



No. 11-096469-00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:55:01

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 195



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUDSUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE Nº

11-9646954. TÍTULO SUMINISTRO LIBERADO SOSTENIDO DE UNO O MAS AGENTES.51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61M 37/0071. SOLICITANTE QLT INC.DOMICILIO Vancouver, Canada74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

Fol. 6
93-08-2011



No. 11-096469- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:55:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 195

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **QLT INC.**

Dirección: 887 Great Northern Way Suite101
Vancouver, BC, V5T 4T5 Canada.

Nacionalidad o domicilio: Vancouver, Canada.

Lugar de Constitución: Canada

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/021868 Fecha 22 de enero de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/085696 A3 Fecha 29 de julio de 2010

6 **TÍTULO (54)** SUMINISTRO LIBERADO SOSTENIDO DE UNO O MAS AGENTES.

7 **Clasificación Internacional (51)** A61M 37/00

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

23 de enero de 2009

16 de febrero de 2009

27 de julio de 2009

18 de septiembre de 2009

(31) Número de Solicitud

61/146.860

61/152.909

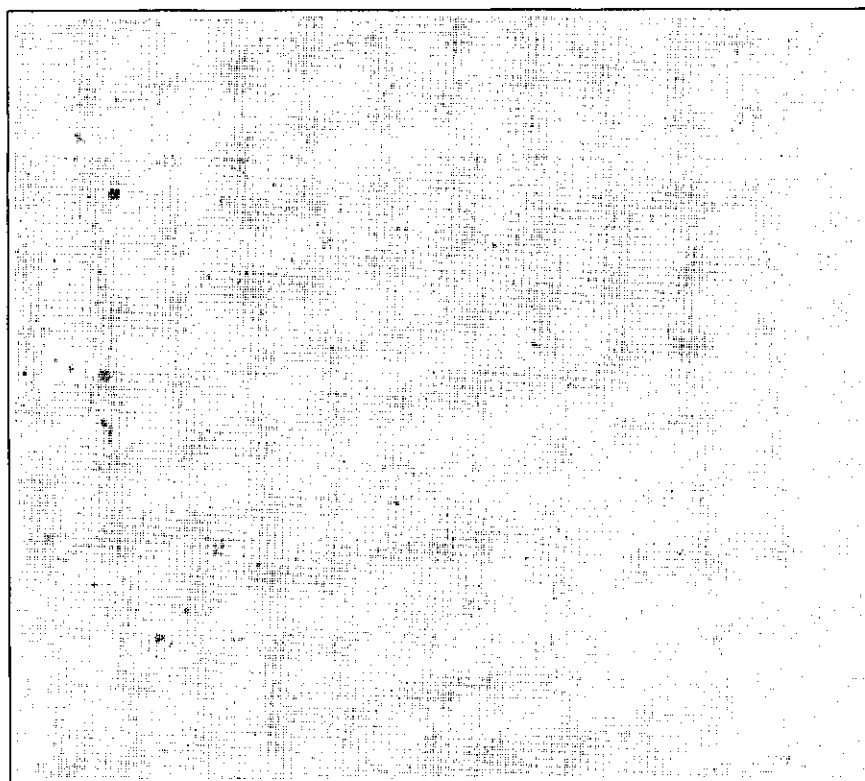
61/228.894

61/277.000

9 **Comprobante de pago** No.11-68278 // 11-68298 // 11-68299 // 11-68300 // 11-68301 // 11-68302//
11-68303//11-68453 // 11-68543 Fecha 14 de julio de 2011

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

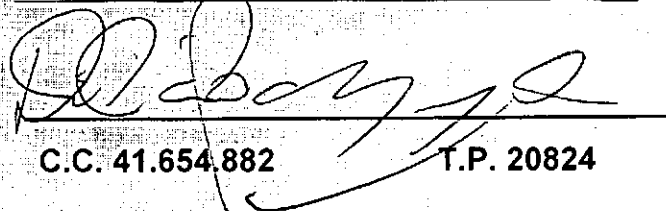
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824

ANEXO
INVENTORES

- 1.) BUTUNER, Zuhail**
(18 Howard Avenue Oakville, Ontario L6J 3Y3, Canada);
- 2.) UTKHEDE, Deepank**
(18263 68th Avenue Surrey, British Columbia V3S 9C6, Canada);
- 3.) SIM, Sylvie**
(7205 S. Harrison Hills Drive, #202 La Vista, Nebraska 68128, Estados Unidos de América);
- 4.) WISEMAN, David, J.**
(12580 Centre Drive Surrey, British Columbia V3V 3C2, Canadá).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068278

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-096469- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:55:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 195

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 0513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:44

3

12-3033

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068298

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-096469- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:55:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 195

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068299

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

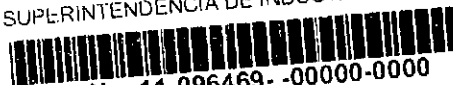
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-096469- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:55:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 195

S

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068300

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-096469- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:55:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 195

6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068301

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

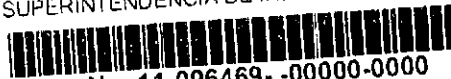
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-096469- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:55:01
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 195

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:46

X

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068302

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-096469- -00000-0000
Fecha: 2011-08-01 14:55:01
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 195

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:46

8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068303

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

=====

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-096469- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:55:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 195

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:46

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068453

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50.000.00	50.000.00
				\$50.000.00

SON: **CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-096469- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:55:01
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCH
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 195

10

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068543

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-096469- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:55:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCH
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 195

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 0513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:57

11

RESUMEN

Los sistemas de implantes lagrimales de entrega y los métodos descritos en este documento proporcionan una liberación controlada de un agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades, incluyendo tratamiento de glaucoma, hipertensión ocular o presión intraocular elevada, con latanoprost u otros agentes anti-glaucoma. También se suministra el tratamiento de la enfermedad, incluyendo glaucoma, hipertensión ocular o presión intraocular elevada, con latanoprost u otros agentes anti-glaucoma en conjunto con intensificador de la penetración, tal como cloruro de benzalconio, y/o lágrimas artificiales. También se proporcionan implantes que contienen un núcleo de drogas emplacable en un punto lagrimal junto a un ojo de un paciente para la liberación controlada de un agente terapéutico, tal como latanoprost para el tratamiento del glaucoma, una droga principal que contiene un polímero tal como silicona reticulada, un agente terapéutico, y un excipiente, en donde el excipiente puede aumentar la tasa de liberación del agente del núcleo de drogas, o puede aumentar la carga de fármaco en el núcleo, sin pérdida de homogeneidad deseable del agente dentro del núcleo, o se puede mejorar la retención del agente en el ojo o en el fluido lagrimal, o puede aumentar la penetración en la córnea del agente en el ojo.

SUMINISTRO LIBERADO SOSTENIDO DE UNO O MAS AGENTES

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el privilegio de prioridad de las Solicitudes de Patentes de los Estados Unidos No. 61146,860, presentada el 23 de enero de 2009, 61/152,909, presentada el 16 de febrero de 2009, 61/228,894, presentada el 27 de julio de 2009, y 61/277,000, presentada el 28 de septiembre de 2009, donde todas las solicitudes son incorporadas acá por referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

Este documento de patente se refiere generalmente a dispositivos oftálmicos, y particularmente a implantes oculares. Más particularmente, pero no a modo de limitación, este documento de patente se refiere a sistemas de implante de liberación lagrimal (por ejemplo, tapones de silicona que incluyen un núcleo de fármaco), métodos para fabricar dichos sistemas de implante de liberación, y métodos para tratar enfermedades o desórdenes, incluyendo enfermedades o desórdenes oculares o que usan, por lo menos en parte, dichos sistemas de implante de administración.

INTRODUCCIÓN

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

El cumplimiento del paciente en la toma de los medicamentos, por ejemplo, 13
aplicación de gotas para los ojos, puede ser errático, y en algunos casos, los pacientes

no pueden seguir el régimen de tratamiento indicado. La falta de cumplimiento puede incluir, falla en la aplicación de gotas, técnicas ineficaces (aplicar menos de lo necesario), uso excesivo de las gotas (que lleva a efectos secundarios sistémicos), y el uso de gotas sin receta o falla en seguir el régimen de tratamiento que requiere múltiples tipos de gotas. Muchos de los medicamentos requieren que el paciente aplique un máximo de 4 veces al día.

Por ejemplo, el glaucoma es un grupo de trastornos caracterizados por la pérdida progresiva del campo visual debido al daño del nervio óptico. Esta es una de las principales causas de ceguera en los Estados Unidos, afectando de 1 a 2% de las personas de 60 años de edad y mayores. Si bien hay muchos factores de riesgo asociados con el desarrollo de glaucoma (por ejemplo, la edad, la raza, la miopía, antecedentes familiares, y las lesiones), la presión intraocular elevada, también conocida como hipertensión ocular, es un factor de riesgo con éxito manipulable y se correlaciona con la reducción de la neuropatía óptica glaucomatosa. Las figuras públicas de salud estiman que 2.5 millones de estadounidenses manifiestan hipertensión ocular.

Con el fin de tratar el glaucoma y la hipertensión ocular, las drogas pueden ser administradas a los ojos. Un método convencional de la administración de fármacos es mediante la aplicación tópica a la caída de la superficie del ojo. Las gotas tópicas del ojo, aunque eficaces, pueden ser ineficientes. Por ejemplo, cuando una gota se aplica en un ojo, a menudo se le llena el saco conjuntival (es decir, la bolsa entre el ojo y los párpados asociados) que causa que una parte sustancial de la gota se pierda debido al desbordamiento de la margen del párpado y derrame sobre las mejillas. Además, una gran parte de la gota que queda en la superficie ocular puede ser arrastrada a través de un lagrimal canaliculo, diluyendo así la concentración de la droga antes de que pueda tratar el ojo. Además, en algunos casos, los medicamentos aplicados tópicamente tienen un efecto ocular máximo en unas dos horas, tras lo cual las aplicaciones

14

adicionales de los medicamentos se deben realizar para mantener el beneficio terapéutico.

Para complicar aún más las dificultades oculares de gestión, los sujetos no suelen utilizar sus gotas para los ojos según lo prescrito. Se han reportado tasas de incumplimiento por parte de los usuarios de gotas del 25% y más. Esta falta de cumplimiento puede ser debida a, por ejemplo, falta de memoria o una sensación de ardor o quemazón inicial causada por la gota y experimentada por un sujeto. Aplicar gotas para los ojos en el ojo solo puede ser difícil, en parte debido a un reflejo normal para proteger el ojo. Por lo tanto, una o más gotas pueden no aplicarse en el ojo. Los sujetos de mayor edad pueden tener problemas adicionales al aplicar gotas debido a artritis, inestabilidad, y disminución de la visión. Las poblaciones pediátricas y psiquiátricas también presentan dificultades.

Un acercamiento promisorio en el suministro de droga ocular es ubicar un implante que libere un fármaco en el tejido o cerca del ojo.

ASPECTOS EJEMPLARES Y MODALIDADES DE LA INVENCION

Los presentes inventores han reconocido diversas técnicas promisorias para el suministro de uno o más medicamentos (también conocidos como "agentes terapéuticos" o "agentes"), incluyendo, por ejemplo, uno o más agentes anti-glaucoma, a un ojo. Estas técnicas incluyen métodos para el suministro de liberación sostenida de un medicamento, como por ejemplo, uno o más agentes anti-glaucoma de un punto lagrimal de un sujeto en la superficie ocular, y por lo tanto, los tejidos oculares, utilizando un sistema de implantes de entrega lagrimal durante un período de tiempo prolongado. En diversas modalidades, el medicamento es un agente anti-glaucoma terapéutico, tal como prostaglandina, por ejemplo, latanoprost. El medicamento, por ejemplo, latanoprost u otra prostaglandina, puede ser liberado en uno o más niveles terapéuticos. El medicamento cuenta con un material medicinal, un compuesto o una mezcla, que es adecuado y médicamente indicado para el tratamiento de una

enfermedad en un paciente. Los ejemplos específicos de los tipos o clases de agentes para su uso con la presente invención incluyen un medicamento para el glaucoma, un agente de los receptores muscarínicos, un betabloqueante, un agonista alfa, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, o un análogo de las prostaglandinas o prostaglandina, un agente antiinflamatorio, un agente anti-infeccioso, un medicamento para los ojos secos, o cualquier combinación de éstos. Más específicamente, un ejemplo de un medicamento para el glaucoma es una prostaglandina o un análogo de las prostaglandinas. Un ejemplo de un agente muscarínico es la pilocarpina. Un ejemplo de una beta bloqueada es betaxolol. Un ejemplo de un agonista alfa es la brimonidina. Ejemplos de un inhibidor de la anhidrasa carbónica son dorzolamida o brinzolamida. Ejemplos de un agente antiinflamatorio incluyen un esteroide, un esteroide suave, o un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (NSAED) como el ibuprofeno. Un ejemplo de un analgésico es el ácido salicílico y el paracetamol. Un antibiótico (antibacteriano) puede ser un antibiótico beta-lactámicos, antibiótico macrocíclico como la eritromicina, fluoroquinolonas, o similares. Un compuesto antiviral puede ser un inhibidor de la transcriptasa inversa o inhibidores de la proteasa viral. Un antimicótico puede ser un compuesto antifúngico triazol. Un medicamento para los ojos secos puede ser ciclosporina, olapatadine, delmulcent, o hialuronato de sodio.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para administrar un agente anti-glaucoma, tal como la prostaglandina latanoprost u otros, a un ojo que tiene líquido lagrimal asociado, el método comprende la colocación de una formulación tópica que comprende el agente anti-glaucoma a través de un punto lagrimal de un ojo. En una modalidad, la formulación tópica está en forma de un núcleo de medicamento, el cual está opcionalmente dispuesto en un cuerpo del implante lagrimal configurado por lo menos para la inserción a través de un punto lagrimal y en un canalículo del ojo. El núcleo de medicamento puede comprender una matriz y las inclusiones de latanoprost, u otros agentes anti-glaucoma, dentro de la matriz. Una parte del núcleo de la droga se expone a la lágrima con el fin de liberar el latanoprost u otro agente anti-glaucoma a la

16

lágrima. El latanoprost u otro agente anti-glaucoma puede ser disuelto en, o disperso en la matriz y el latanoprost se libera a través de una porción expuesta de la base en uno o más niveles terapéuticos durante un período sostenido. En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para administrar un agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, a un ojo que tiene líquido lagrimal asociado, el método comprende la colocación de una formulación tópica que consiste esencialmente en el agente anti-glaucoma y un polímero a través de un punto lagrimal del ojo. En una modalidad, la formulación tópica se impregna dentro de un implante lagrimal pre-formado, o se hace en forma de un implante lagrimal compuesto por una mezcla de un agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, y un polímero.

