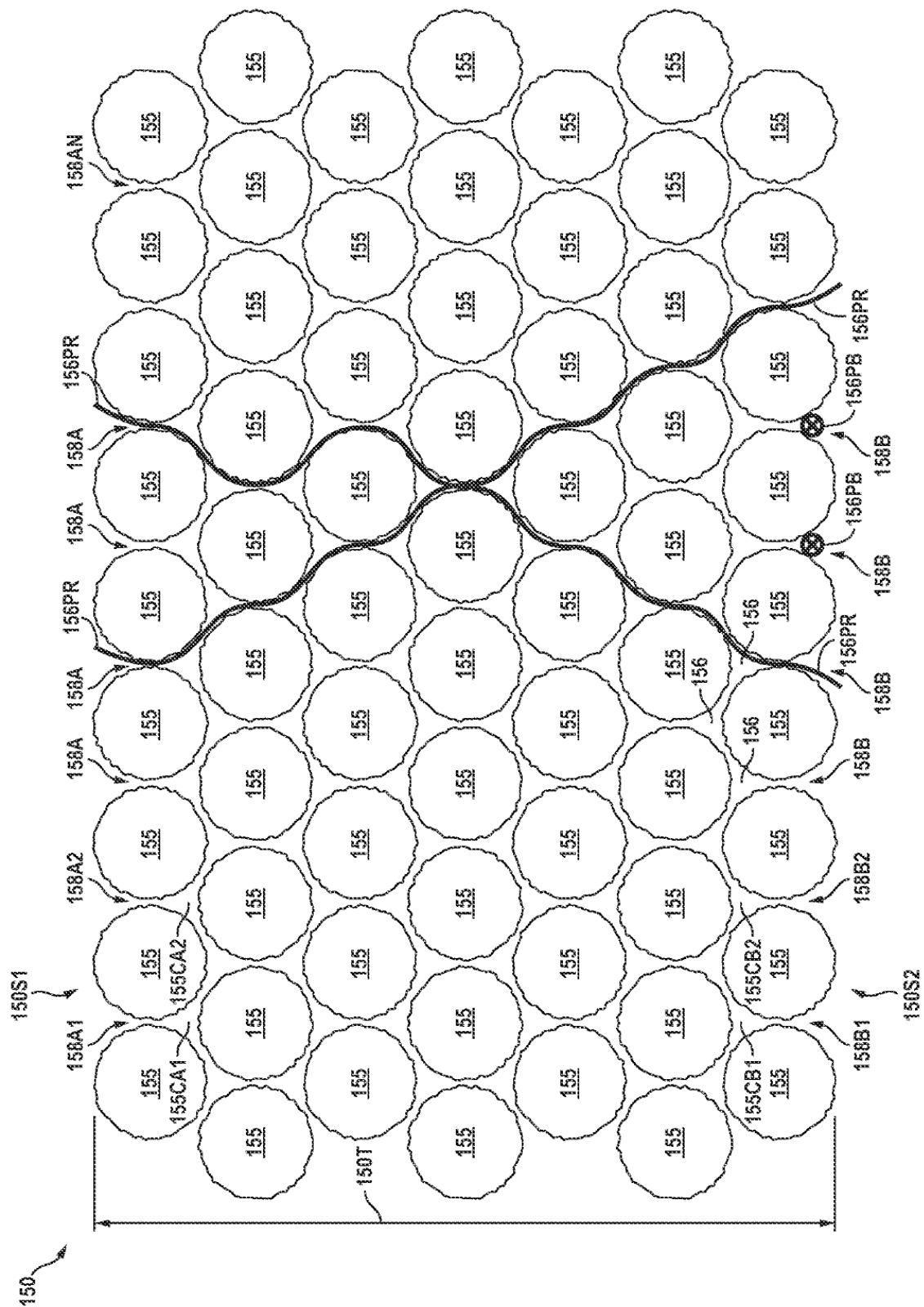


FIG. 6B-4

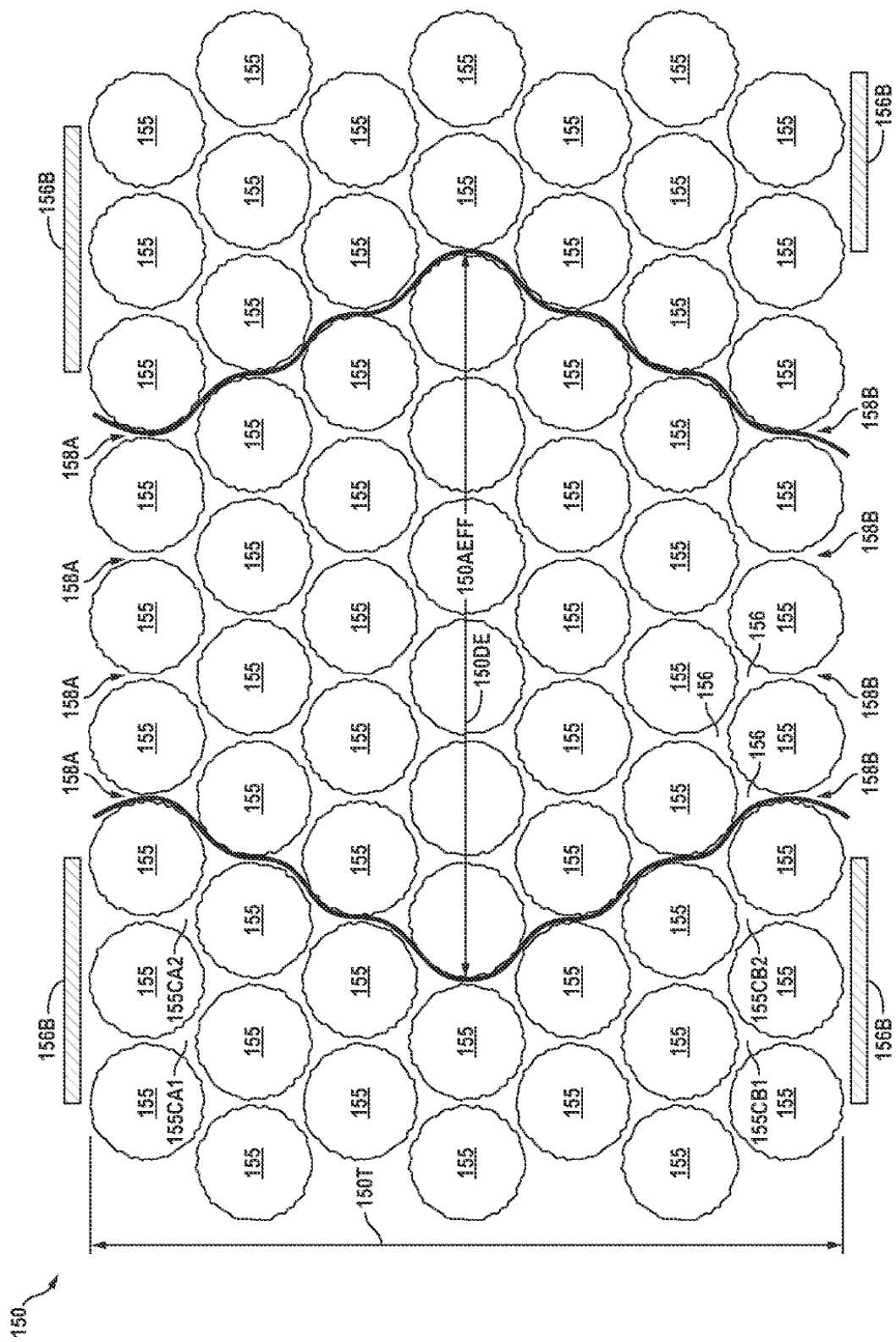


FIG. 6B-5

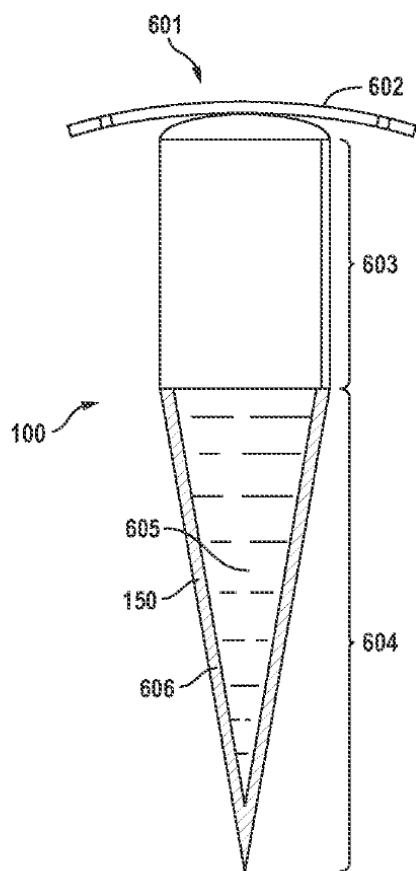


FIG. 6C

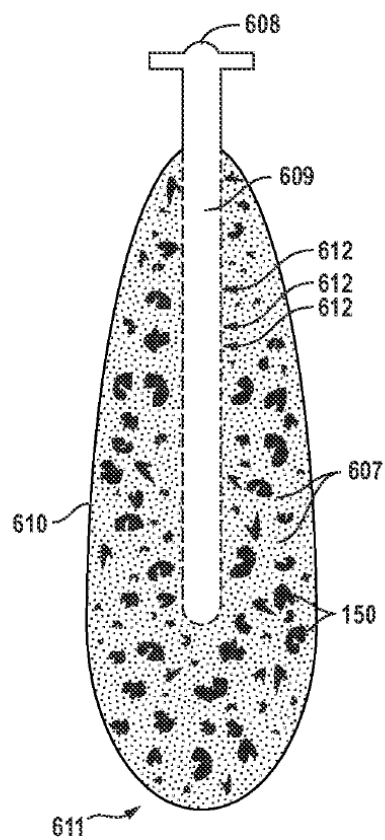


FIG. 6D

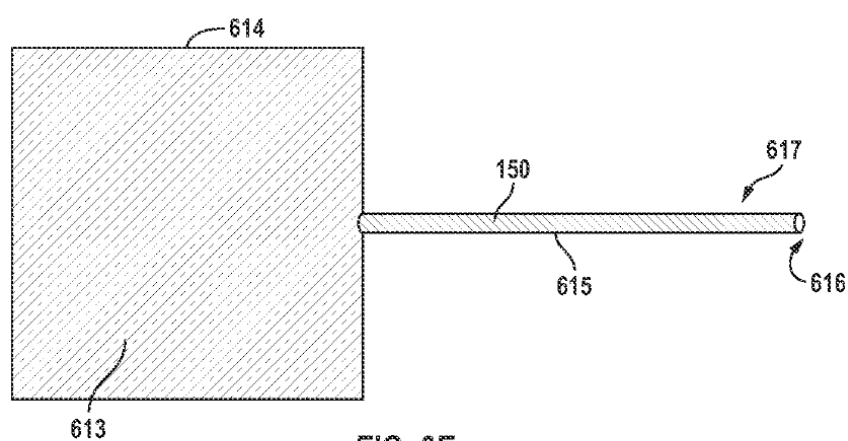


FIG. 6E

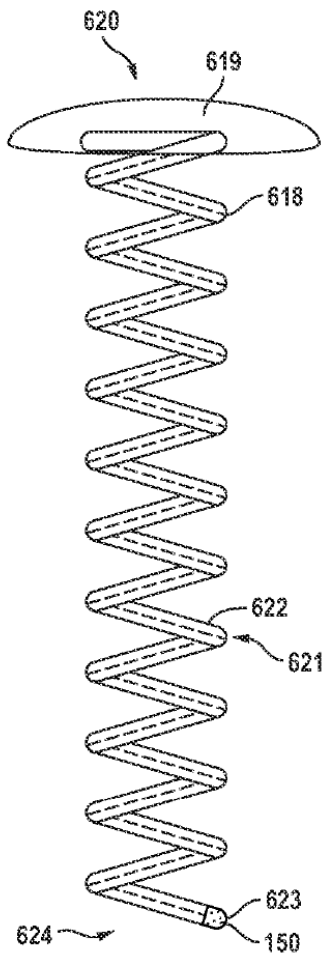


FIG. 6F

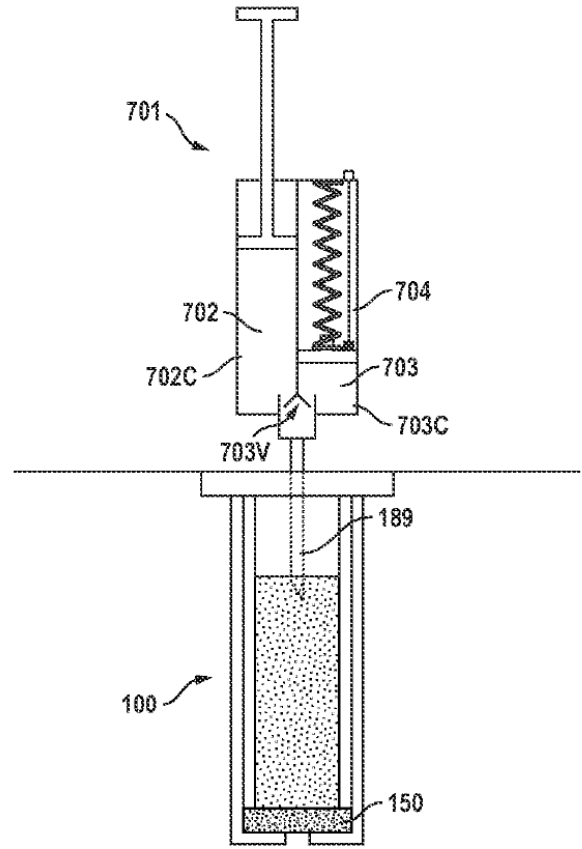


FIG. 7

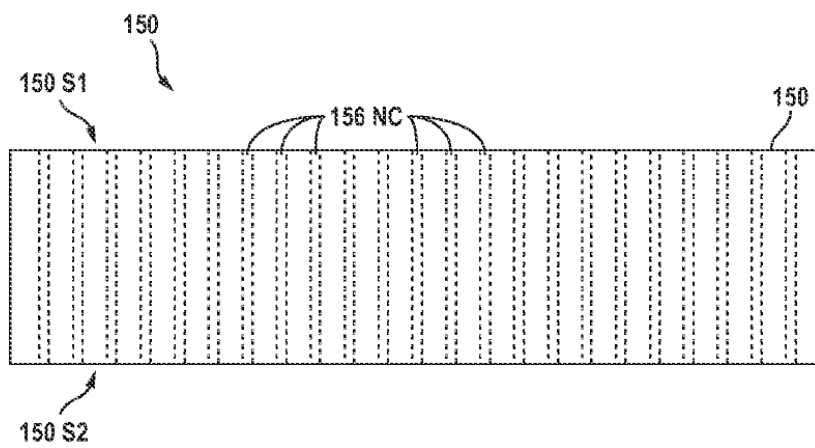


FIG. 6G

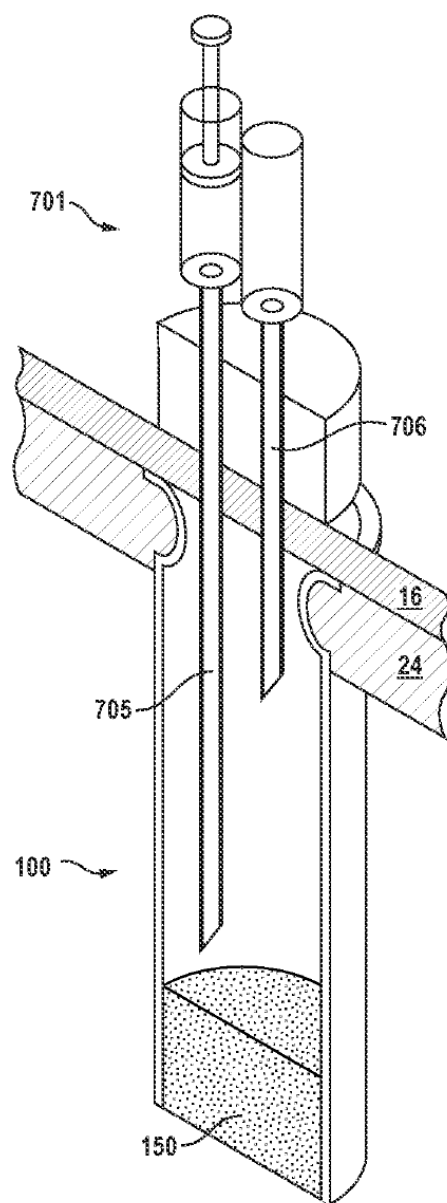


FIG. 7A

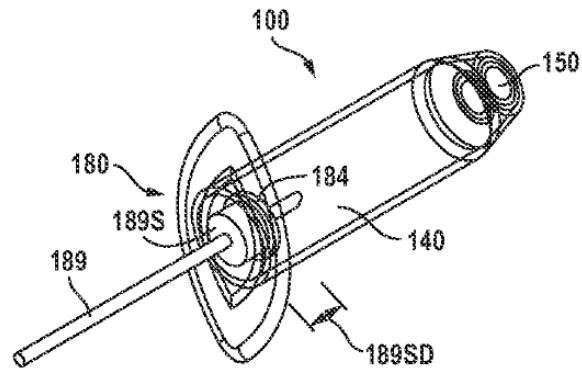


FIG. 7A-1

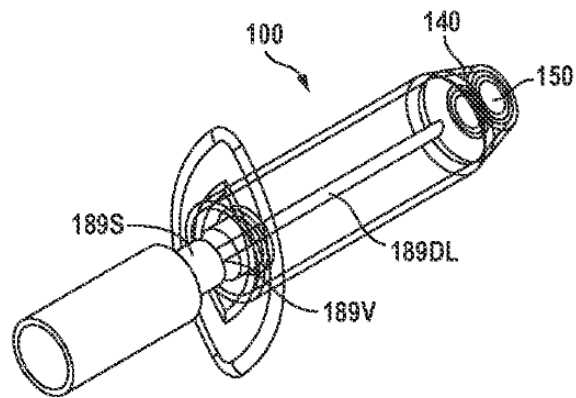


FIG. 7A-2

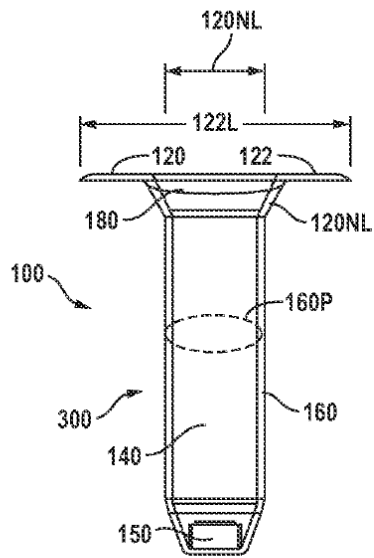


FIG. 7B-1

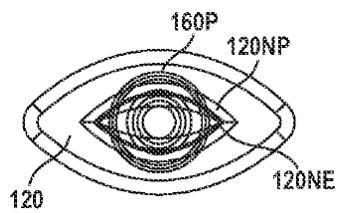


FIG. 7B-3

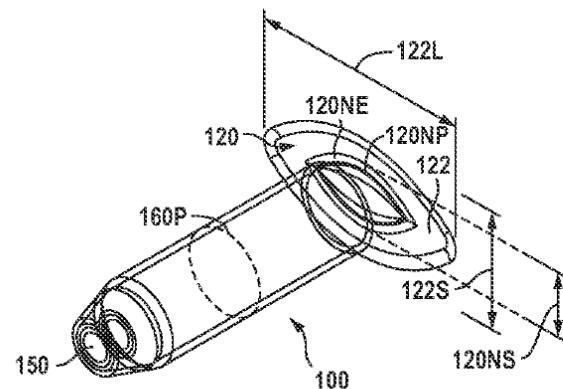


FIG. 7B-2