El latanoprost u otro agente anti-glaucoma puede ser liberado a través de la parte expuesta del núcleo de medicamento o el cuerpo impregnado en uno o más niveles terapéuticos durante unos 90 días. El latanoprost u otro agente anti-glaucoma puede comprender un aceite. El latanoprost u otro agente anti-glaucoma pueden ser encapsulados dentro de la matriz y la matriz puede comprender un polímero no bioabsorbible.

En diversas modalidades, la invención proporciona un núcleo de fármaco que comprende un agente anti-glaucoma y una matriz de polímero para la disposición en, o configuración como, un inserto de la droga o un cuerpo del implante, la inserción de las drogas o el cuerpo del implante se está adaptando para su disposición dentro o adyacentes a un ojo de un sujeto, en donde el agente anti-glaucoma es uniformemente dispersado homogéneamente en toda la matriz en una cantidad de alrededor de 42 microgramos, aproximadamente 44 microgramos, aproximadamente 65 microgramos, o alrededor de 81 microgramos, o el agente anti-glaucoma, por lo menos en parte, forma inclusiones sólidas o líquidas en la matriz en una cantidad de alrededor de 42 microgramos, aproximadamente el 44, alrededor de 65 microgramos, o alrededor del 81 microgramos; en donde una cantidad de agente anti-glaucoma en una parte del volumen de la inserción de drogas o el cuerpo del implante es similar a una cantidad de

agente anti-glaucoma en cualquier parte volumétrica en igualdad de circunstancias de la inserción de las drogas o el cuerpo del implante. Por ejemplo, la cantidad de agente anti-glaucoma en una parte del volumen de la inserción de drogas o del cuerpo del implante puede variar de la cantidad de agente anti-glaucoma en cualquier parte volumétrica en igualdad de circunstancias de la inserción de las drogas o el cuerpo del implante por no más de un 30%. Por ejemplo, la cantidad de agente anti-glaucoma en una parte del volumen de la inserción de drogas o del cuerpo del implante puede variar de la cantidad de agente anti-glaucoma en cualquier parte volumétrica en igualdad de circunstancias de la inserción de las drogas o el cuerpo del implante por no más de un 20%. Por ejemplo, la cantidad de agente anti-glaucoma en una parte del volumen de la inserción de drogas o del cuerpo del implante puede variar de la cantidad de agente anti-glaucoma en cualquier parte volumétrica en igualdad de circunstancias de la inserción de las drogas o el cuerpo del implante por no mayor que alrededor del 10%. Por ejemplo, la cantidad de agente anti-glaucoma en una parte del volumen de la inserción de drogas o del cuerpo del implante puede variar de la cantidad de agente anti-glaucoma en cualquier parte volumétrica en igualdad de circunstancias de la inserción de las drogas o el cuerpo del implante por no mayor que alrededor del 5%. Por ejemplo, la cantidad de agente anti-glaucoma en una parte del volumen de la inserción de drogas o del cuerpo del implante es la misma que la cantidad de agente anti-glaucoma en cualquier parte volumétrica en igualdad de circunstancias de la inserción de las drogas o el cuerpo del implante. En varias modalidades, la inserción de las drogas o el cuerpo del implante puede ser adaptado para liberar el agente al ojo, los tejidos circundantes, de manera sistémica, o cualquier combinación de éstos, y/o para proporcionar una liberación sostenida del agente en el ojo o los tejidos circundantes, sistémicamente, o cualquier combinación de éstos.

La presente invención también proporciona un método para reducir la presión intraocular mediante la inserción de un sistema de implantes de entrega lagrimal a través de por lo menos un punto lagrimal de un sujeto, en la que un cuerpo del implante,

al menos parcialmente impregnado con un agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, o incluye un núcleo de liberación sostenida que contiene al menos el agente anti-glaucoma, y en donde el implante libera el agente anti-glaucoma de forma continua durante al menos unos 90 días. En una modalidad, el método trata la presión intraocular elevada asociada con glaucoma mediante la inserción de un cuerpo del implante como el agente anti-glaucoma, al menos parcialmente a través de un punto lagrimal de un sujeto para efectuar la liberación sostenida del agente al sujeto, lo que resulta en una reducción de la presión intraocular de los ojos asociados de al menos 6 mmHg.

En algunas modalidades, el sistema de implante de suministro lagrimal libera el fármaco anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, durante un periodo continuo de tiempo de por lo menos unos 7 días, por lo menos unos 28 días, por lo menos unos 52 días, por lo menos el 88 por días, o por lo menos unos 90 días después de la inserción de un cuerpo del implante. En algunas modalidades, el implante lagrimal libera el sistema de entrega entre 25 nanogramos (ng)/día a aproximadamente 250 ng/día de latanoprost. Para otros agentes anti-glaucoma, una cantidad terapéutica equivalente basada en la equivalencia terapéutica de estas cantidades de latanoprost puede ser empleada. Del mismo modo, para otros agentes, se pueden emplear cantidades terapéuticas efectivas alternativas de un medicamento. La equivalencia terapéutica puede ser determinada con referencia a la "Referencia de Escritorio del Médico." En algunas modalidades, la formulación tópica de un sistema de implantes de entrega lagrimal que comprende el agente anti-glaucoma es administrado varias veces a uno o ambos ojos de un sujeto menos de 10 veces, menos de 5 veces o menos de 3 veces durante el periodo continuo de tiempo, por ejemplo, durante un periodo de un año. En modalidades alternativas, el periodo continuo de tiempo puede ser más de un año, o menos de un año, por ejemplo, cuando la formulación tópica de un sistema de implantes de entrega lagrimal comprende un medicamento alternativo.

En ciertas modalidades, la invención proporciona un método para reducir la presión intraocular mediante la inserción de un sistema de implantes de entrega lagrimal a través de por lo menos un punto lagrimal de un sujeto que tiene una presión intraocular (PIO) de alrededor de 32 mmHg, alrededor de 31 mmHg, a unos 30 mmHg, aproximadamente 29 mmHg, cerca de 28 mmHg, alrededor de 27 mmHg, aproximadamente 26 mmHg, aproximadamente 25 mmHg, alrededor de 24 mmHg, aproximadamente 23 mmHg, alrededor de 22 mmHg, aproximadamente 21 mmHg, aproximadamente 20 mmHg, aproximadamente 19 mmHg, aproximadamente 18 mmHg, aproximadamente 17 mmHg, alrededor de 16 mmHg, aproximadamente 15 mmHg, alrededor de 14 mmHg, aproximadamente 13mmHg, alrededor de 12 mmHg, alrededor de 11 mmHg, o alrededor de 10 mmHg. En una modalidad, la invención proporciona un método para tratar hipertensión ocular. En una modalidad, la invención proporciona un método para tratar el glaucoma de ángulo abierto primario. En otras modalidades, la invención proporciona un método para tratar el glaucoma de ángulo cerrado. En otras modalidades, la invención proporciona un método para tratar glaucoma de baja tensión. En modalidades adicionales, la invención proporciona un método para tratar glaucoma secundario.

En ciertas modalidades, la reducción de la presión intraocular se mantiene durante un periodo continuo de tiempo de hasta aproximadamente 7 días, hasta aproximadamente 14 días, hasta aproximadamente 21 días, hasta aproximadamente 28 días, hasta aproximadamente 52 días, hasta aproximadamente 88 días, o hasta aproximadamente 105 días. En una modalidad, la reducción de la presión intraocular se mantiene durante un periodo continuo de tiempo de por lo menos aproximadamente 90 días. Otra modalidad ofrece un curso de tratamiento de aproximadamente 90 días.

La invención descrita acá también proporciona un método para reducir la presión intraocular mediante la inserción de un sistema de liberación sostenida lagrimal de suministro de implantes a través de por lo menos un punto lagrimal de un sujeto, en

donde la presión intraocular del ojo asociado se reduce al menos en aproximadamente 25%.

En algunas modalidades, la invención proporciona un método para tratar un sujeto que tiene hipertensión ocular mediante la administración de una formulación tópica que consiste en un agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, eluido de un núcleo de drogas o cualquier otro sistema lagrimal de implante de entrega que se ha configurado para la inserción al menos parcial de un punto lagrimal de un sujeto, en el que la formulación es capaz de reducir la presión intraocular por al menos 90 días. En una modalidad, el núcleo de droga es configurado para su inserción en un implante lagrimal. En modalidades adicionales, el implante lagrimal es un complemento del punto lagrimal.

En una modalidad, los métodos de la invención resultan en una reducción de la presión intraocular de por lo menos 10% en un día después de la inserción de un sistema de implantes de entrega lagrimal o por lo menos 20% dentro de 7 días después de insertar el implante de entrega lagrimal. En algunas modalidades, la reducción de la presión intraocular se mantiene durante al menos 75 días. En otras modalidades, la reducción de la presión intraocular se mantiene durante al menos 90 días. En otras modalidades, la reducción de la presión intraocular se mantiene durante al menos 120 días. En otras modalidades, aproximadamente 20% de reducción, aproximadamente 25% de reducción, aproximadamente 30% de reducción, aproximadamente 35% de reducción, alrededor de 40% de reducción, aproximadamente 45% de reducción, o aproximadamente 50% o más de reducción en la presión intraocular está presente en aproximadamente 90 días o menos después de la inserción del implante de entrega lagrimal.

La invención acá descrita también proporciona un método para reducir o tratar la presión intraocular en un ojo de un sujeto mediante la administración al ojo de una cantidad efectiva de latanoprost u otros agentes anti-glaucoma que se administra desde un sistema de implantes de entrega lagrimal. La invención acá descrita también

suministra un método para reducir o tratar la presión intraocular en un ojo de un sujeto mediante la administración al ojo de una cantidad efectiva de latanoprost u otro agente anti-glaucoma y una cantidad efectiva de un potenciador de penetración, también conocido como un promotor de absorción, en donde al menos el latanoprost u otros agentes anti-glaucoma se administran desde un sistema de implantes de entrega lagrimal. En algunas modalidades, un sistema de implantes de entrega lagrimal es introducido a través de por lo menos un punto lagrimal de un sujeto. En algunas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal consta de un cuerpo de implante y un inserto anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost. En ciertas modalidades, el agente anti-glaucoma es administrado desde el sistema de implantes de entrega lagrimal por al menos aproximadamente 90 días. En algunas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal incluye por lo menos aproximadamente 42 microgramos de latanoprost, tal como alrededor de 42 microgramos a 44 microgramos de latanoprost. En algunas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal incluye alrededor de 44 microgramos de latanoprost. En otras modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal, tal como un sistema compuesto por dos implantes lacrimales, incluye por lo menos alrededor de 65 microgramos de latanoprost. En otras modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal incluye alrededor de 81 microgramos de latanoprost. En otras modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal, tal como un sistema compuesto por dos implantes lacrimales, incluye por lo menos alrededor de 88 microgramos de latanoprost. Para otros agentes anti-glaucoma, una cantidad equivalente terapéutica basada en la equivalencia terapéutica de estas cantidades de latanoprost puede ser empleada. La equivalencia terapéutica se puede determinar con referencia a la "Referencia de Escritorio del Médico."