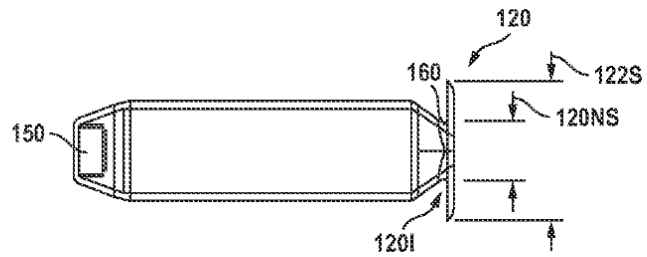


FIG. 7B-4

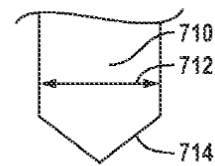


FIG. 7B-5A

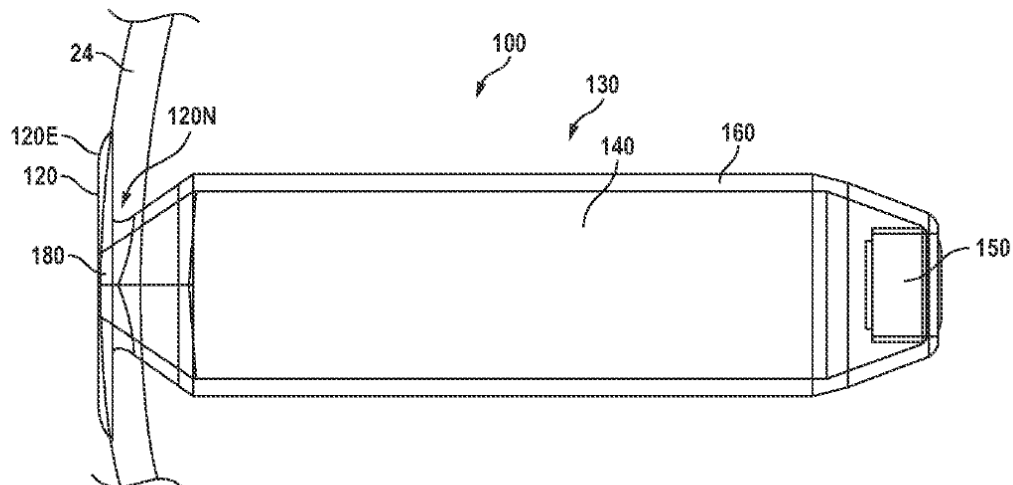


FIG. 7B-5

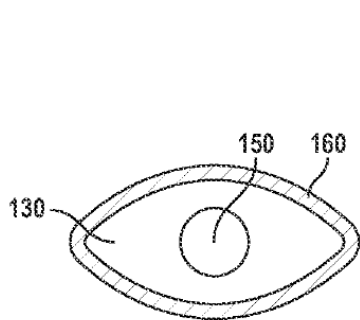


FIG. 7B-6A

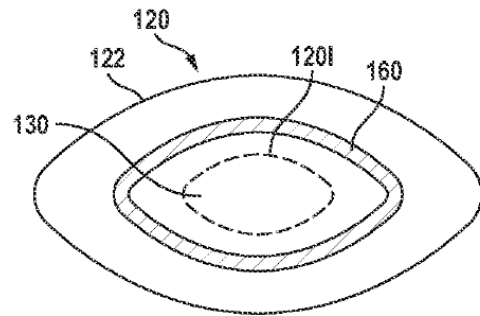


FIG. 7B-6B

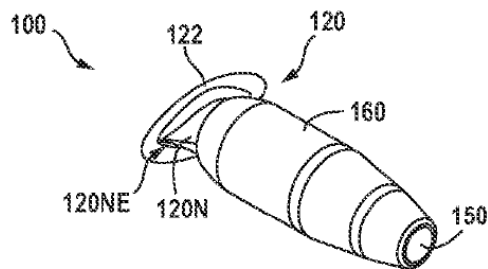


FIG. 7B-6C

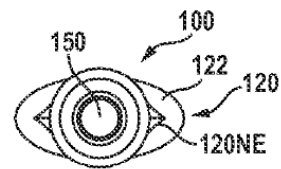


FIG. 7B-6D

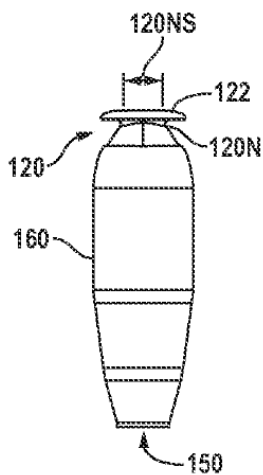


FIG. 7B-6E1

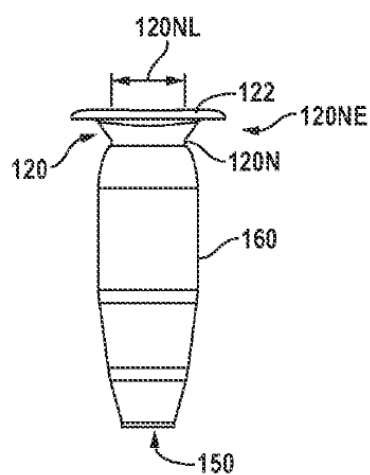


FIG. 7B-6E2

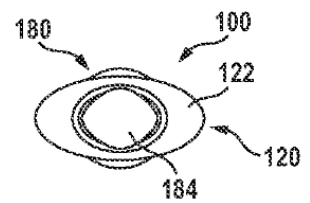


FIG. 7B-6F

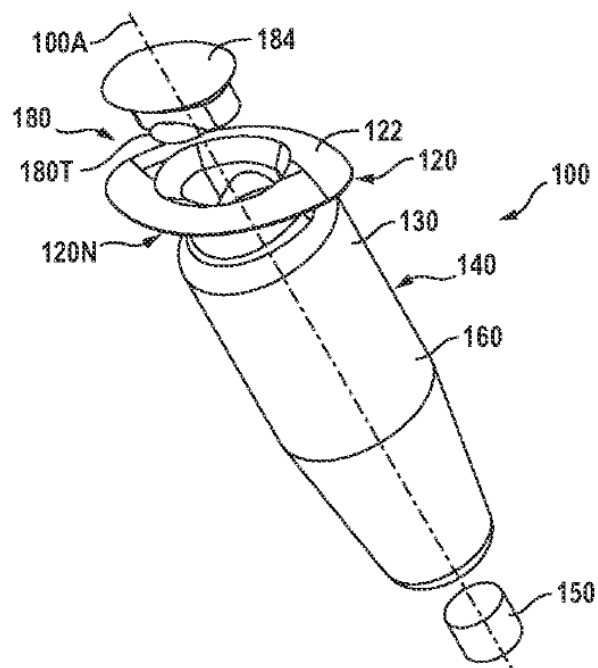


FIG. 7B-6G

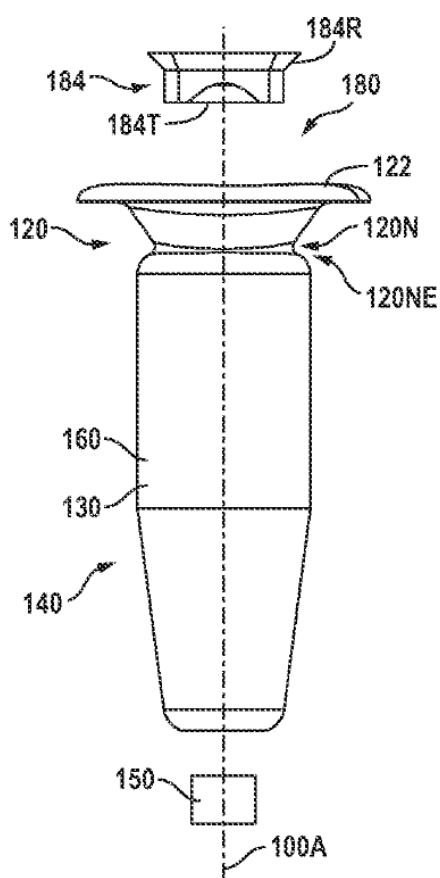


FIG. 7B-6H

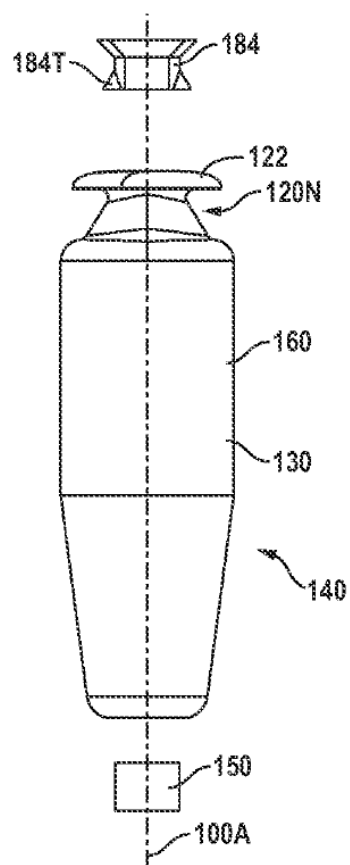


FIG. 7B-6I

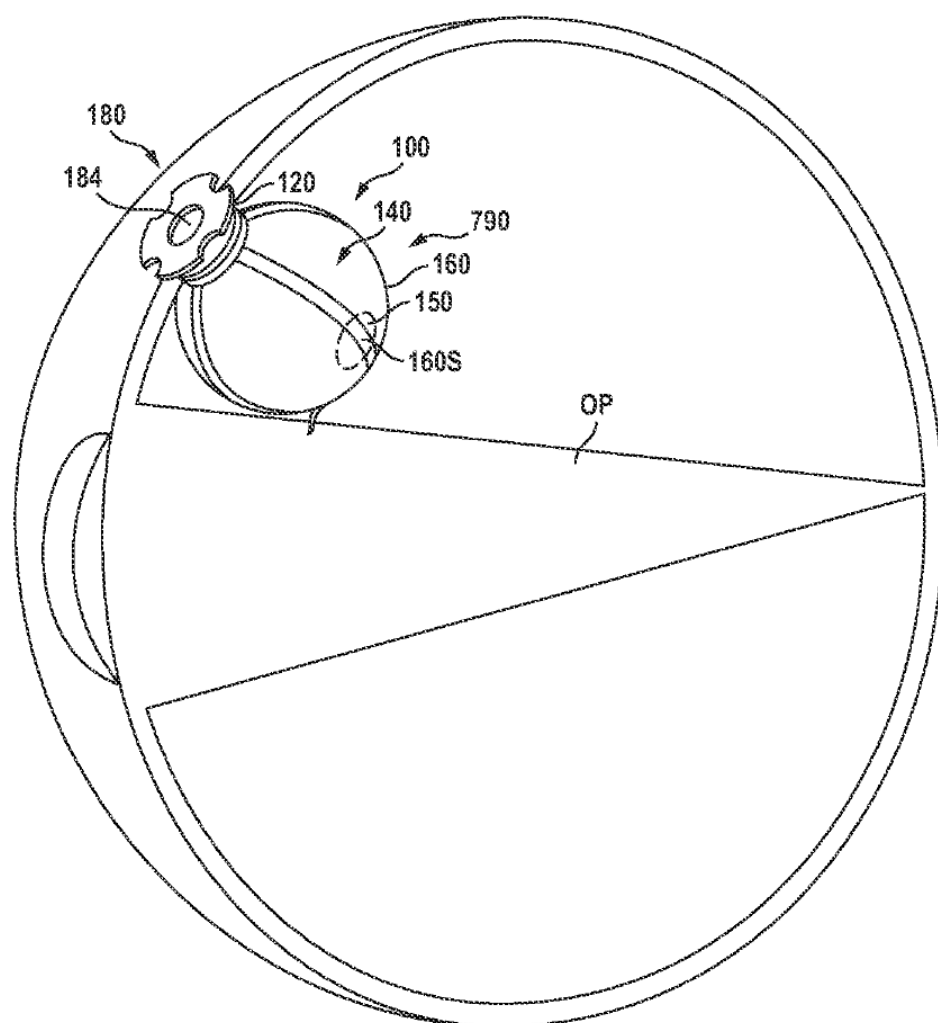


FIG. 7C-1

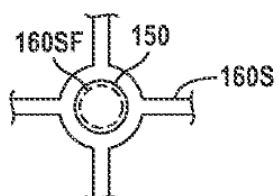


FIG. 7C-1A

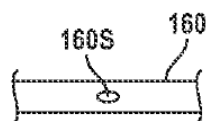


FIG. 7C-1B

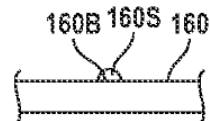


FIG. 7C-1C

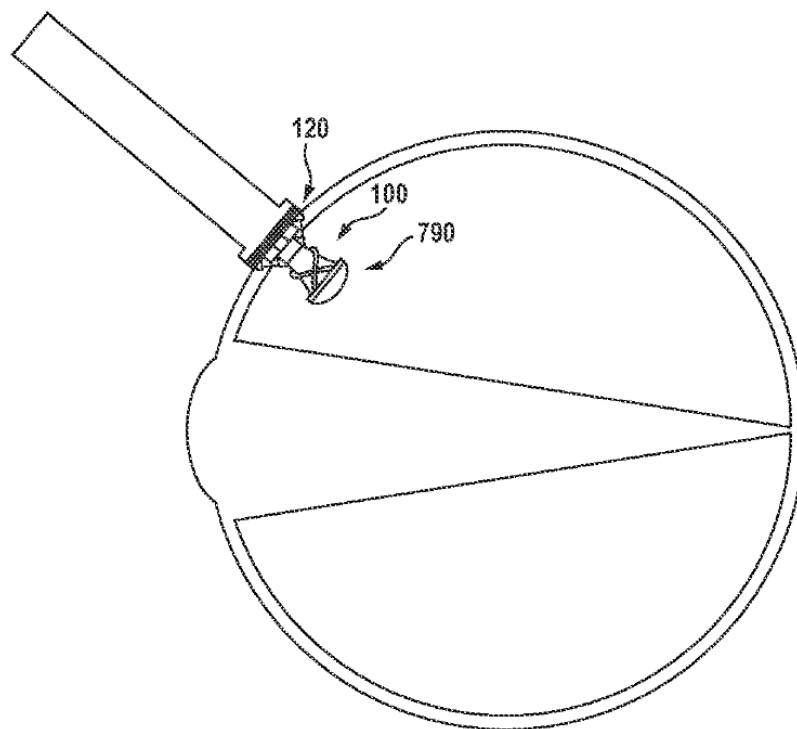


FIG. 7C-2

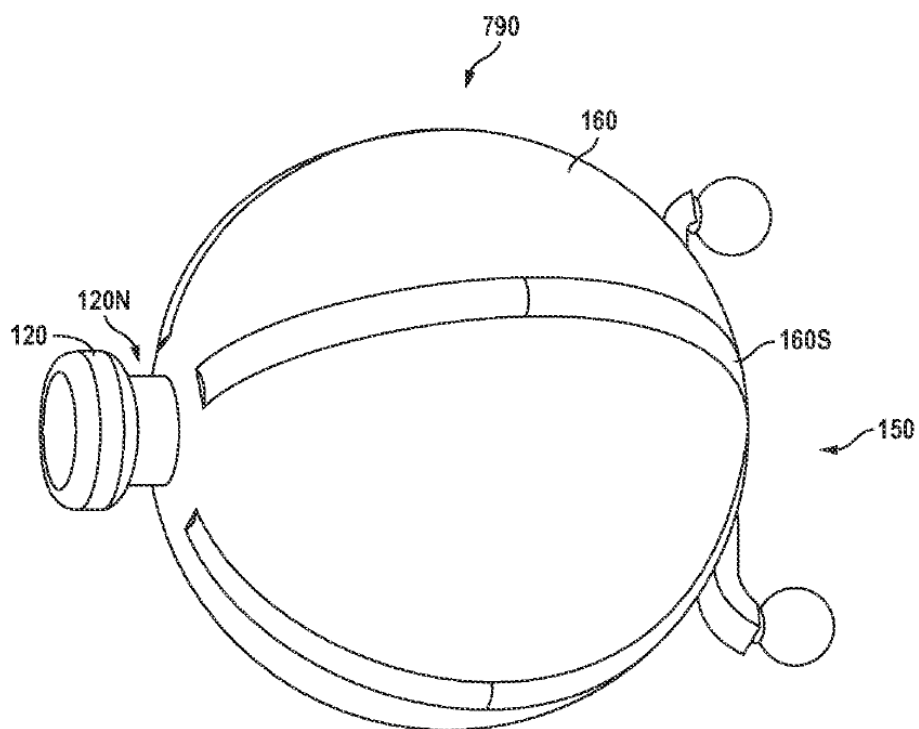


FIG. 7C-3

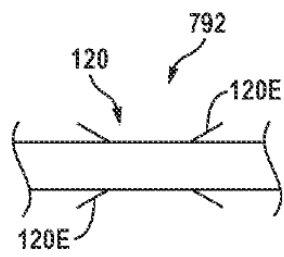


FIG. 7C-4A

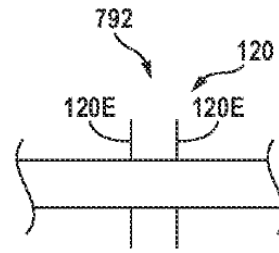


FIG. 7C-4B

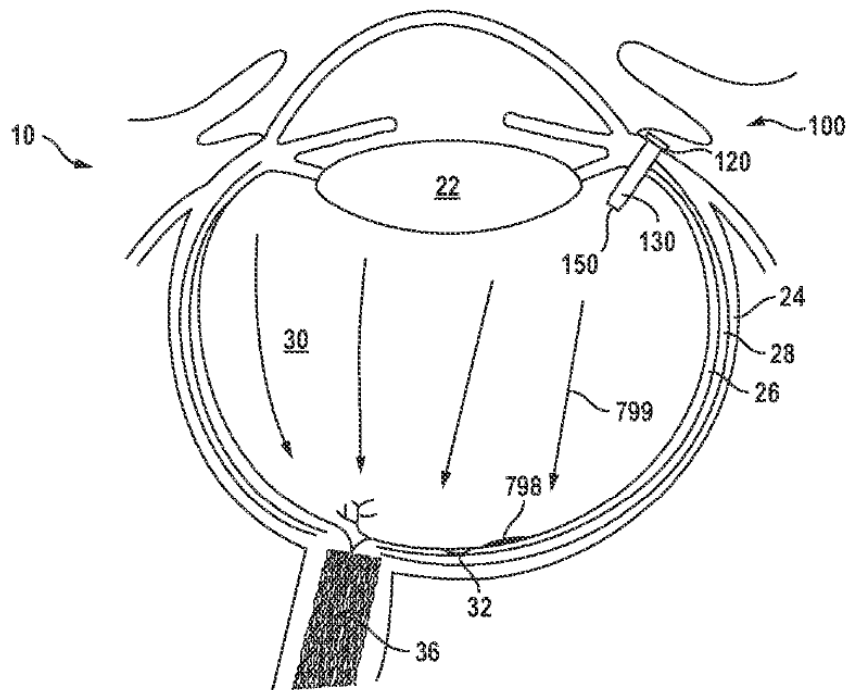


FIG. 7D

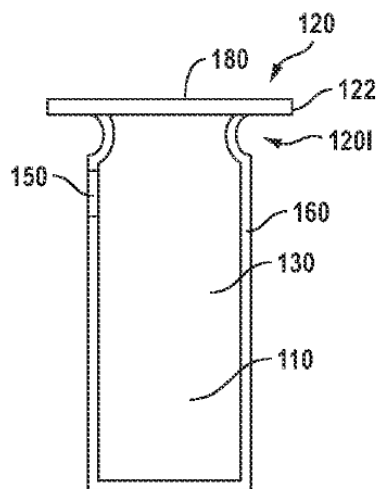


FIG. 7E

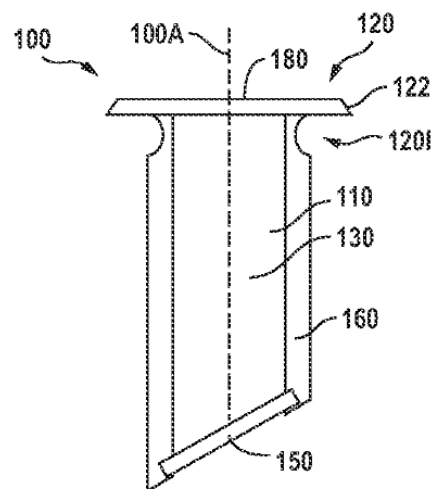


FIG. 7F

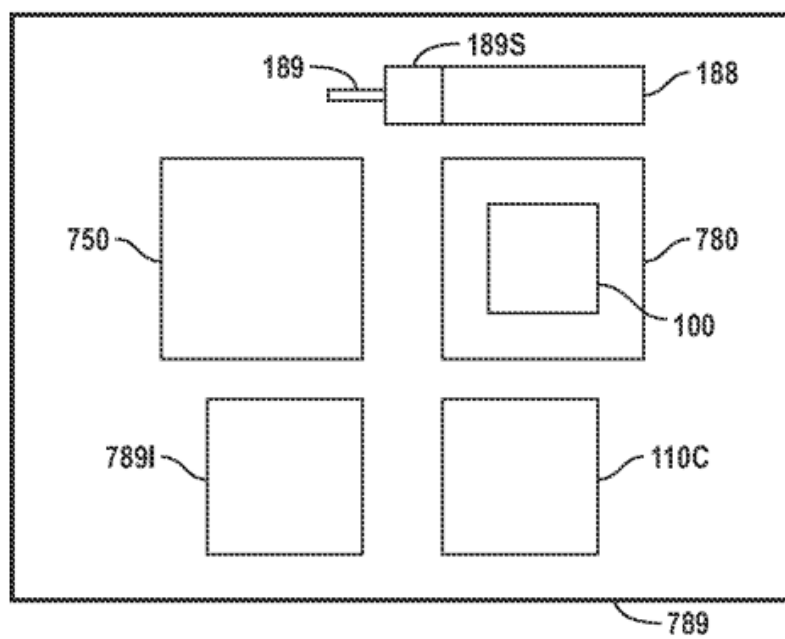


FIG. 7G

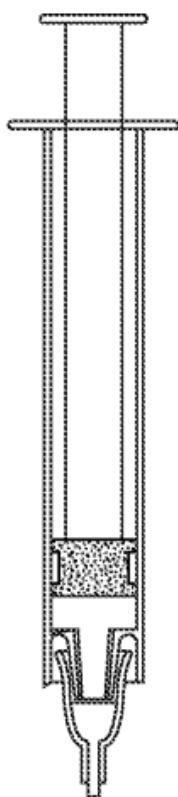


FIG. 8

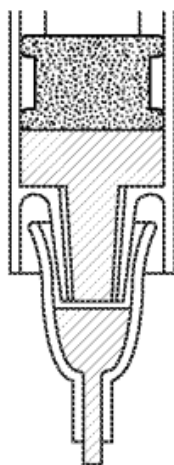


FIG. 8-1

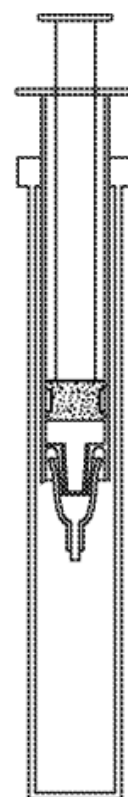