En ciertas modalidades, la presión intraocular está asociada con glaucoma o hipertensión ocular. En una modalidad, el sistema de implantes de entrega lagrimal es introducido a través de por lo menos un punto lagrimal del sujeto en un único procedimiento de inserción.

22

En algunas modalidades, un potenciador de penetración, por ejemplo, cloruro de benzalconio, es administrado al menos una vez como una composición adyuvante de gotas para los ojos. En algunas modalidades, el potenciador de penetración es administrado desde el sistema de implantes de entrega lagrimal, por ejemplo, desde un núcleo de medicamento insertado dentro de un cuerpo del implante. En algunas modalidades, la presión intraocular antes de la administración es mayor o igual a 22 mmHg. El potenciador de penetración puede aumentar la penetración del agente anti-glaucoma (por ejemplo, latanoprost) en un ojo, y por lo tanto, puede disminuir la cantidad de agente anti-glaucoma necesario para tratar efectivamente sujetos durante un período determinado de tiempo.

La invención acá descrita también suministra un método para reducir o tratar la presión intraocular, incluyendo la presión intraocular asociada a glaucoma en un ojo de un sujeto mediante la administración al ojo de una cantidad efectiva de latanoprost u otro agente anti-glaucoma y una cantidad efectiva de lágrimas artificiales, en donde al menos el latanoprost u otros anti-glaucoma agente es administrado desde un sistema de implantes de entrega lagrimal. En algunas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal consta de un cuerpo del implante y un inserto anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost y lágrimas artificiales, el último de los cuales son entregados a través de gotas tópicas u otra forma de entrega, tales como pomadas, suspensiones y similares, a la superficie ocular. En algunas modalidades, el uso de lágrimas artificiales se utiliza como un medio para aumentar el nivel basal de lágrimas en un sujeto, lo que puede ayudar en la dispersión, y como tal, sirve como un vehículo para la medicación anti-glaucoma prescindiendo del sistema de implante de entrega lagrimal. En algunas modalidades, las lágrimas artificiales para su uso con la presente invención incluyen un potenciador de la penetración. En otras modalidades, las lágrimas artificiales para su uso con la presente invención no incluyen un potenciador de la penetración. Los ejemplos de lágrimas artificiales para ser usadas con la presente invención, incluyen, pero no se limitan a formulaciones que comprenden gotas, pomadas, espray, geles, y

similares, incluyendo formulaciones comerciales tal como Hypotears™, Gotas Refresh™, Gotas Visine™, Gotas Bion™, y similares.

En algunas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal incluye un cuerpo de implante, incluyendo primera y segunda partes, el cuerpo del implante se extiende desde un extremo proximal de la primera parte a un extremo distal de la segunda parte, el extremo proximal de la primera parte define un eje longitudinal proximal y el extremo distal de la segunda parte define un eje longitudinal distal, el cuerpo del implante es configurado de tal forma que, una vez implantadas en un canalículo lagrimal, una intersección en ángulo existe entre el eje proximal y distal del eje de polarización de por lo menos una parte del cuerpo del implante contra al menos una porción del canalículo lagrimal que se encuentra en o más distal a una curvatura canalicular, y en donde la segunda porción del cuerpo del implante incluye una dimensión longitudinal que tiene una magnitud menor a cuatro veces la extensión longitudinal de la primera parte del cuerpo del implante.

En otras modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal incluye un cuerpo del implante de forma no lineal que se extiende desde una porción de extremo proximal de posicionamiento dentro de una sección vertical de un canalículo lacrimal a una parte de extremo distal de posicionamiento dentro de una sección horizontal de los canalículos lagrimales y que tiene una porción intermedia entre ellas, la parte intermedia se extiende parcialmente en una primera dirección hacia la parte de extremo proximal y se extiende parcialmente en una segunda dirección hacia la porción distal con tal fin que, cuando se implanta en el lagrimal canalículo, el cuerpo del implante se dirige direccionalmente lateral contra al menos una parte del canalículo lagrimal que se encuentra en o más distal a una curvatura canalicular, y en la que el cuerpo del implante inhibe el flujo de líquido hacia y a través de los canalículos lagrimales.

También se contempla en este documento un método para tratar la elevación de glaucoma asociado a la presión intraocular en un sujeto mediante la inserción de un sistema de implantes de entrega lagrimal a través de por lo menos un punto lagrimal del

sujeto, en el que el sistema de implantes de entrega lagrimal incluye un cuerpo del implante y una inserción de fármaco que comprende un agente anti-glaucoma (por ejemplo, latanoprost) y un potenciador de penetración, por ejemplo, cloruro de benzalconio. En algunas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal proporciona una liberación sostenida de latanoprost u otro agente anti-glaucoma y cloruro de benzalconio o el potenciador de penetración del sujeto. En varias modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal libera el latanoprost u otro agente anti-glaucoma y cloruro de benzalconio o el potenciador de penetración de forma continua durante al menos unos 90 días, y en algunas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal se introduce una sola vez durante ese periodo de tiempo.

En algunas modalidades, la presión intraocular antes de la administración es mayor o igual a 22 mmHg. En algunas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal incluye unos 42 a unos 44 microgramos de latanoprost. En ciertas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal incluye alrededor de 44 microgramos de latanoprost. En otras modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal incluye alrededor de 65 microgramos de latanoprost a alrededor de 88 microgramos de latanoprost. En algunas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal incluye alrededor de 65 microgramos de latanoprost. En ciertas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal incluye alrededor de 81 microgramos de latanoprost. Para otros agentes anti-glaucoma, una cantidad equivalente terapéutica basada en la equivalencia terapéutica de estas cantidades de latanoprost puede ser empleada. La equivalencia terapéutica se puede determinar con referencia a la "Referencia de Escritorio del Médico." El sistema de implantes de entrega lagrimal se puede insertar bilateralmente en los puntos lagrimales inferiores de ambos ojos, de forma bilateral en los puntos lagrimales superior de ambos ojos, o combinaciones de los mismos.

También se contempla una formulación tópica como un agente anti-glaucoma, por ejemplo, el cloruro de latanoprost, benzalconio o potenciador de penetración, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la formulación es capaz de reducir la presión intraocular por lo menos aproximadamente 90 días en una sola administración, y en donde la formulación tópica es proporcionada por una matriz de liberación sostenida. En algunas modalidades, la matriz de liberación sostenida incluye alrededor de 42 o de 44 microgramos de latanoprost. En algunas modalidades, la matriz de liberación sostenida incluye alrededor de 44 microgramos de latanoprost. En otras modalidades, la matriz de liberación sostenida incluye entre aproximadamente 65 microgramos y 88 microgramos de latanoprost. En ciertas modalidades, la matriz de liberación sostenida incluye alrededor de 81 microgramos de latanoprost. El latanoprost se libera de forma continua al ojo por al menos 90 días. En algunas modalidades, la presión intraocular antes de la administración es mayor o igual a 22 mmHg. En algunas modalidades, la matriz de liberación sostenida es insertada en un sistema de implantes de entrega lagrimal.

Acá también se contempla un método para tratar la presión intraocular elevada mediante la inserción de un sistema de implantes de entrega lagrimal a través de por lo menos un punto lagrimal de un sujeto, en el que el sistema de implantes de entrega lagrimal incluye entre aproximadamente 65 microgramos y 88 microgramos de latanoprost. En algunas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal es insertado a través del punto lagrimal, por lo menos uno de los sujetos por lo menos unos 90 días. En algunas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal incluye un cuerpo del implante y una inserción de latanoprost. En algunas modalidades, la presión intraocular elevada está asociada con glaucoma o hipertensión ocular. En algunas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal es introducido a través de por lo menos un punto lagrimal del sujeto en un procedimiento de inserción simple o doble. En algunas modalidades, la presión intraocular antes de la inserción del implante lagrimal es mayor o igual a 22 mmHg.

26

El sistema de implantes de entrega lagrimal se puede insertar bilateralmente en los puntos lagrimales inferiores de los ojos, de forma bilateral en los puntos lagrimales superior de los ojos, o combinaciones de los mismos. Los implantes lagrimales adicionales, sin ningún tipo de agente anti-glaucoma, opcionalmente se pueden insertar a través de los otros puntos lagrimales.

Modalidades adicionales incluyen la administración de una cantidad efectiva de un potenciador de penetración, por ejemplo, cloruro de benzalconio, al sujeto. El cloruro de benzalconio o potenciador de penetración puede ser administrado como una composición adyuvante de gotas para los ojos. El cloruro de benzalconio o potenciador de penetración también puede ser administrado desde el sistema de implantes de entrega lagrimal. En algunas modalidades, el cloruro de benzalconio o potenciador de penetración se administra como una composición coadyuvante de gotas para los ojos y desde el sistema de implantes de entrega lagrimal.

Otras modalidades adicionales incluyen la administración de una cantidad efectiva de una lágrima artificial a un sujeto en combinación con el uso de un sistema de implantes de entrega lagrimal, que comprende un cuerpo del implante y un medicamento contra el glaucoma, por ejemplo, latanoprost. La lágrima artificial se puede administrar como una composición de gotas para los ojos. En algunas modalidades, el uso de lágrimas artificiales se utiliza como un medio para aumentar un nivel basal lacrimógeno en el sujeto, lo que puede ayudar en la dispersión de la medicación anti-glaucoma para prescindir del sistema de implante de entrega lagrimal. En algunas modalidades, la lágrima artificial se administra en una o más gotas, una o más veces al día. En otras modalidades, una o más lágrimas artificiales se pueden administrar dos o más veces, o tres o más veces, o cuatro o más veces al día en una o ambos ojos de un sujeto. En algunas modalidades, las lágrimas artificiales forman gotas para los ojos, y las gotas se administran diariamente, como por medio de la aplicación de dos gotas en uno o más ojos en la mañana y la tarde. En otras modalidades, las lágrimas artificiales se administran como se indica en las etiquetas respectivas de los

productos comerciales de lágrimas artificiales como Hypotears™, Lágrimas Refresh™, Lágrimas Visine™, Lágrimas Bion™, Advanced Eye Relief™, Clarymist™, Lágrimas Oasis™, Soothe™, Similasan™, GenTeal™ Gel, Liquigel Refresh™, gotas para los ojos Lubricante Systane™, gel Systane™ líquido, Lacri-Lube™, Refresh PM™, Tears Naturale™, Tears Again™, Dwelle™, Lacrisert™, y similares.

Acá también se contempla un método para tratar la presión intraocular elevada en el ojo de un sujeto mediante la inserción de al menos un sistema de agente anti-glaucoma lagrimal de suministro de implantes a través de por lo menos un punto lagrimal del ojo, donde la cantidad total de latanoprost, por ejemplo, contenida en al menos un sistema de implante lagrimal de entrega comprende entre aproximadamente 65 microgramos y 88 microgramos de latanoprost. En ciertas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal incluye alrededor de 42 microgramos, aproximadamente 44, alrededor de 65 microgramos, aproximadamente 81 microgramos de latanoprost. En algunas modalidades, el latanoprost se presenta en un único sistema de implante lagrimal de entrega de latanoprost. En algunas modalidades, el único sistema de implante lagrimal de entrega de latanoprost se inserta a través del punto lagrimal inferior del ojo. En algunas modalidades, el procedimiento incluye la inserción de un implante lagrimal sin un agente anti-glaucoma en el punto superior del ojo.

El latanoprost puede estar presente en dos sistemas de latanoprost lagrimal de implante de entrega, en donde uno se introduce a través del punto superior del ojo, y en donde el otro se inserta a través del punto lagrimal inferior del ojo. Por ejemplo, el sistema de latanoprost lagrimal de entrega de implante se inserta a través del punto superior del ojo que incluye cerca de 21 microgramos de latanoprost y el sistema de latanoprost lagrimal de entrega de implante se inserta a través del punto lagrimal inferior del ojo que incluye alrededor de 44 microgramos de latanoprost. Para otros agentes anti-glaucoma, una cantidad equivalente terapéutica basada en la equivalencia terapéutica de estas cantidades de latanoprost debe ser empleada. La equivalencia

terapéutica se puede determinar con referencia a la "Referencia de Escritorio del Médico".

En algunas modalidades, el método incluye además la administración de una cantidad efectiva de un potenciador de penetración, por ejemplo, cloruro de benzalconio, en el sujeto. El cloruro de benzalconio o potenciador de penetración puede ser administrado como una composición de gotas adyuvante para los ojos. El cloruro de benzalconio o potenciador de penetración también puede ser administrado desde el sistema de implante de entrega lagrimal. En algunas modalidades, el cloruro de benzalconio o potenciador de penetración se administra como una composición de dos gotas para los ojos y coadyuvante del sistema de implantes de entrega lagrimal.