FIG. 8-2

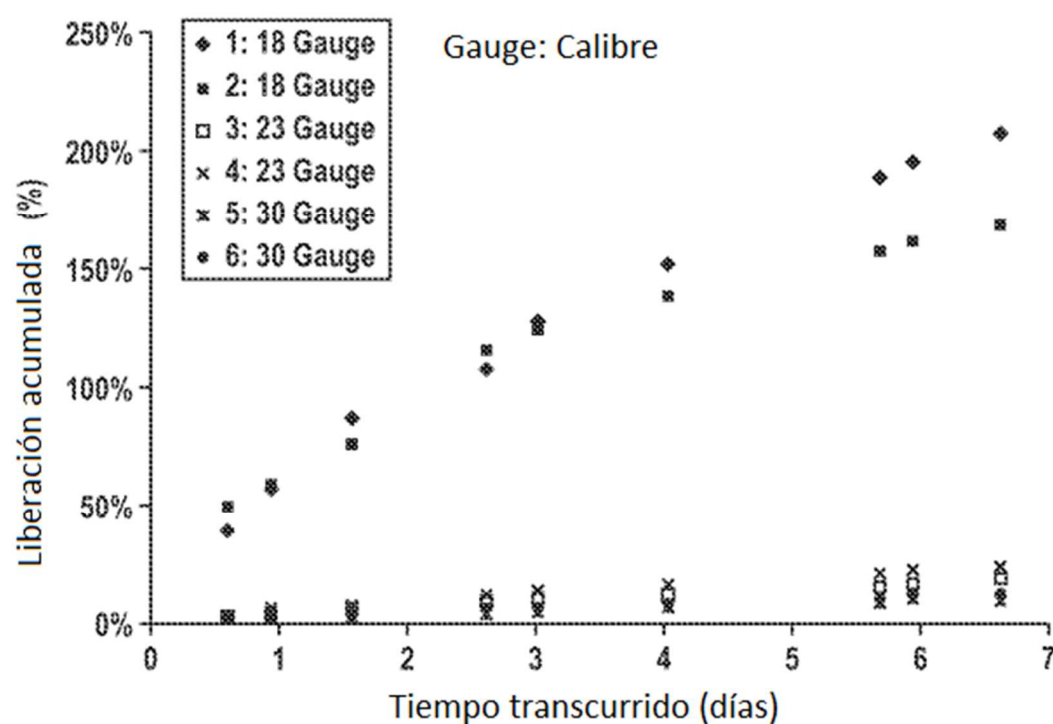


FIG. 9

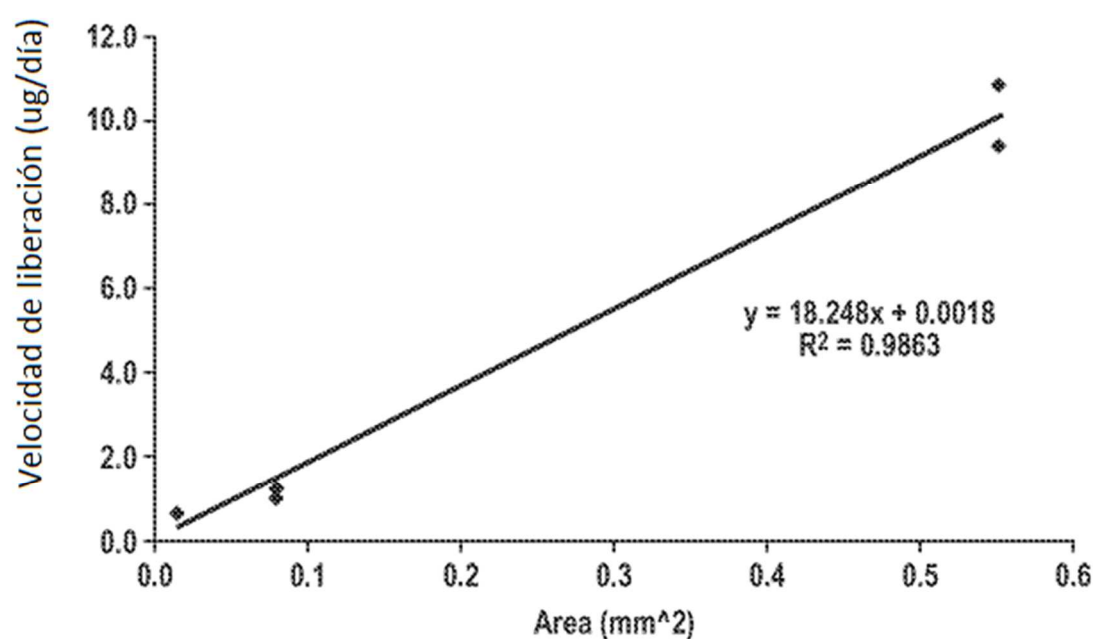


FIG. 10

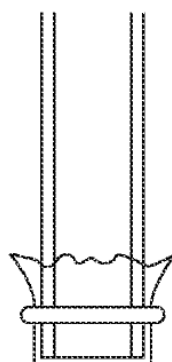


FIG. 11

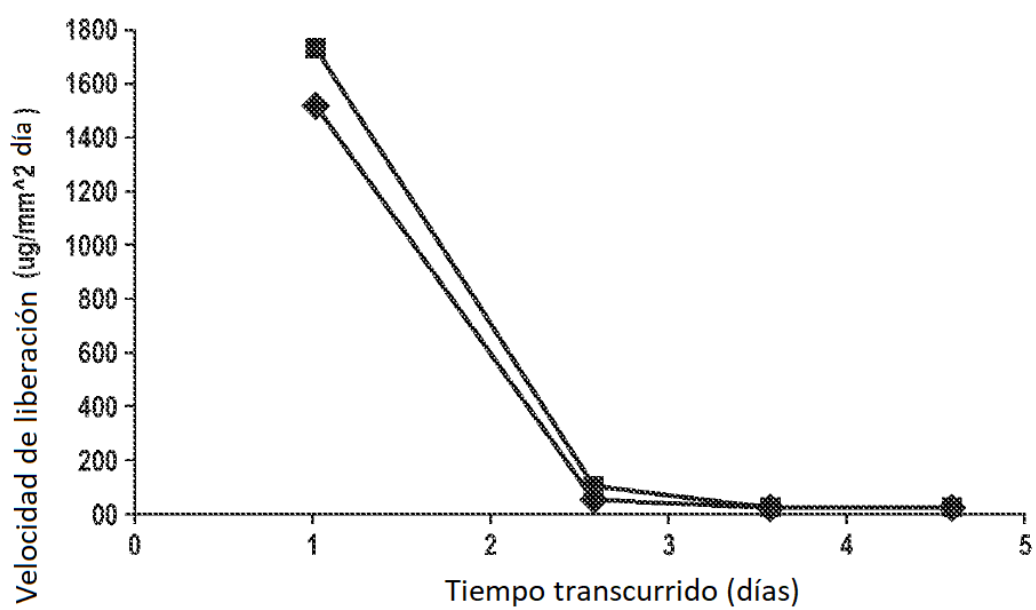


FIG. 11-1

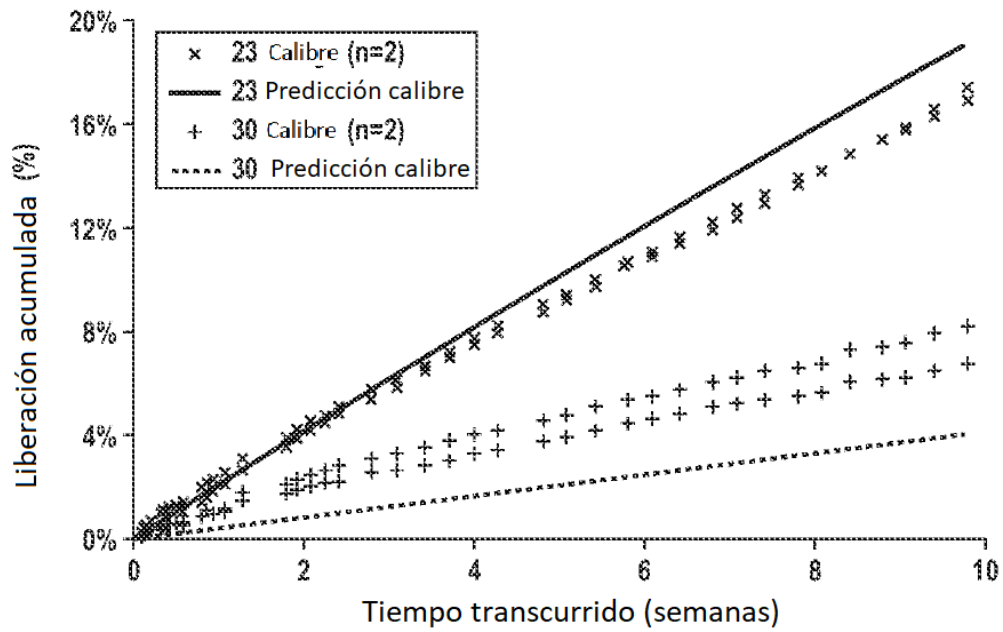


FIG. 12

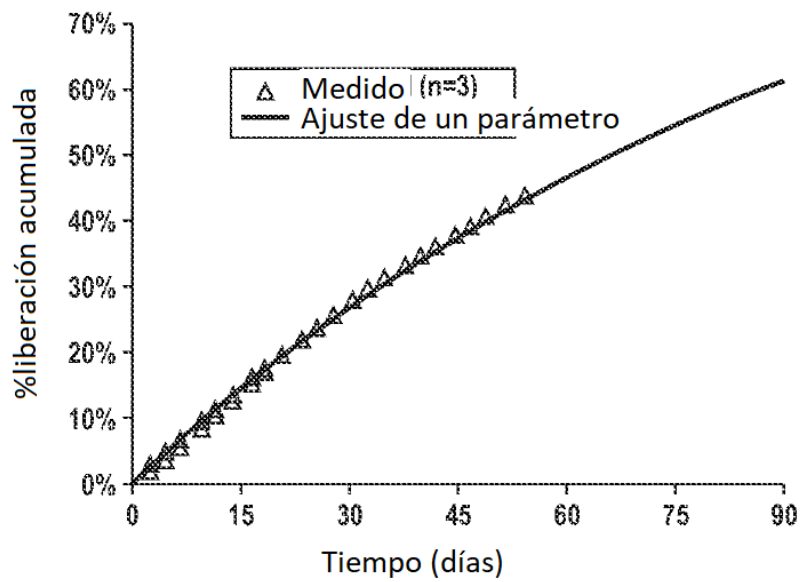


FIG. 13

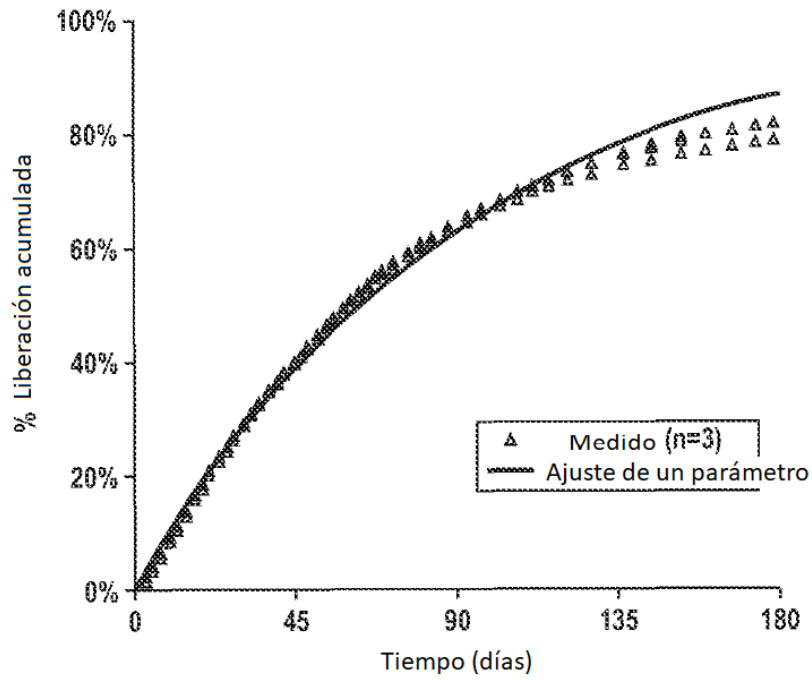


FIG. 13-1

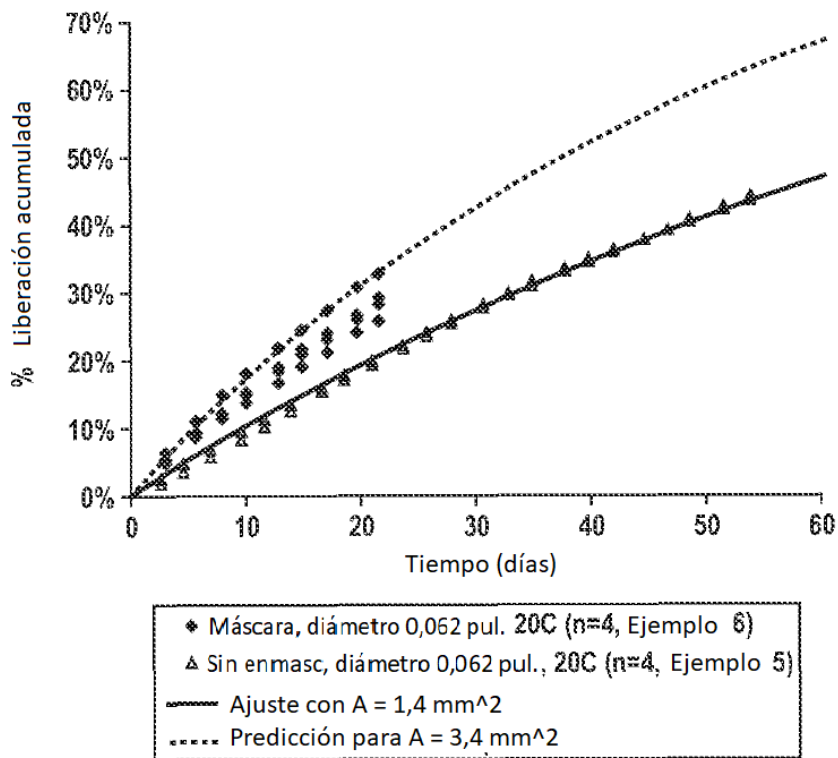


FIG. 14

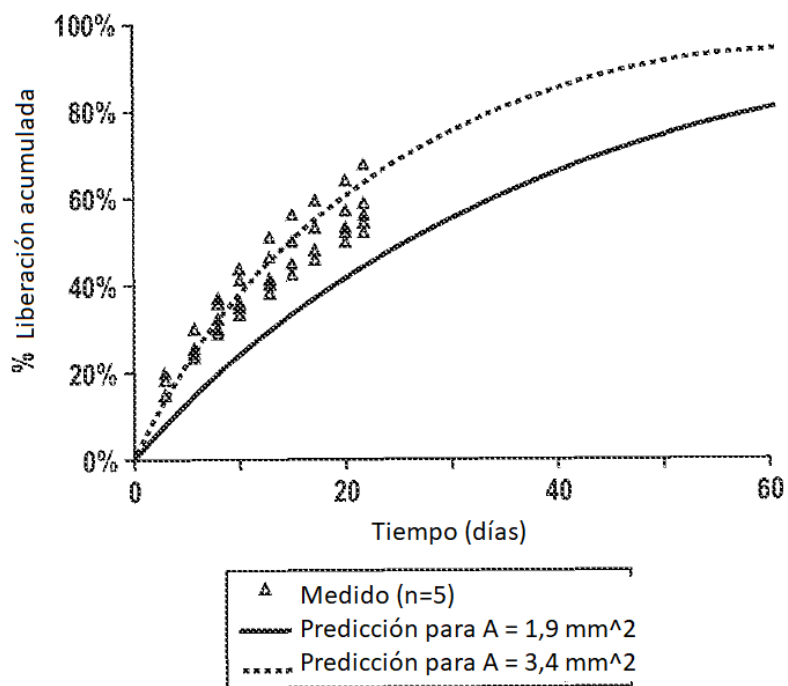


FIG. 15

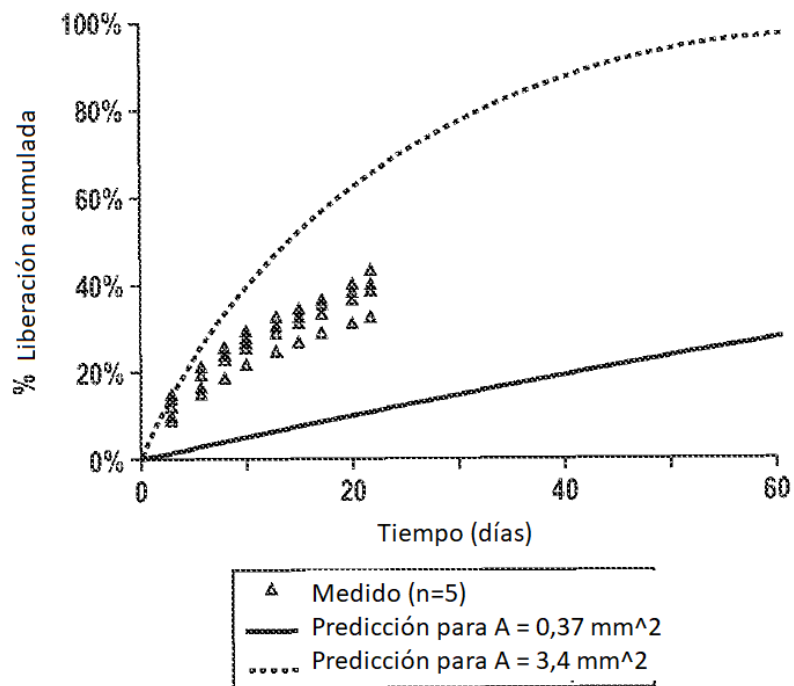


FIG. 16

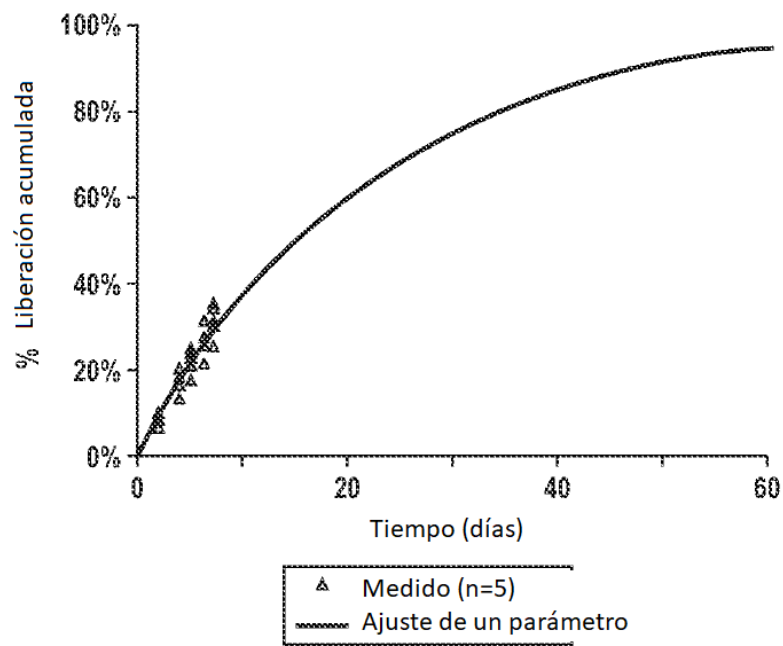


FIG. 17

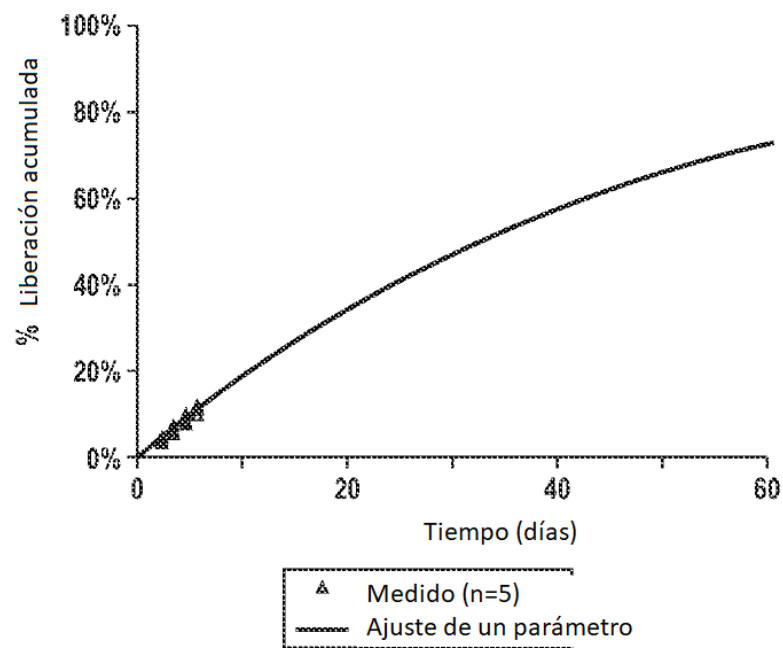


FIG. 18A

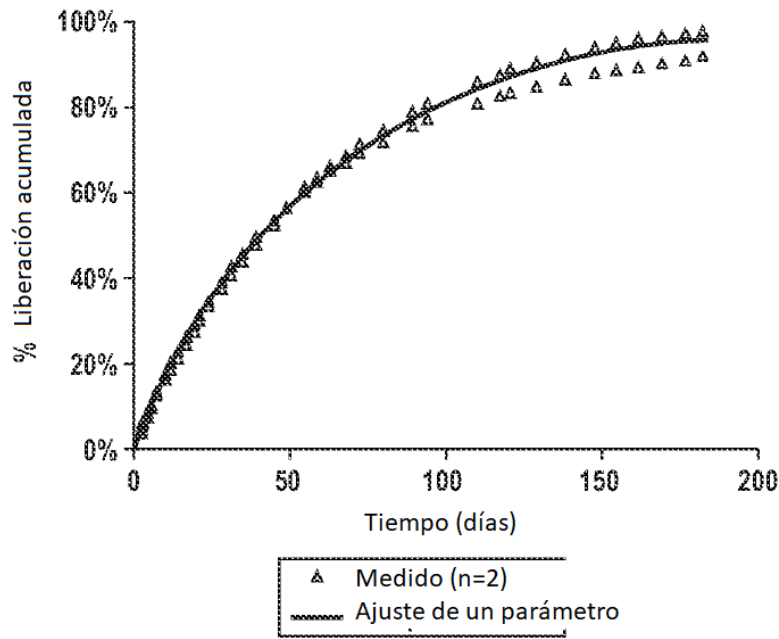


FIG. 18B

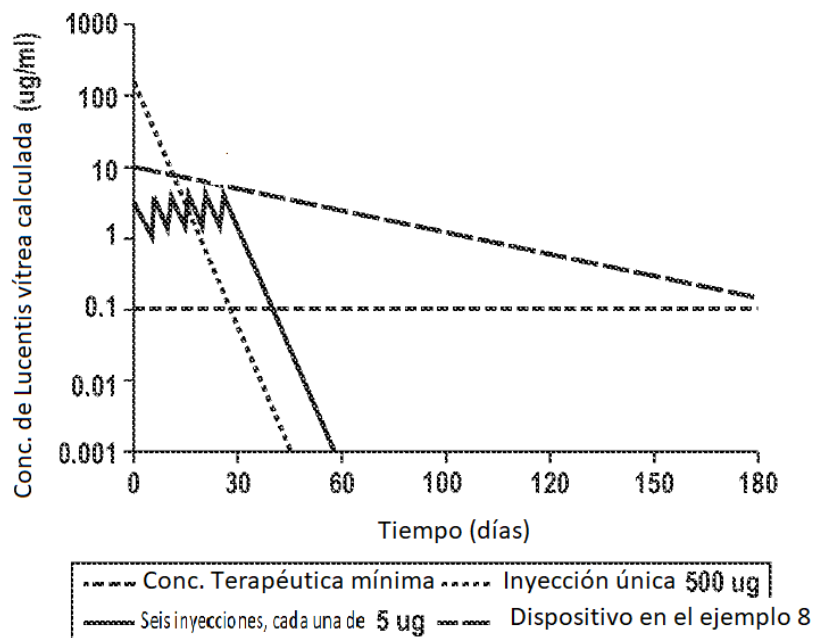