En algunas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal incluye un cuerpo de implante, que incluye primera y segunda partes, el cuerpo del implante se extiende desde un extremo proximal de la primera parte a un extremo distal de la segunda parte, el extremo proximal de la primera parte define un eje longitudinal proximal y el extremo distal de la segunda parte define un eje longitudinal distal, el cuerpo del implante es configurado de tal manera que, una vez implantado en un canalículo lagrimal, una intersección en ángulo existe entre el eje proximal y distal del eje de polarización de por lo menos una parte del cuerpo del implante contra al menos una porción del canalículo lagrimal que se encuentra en o más distal a una curvatura canalicular, y en donde la segunda porción del cuerpo del implante incluye una dimensión longitudinal que tiene una magnitud menor a cuatro veces la extensión longitudinal de la primera parte del cuerpo del implante.

Los métodos de la invención que se describe en este documento también proporcionan un implante, al menos parcialmente impregnado con un agente anti-glaucoma o que tiene un núcleo de liberación sostenida que incluye un polímero no biodegradable. En algunas modalidades, el núcleo de liberación sostenida incluye silicona. En algunas modalidades, el núcleo de liberación sostenida incluye un potenciador de penetración, por ejemplo, cloruro de benzalconio.

29

El implante puede ser insertado a través del punto superior o el punto lagrimal inferior, o los implantes pueden ser insertados a través de los dos puntos lagrimales superior e inferior. El implante puede ser insertado a través de un punto lagrimal de un ojo o los implantes pueden ser insertados a través de cada punto lagrimal de ambos ojos. En algunas modalidades, los implantes que tienen diferentes cantidades de agente anti-glaucoma se insertan a través de diferentes puntos lagrimales. Por ejemplo, en una modalidad, implantes de 44 microgramos de latanoprost se insertan a través de los puntos lagrimales inferiores de ambos ojos, mientras que los implantes de 21 microgramos de latanoprost se insertan a través de los puntos lagrimales superior de ambos ojos. En otro ejemplo, los implantes que proporcionan un agente anti-glaucoma se inserta a través de los puntos lagrimales inferiores de ambos ojos, mientras que los implantes que suministran otro agente anti-glaucoma se inserta a través de los puntos lagrimales superior de ambos ojos. Todavía en otras modalidades, los implantes que proporcionan un agente anti-glaucoma bilateral se insertan en cualquiera de los puntos lagrimales superior e inferior y los implantes sin agentes anti-glaucoma bilateral se insertan en los puntos lagrimales otros para tapar u ocluir los otros puntos lagrimales.

El implante puede contener al menos 0,5 microgramos, 3 microgramos, por lo menos 10 microgramos, por lo menos 20 microgramos, por lo menos 30 microgramos, por lo menos 40 microgramos, por lo menos 50 microgramos, por lo menos 60 microgramos, por lo menos 70 microgramos o menos 80 microgramos de latanoprost. En algunas modalidades, el implante contiene entre aproximadamente 40 microgramos y 50 microgramos de latanoprost. El implante puede contener alrededor de 40 microgramos, aproximadamente 41 microgramos, aproximadamente 42 microgramos, aproximadamente 43 microgramos, aproximadamente 44 microgramos, 45 microgramos, aproximadamente 46 microgramos, aproximadamente 47 microgramos, aproximadamente 48 microgramos, aproximadamente 49 microgramos o 50 microgramos de latanoprost. En una modalidad, el implante contiene alrededor de 3,5 microgramos, aproximadamente 14 microgramos, aproximadamente 21 microgramos,

aproximadamente 42 microgramos, aproximadamente 44 microgramos, aproximadamente 65 microgramos o aproximadamente 81 microgramos de latanoprost. Para otros agentes anti-glaucoma, una cantidad equivalente terapéutica basada en la equivalencia terapéutica de estas cantidades de latanoprost puede ser empleada. La equivalencia terapéutica se puede determinar con referencia a la "Referencia de Escritorio del Médico".

En algunas modalidades, se suministra una formulación tópica que consiste esencialmente en un agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde la formulación se eluye de un núcleo sólido de drogas u otro cuerpo de implante configurado para la inserción al menos parcial de un punto lagrimal de un sujeto, en donde la formulación es capaz de reducir la presión intraocular por al menos 90 días. En algunas modalidades, la formulación tópica incluye un potenciador de penetración, por ejemplo, cloruro de benzalconio.

La invención proporciona además un método para reducir o disminuir la aparición de efectos adversos debidos a la administración tópica de agentes anti-glaucoma para el tratamiento de enfermedades de los ojos, por ejemplo, prostaglandinas, que incluyen pero no limitado a travaprost latanoprost, bimatoprost y, como un ejemplo más timolol, que comprende la entrega de dicho los agentes anti-glaucoma en el ojo de un implante, que incluyen pero no se limita a los implantes, como se describe en este documento. Un implante de tales modalidades puede ser parcial o totalmente impregnado con dichos agentes anti-glaucoma. En otra modalidad, el implante puede comprender como un núcleo de liberación sostenida de fármaco que contiene dicho anti-glaucoma agentes y, opcionalmente, un potenciador de penetración. En otra modalidad, el implante puede comprender como un núcleo de liberación sostenida de fármaco que contiene dichos agentes anti-glaucoma, y, opcionalmente, un potenciador de penetración, y dichos implantes se pueden utilizar en combinación con una o más lágrimas artificiales. En otra modalidad, dichos efectos adversos incluyen, pero no se limitan a puerzas del ojo, ardor ocular, hiperemia ocular y queratitis punteada.

También se contemplan en este documento los kits para el tratamiento de una enfermedad ocular, incluyendo los implantes lagrimal (por ejemplo, tapones lagrimales) descritos en este documento y las instrucciones para su uso. En algunas modalidades, el implante lagrimal es empaquetado individualmente para un solo uso. En algunas modalidades, el kit tiene un primer recipiente que incluye el sistema lagrimal descrito para la entrega del implante, un segundo recipiente que incluye Xalatan®, e instrucciones de uso. En otras modalidades, el kit tiene un primer recipiente que incluye el sistema lagrimal descrito para la entrega de implante, un segundo recipiente que incluye las lágrimas artificiales. La lágrima artificial puede contener cloruro de benzalconio (AT-BAK) o potenciador de penetración, y las instrucciones para su uso. En algunas modalidades, el kit tiene un primer recipiente que incluye el sistema lagrimal descrito para la entrega del implante, que incluye tanto un medicamento contra el glaucoma y un potenciador de la penetración, y un segundo recipiente que incluye las lágrimas artificiales, y las instrucciones para su uso. En algunas modalidades, las lágrimas artificiales no contienen un potenciador de penetración. En algunas modalidades, glaucoma, hipertensión ocular, afecciones oculares pre-y post-quirúrgicas, ojo seco, infecciones en los ojos, inflamación post-quirúrgica o el dolor, alergias o trastornos del oído interno, tales como mareos o migrañas, pueden ser tratados con los kits descritos.

También se contemplan acá las composiciones de un núcleo de medicamento adaptadas para su uso en implantes de colocación dentro de un cuerpo vivo, para proporcionar una liberación controlada de un agente terapéutico a los tejidos adyacentes al implante. En diversas modalidades, el implante es un implante ocular para ser colocado en el lagrimal de un paciente para la entrega de un agente terapéutico al ojo, como una de prostanoïdes. El núcleo de la droga presenta uno o más excipientes que, en algunas modalidades, modifica la velocidad de liberación del agente en el tejido del cuerpo, o aumenta el tiempo de residencia del agente en el tejido adyacente, o prevé una mayor penetración en los tejidos, tal como la penetración de

córnea en el ojo. En otras modalidades, uno o más excipientes también pueden permitir que un medicamento de mayor carga se incluya en la composición del núcleo de drogas mientras que preserva el atributo deseable de una distribución sustancialmente homogénea de las inclusiones del agente dentro de la matriz polimérica que forma el núcleo.

En varias modalidades, la invención proporciona un implante configurado para su disposición dentro o adyacente a la cavidad del cuerpo, el tejido, el conducto, o líquido, el implante comprende un núcleo de fármaco que comprende: (a) una matriz que incluye un polímero (b) un agente terapéutico disuelto o dispersado en la matriz, y (c) un excipiente disuelto o disperso en la matriz, el excipiente configurado para cualquiera de: (1) modificar una velocidad de liberación del agente terapéutico en la cavidad del cuerpo, el tejido, el conducto, o en relación fluida a una velocidad de liberación comparables en ausencia de un excipiente, o (2) aumento de una carga del agente terapéutico sustancialmente uniforme disueltos o dispersos en la matriz, en relación con una carga comparable del agente terapéutico que es sustancialmente uniforme disueltos o dispersos, en la ausencia de un excipiente, o (3) aumentar la retención del agente en o adyacente a un sitio de liberación en una penetración del cuerpo de vida o aumentar el tejido del cuerpo junto con el agente, o ambos, en relación con la retención o la penetración o ambas cosas a partir de un implante comparable en ausencia de los excipientes, o cualquier combinación de éstos. En varias modalidades, la cantidad del agente terapéutico en una parte del volumen de la matriz es similar a la cantidad de agente terapéutico en cualquier parte volumétrica en igualdad de condiciones de la matriz. En otras modalidades, el cuerpo del implante está adaptado para recibir el núcleo de medicamento dentro del mismo para su ubicación dentro de la cavidad del cuerpo, el tejido, el conducto, o fluido.

En varias modalidades, el agente terapéutico es bastante uniforme y homogéneo disuelto en la matriz o el agente, al menos parcialmente forma inclusiones sólidas o líquidas, las inclusiones con un diámetro promedio de menos de aproximadamente 50

micras, las inclusiones sustancialmente uniformemente dispersas en la matriz de una escala sub-milímetro.

En varias modalidades, el excipiente puede ser un fosfolípido, un alcohol polivalente, polietilenglicol, o cualquier combinación de los mismos.

En varias modalidades, la invención suministra un método para preparar un implante ocular en donde la matriz de polímero es silicona reticulada, el agente terapéutico es latanoprost y el excipiente comprende un fosfolípido, un alcohol polivalente, o polietilenglicol, o cualquier combinación de éstos, el método comprende: combinar con la mezcla de una parte de silicona A, el latanoprost y el excipiente, a continuación, añadir la mezcla con una parte B de silicona y el entrecruzamiento y, a continuación, extrudir bajo presión, por ejemplo, a nivel sub-temperatura ambiente, la mezcla en un tubo, el tubo comprende un material impermeable, luego curar la mezcla en el tubo, y luego cortar el tubo lleno curado en secciones, cada sección es un núcleo de medicamentos para un implante.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Este documento de patente contiene al menos una figura ejecutada en color. Las copias de este documento de patente en la forma de una publicación de solicitud de patente o patente con dibujos a color serán proporcionados por la Oficina bajo petición y pago de la tasa necesaria. En las figuras, los números similares se pueden utilizar para describir los componentes similares a lo largo de las diferentes vistas. Las figuras ilustran generalmente, a modo de ejemplo, pero no a modo de limitación, diversas modalidades discutidas en el presente documento.

La Figura 1 muestra un ejemplo de las curvas de perfil de liberación, en condiciones de disolución acelerada de un periodo de tiempo de alrededor de 50 horas, de los implantes lagrimales que incluyen 44 microgramos de un agente anti-glaucoma y los implantes lagrimal que incluyen 21 microgramos de un agente anti-glaucoma.

34

La Figura 2A muestra un ejemplo de una vista isométrica de un implante lagrimal configurado para mantenerse, al menos parcialmente dentro de un punto lagrimal lagrimal y la anatomía canalicular.

La Figura 2B ilustra un ejemplo de una vista en sección transversal de un implante lagrimal tomado a lo largo de una línea paralela al eje longitudinal del implante lagrimal, tal como a lo largo de la línea 2B-2B de la figura 2A.

La Figura 2C muestra un ejemplo de una vista en sección transversal de otro implante lagrimal tomado a lo largo de una línea paralela al eje longitudinal del implante.

La Figura 3A ilustra un ejemplo de una vista isométrica de un implante lagrimal configurado para mantenerse, al menos parcialmente dentro de un punto lagrimal lagrimal y la anatomía canalicular.

La Figura 3B muestra un ejemplo de una vista en sección transversal de un implante lagrimal tomado a lo largo de una línea paralela al eje longitudinal del implante, tal como a lo largo de la línea 3B-3B de la figura 3A, y una dilatación de una estructura de los tejidos que reciben los implantes anatómicos.

La Figura 4A ilustra un ejemplo de una vista isométrica de un implante lagrimal configurado para mantenerse, al menos parcialmente dentro de un punto lagrimal lagrimal y la anatomía canalicular.

La Figura 4B muestra un ejemplo de una vista en sección transversal de un implante lagrimal tomado a lo largo de una línea paralela al eje longitudinal del implante, tal como a lo largo de la línea 4B-4B de la figura. 4A.

La Figura 5 ilustra un ejemplo de una vista en sección transversal de un implante lagrimal configurado para mantenerse, al menos parcialmente dentro de un punto lagrimal lagrimal y la anatomía canalicular.

La Figura 6 muestra un gráfico de ejemplo del contenido de un agente anti-glaucoma por 0,95 mm de sección transversal de una vaina llena de agente precursor preparado por extrusión en frío.

La Figura 7 ilustra un método de ejemplo de la fabricación de un núcleo de medicamento que comprende aproximadamente 44 microgramos de un agente anti-glaucoma.

Las figuras 8A a 8C ilustran ejemplos de curvas de perfil de liberación, bajo condiciones de disolución *in vitro* por un período de tiempo de aproximadamente 63 días, implantes lagrimales que incluyen 44 microgramos de un agente anti-glaucoma.

La Figura 9 ilustra un perfil de liberación de un implante ocular de la invención que incorpora excipientes de glicerol, PEG400, EPG, DMPC y DMPE.

La Figura 10 muestra un perfil de liberación de un implante ocular de la invención que incorpora excipientes DMPC y EPG, en relación con una velocidad de liberación de un implante que no contiene excipientes.

La Figura 11 muestra un perfil de liberación de un implante ocular de la invención que incorpora excipientes DPPE y PC de cadena larga (PSPC, DPPC, DSPC), los cuales muestran una disminución en la velocidad de elución, y de los implantes oculares de la invención que incorpora PC de cadena corta (DMPC) y PG (EPG, POPG, DMPG), que presentan una mayor tasa de elución.

La Figura 12 ilustra un perfil de liberación de un implante ocular de la invención que incorpora excipientes DOTAP, DODAP y C16 lípidos con carga positiva.

La Figura 13 muestra la sección de la cubierta llena y curada de poliamida que contiene una composición de la invención que comprende el agente terapéutico latanoprost en una matriz de silicona en presencia de los excipientes, o DMPC o EPG. La matriz es macroscópicamente homogénea sin grandes inclusiones de latanoprost separadas.

La Figura 14 muestra una sección de una vaina llena de una composición de control idéntica a la composición de la figura 13, excepto que carece de excipientes. Las extrusiones muestran una clara separación entre la matriz polimérica y el latanoprost dentro de la vaina de poliamida. También se muestra la variación que se observa. La

parte superior muestra una pequeño inclusión de latanoprost. La parte inferior muestra grandes secciones claras de latanoprost.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

Tal como se usa aquí, los términos "un" o "una" son usados, como es común en los documentos de patentes, para incluir uno o más de uno, independiente de cualquier otra instancia o usos de "al menos uno" o "uno o más".

Tal como se usa aquí, el término "o" se utiliza para referirse a una licencia no exclusiva, o, de manera que "A o B" incluye "A pero no B", "B pero no A" y "A y B," a menos que se indique lo contrario.

Como se usa aquí, el término "aproximadamente" se utiliza para referirse a una cantidad que es aproximadamente, casi, o en las proximidades de ser igual a una cantidad determinada. Tal como se usa aquí, el término "evento adverso" se refiere a cualquier evento no deseado clínico experimentado por un sujeto sometido a un tratamiento terapéutico como una droga y/o un dispositivo médico, ya sea en un ensayo clínico o una clínica. Los eventos adversos incluyen un cambio en la condición del sujeto o de los resultados de laboratorio, que tiene o podría tener un efecto perjudicial sobre la salud del sujeto o el bienestar. Por ejemplo, los eventos adversos incluyen, pero no se limitan a: mal funcionamiento del dispositivo identificado antes de la colocación, mala posición del dispositivo, mal funcionamiento del dispositivo después de la colocación, persistencia de la inflamación, endoftalmitis, complicaciones de la córnea (edema corneal, opacidad, o descompensación del injerto), dolor crónico, cambios en pigmentación del iris, hiperemia conjuntival, crecimiento de las pestañas (aumento de la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas), oscurecimiento de la piel del párpado, inflamación intraocular (iritis/uveítis), edema macular, incluyendo edema macular quístico, visión borrosa, ardor y escozor, sensación de cuerpo extraño, picazón, queratopatía epitelial punteada, ojo seco, lagrimeo excesivo, dolor ocular, costras en

38

párpado, molestias/dolor en el párpado, edema palpebral, eritema palpebral, fotofobia, disminución de VA, conjuntivitis, diplopía, secreción del ojo, embolia de la arteria en la retina, desprendimiento de retina, hemorragia vítrea de la retinopatía diabética, una infección del tracto respiratorio superior/resfriado/gripe, dolor de pecho/angina de pecho, dolor en músculos/ articulaciones/espalda, y reacciones alérgicas/de erupciones en la piel, prurito ocular, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular y queratitis punctata.

Como se usa aquí, la frase "que consiste esencialmente" limita una composición a los materiales especificados o los pasos y los componentes adicionales indefinidos que no afectan materialmente las características básicas y nuevas de la composición.

Tal como se usa aquí, el término "continuo" o "continuamente" significa continua o ininterrumpida. Por ejemplo, la administración continua de los agentes activos se administra en un período de tiempo sin interrupción.

Tal como se usa aquí, el término "ojo" se refiere a cualquier de todos los tejidos y estructuras anatómicas asociadas con un ojo. El ojo es una estructura esférica con una pared que tiene tres capas: esclerótica externa, capa de la coroides y medio de la retina interna. La esclerótica incluye una capa fibrosa resistente que protege las capas internas. Es todo blanco a excepción de la zona transparente en la parte delantera, la córnea, lo que permite que la luz entre en el ojo. La capa de la coroides, situado dentro de la esclerótica, contiene muchos vasos sanguíneos y se modifica en la parte frontal del ojo, tal como el iris pigmentado. La lente biconvexa está situada justo detrás de la pupila. La cámara detrás de la lente está llena de humor vítreo, una sustancia gelatinosa. Las cámaras anterior y posterior se encuentran entre la córnea y el iris, respectivamente, y lleno de humor acuoso. En la parte posterior del ojo está la retina que detecta la luz. La córnea es un tejido ópticamente transparente que transmite las imágenes en la parte posterior del ojo. Incluye tejido avascular de la cual los nutrientes y el oxígeno se suministran a través de baño con el líquido lagrimal y el humor acuoso, así como de los vasos sanguíneos que recubren la unión entre la córnea y la esclera. La córnea incluye una vía para la penetración de los fármacos en el ojo. Otras

estructuras de los tejidos anatómicos asociados con los ojos son el sistema de drenaje lagrimal, incluyen un sistema de secreción, un sistema de reparto y un sistema excretor. El sistema de secreción comprende secretores que son estimulados por el parpadeo y el cambio de la temperatura debido a la evaporación de la lágrima y los secretores de reflejo que tienen un suministro eferente del nervio parasimpático y las lágrimas secretan en respuesta a un estímulo físico o emocional. El sistema de distribución incluye los párpados y el menisco alrededor de los bordes del párpado en un ojo abierto, que extiende lágrimas sobre la superficie ocular mediante el parpadeo, lo que reduce el desarrollo de áreas secas.

Tal como se usa aquí, el término "implante" o "implante lagrimal" se refiere a una estructura que puede ser configurada para contener o estar impregnada con un núcleo de drogas o una matriz de drogas, tales como los como los descritos en este documento de patente y en WO 07/115261, que se incorpora por referencia en su totalidad. El implante lagrimal es capaz de liberar una cantidad de un agente terapéutico activo, como latanoprost u otros agentes anti-glaucoma, en el líquido lagrimal por un periodo de liberación sostenida de tiempo cuando la estructura se implanta o se inserta en un lugar de destino por el camino del fluido lagrimal en el sujeto. Los términos "implante", "tapón", y "los implantes lagrimal" se entienden aquí para referirse a estructuras similares. Asimismo, los términos "cuerpo de implante" y "cuerpo de tapón" se entienden aquí para referirse a estructuras similares. Los implantes lagrimales descritos en este documento se pueden insertar a través de un punto lagrimal de un sujeto y en un canalículo asociados. El implante lagrimal también puede ser la matriz de fármaco o droga principal en sí, que está configurada para la inserción a través de un punto lagrimal sin estar alojada en un vehículo tal como un dispositivo de oclusión del tapón de punto lagrimal, por ejemplo, que tiene un componente polimérico y un componente de agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, sin estructura adicional que rodea el componente polimérico y componente del agente. En algunas

modalidades, el implante lagrimal incluye, además, uno o más potenciadores de la penetración, por ejemplo, cloruro de benzalconio.

Como se usa aquí, "la pérdida de eficacia" (LoE) se define como un aumento de la IOP a la línea base (post-lavado) en uno o ambos ojos mientras se esté usando un L-PPDS en forma continua desde el día 0. Los sujetos fueron seguidos durante al menos 4 semanas antes de que el sujeto podría completar el estudio debido a la LoE y la LoE fue confirmada en dos visitas secuenciales.

Como se usa aquí, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" es cualquier vehículo fisiológico conocido por los expertos en la técnica, útil en la formulación de composiciones farmacéuticas. Los vehículos adecuados incluyen matrices poliméricas, agua estéril destilada o purificada, soluciones isotónicas tales como cloruro de sodio isotónico o solución de ácido bórico, fosfato (PBS), propilenglicol y butilenglicol. Otros componentes de vehículos adecuados incluyen nitrato de fenilmercurio, sulfato de sodio, sulfito de sodio, fosfato sódico y fosfato monosódico. Otros ejemplos de otros ingredientes de vehículos adecuados incluyen alcoholes, grasas y aceites, polímeros, surfactantes, ácidos grasos, los aceites de silicona, humectantes, hidratantes, modificadores de viscosidad, emulsionantes y estabilizantes. Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares, es decir, agentes antimicrobianos, tales como clorobutanol, parabans o compuestos orgánicos de mercurio, agentes reguladores del pH, como hidróxido sódico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, y agentes que aumentan la viscosidad como la metilcelulosa. La composición final debe ser estéril, esencialmente libre de partículas extrañas, y tienen un pH que permite la estabilidad óptima del fármaco.

Tal como se usa aquí, el término "punto lagrimal" se refiere al orificio en el extremo del canalículo lagrimal, visto en los márgenes de los párpados, en el extremo lateral de la *lacrimalis lacus*. Puntos lagrimales (plural de punto lagrimal) funciona para reabsorber las lágrimas producidas por las glándulas lagrimales. La parte excretora del sistema de drenaje lagrimal incluye, en orden de flujo de drenaje, el punto lagrimal, los

u/o

canalículos lagrimales, el saco lagrimal y el conducto lagrimal. Del conducto lagrimal, lágrimas y otros materiales fluidos drenan a un conducto del sistema nasal. Los canalículos lagrimales incluyen un canalículo lagrimal superior y un canalículo lagrimal inferior, que, respectivamente, termina en un punto lagrimal superior e inferior. El punto superior e inferior es ligeramente elevado en el extremo medial del borde del párpado en la unión de las partes ciliar y lagrimal cerca de un saco conjuntival. Los puntos superior e inferior son aberturas generalmente redondas u ovaladas ligeramente rodeadas por un anillo de tejido conectivo. Cada uno de los puntos lagrimales conduce a una parte vertical de sus respectivos canalículos antes de volver más horizontal a una curvatura de canalículo a unirse entre sí en la entrada del saco lagrimal. Los canalículos son generalmente de forma tubular y están rodeados por un epitelio escamoso estratificado rodeado de tejido elástico, que les permite ser dilatados.

El término "sujeto" se refiere a animales tal como mamíferos, incluyendo pero no limitado a, primates (por ejemplo, los seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, etc. En muchas modalidades, el sujeto es un ser humano.

Un "agente anti-glaucoma" puede comprender una droga y puede ser cualquiera de los siguientes o sus equivalentes en las prostaglandinas, derivados o análogos, agonistas adrenérgicos, antagonistas adrenérgicos (bloqueadores beta), inhibidores de la anhidrasa carbónica (CAI, sistémica y tópica), parasimpaticomiméticos, y lípidos hipotensores, y sus combinaciones. Otros agentes o drogas para su uso con la presente invención incluyen agentes antimicrobianos (por ejemplo, antibióticos, antivirales, antiparacytic, antimicóticos, etc), un corticosteroide u otros anti-inflamatorios (por ejemplo, un AINE) , un descongestionante (por ejemplo, vasoconstrictor), un agente que previene la modificación de una reacción alérgica (por ejemplo, un antihistamínico, inhibidores de citoquinas, leucotrienos inhibidor, inhibidor de la IgE, inmunomodulador), un estabilizador de los mastocitos, ciclopléjicos o similares. Los ejemplos de

condiciones que pueden ser tratados con agentes incluyen, pero no se limitan a glaucoma, tratamientos pre y posquirúrgicos, hipertensión ocular, ojo seco y alergias.