FIG. 19A

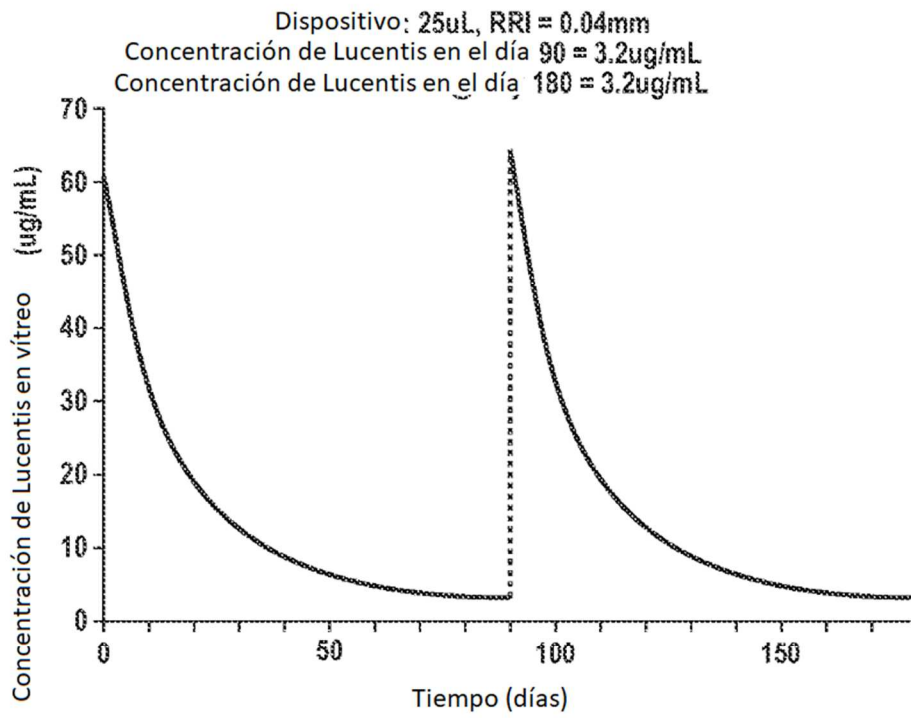


FIG. 19B

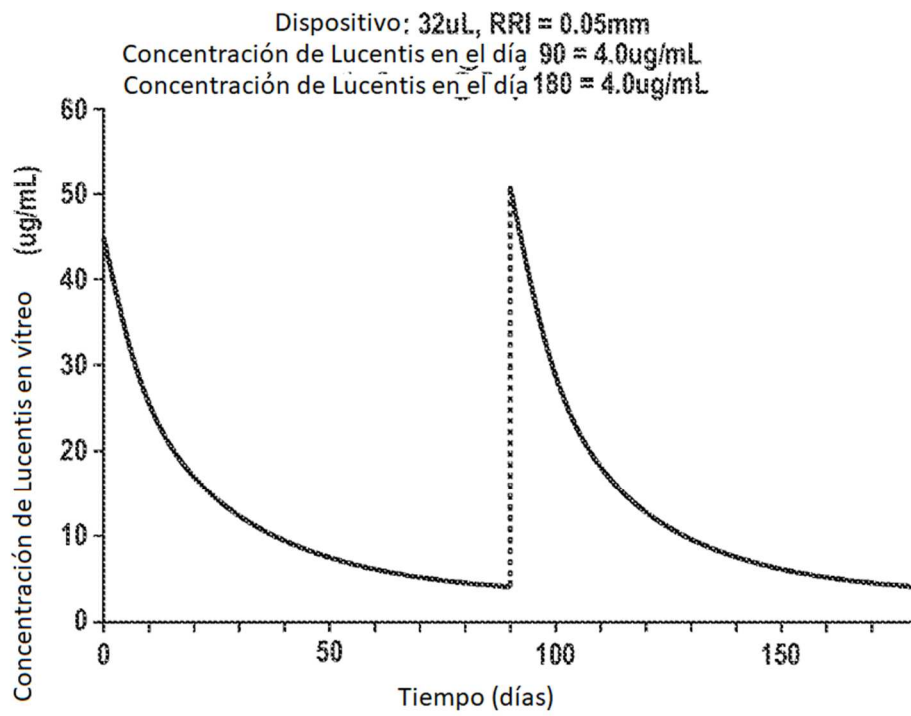


FIG. 19C

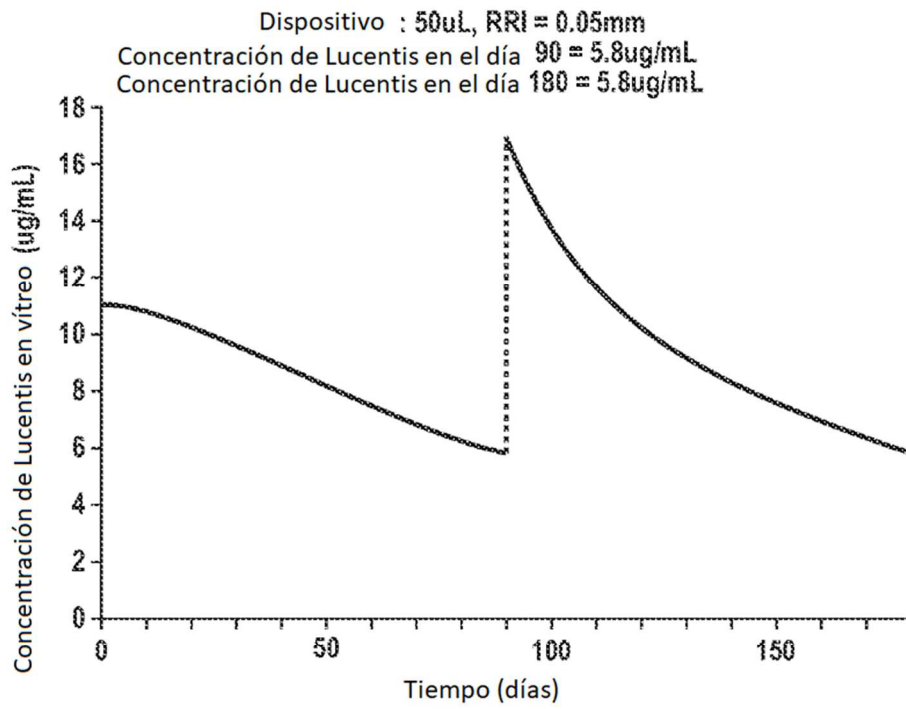


FIG. 19D

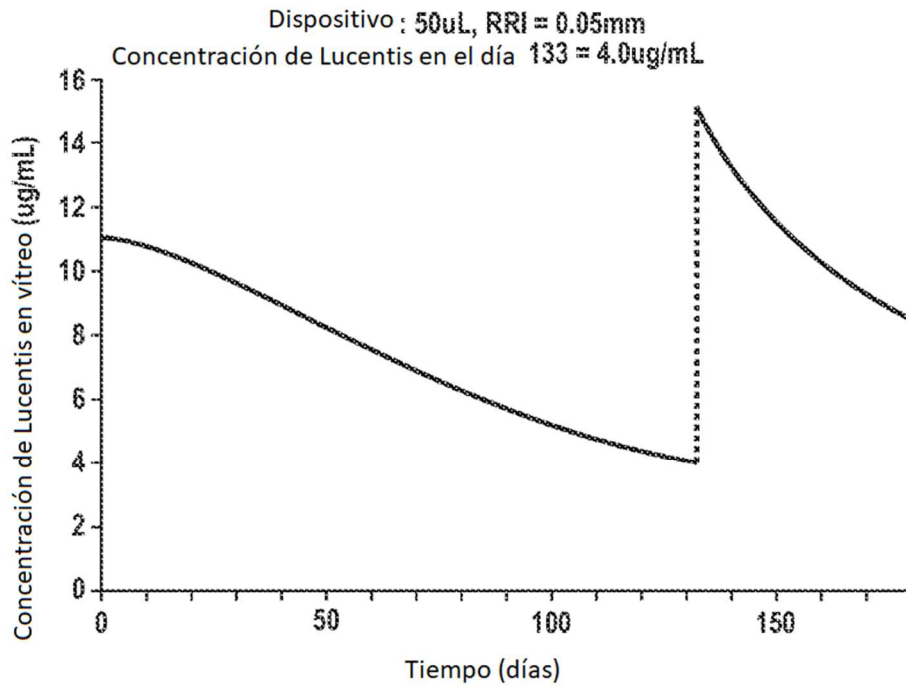


FIG. 19E

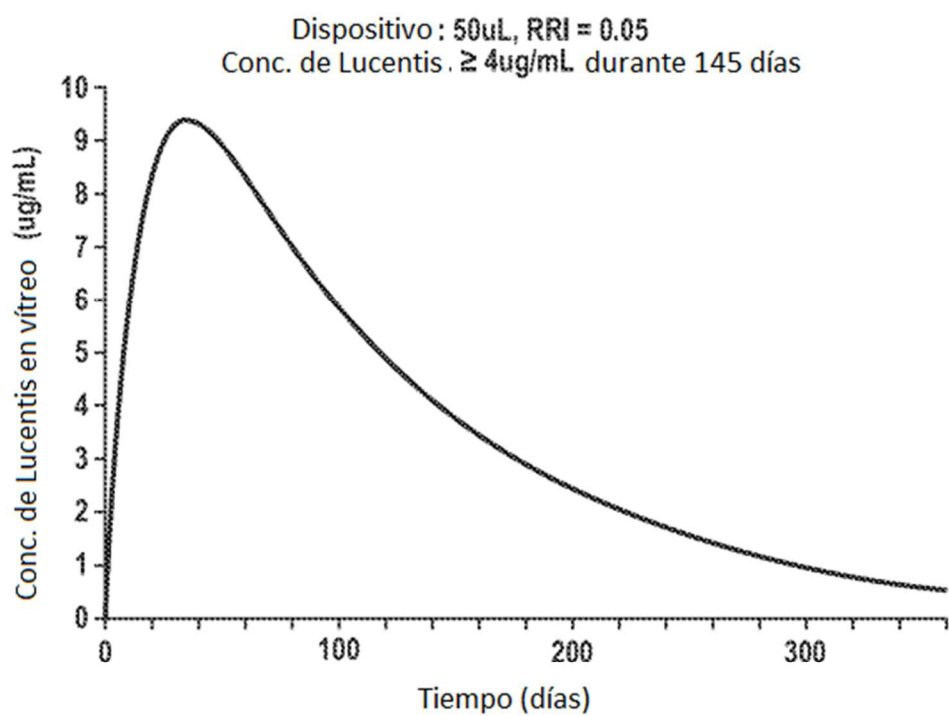


FIG. 19F

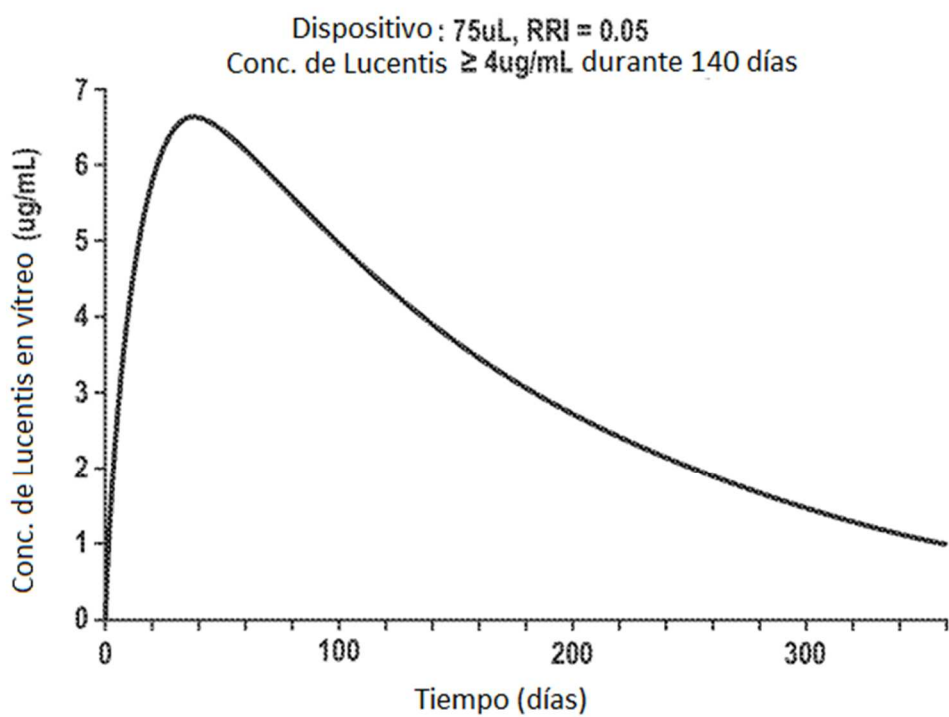


FIG. 19G

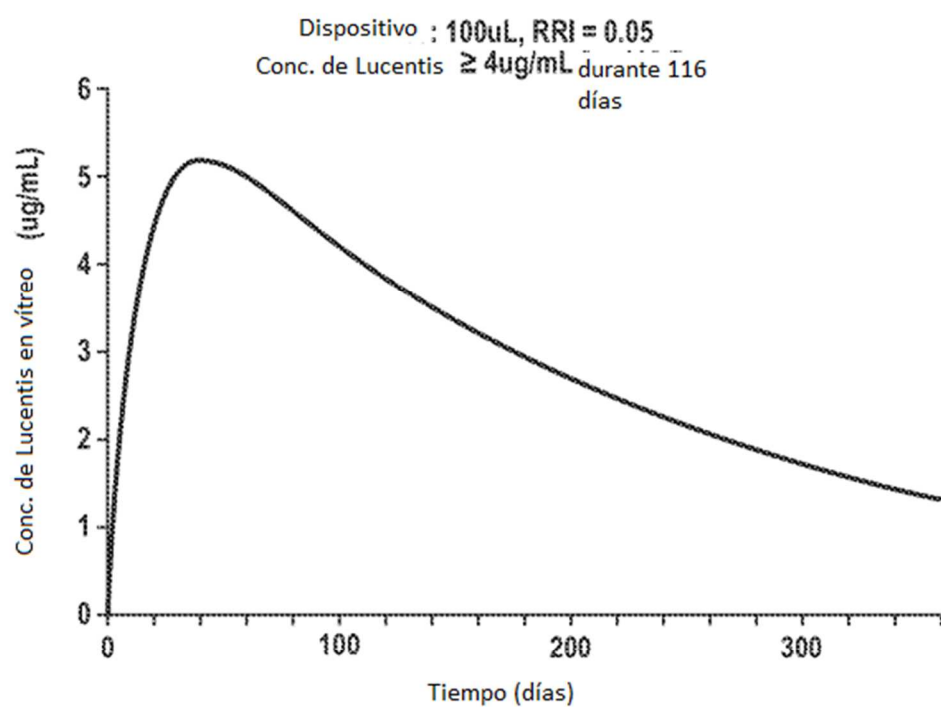


FIG. 19H

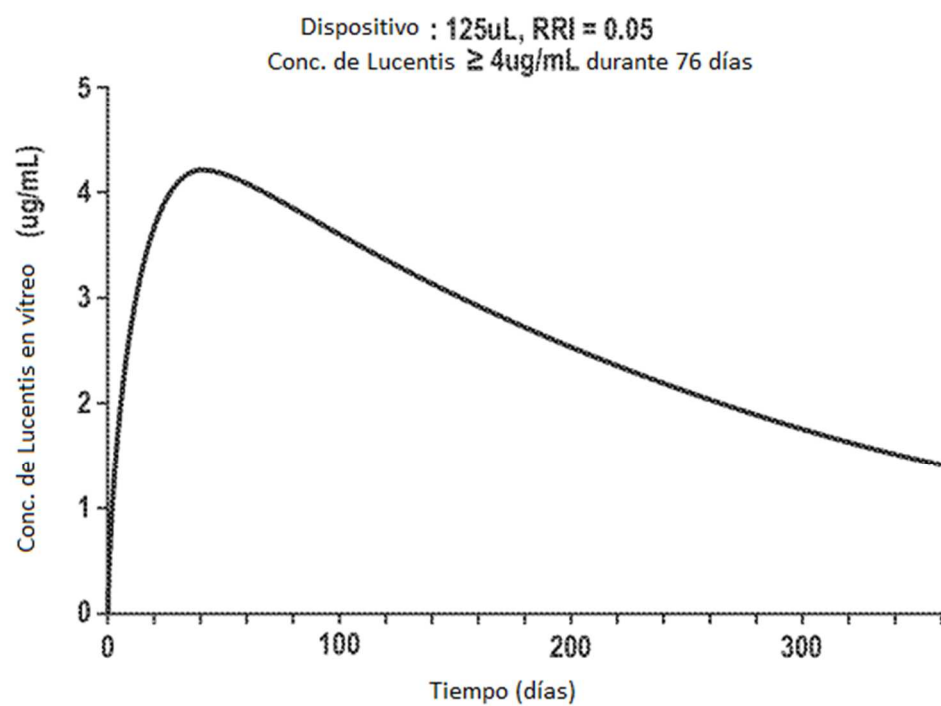


FIG. 19I

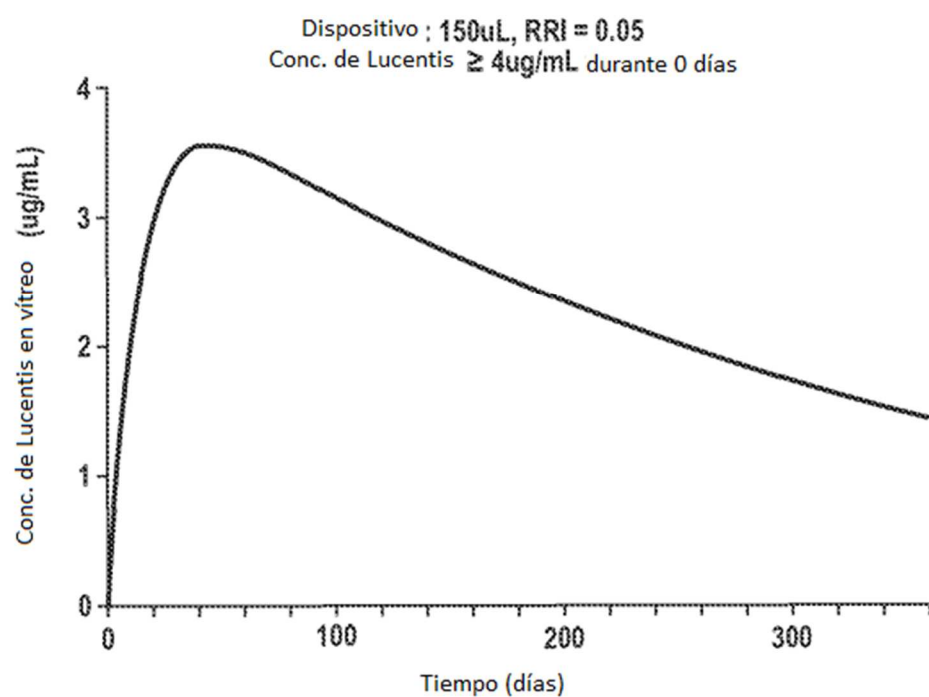


FIG. 19J

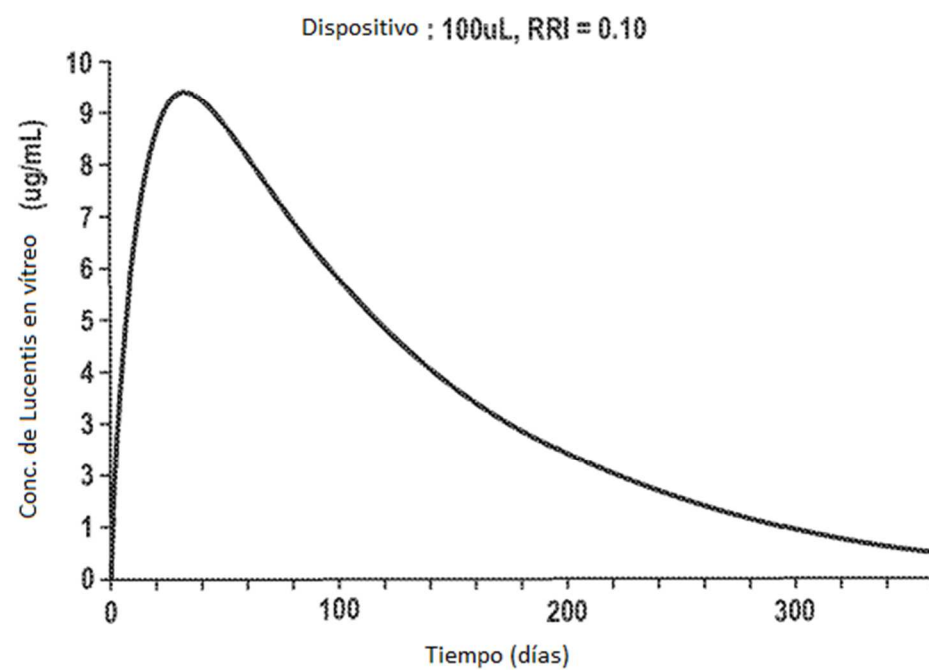


FIG. 19K

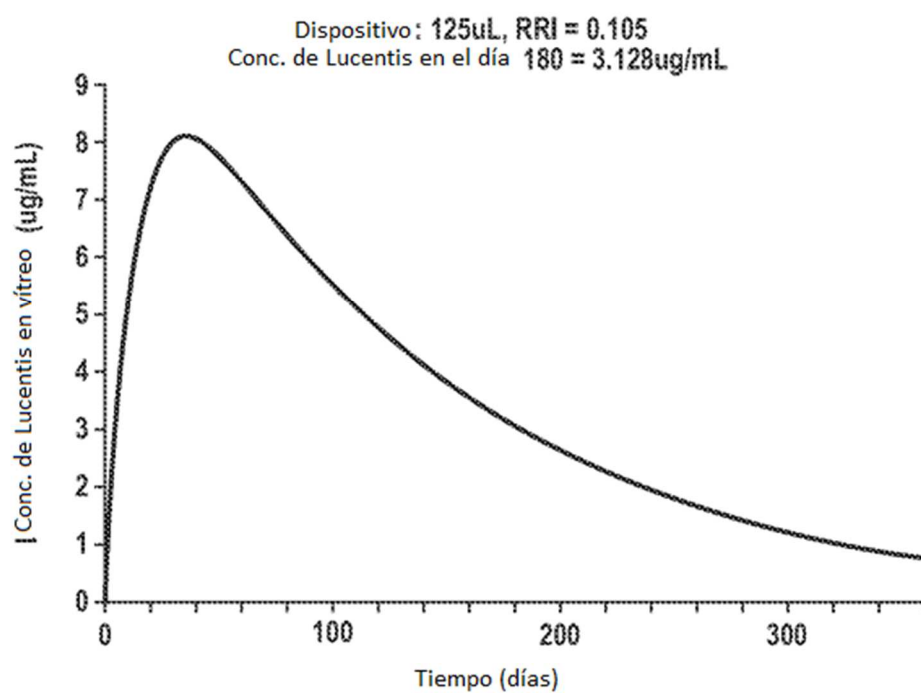


FIG. 19L

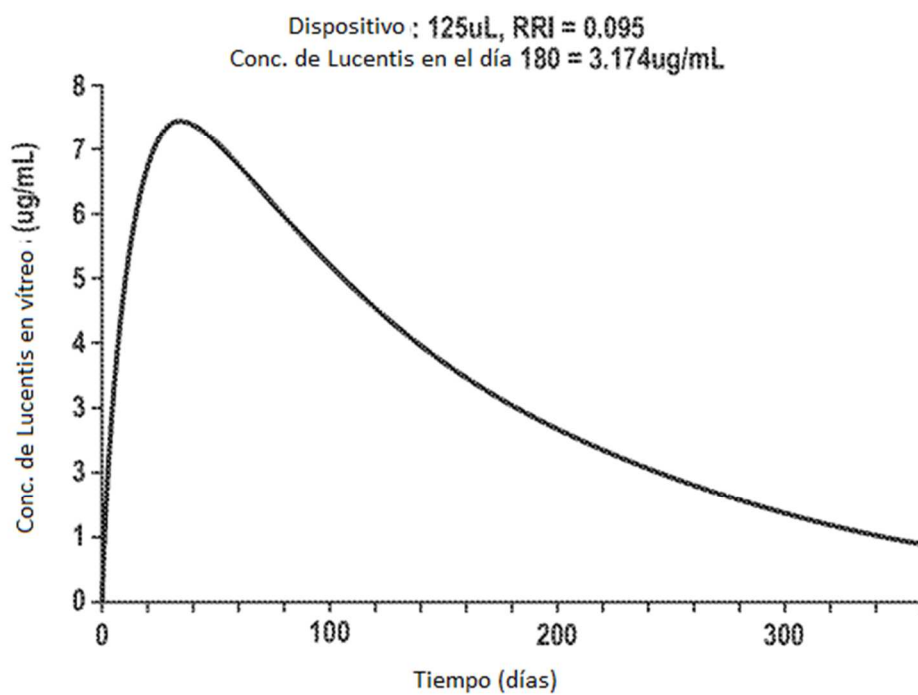


FIG. 19M

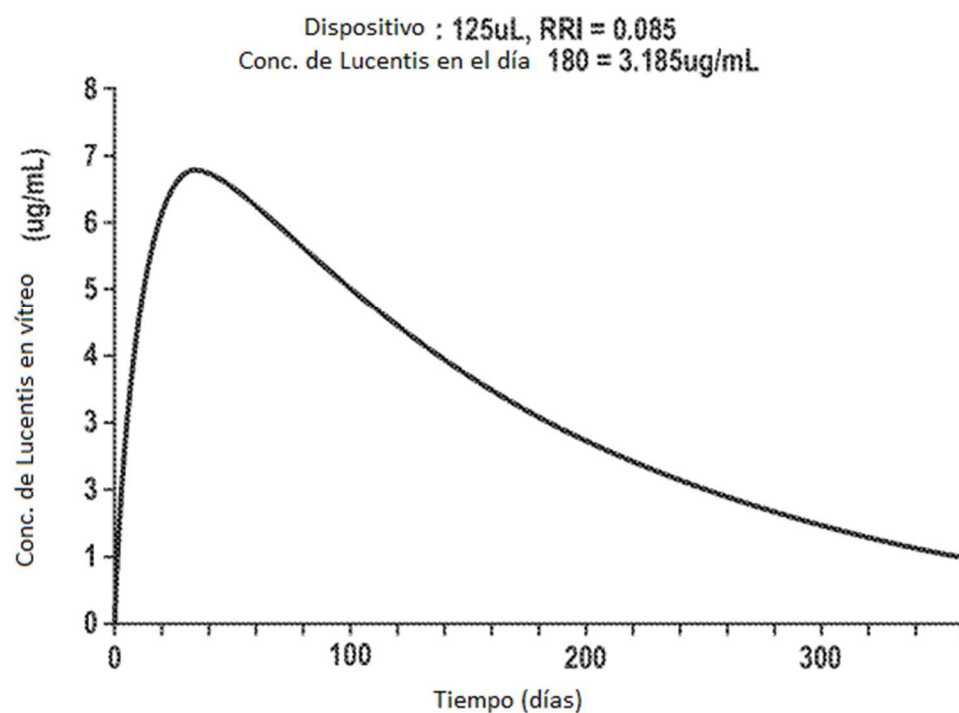


FIG. 19N

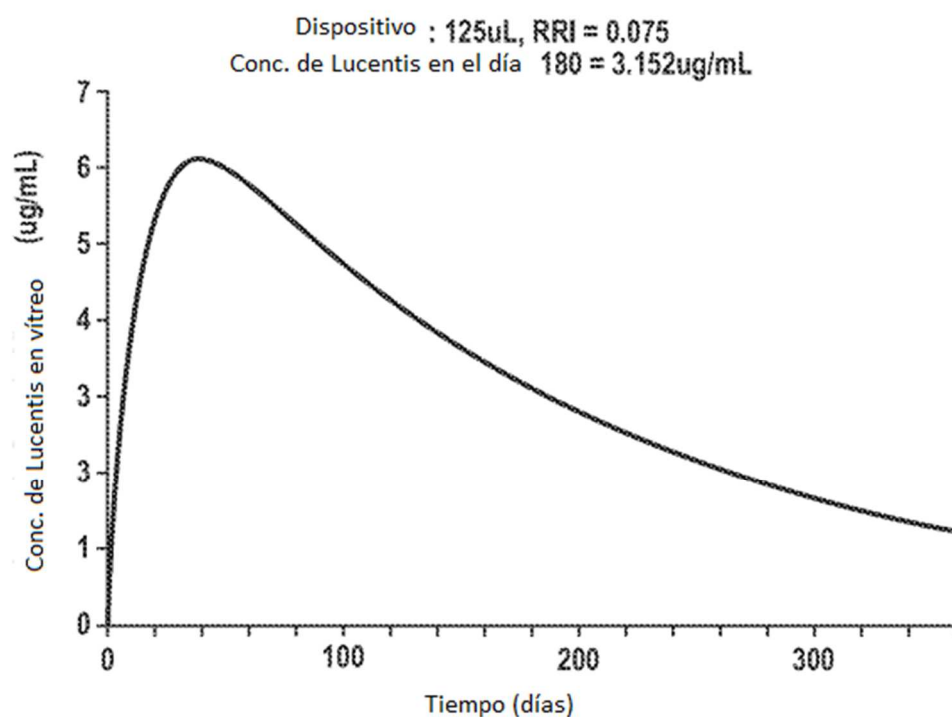