Como se usa aquí, un "potenciador de penetración" se refiere a un agente u otra sustancia que aumenta transitoriamente las características de permeabilidad ocular de un sujeto (por ejemplo, permeabilidad de la córnea de un ojo). Algunas características de los potenciadores oculares de penetración puede incluir uno o más de: efecto inmediato y unidireccional, duración previsible de efecto, después de la eliminación, tejidos oculares que recuperan sus propiedades de barrera normal, poco o nada de efectos sistémicos o tóxicos, poca o ninguna irritación o daño a una superficie de la membrana ocular, o compatibilidad física con una amplia gama de agentes anti-glaucoma y excipientes farmacéuticos. Los ejemplos de potenciadores de penetración ocular incluyen, pero no se limitan a, quelantes de calcio (por ejemplo, EDTA), tensioactivos (por ejemplo, no iónicos, incluyendo polioxietileno-9-lauril éter, Tween 80, o Span 60, o los ácidos biliares y sales, incluidos los de Na -desoxicolato, Na-taurocolato, o Na-taurodesoxicolato), conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio o cloruro de cetilpiridinio), glucósidos (por ejemplo, digitonina o saponina), ácidos grasos (por ejemplo, ácido cáprico, ácido oleico, ácido graso o corto), azones, quitosanos, polisacáridos de semilla de tamarindo, policarhofilos o sus derivados (por ejemplo, Policarbófilo o conjugado Policarbófilo-cisteína), citocalasinas, o ciclodextrinas. Otros potenciadores de penetración para ser usados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la siguiente referencia, cuyo contenido es incorporado en su totalidad por referencia: Touitou, Elka, Barry, Brian W. *Mejoramiento en Entrega de Medicamentos*, Grupo Taylor & Francis; 2007: 527-548.

El término "tópico" se refiere a cualquier superficie de un tejido u órgano del cuerpo. Una formulación tópica es la que se aplica a una superficie del cuerpo, como un ojo, para tratar la superficie o el órgano. Las formulaciones tópicas incluyen gotas de líquido, tal como gotas para los ojos, cremas, lociones, espray, emulsiones y geles. Las formulaciones tópicas como se usan aquí, también incluyen formulaciones de los

agentes de liberación, incluyendo, por ejemplo, agentes anti-glaucoma, en lágrimas para resultar en la administración tópica en el ojo.

Como se usa aquí, el término "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye: (1) la prevención de la enfermedad, es decir, causar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede ser expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que todavía no la experimenta o muestra síntomas de la enfermedad, (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, o (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o de sus síntomas clínicos.

Como se usa aquí, una "cantidad efectiva" en el contexto de un agente terapéutico, o una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un agente terapéutico se refiere a una cantidad de agente que alivia, en todo o en parte, los síntomas asociados con el trastorno o condición, o detiene o retarda la progresión o empeoramiento de los síntomas, o impide o permite la profilaxis de la enfermedad o condición. En particular, una "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, en dosis y durante periodos de tiempo necesarios para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella en donde cualquier efecto tóxico o perjudicial de los compuestos de la invención son superados por los efectos terapéuticos beneficiosos. Cuando el término "cantidad efectiva" se utiliza en el contexto de un material funcional, como una cantidad efectiva de un agente dispersante, lo que se entiende es que la cantidad del material funcional utilizada es efectiva para lograr el resultado deseado.

Una "matriz" es un material que comprende un polímero en donde se dispersa el agente terapéutico, la combinación de materiales que, junto con un excipiente de la invención, constituye el núcleo de drogas de un implante que actúa como reservorio del agente de la que el agente se libera en el entorno del implante en un periodo de tiempo.

Un "polímero" como se utiliza aquí, se refiere a una macromolécula que contiene una o más unidades que se repiten, como es bien sabido en el estado de la técnica. Un "copolímero" se refiere a un polímero en el que hay al menos dos tipos de unidades

incluidas que se repiten. Un copolímero puede ser un copolímero de bloque, en donde hay segmentos que contienen varias unidades de repetición de un tipo, unido a segmentos que contienen múltiples unidades de repetición de un segundo tipo. Un "polímero" o "material polimérico" puede ser uno de: silicona, poliuretano, poliamida, poliéster, un polisacárido, una poliamida o similares, o cualquier copolímero del mismo. Cuando un material polimérico está por entrar en contacto con un tejido del cuerpo o líquido, el material polimérico es biocompatible.

Una "carga" de un agente terapéutico dentro de la matriz de un implante en el sentido en este documento, se refiere a la concentración del agente en relación con la matriz en el implante, exclusivo del peso de cualquier vaina, si está presente.

Un "excipiente", como se utiliza el término acá, se refiere a una sustancia dispuesta dentro de la matriz, además del agente terapéutico que por sí mismo no ejerce el efecto biológico del agente terapéutico. Por ejemplo, si el agente terapéutico es un prostanoide tiene un efecto fisiológico en los tejidos del cuerpo que rodea al implante, un segundo prostanoide que tiene el efecto fisiológico no sería un excipiente en el presente significado. Los excipientes pueden incluir agentes que modifican, tal como el aumento, la tasa de la liberación de los implantes en los tejidos del cuerpo. Un excipiente puede incluir sustancias que pueden alterar, como el aumento, el tiempo de residencia del agente terapéutico en los tejidos objetivo que rodean el lugar del implante en un cuerpo vivo. Un excipiente puede incluir también sustancias que pueden alterar las propiedades de absorción del agente terapéutico a los tejidos circundantes, como por la creciente penetración de la córnea por el agente en presencia del excipiente en relación a la penetración en la ausencia del excipiente (potenciadores de penetración). Un excipiente puede incluir también sustancias que pueden alterar las propiedades físicas del propio implante, por ejemplo mediante la alteración, tal como el aumento, la cantidad de agente terapéutico que pueden estar presentes en el implante al mismo tiempo que preservan la homogeneidad deseable de la dispersión de las inclusiones del agente dentro de la matriz, en relación con una cantidad de agente que puede estar

presente en la forma deseable sustancialmente dispersa en la matriz, sin la presencia del excipiente. Algunos ejemplos de excipientes en el sentido de este documento incluyen, pero no se limitan a lípidos como los fosfolípidos, polialcoholes como el glicerol y glicoles de polietileno de diferentes pesos moleculares, y cloruro de benzalconio.

El término "en donde una cantidad del agente terapéutico en una parte del volumen de la matriz es similar a una cantidad de agente terapéutico en cualquier parte volumétrica en igualdad de circunstancias de la matriz" se refiere a una uniformidad de distribución del agente a través de la matriz, ya sea el que agente está homogéneamente disuelto o si forma cuerpos de inclusión separados, sólidos o líquidos, a través de la matriz polimérica, o ambas cosas. En diversas modalidades, el agente terapéutico está contenido en la matriz de tal manera que una cantidad del agente terapéutico en una parte del volumen de la base de drogas es similar a una cantidad de agente terapéutico en cualquier parte volumétrica igual a la base de drogas. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una parte del volumen de la base de drogas puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier parte volumétrica igual a la base de drogas por no más de un 30%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una parte del volumen de la base de drogas puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier parte volumétrica igual a la base de drogas por no más de un 20%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una parte del volumen de la base de drogas puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier parte volumétrica igual a la base de drogas por no más de un 10%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una parte del volumen de la base de drogas puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier parte volumétrica igual a la base de drogas por no más de alrededor del 5%. Además, la concentración del agente terapéutico en una parte del volumen de la base de drogas puede ser el mismo que cualquier parte volumétrica igual a la base de drogas, en ciertas modalidades que incluyen las modalidades en donde el agente está presente

como una dispersión uniforme, homogénea y en modalidades en donde el agente está presente en las inclusiones sólidas o líquidas a través de la matriz.

El agente puede ser disuelto en la matriz, en algunas modalidades, cuando la identidad química del agente y la matriz, y la concentración del agente en la matriz, son tales que la disolución es lograda. Por ejemplo, como se conoce en el estado del arte, ciertos derivados de esteroides lipofílicos se pueden disolver en concentraciones significativas en siliconas. En este caso, el agente se conoce como "disuelto" en el polímero, o uniforme, homogénea dispersa en la matriz o "dispersos a nivel molecular" en el polímero, al igual que un compuesto puede ser disuelto en un disolvente, para formar una "solución sólida" del agente en el material polimérico de la matriz.

En otras modalidades, el agente no se disuelve por completo en la matriz, sino que está presente como dominios o "inclusiones" del agente dentro de la matriz polimérica. Las inclusiones pueden ser líquidas o sólidas a temperatura ambiente por encima o alrededor de la temperatura del cuerpo humano. Después de que el precursor de la matriz se ha curado para formar la matriz, las inclusiones no son distribuidas uniformemente en la matriz sólida o cerca, y se ven impedidas por lo menos en cierta medida para recombinar entre sí, tal como por acumulación de gotas de fluido. Esta forma se conoce como un "heterogéneo" de distribución del agente en la matriz. Cuando las inclusiones de los agentes están presentes, se cree que una cierta proporción del agente también puede ser disuelto en la matriz. Sin embargo, la disolución no es necesaria para la operación y el funcionamiento de la invención. Además, la distribución heterogénea del agente de la matriz puede ser manejada a nivel macroscópico como se discute en relación con la definición de los términos "concentración" y "similar" a continuación.

Una "concentración" de un agente terapéutico, como se usa el término acá, se refiere a la concentración del agente dentro de un volumen macroscópico de la base de la matriz de agentes, que se controla para tener un grado de reproducibilidad de una muestra a la base. Una concentración del agente en un volumen macroscópico de la

base puede variar, pero sólo dentro de los límites, en relación a que en cualquier otro volumen igual macroscópica del núcleo. El término no se refiere a las concentraciones a nivel molecular, donde los dominios discontinuos y/o irregular o inclusiones del agente en forma concentrada puede estar presente, sino que se refiere a las concentraciones en mayor parte de los agentes en los volúmenes de la base de que son mayores que por lo menos alrededor de $0,1 \text{ mm}^3$, por ejemplo, una muestra cúbica de núcleo de 100 micrómetros o micras (μm) en un lado, o una rebanada de 0,1 mm de grosor de un núcleo con la sección transversal de aproximadamente 1 mm^2 .

El término "similares", como en una concentración "similar" de un agente terapéutico, significa que dentro de un margen definido, la cantidad, tal como la concentración del agente, por ejemplo, en unidades de microgramos (μg)/ mm^3 , sólo varía dentro de un cierto grado de medición para la medición. El grado de variación es controlado o regulado para proporcionar un grado de uniformidad del material del núcleo, de tal manera que las pluralidades de núcleos o inserciones son médicamente adecuadas en donde la dosis del agente que se puede proporcionar a los tejidos está dentro de ciertos límites de la muestra a otra. Por ejemplo, una concentración "similar" entre dos volúmenes iguales de material del núcleo, o entre dos insertos preparado por una vaina de precursor llena, puede variar por no más de aproximadamente 30%, o puede variar por no más de aproximadamente 20%, o puede variar por no más de aproximadamente 10%, o puede variar por no más de alrededor de 5%. El término "similares" también incluye soluciones sólidas y dispersiones homogéneas uniformes, definidas en este documento.

En varias modalidades, el núcleo contiene el agente terapéutico disperso en la matriz en forma de cuerpos de inclusión sólidos o líquidos, en adelante referidos como "inclusiones". Las inclusiones pueden ser de diversos tamaños, y varias distribuciones de tamaños de una pluralidad de las inclusiones son posibles, como se define en este documento. Cuando se dice que las inclusiones no son mayores que alrededor de 100 μm de diámetro, lo que se entiende es que la mayor inclusión observada en un inserto

47

de la droga de la invención tiene una dimensión mayor de no más de unos 100 μm . Cuando una distribución de tamaño en particular de las inclusiones se divulga, lo que se entiende es que una proporción predominante de todas las inclusiones son de la dimensión afirmada. Cuando se menciona un tamaño medio o "diámetro medio" de las inclusiones dentro de una población de inclusiones, tal como un "diámetro promedio de aproximadamente 50 μm ," lo que se entiende es un promedio numérico de los más grandes de todas las dimensiones de las inclusiones. Un "diámetro promedio de menos de aproximadamente 50 μm " significa que este promedio es menor que el valor declarado. Cuando se menciona una "desviación estándar" de la distribución de los diámetros de inclusión con una población de inclusiones, lo que significa es que la distribución de los diámetros de la inclusión es normal o casi normal, y que la desviación estándar es una medida de la difusión de los valores, como es bien conocido en la técnica. Una pequeña desviación estándar en relación con el diámetro medio denota una estrecha distribución de los diámetros de la inclusión, una característica de las diversas realizaciones de la presente invención. Una uniformidad relativa de la distribución de inclusión tamaño, y una uniformidad relativa de la cantidad de agente de dispersión por unidad de volumen del núcleo dentro de la inserción, son características de las diversas modalidades de acuerdo con la presente invención.

La distribución del tamaño de los diámetros de la inclusión puede ser monodispersa, y puede estar bien así. Por "monodispersa" se entiende aquí que la distribución del tamaño de los diámetros de la pluralidad de las inclusiones es relativamente cercana entre sí en torno a la inclusión del diámetro promedio, aunque la distribución no es una distribución normal. Por ejemplo, la distribución puede tener un límite superior de tamaño bastante fuerte de las inclusiones de mayor diámetro promedio, pero puede estar por fuera en la distribución de las inclusiones de menos diámetro medio. Sin embargo, la distribución del tamaño puede ser cercana, o monodispersa.

Una "silicona" se refiere a un polímero que incluye los elementos: silicio, oxígeno, carbono e hidrógeno, como es bien conocido en la técnica. El carbono y el hidrógeno forman grupos orgánicos con los cuales el eje de silicio-oxígeno del polímero puede ser sustituido, y puede intercalar los dominios de la cadena principal de silicio-oxígeno, o ambas cosas. Los grupos orgánicos pueden ser grupos alquilo, tal como metilo, grupos arilo tal como fenilo, o cualquier combinación de éstos.

Un "agente de reticulación" es un reactivo que, en la formación del polímero que compone la matriz, aumenta el grado de vinculación entre las distintas cadenas de polímeros. Por ejemplo, un agente de reticulación de un polímero de silicona puede ser un tetraalquilortosilicato, tal como tetraetilortosilicato.

Un "poliuretano" se refiere a una variedad de polímero o copolímero que contiene unidades de repetición unidas covalentemente a través de uretano, es decir, carbamatos, uniones, $-N-C(O)-O-$ en donde los átomos de N y O se unen a un radical orgánico. El radical orgánico puede ser alifático, aromático o mixto, puede contener otros grupos funcionales. Cada radical, que no sean los radicales en los extremos de las cadenas moleculares, se une a través de dos (o más) grupos uretano a otros radicales. Un polímero de poliuretano contiene un solo tipo de uretano, grupos de unión a las unidades de repetición. Un copolímero de poliuretano, como por ejemplo un copolímero de silicona o de poliuretano, un copolímero de poliuretano-carbonato, contiene uretano y otros tipos de grupos de unión a las unidades de repetición, es decir, de silicona y grupos de tipo carbonato, respectivamente.

Un "perfil de liberación" o "perfil de la velocidad de liberación" se refiere a una tasa de liberación, una cantidad del agente como una función del tiempo que se mueve un implante de la invención en los tejidos del cuerpo o de fluidos, por ejemplo, fluido del ojo o una gota. El perfil de liberación a su vez puede gobernar la concentración del agente en el ojo y el tejido circundante durante el período de tiempo durante el cual el tapón libera el agente. Un excipiente de la invención puede alterar este perfil de liberación, tal como el aumento de una tasa de liberación del agente en presencia del

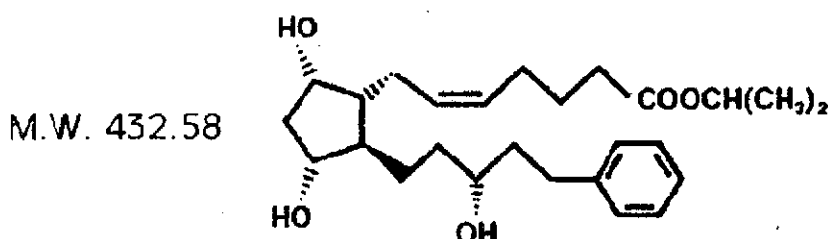
excipiente en relación a una tasa de liberación observada de un implante comparable en ausencia de los excipientes, o en otros casos mediante la reducción de esa tasa de liberación.

Presión Intraocular Elevada

La hipertensión ocular (OH) y el glaucoma de ángulo abierto primario (POAG) es causada por una acumulación de humor acuoso en la cámara anterior, debido principalmente a la incapacidad del ojo para drenar correctamente el líquido acuoso o un exceso de producción de humor acuoso. El cuerpo ciliar, situado en la raíz del iris, de forma continua produce el humor acuoso. Este fluye en la cámara anterior y luego se drena a través del ángulo entre la córnea y el iris a través de la malla trabecular y un canal en la esclerótica. En el ojo normal, la cantidad de humor acuoso que se produce es igual a la cantidad que se escapa hacia afuera. Sin embargo, en un ojo en el que se compromete este mecanismo, la presión intraocular (IOP) aumenta. La elevación de la IOP es un factor de riesgo importante en la pérdida de campo glaucomatoso. Los resultados de varios estudios indican que la intervención temprana dirigida a reducir la presión intraocular retarda la progresión del daño del nervio óptico y la pérdida de campo visual que conducen a la disminución de la visión y la ceguera.

Latanoprost

Un agente anti-glaucoma para ser usado en los métodos descritos aquí es latanoprost. El latanoprost es un análogo de la prostaglandina F2 α . Su nombre químico es isopropil-(Z)-7 [(1R,2R,3R,5S)3,5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentil]-5-heptenoato. Su fórmula molecular es C₂₆H₄₀O₅ y su estructura química es:



El latanoprost es un aceite incoloro o ligeramente amarillo que es muy soluble en acetonitrilo y soluble en acetona, etanol, acetato de etilo, isopropanol, metanol y octanol. Es prácticamente insoluble en agua.

El latanoprost se cree que reduce la presión intraocular (IOP) mediante el aumento de la salida del humor acuoso. Los estudios en animales y humanos sugieren que el principal mecanismo de acción es flujo de salida uveoescleral aumentado del humor acuoso de los ojos. El latanoprost se absorbe a través de la córnea, donde el profármaco éster isopropílico se hidroliza a la forma de ácido para convertirse en biológicamente activo. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica.

La solución oftálmica de latanoprost Xalatan® es un producto disponible en el mercado indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. La cantidad de latanoprost en el producto disponible en el mercado Xalatan® es de aproximadamente 1,5 microgramos/gota. Como se describió anteriormente, las gotas para los ojos, aunque eficaces, pueden ser ineficientes y requieren varias aplicaciones o los regímenes de tratamiento para mantener el beneficio terapéutico. El cumplimiento en sujetos comprende estos efectos.

La figura 1 ilustra un promedio, curvas de perfil de liberación *in vitro*, en condiciones de disolución acelerada por un período de tiempo de alrededor de 50 horas, de tres ejemplos de implantes lagrimales cada uno con un núcleo de medicamentos que incluye 44 microgramos de latanoprost y tres ejemplos de implantes lagrimales cada uno con un núcleo de drogas, que incluye 21 microgramos de latanoprost. Las condiciones de disolución acelerada fueron suministradas, en parte, con 50% de alcohol isopropílico. El perfil de las curvas muestra que los implantes lagrimales que tienen un núcleo de medicamentos que incluye 44 microgramos de

latanoprost eluye el agente anti-glaucoma más rápido que los implantes lagrimal que tiene un núcleo de drogas que incluye 21 microgramos de latanoprost.

Las curvas de liberación de perfil de liberación de la figura 1 se han obtenido utilizando métodos de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los implantes lagrimales que contienen latanoprost fueron ubicados en un vial con 1 mL de mezcla 1:1 de alcohol isopropanol y solución de fosfato salino pH 7,4, que fue ubicado dentro de un baño de agua agitado a 60 °C y 100 ciclos por minuto. Posteriormente, las muestras de 50 microlitros de la solución se tomaron a las 2, 8, 24 y 48 horas y se inyectaron en un sistema en fase inversa HPLC con detección UV a 210 nm para medir la cantidad de latanoprost liberada del implante lagrimal.

Las figuras 8A a 8C ilustran las curvas de perfil de liberación *in vitro*, bajo condiciones de disolución *in vitro* por un período de tiempo de aproximadamente 63 días, de implantes lagrimales que tiene un núcleo de medicamentos que incluye 44 microgramos de latanoprost. Más específicamente, la figura 8A muestra un promedio de datos de elución (en ng) de tres ejemplos de implantes lagrimales cada uno con un núcleo de medicamentos que incluye 44 microgramos de latanoprost. Las curvas de perfil de liberación de las figuras. 8A a 8C se han obtenido utilizando métodos de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los implantes lagrimales que contienen latanoprost se colocaron en un vial con 1 ml de solución de fosfato salino pH 7,4 (PBS), que fue colocada dentro de una platina de acero inoxidable en un baño de agua agitada a 37 °C y 100 ciclos por minuto. A intervalos de muestreo de 24 horas (y sus múltiplos), el implante lagrimal que contiene el latanoprost fue retirado y se ubicó en otro vial con 1 ml de PBS y se colocó en un baño de agua agitada a 37 °C y 100 ciclos por minuto. Posteriormente, las muestras líquidas se recogieron y se dispararon con un patrón interno, y se inyectaron en un sistema en fase inversa HPLC con detección UV a 210 nm para medir la cantidad de latanoprost liberada del implante lagrimal.

Inicialmente, se muestra que los implantes lagrimales tienen una elución de explosión de latanoprost superior a 1500 ng; sin embargo, este estallido inicial de

elución tiene una transición entre los días 2 y 20 a una elución relativamente constante de alrededor de 350-450 ng en o cerca del día 21. Las figuras 8B a 8C muestran que la mayor cantidad (en porcentaje y ng, respectivamente) de latanoprost eluida del núcleo de drogas a través del tiempo, especialmente después de 5 días, es sustancialmente lineal. Ventajosamente, estas tendencias lineales pueden ser beneficiosas para determinar o predecir la duración de la liberación efectiva de un implante lagrimal dado (por ejemplo, punto lagrimal de conexión).

Los implantes lagrimales usados para generar el perfil de las curvas, son mostrados en las figuras 8A a 8C, cada uno incluye un núcleo de drogas que tiene un diámetro de aproximadamente 0,0165 pulgadas. Como se indica más adelante, el nivel de liberación de latanoprost u otro agente anti-glaucoma se puede cambiar mediante la alteración de un área de superficie expuesta (por ejemplo, un área de superficie diametral) del núcleo de drogas.

Tasas de Liberación de Efecto de Latanoprost y otro Agente Anti-Glaucoma:

El trabajo en relación con las modalidades de la presente invención indica que el peso molecular y la solubilidad en el agua puede cada una efectuar la tasa de liberación del agente anti-glaucoma, tal como la latanoprost u otra prostaglandina, a partir de una matriz de fármaco núcleo sólido. Por ejemplo, el menor peso molecular puede aumentar la difusión a través de una matriz de material sólido, por ejemplo, a través de silicona, de tal manera que los compuestos de bajo peso molecular pueden ser liberados con mayor rapidez. Además, la solubilidad en agua también puede afectar la tasa de liberación del agente anti-glaucoma, y en algunos casos el aumento de la solubilidad del agua del agente puede aumentar la tasa de liberación de la matriz de drogas de núcleo sólido, por ejemplo a través del transporte de material de la matriz sólida al cuerpo líquido, tal como líquido lagrimal. De acuerdo con estas modalidades, los agentes anti-glaucoma con un peso molecular mayor de fluoresceína y con solubilidad en agua menor que la fluoresceína, por ejemplo, ciclosporina y las prostaglandinas, pueden ser liberados del núcleo sólido a tasas más bajas. Los surfactantes también

pueden afectar la tasa de liberación del agente anti-glaucoma desde el núcleo de drogas en los alrededores de los tejidos corporales y/o fluidos, por ejemplo, el fluido de película lagrimal.

El trabajo en relación con las modalidades de la presente invención sugiere que los radicales generados en el proceso de esterilización pueden entrecruzar la base material de la matriz de drogas con el fin de inhibir la tasa de liberación inicial del agente anti-glaucoma a partir del material de matriz de núcleo de drogas. En modalidades específicas con la esterilización por haz de electrones, este entrecruzamiento puede ser limitado a la superficie y/o cerca de la superficie de la matriz del núcleo de drogas. En algunas modalidades, una bolsa de Mylar conocida puede ser penetrada por el haz de electrones para esterilizar la superficie del núcleo de drogas. En algunas modalidades, otras técnicas de esterilización pueden ser utilizadas, por ejemplo esterilización de rayos gamma, y que no se limitan a la superficie del núcleo de drogas y penetran completa y/o uniformemente el material del núcleo de drogas.

El trabajo en relación con las modalidades de la presente invención sugiere que las sales conocidas, por ejemplo, cloruro de sodio puede afectar la tasa de elución del núcleo de drogas.

El trabajo en relación con la presente invención indica que los tensioactivos que ocurren naturalmente en la película lagrimal, por ejemplo surfactante D y fosfolípidos, puede afectar el transporte del agente anti-glaucoma disuelto en la matriz sólida del núcleo de la película lagrimal. El núcleo de droga puede ser adaptado en respuesta a los tensioactivos en la película lagrimal para proporcionar una liberación sostenida del agente anti-glaucoma en la película lagrimal en los niveles terapéuticos. Por ejemplo, los datos empíricos pueden ser generados a partir de una población de pacientes, por ejemplo, 10 pacientes cuyas lágrimas se recogen y se analiza el contenido de surfactante. Los perfiles de elución de las lágrimas recogidas por un medicamento que es muy poco soluble en agua, por ejemplo, ciclosporina, también pueden ser medidos y comparados con los perfiles de elución de amortiguación y el surfactante de tal manera

54

que se desarrolla un modelo *in vitro* de surfactante lágrima. Una solución *in vitro* con surfactante sobre la base de estos datos empíricos se puede utilizar para ajustar el núcleo de drogas en respuesta al surfactante de la película lagrimal.