FIG. 19O

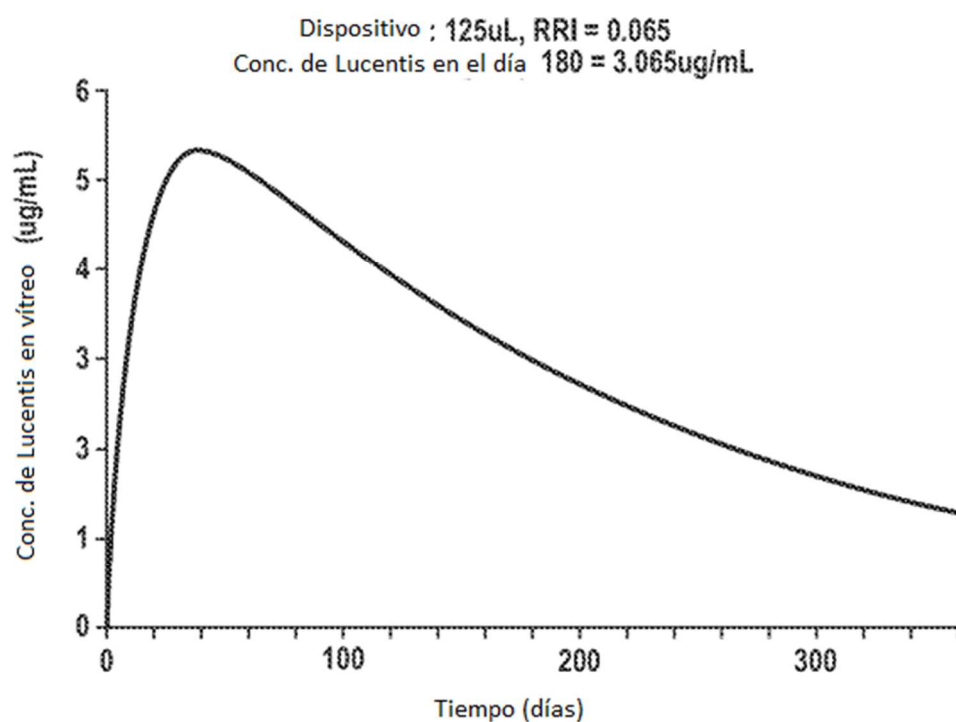


FIG. 19P

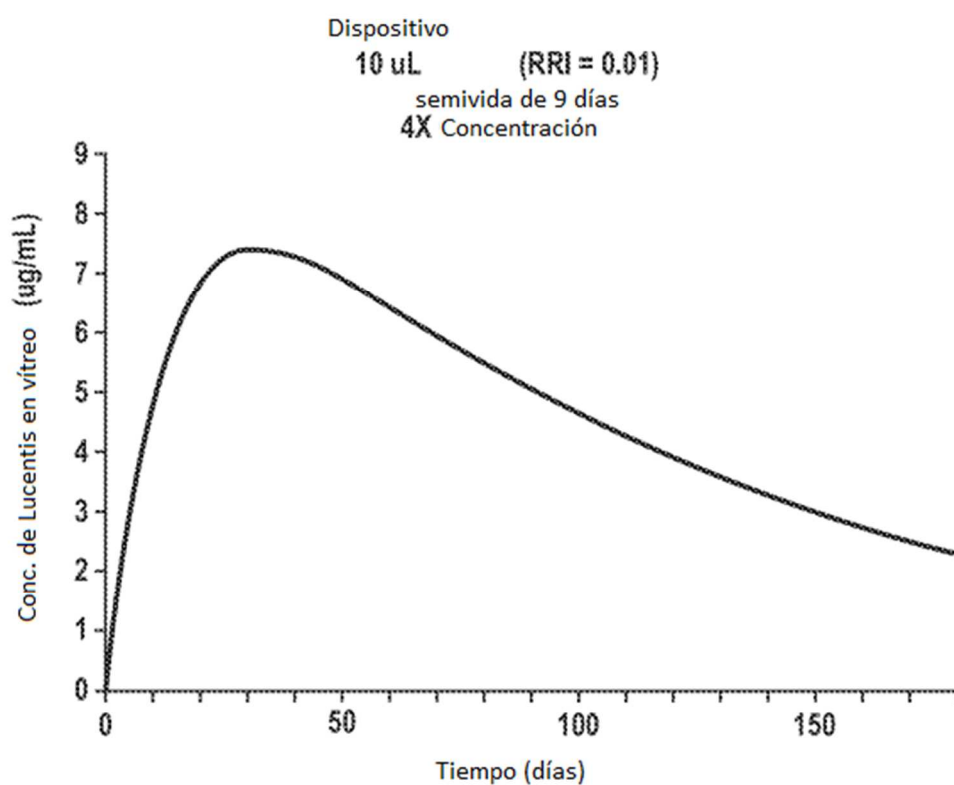


FIG. 19Q

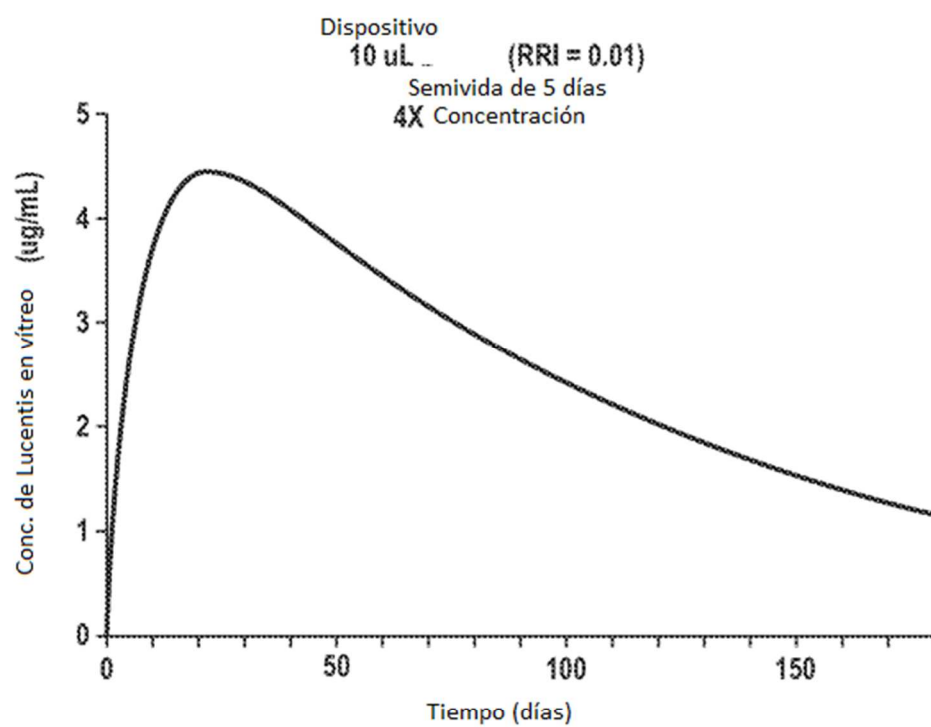


FIG. 19R

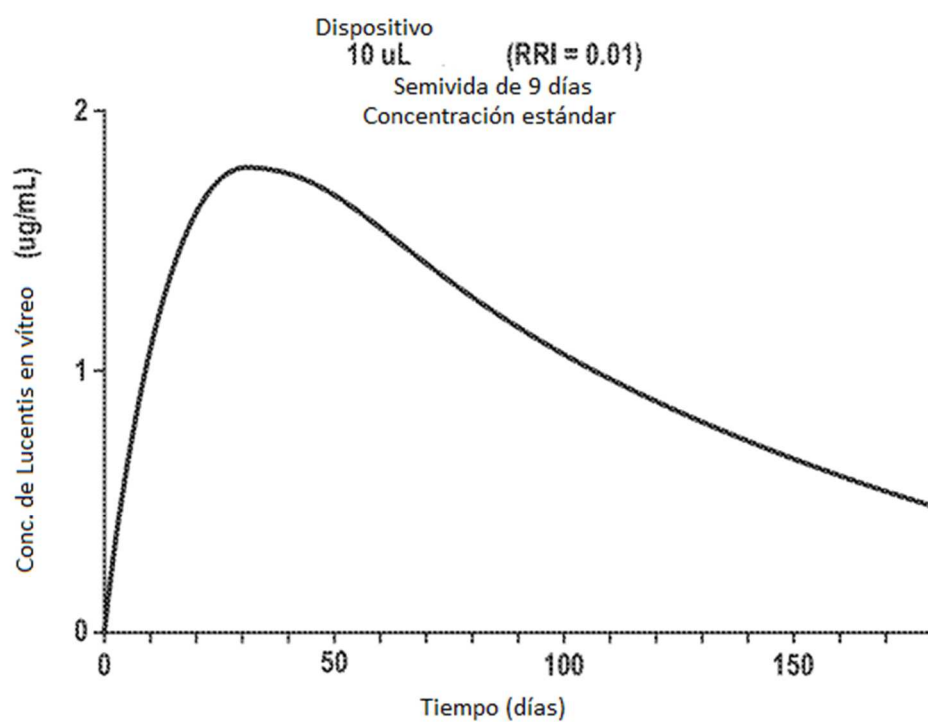


FIG. 19S

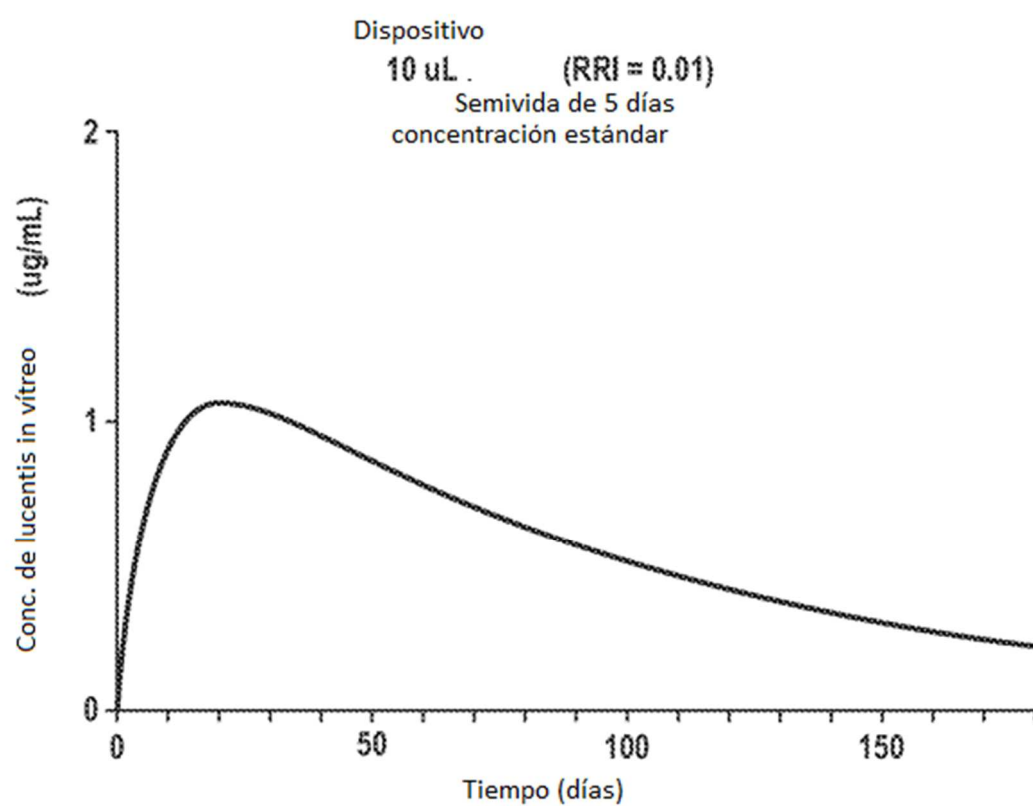


FIG. 19T

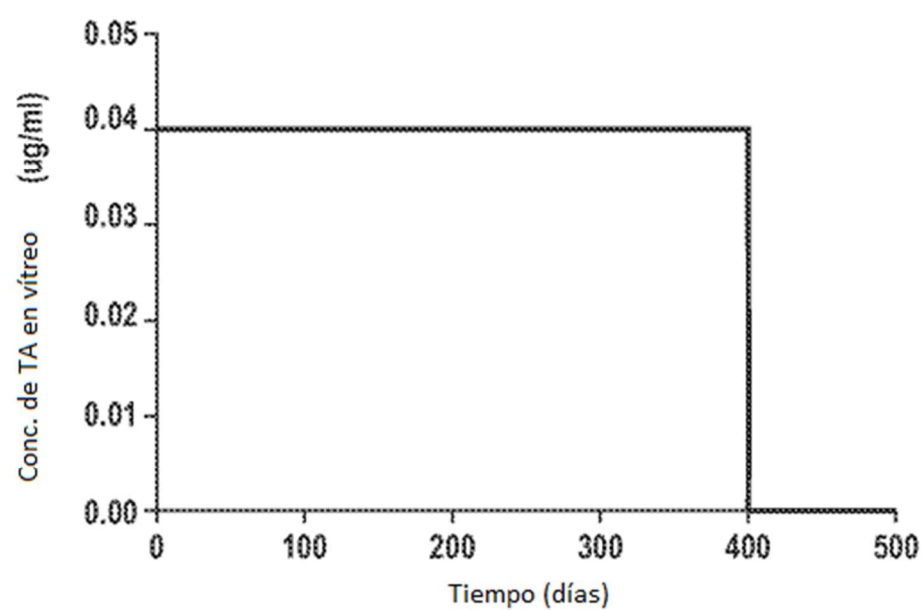


FIG. 20

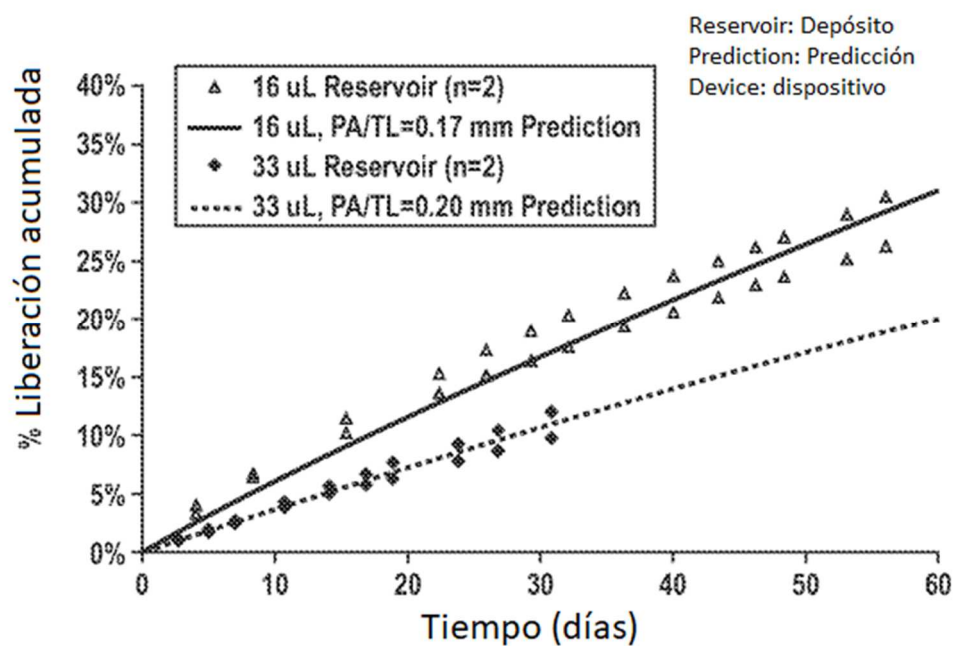


FIG. 21

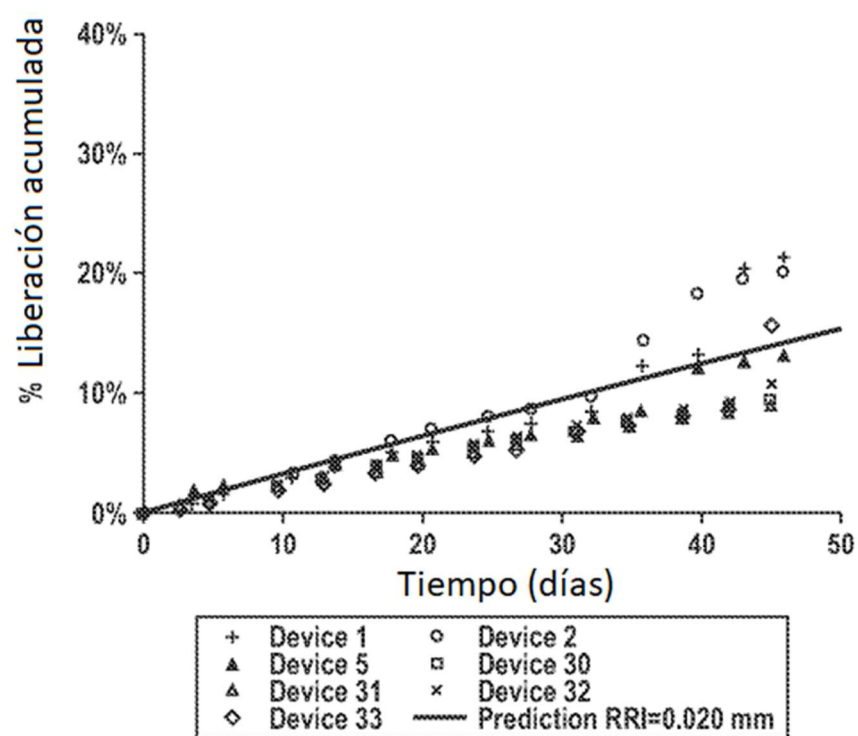


FIG. 22A

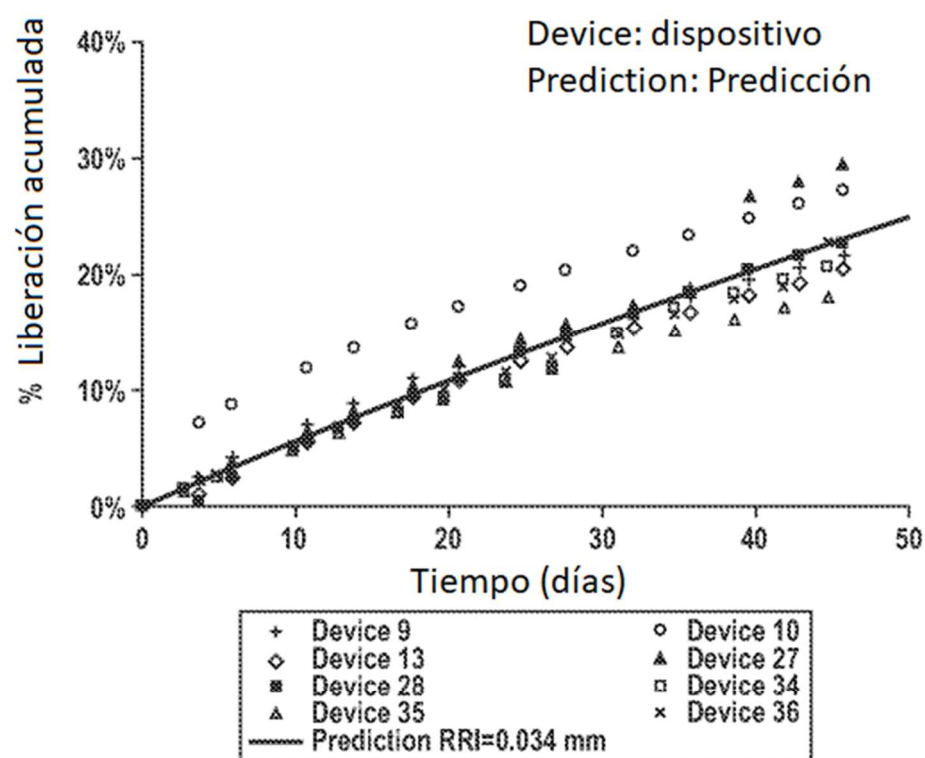


FIG. 22B-1

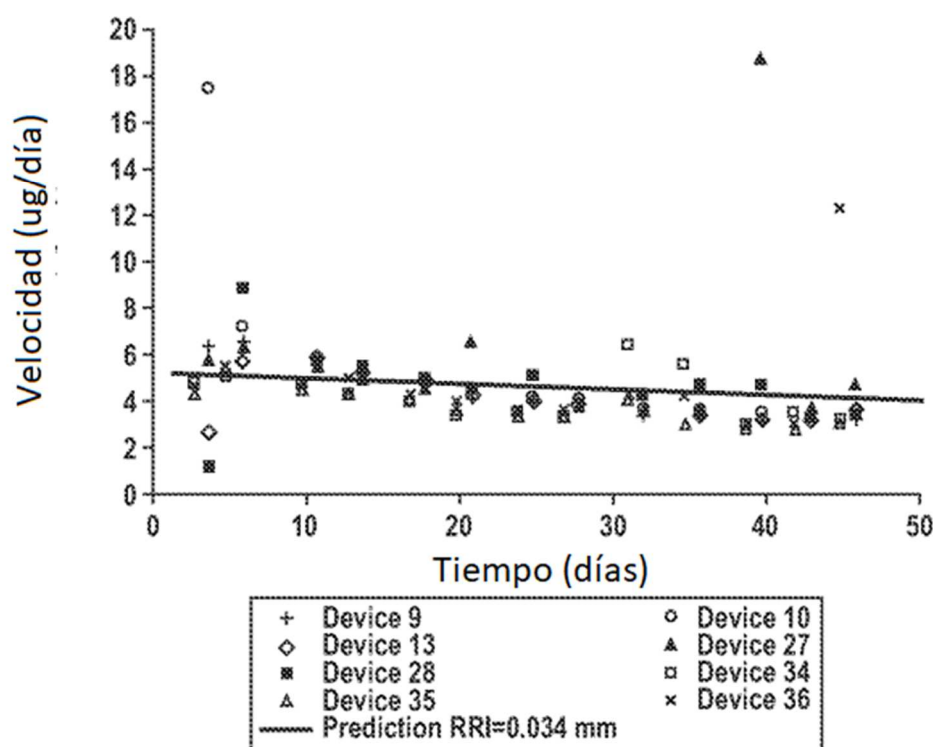


FIG. 22B-2

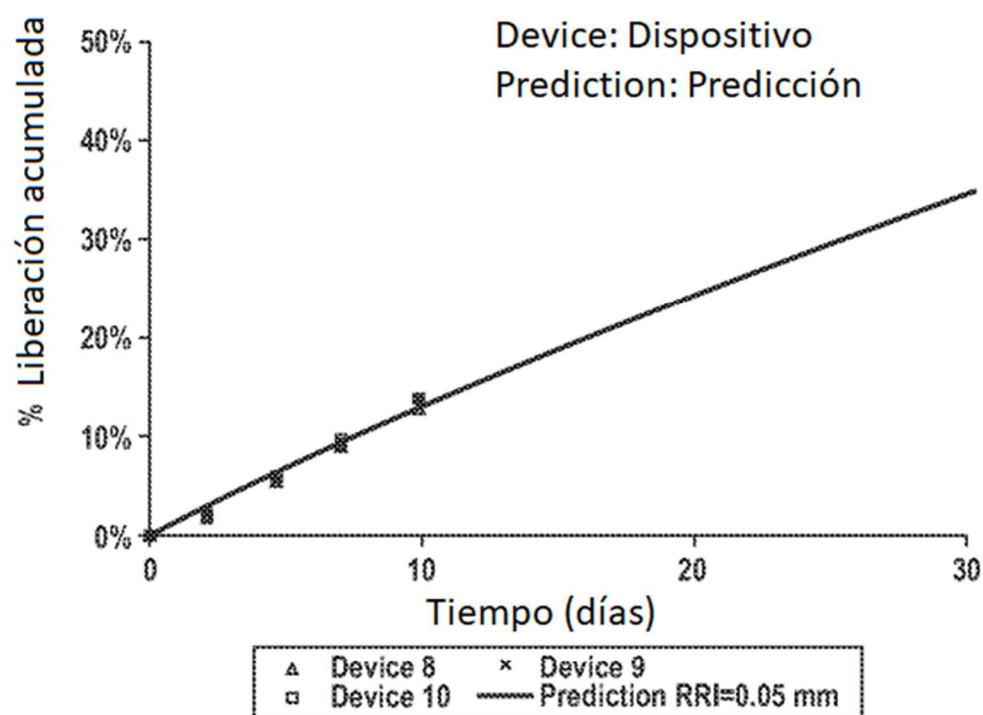


FIG. 23A

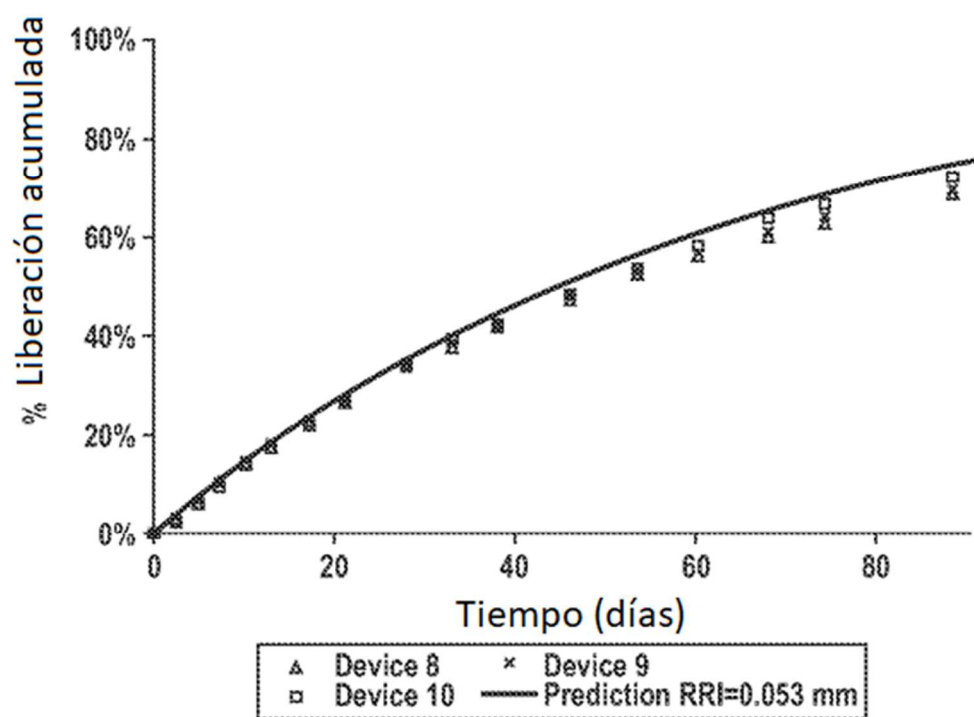


FIG. 23A-1

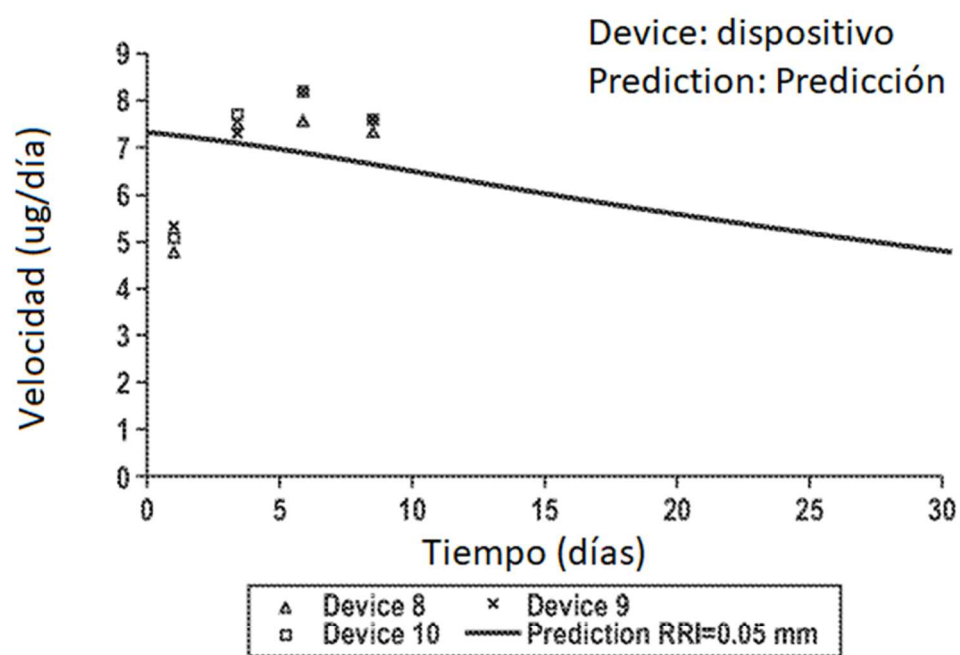


FIG. 23B

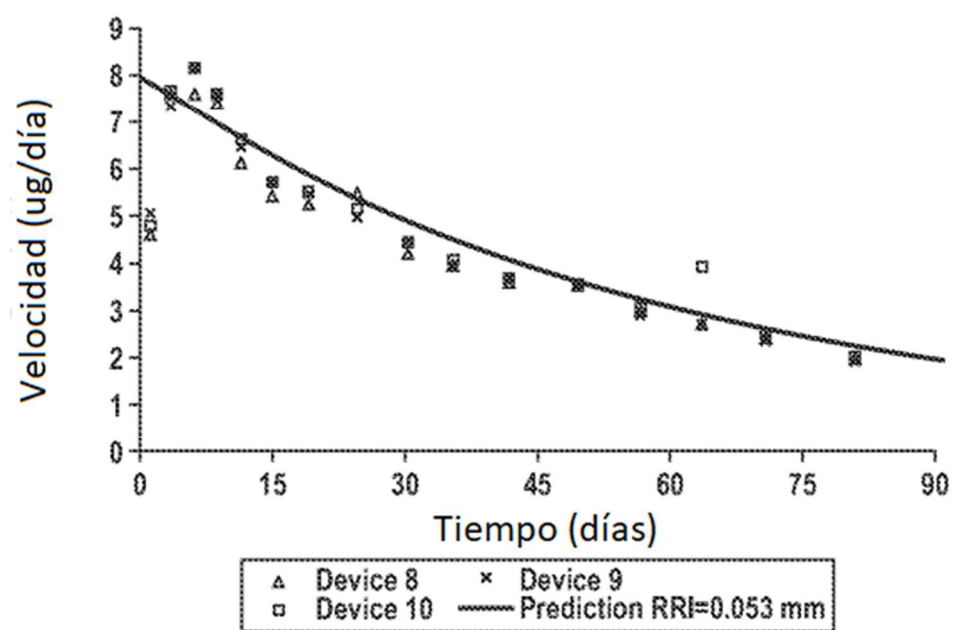


FIG. 23B-1

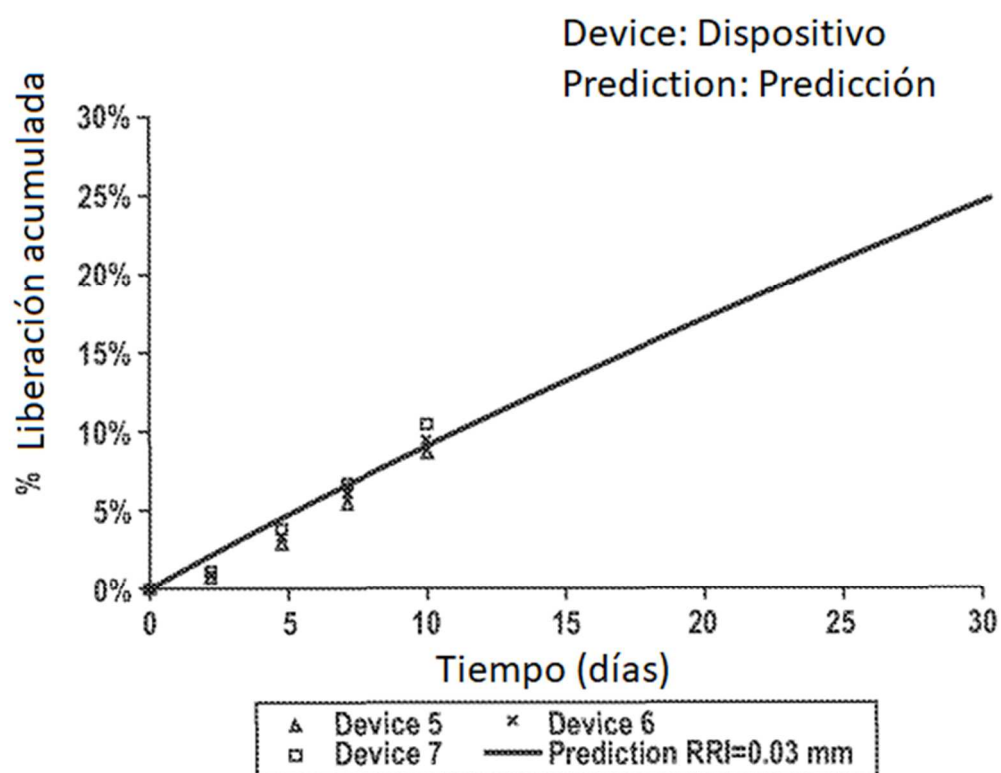


FIG. 24A

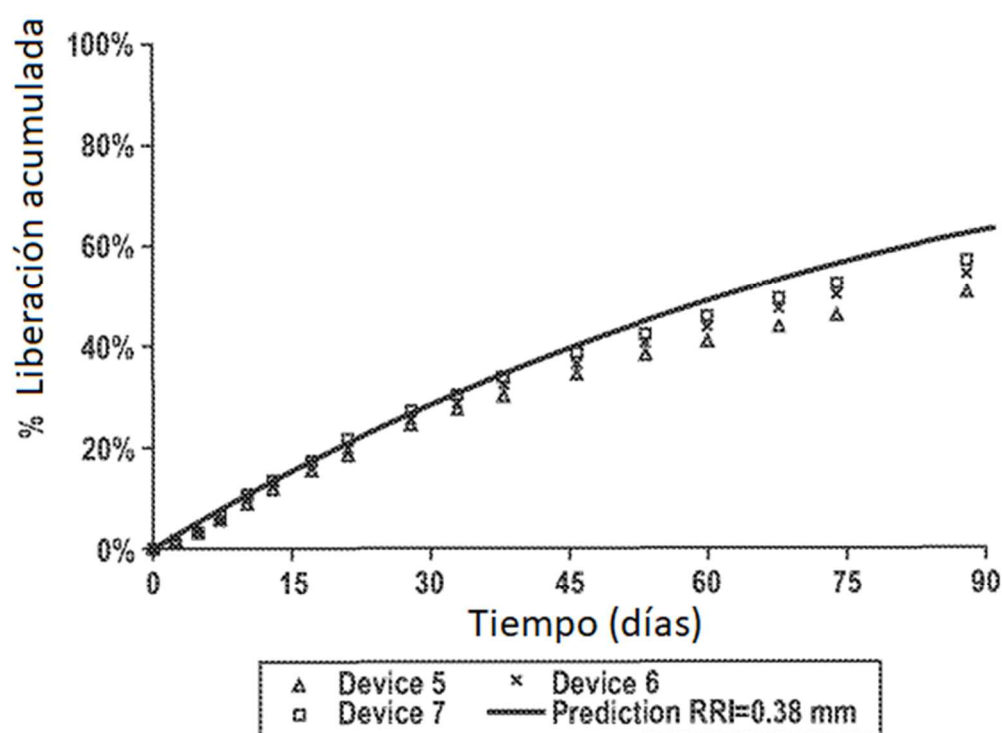


FIG. 24A-1

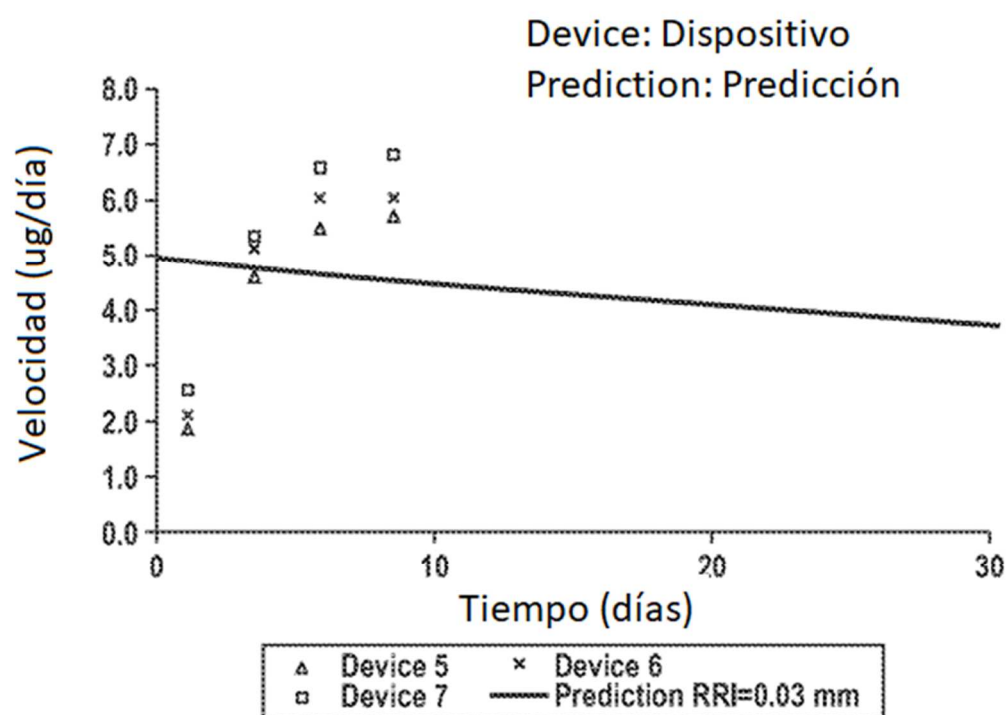


FIG. 24B

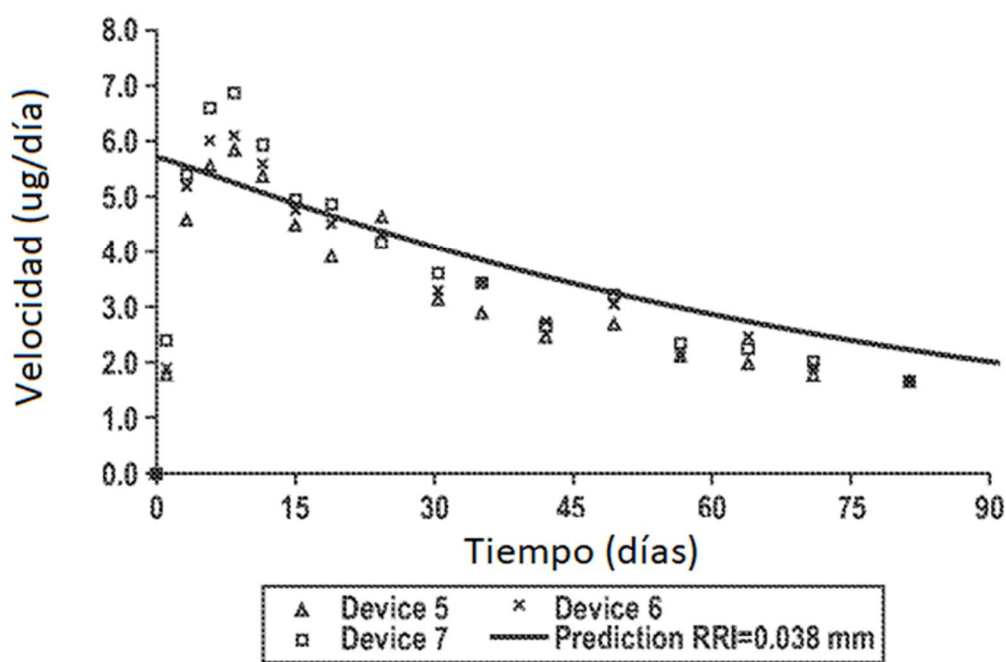


FIG. 24B-1

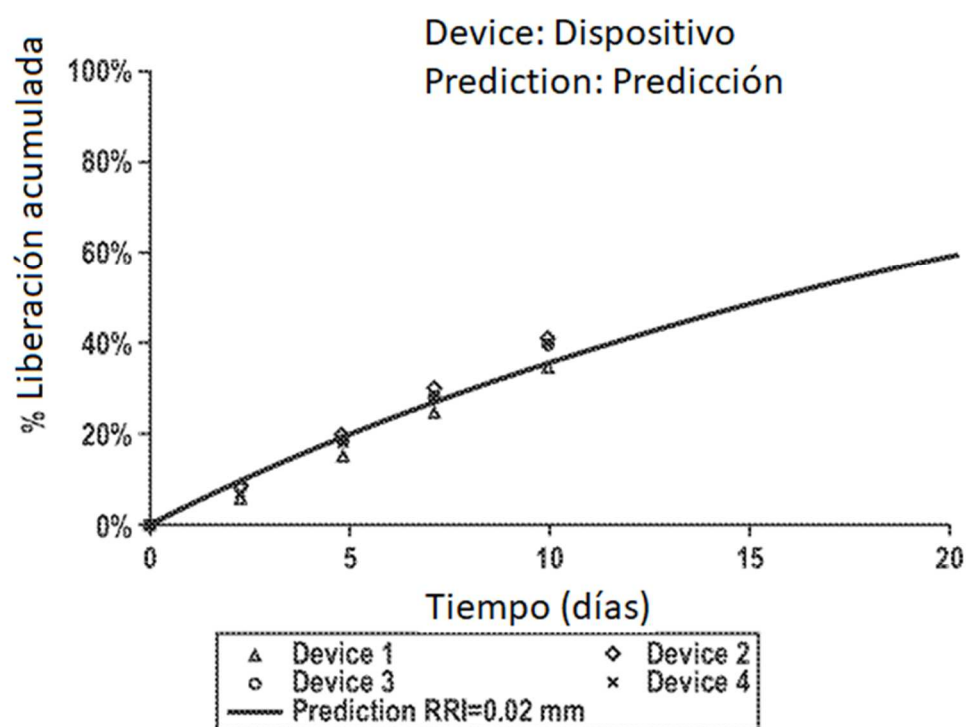


FIG. 25A

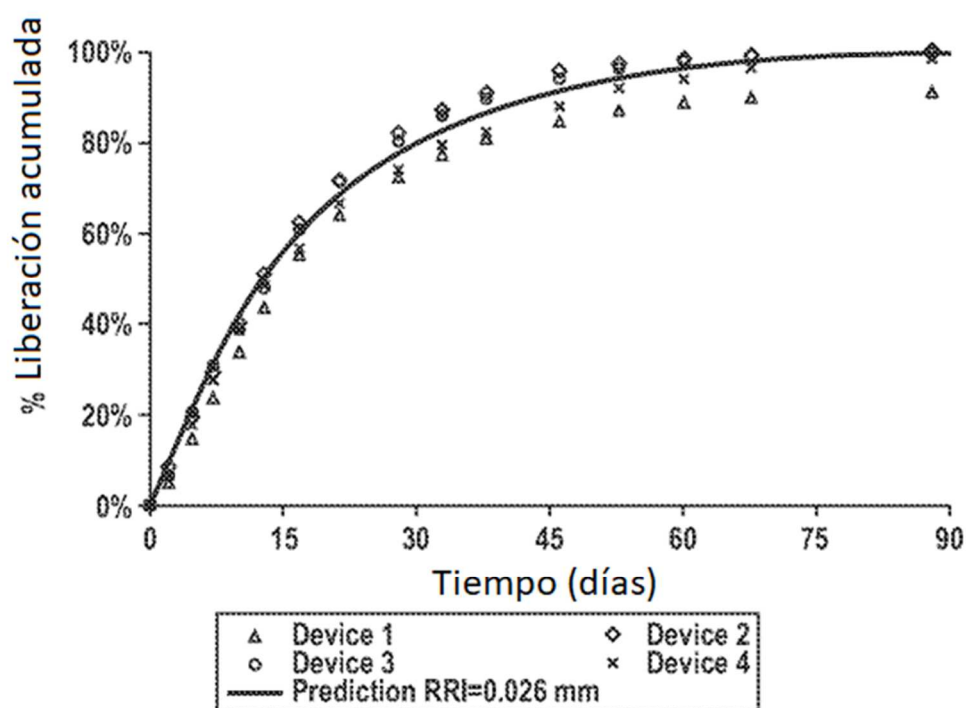


FIG. 25A-1

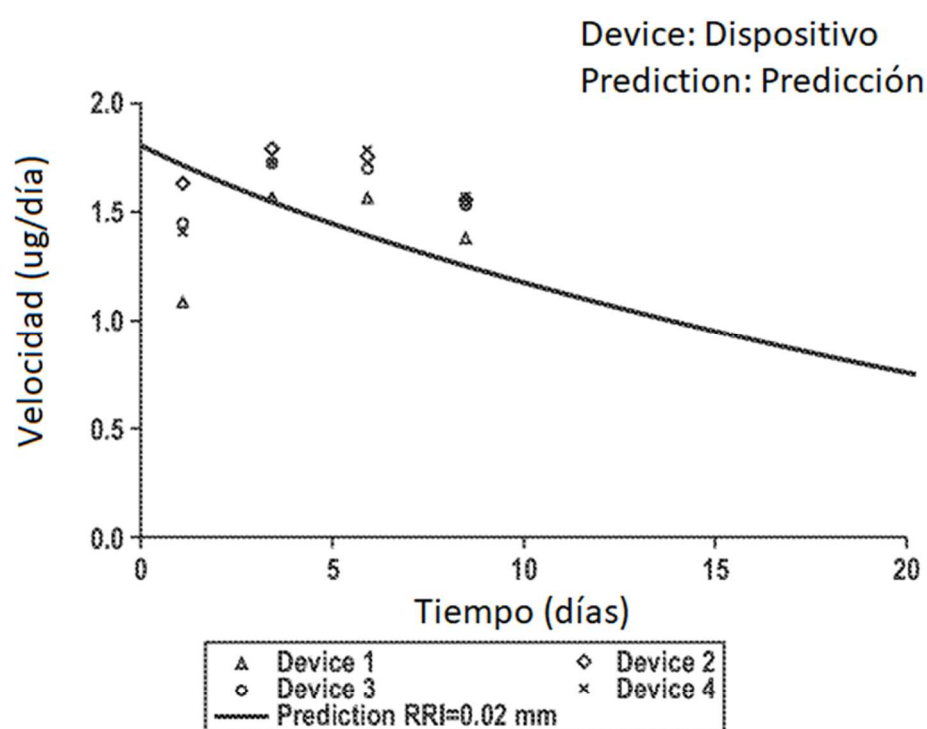


FIG. 25B

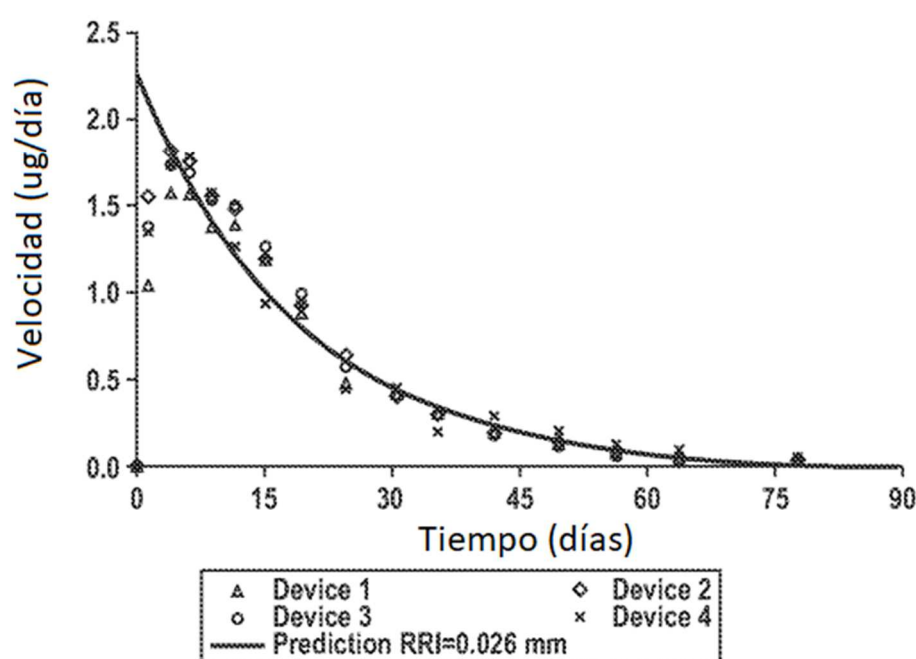


FIG. 25B-1

Device: Dispositivo

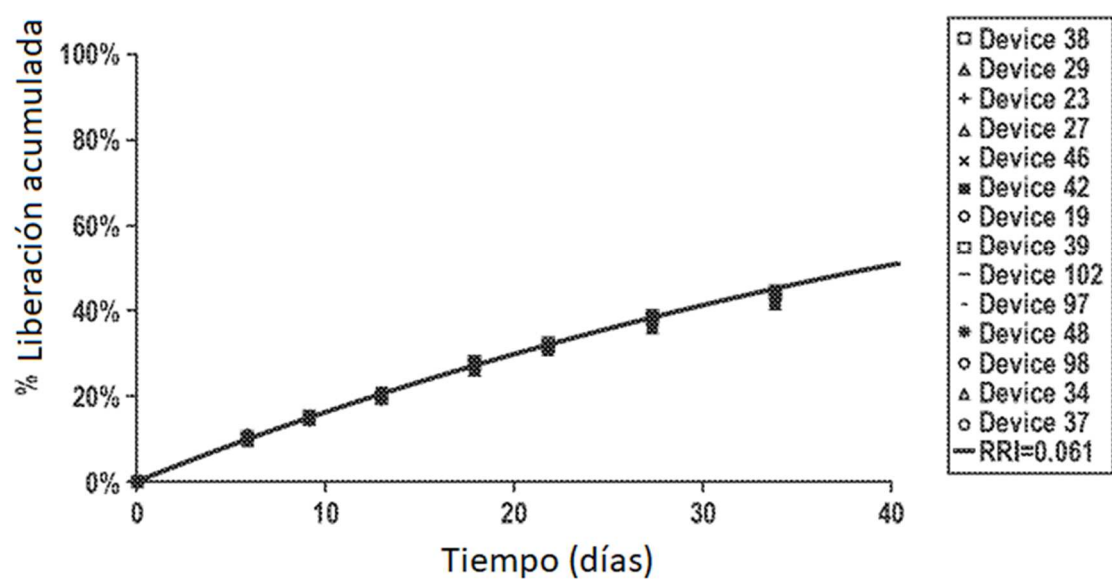


FIG. 25C

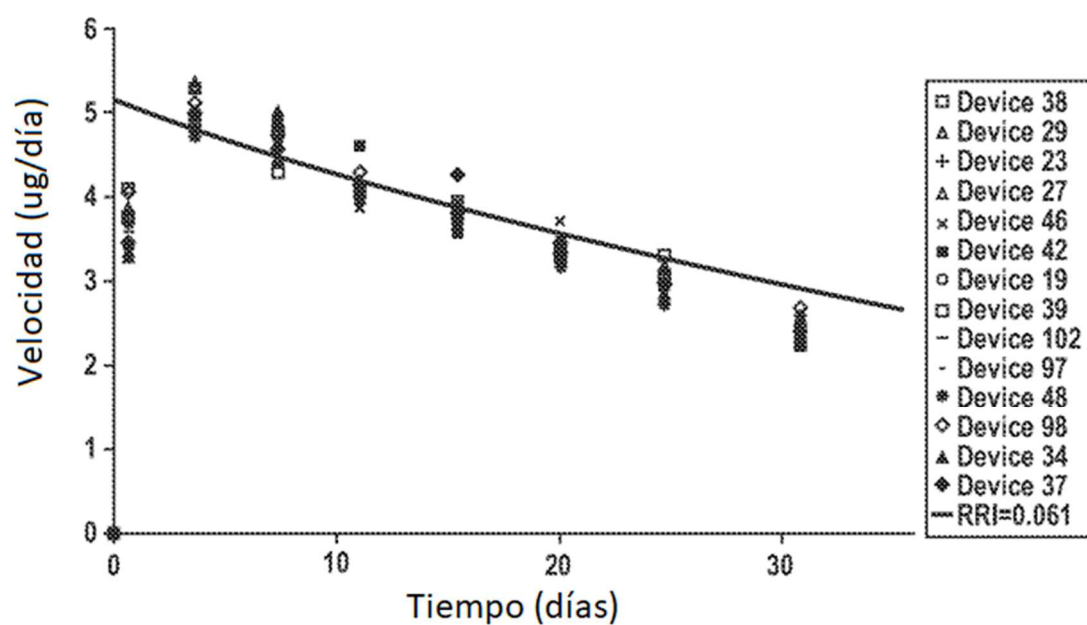


FIG. 25D

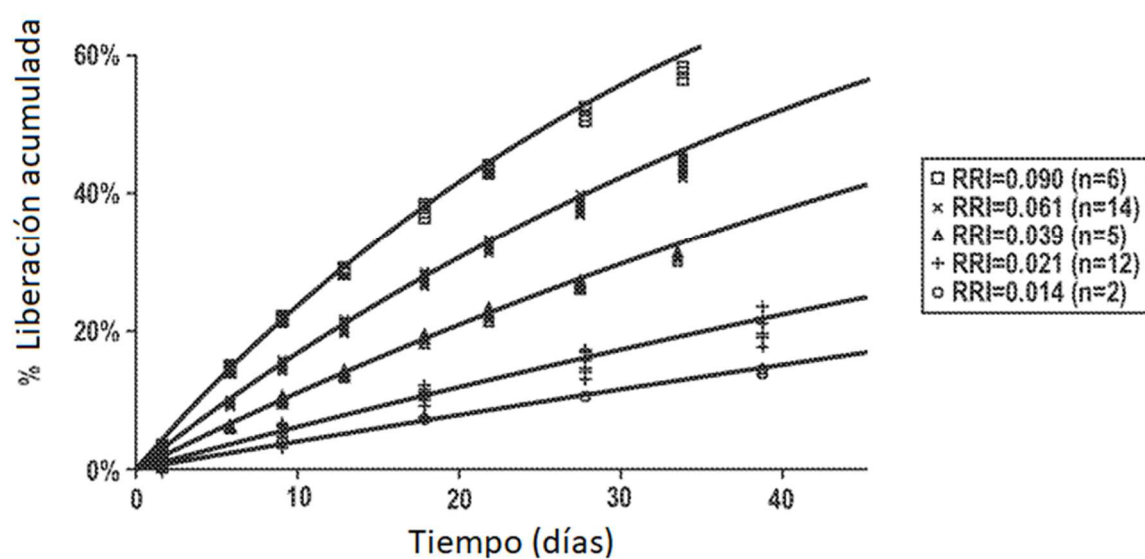


FIG. 25E

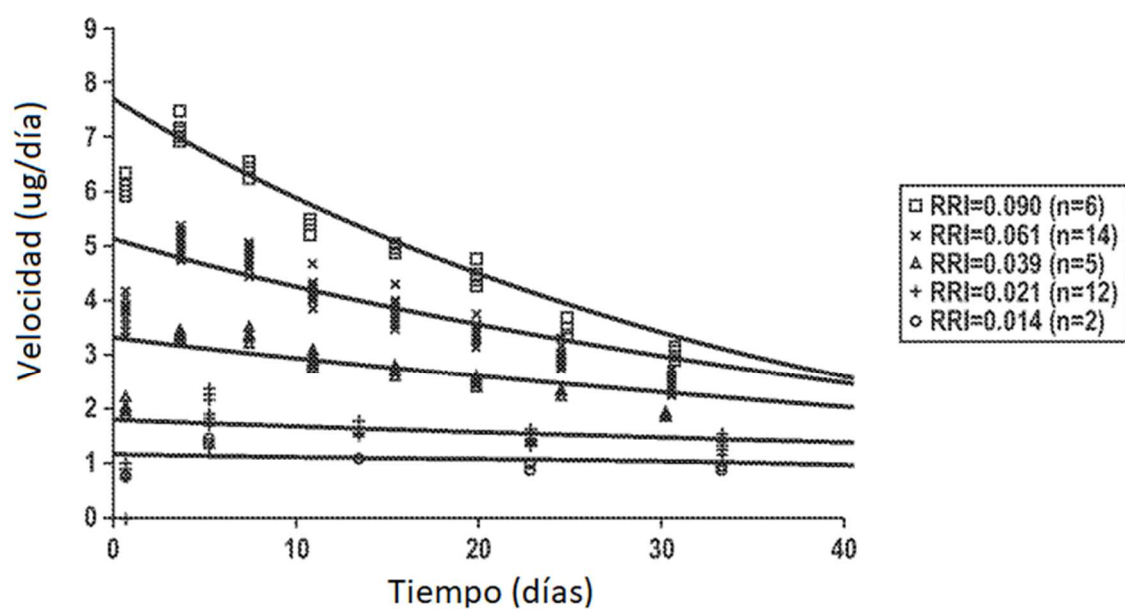


FIG. 25F

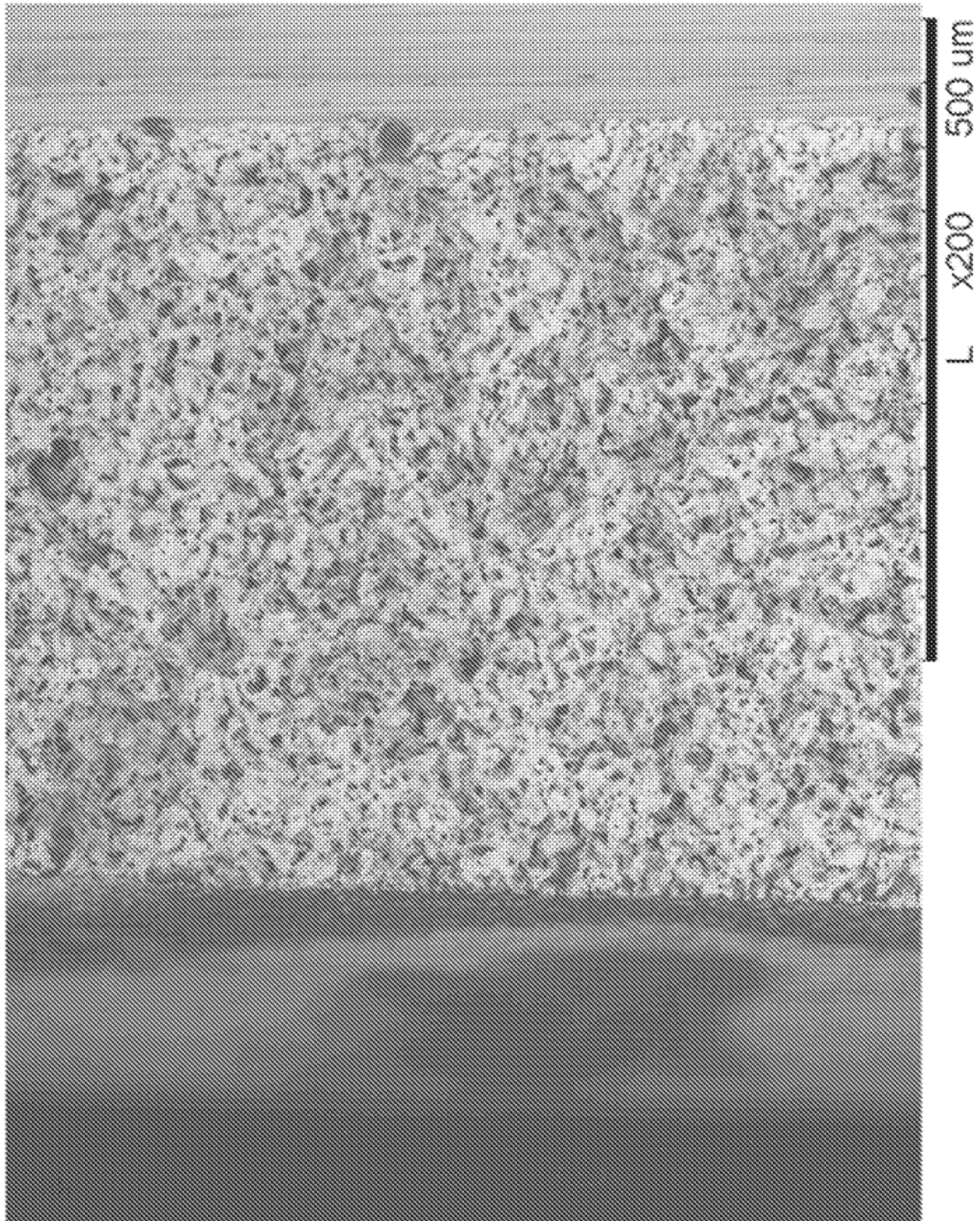


FIG. 26A

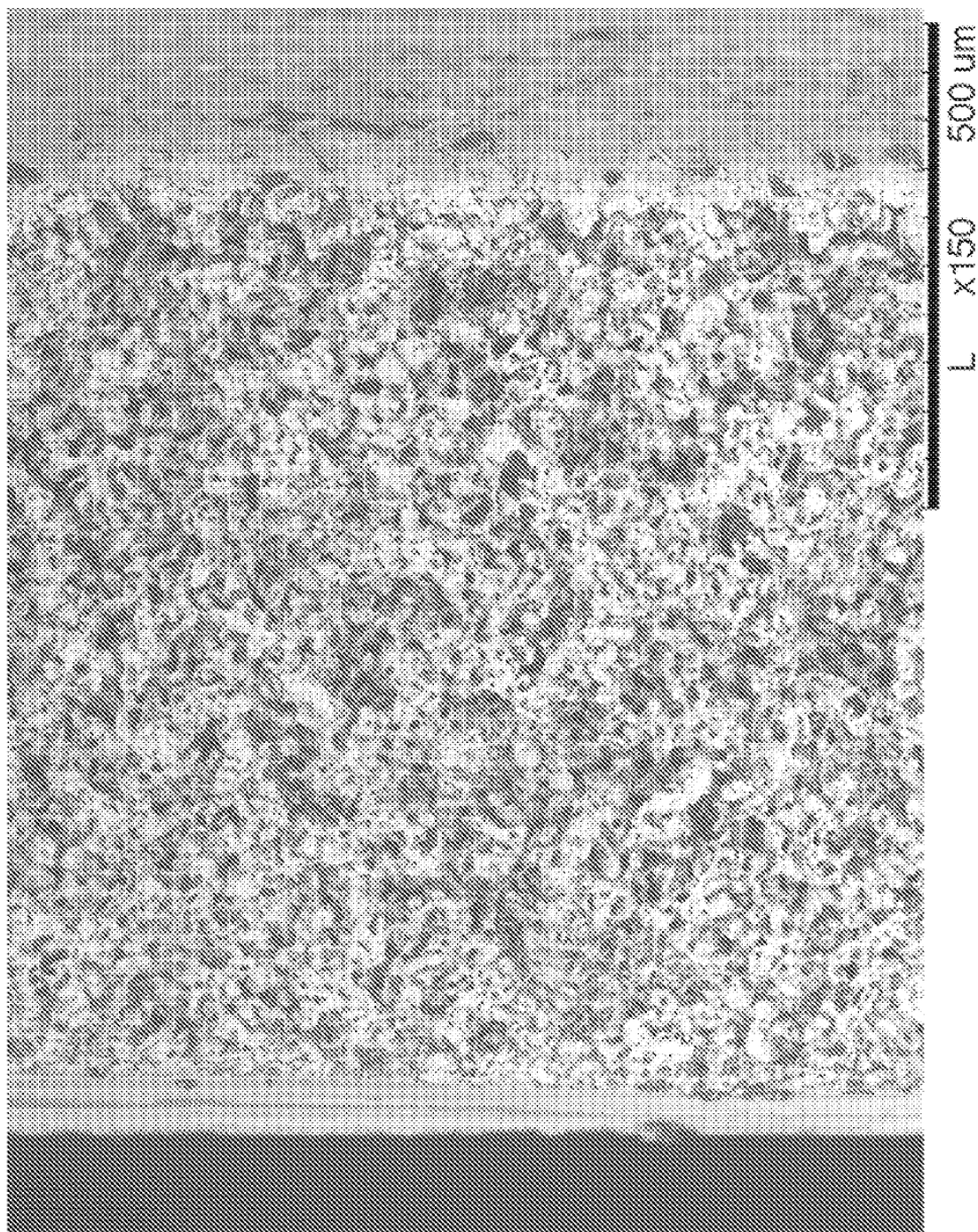


FIG. 26B

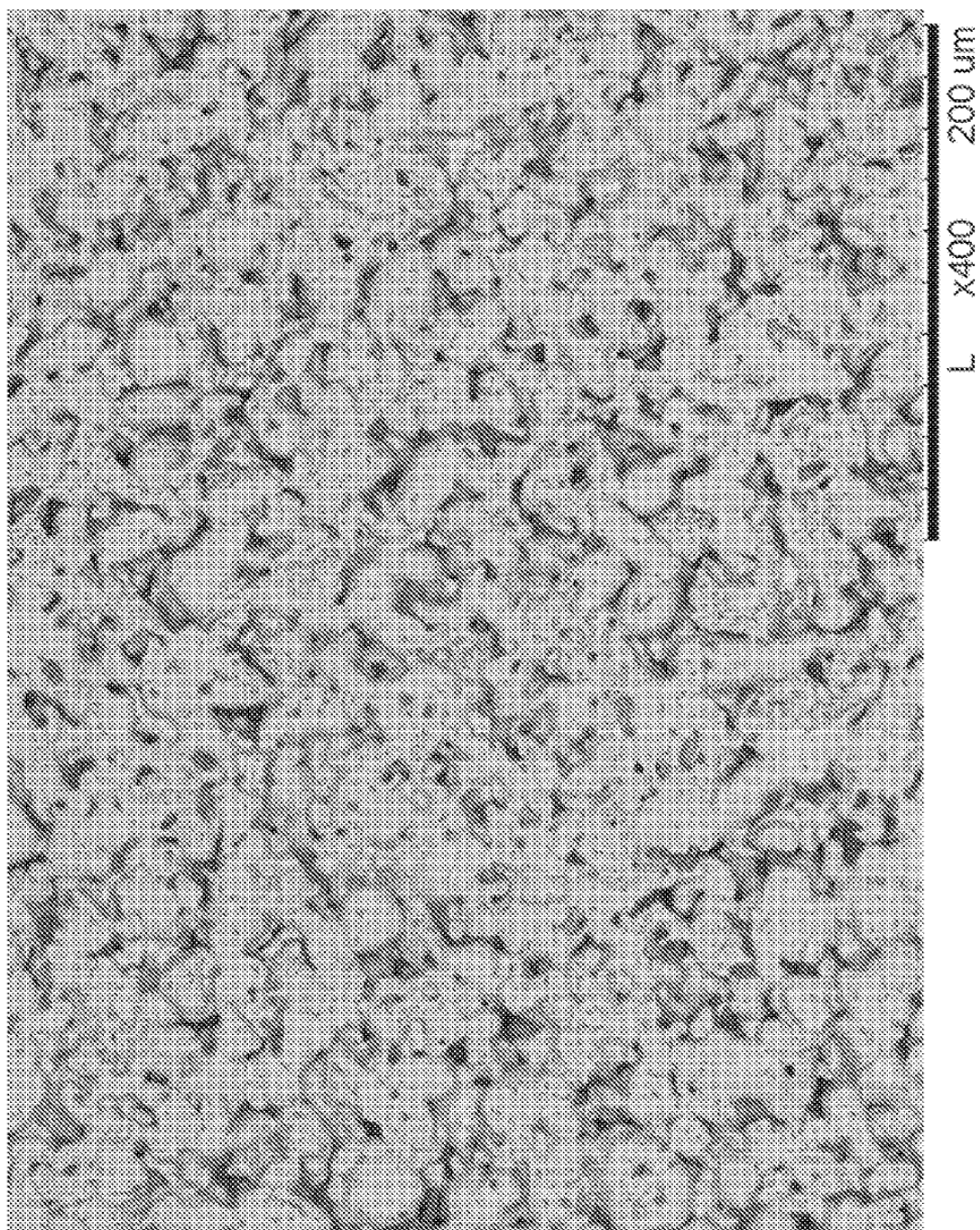


FIG. 27A

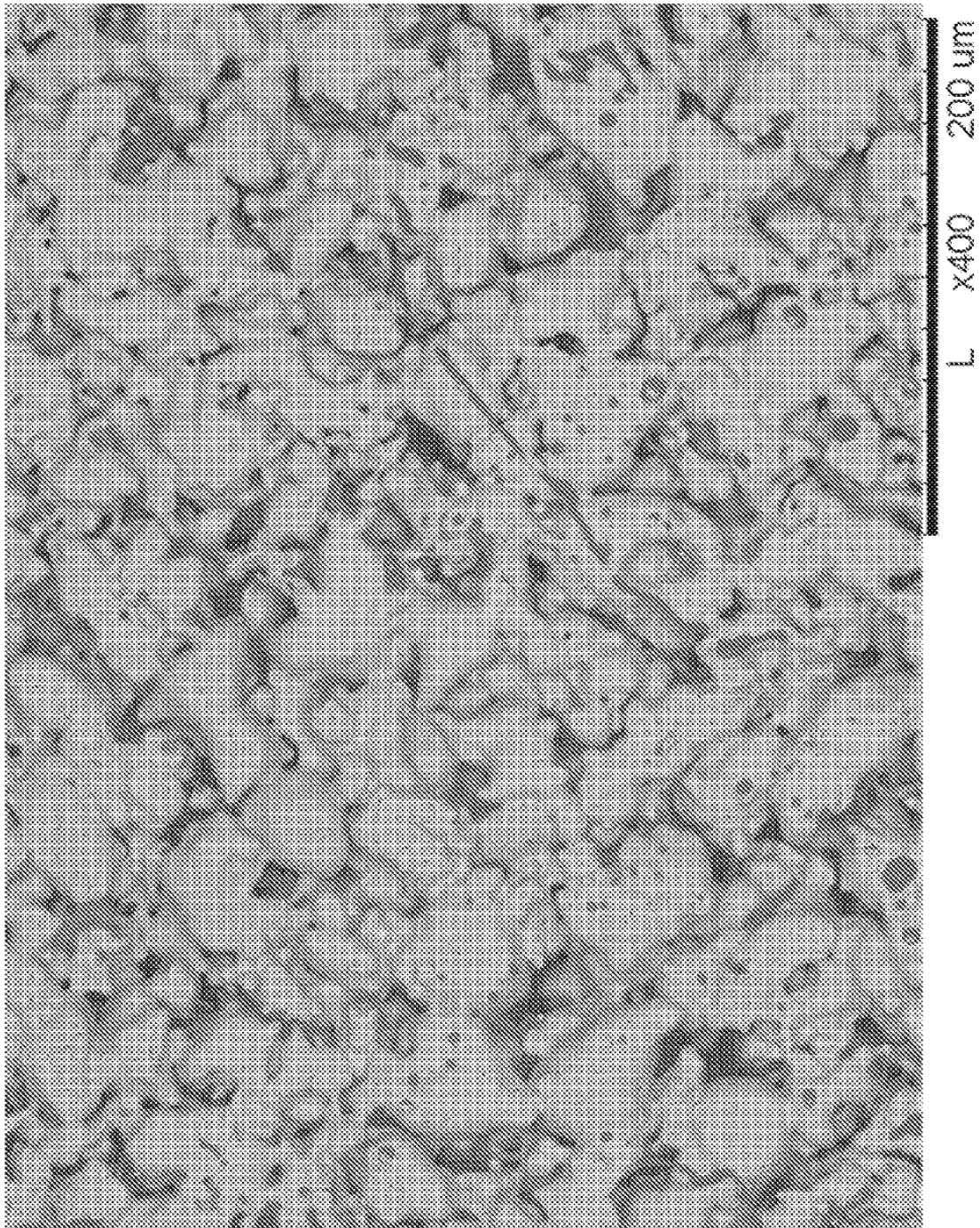


FIG. 27B

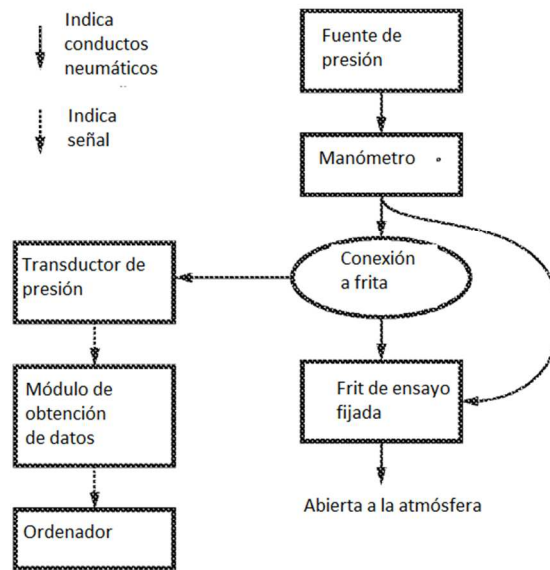


FIG. 28

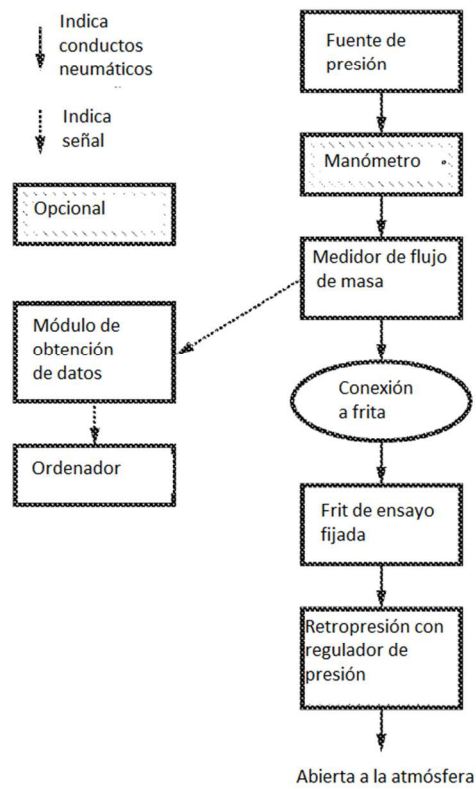


FIG. 29

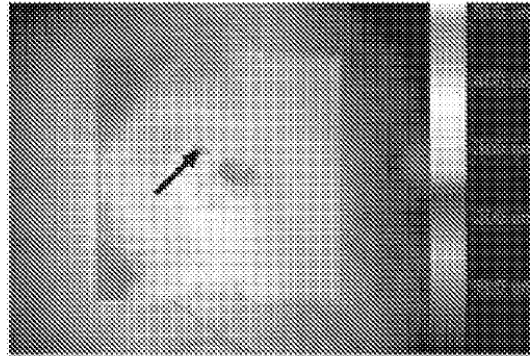


FIG. 30A-1

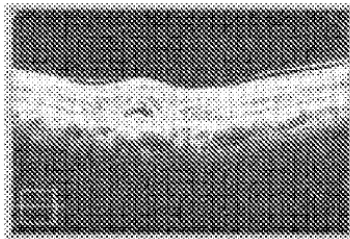


FIG. 30B-1

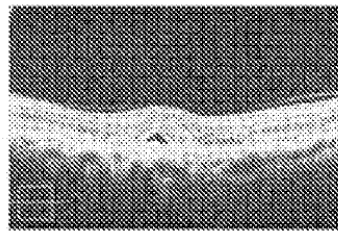


FIG. 30B-2

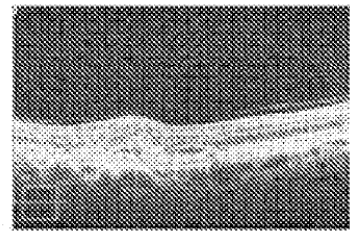


FIG. 30B-3

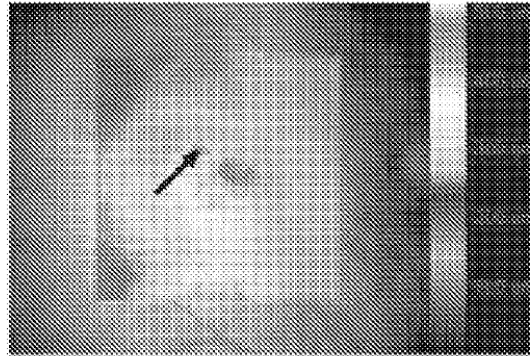


FIG. 30A-1

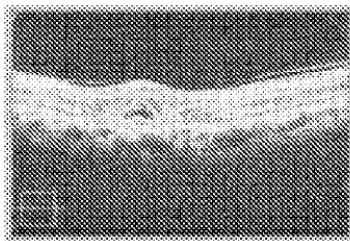


FIG. 30B-1

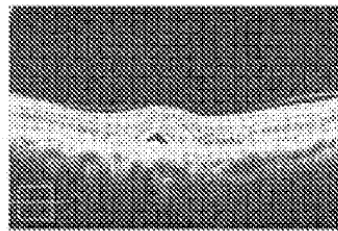


FIG. 30B-2

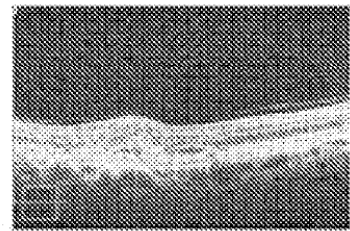


FIG. 30B-3

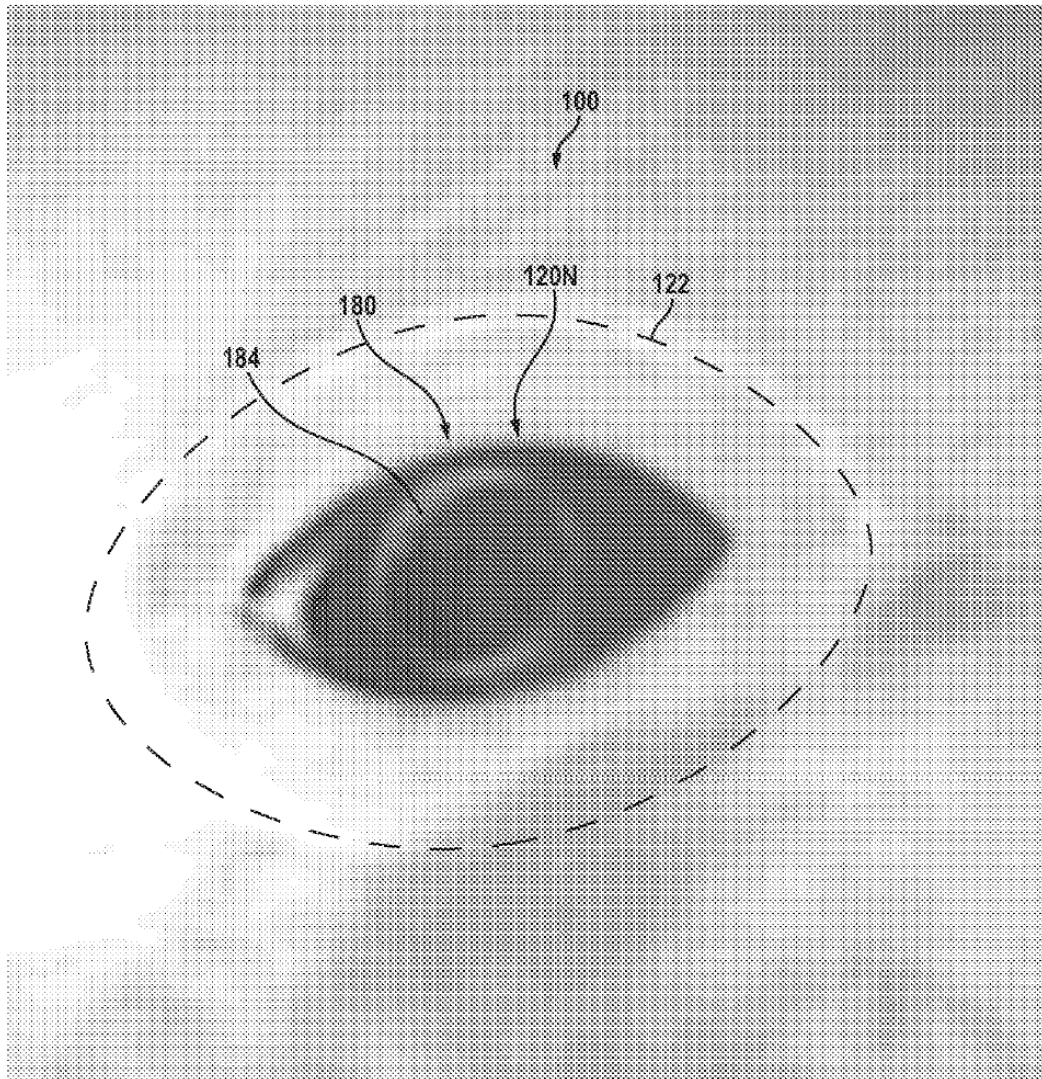


FIG. 31B