En algunas modalidades, la silicona u otro material sólido de núcleo de drogas puede comprender una carga inerte para agregar rigidez a la matriz de curado. El trabajo en relación con las modalidades de la presente invención sugiere que el material de relleno puede aumentar la tasa de liberación del agente terapéutico. El MED-4011 y los materiales de MED-6385 están disponibles comercialmente con el material de relleno. El material MED-4011 puede comprender un material de sílice inerte de relleno para agregar rigidez a la matriz de silicona curada. El MED-4385 puede contener material de relleno inerte de tierra de diatomeas para agregar rigidez a la matriz de silicona curada.

El trabajo en relación con las modalidades de la presente invención sugiere que el nivel de liberación de agente anti-glaucoma se puede disminuir con una superficie menor de exposición del núcleo de drogas, lo que permite la liberación selectiva de los agentes en uno o más niveles terapéuticos por periodos sostenidos.

Eventos Adversos en Pruebas Clínicas y Práctica Clínica:

Con base en la información de producto Xalatan®, los eventos adversos oculares más frecuentemente reportados asociados con latanoprost en ensayos clínicos fueron visión borrosa, ardor y escozor, hiperemia conjuntival, sensación de cuerpo extraño, picazón, aumento de la pigmentación del iris y queratopatía punteada. Los hechos ocurrieron en 5% a 15% de los sujetos. Menos del 1% de los sujetos requirieron suspender el tratamiento por intolerancia a la hiperemia conjuntival. Ojo seco, lagrimeo excesivo, dolor ocular, costras en el párpado, malestar/dolor en párpado, edema palpebral, eritema palpebral, y fotofobia se reportaron en 1% a 4% de los sujetos. Conjuntivitis, diplopía y secreción del ojo se reportaron en <1% de los sujetos. Embolia de arteria de la retina, desprendimiento de retina y hemorragia vítrea de retinopatía diabética fue rara vez reportado.

SS

Los eventos adversos sistémicos más comunes en los ensayos clínicos fueron infección del tracto respiratorio/resfriado/gripe, que se produjo a una tasa de aproximadamente 4%. Dolor en el pecho/angina de pecho, dolor muscular/articular/de espalda, y sarpullido/reacción alérgica en la piel cada uno se presentó a una tasa de 1% a 2%.

En la práctica clínica, los siguientes eventos adversos asociados con latanoprost se han observado: asma y exacerbación del asma, edema corneal y erosiones, disnea, cambios en las pestañas y el cabello (aumento de la longitud, grosor, pigmentación y número); oscurecimiento de la piel del párpado, herpes queratitis, inflamación intraocular (iritis/uveítis), queratitis, edema macular, incluyendo edema macular cistoide; las pestañas mal dirigidas a veces resulta en irritación de los ojos, mareos, dolor de cabeza, y necrólisis epidérmica tóxica.

No Cumplimiento del Sujeto:

Numerosos estudios han sido publicados que muestran falta de cumplimiento por los sujetos de alto uso de gotas para los ojos para el tratamiento de diversos trastornos oculares. Un estudio demostró que sólo el 64% de los sujetos usan gotas para los ojos como se indica (Winfield y otros, 1990). Otro estudio mostró que el 41% de los pacientes que usan gotas oftálmicas para el glaucoma perdió seis o más dosis durante un período de 30 días (Norell y Granstrom, 1980).

La invención acá descrita proporciona métodos para tratar enfermedades y trastornos, por ejemplo, glaucoma, que evitan al menos algunos de los problemas de incumplimiento asociados con la administración de gotas oculares. En algunas modalidades, los métodos de la invención reducir la falta de cumplimiento del sujeto de manera significativa en comparación con la administración de gotas oculares, por lo menos 10%, por lo menos 20%, por lo menos 30%, por lo menos 40%, por lo menos 50%, por lo menos 60%, al menos 70%, por lo menos 80%, o por lo menos 90%. En algunas modalidades, el incumplimiento con el tema general de los métodos descritos en este documento es de aproximadamente 5%, 10%, aproximadamente el 15%, 20%,

o alrededor del 25%. El incumplimiento del sujeto puede ocurrir si un sistema de implantes de entrega lagrimal de la invención se extrae intencionalmente por un sujeto o si el sujeto no busca la reinserción del sistema de suministro de implantes después de que dicho implante ha sido perdido sin intención de un punto lagrimal de un sujeto.

Cloruro de Benzalconio:

El cloruro de benzalconio, también conocido como B AK, cloruro alquildimetilbenzilamonio y ADBAC, es una mezcla de cloruros alquilbenzildimetilamonio de varias longitudes de cadenas de alquilo de número impar. El cloruro de benzalconio es un agente de acción nitrogenado de superficie catiónico que pertenece al grupo de amonio cuaternario. Este tiene tres categorías principales de uso; como un biocida, un surfactante catiónico y un agente de transferencia de fase en la industria química.

El cloruro de benzalconio es fácilmente soluble en etanol y acetona. A pesar que la disolución en agua es lenta, las soluciones acuosas son más fáciles de manejar por ejemplo. Las soluciones son neutras a ligeramente alcalino, con un color que varía de claro a un amarillo pálido. Las soluciones son de espuma profusamente cuando se agitan, tienen un sabor amargo y un leve olor a almendras que sólo es detectable en soluciones concentradas.

Las soluciones de cloruro de benzalconio son biocidas de acción rápida con una duración de acción moderadamente larga. Son activos frente a bacterias y algunos virus, hongos y protozoos. Las esporas bacterianas son consideradas resistentes. Las soluciones son bacteriostáticas o bactericidas de acuerdo a su concentración. Las bacterias Gram-positivas son generalmente más susceptibles que las Gram-negativas. La actividad no se ve muy afectada por el pH, pero aumenta considerablemente en temperaturas más altas y tiempos prolongados de exposición. Hypotears® es un producto de lágrimas artificiales disponible comercialmente que contiene cloruro de benzalconio. La información de seguridad del producto indica que la corta duración irritación y/o ardor local puede presentarse.

Se ha reportado que 59% de los pacientes de glaucoma tienen signos y síntomas de la enfermedad de superficie ocular, y que la probabilidad de tener esos signos o síntomas es mayor a 2 veces con el uso de cada cada gota para los ojos adicional que contiene BAK (Leung y otros, 2008). Mediante estudios *in vitro*, se ha comprobado que el BAK aumenta la penetración corneal. Más allá del BAK, se cree que uno o más potenciadores de penetración, tal como al menos uno de un quelante de calcio (por ejemplo, EDTA), un surfactante (por ejemplo, no iónicos, incluyendo polioxietileno-9-lauril éter, Tween 80, o Span 60, o ácidos biliares y sales, incluidos los de Na-deoxicolato, Na-taurocolato, o Na-taurodesoxicolato), un conservante (por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio), un glucósido (por ejemplo, digitonina o saponina), un ácido graso (por ejemplo, ácido cáprico, ácido oleico, ácido graso o corto), un azona, un quitosano, un polisacárido de semilla de tamarindo, una de sus policarhofilias o derivado (por ejemplo, Policarbófilo o conjugado Policarbófilo-cisteína), una citocalasina, o una ciclodextrina, puede promover el desarrollo exitoso de uno o más agentes anti-glaucoma a través de una compleja serie de ojo de mecanismos de defensa, que hacen que sea difícil lograr una concentración eficaz del agente dentro de un área objetivo del ojo.

Lágrimas Artificiales:

En seres humanos, en condiciones normales, se ha reportado que el volumen de lágrimas en el saco conjuntival cul-de-sac es de aproximadamente 7-9 microlitros, con una tasa de rotación de 0,5 a 2,2 microlitros/min. El volumen máximo que el cul-de-sac conjuntivas puede contener se estima en aproximadamente 30 microlitros. Las gotas para los ojos comerciales típicamente entregan entre 25,1 y 56,4 microlitros, con un volumen de gota promedio de 35 microlitros. Este bolo de fluido puede servir como un vehículo para el ingrediente activo en medicamentos tópicos y establece que el fluido de gotas para los ojos cubre la superficie ocular y tiene un acceso adecuado a la córnea. En algunas modalidades de la presente invención, por ejemplo, en aquellas con sujetos con un volumen lagrimal basal óptimo, el exceso de líquido de una o más gotas de ⁵⁸

lágrimas artificiales usadas junto con los implantes lagrimales de la presente invención puede servir como un medio para aumentar una lágrima basal del sujeto con el fin de ayudar en la dispersión y el acceso adecuado del medicamento anti-glaucoma para llegar a la córnea desde los implantes lagrimales. En algunas modalidades de la presente invención, las lágrimas artificiales para su uso con la presente invención incluyen formulaciones lubricantes oculares. En algunas modalidades, los lubricantes oculares incluyen geles, liquidgels, ungüentos, emolientes, aerosoles y gotas para los ojos. En algunas modalidades, las lágrimas artificiales para su uso con la presente invención incluyen un potenciador de penetración. En otras modalidades, las lágrimas artificiales para su uso con la presente invención no incluyen un potenciador de penetración. Los ejemplos de lágrimas artificiales para su uso con la presente invención, pueden incluir, pero no se limitan a formulaciones lubricantes, tales como Hypotears™, Lágrimas Refresh™, Lágrimas Visine™, Lágrimas Bion™, Advanced Eye Relief™, Clarymist™, Lágrimas Oasis™, Soothe™, Similasan™, Genteal™ Gel, Liquigel Refresh™, Gotas Lubricantes Systane™, Gel Líquido Systane™, Lacri-Lube™, Refresh PM™, Lágrimas Naturale™, Lágrimas Again™, Dwelle™, Lacrisert™, y similares.

Métodos de Tratamiento:

La invención aquí descrita proporciona métodos para tratar el glaucoma, presión intraocular elevada, presión intraocular elevada asociada al glaucoma con un agente anti-glaucoma. En muchas modalidades, se suministra un método para tratar un ojo con un agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost. En algunas modalidades, el agente anti-glaucoma es liberado al ojo durante un período sostenido de tiempo. En una modalidad, el período de tiempo es de aproximadamente 90 días. En algunas modalidades, el procedimiento comprende la inserción a través de un punto lagrimal de un implante lagrimal que incluye un cuerpo y un núcleo de drogas, de tal manera que el núcleo de drogas se mantiene cerca del punto lagrimal. En algunas modalidades, el procedimiento comprende la inserción a través de un punto lagrimal de un implante

59

lagrimal que tiene un cuerpo impregnado con un agente anti-glaucoma. Una superficie expuesta del núcleo de las drogas o el cuerpo impregnado ubicado cerca a un extremo proximal del implante entra en contacto con la lágrima o con el fluido de película lagrimal y el agente anti-glaucoma latanoprost u otros migran de la superficie expuesta al ojo durante un período sostenido de tiempo, mientras que el núcleo de drogas y el cuerpo son por lo menos parcialmente retenidos dentro del punto lagrimal. En varias realizaciones, un método para tratar un ojo con un agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, se proporciona, el procedimiento comprende la inserción a través de un punto lagrimal en el lumen canalicular de un implante que tiene una estructura de retención opcional para que el cuerpo del implante se base a una pared de luz por la estructura de retención. El implante libera una cantidad efectiva del agente anti-glaucoma del núcleo de medicamento u otro agente de suministro en una lágrima o un fluido de película lagrimal del ojo. En algunas modalidades, el núcleo de drogas puede ser removido de la estructura de retención, mientras que la estructura de retención permanece anclada en la luz. Un núcleo de drogas de reemplazo puede ser fijado a la estructura de retención, mientras que la estructura de retención permanece anclada. Por lo menos una superficie expuesta del núcleo de droga de reemplazo libera el agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, a niveles terapéuticos durante un período sostenido.

Un núcleo de drogas de reemplazo puede ser fijado a la estructura de retención aproximadamente cada 90 días para dar lugar a la liberación continua del medicamento en el ojo durante un período de tiempo de aproximadamente 180 días, aproximadamente 270 días, aproximadamente 360 días, aproximadamente 450 días, aproximadamente 540 día, aproximadamente 630 días, aproximadamente 720 días, aproximadamente 810 días o aproximadamente 900 días. En algunas modalidades, un implante de reemplazo puede ser insertado a través del punto lagrimal, aproximadamente cada 90 días para lograr la liberación del fármaco en el ojo durante largos períodos de tiempo, incluso hasta aproximadamente 180 días, aproximadamente

270 días, aproximadamente 360 días, aproximadamente 450 días, aproximadamente 540 días, aproximadamente 630 días, aproximadamente 720 días, aproximadamente 810 días o aproximadamente 900 días.

En otras modalidades, se suministra un método para el tratamiento de un ojo con latanoprost u otro agente anti-glaucoma, el método comprende la inserción de un núcleo de drogas u otro cuerpo de implante, al menos parcialmente a través de por lo menos un punto lagrimal del ojo. El núcleo de drogas puede o no estar asociado con una estructura de implante de órgano independiente. El núcleo de droga o cuerpo del implante impregnado con agente proporciona una entrega de liberación sostenida de latanoprost a niveles terapéuticos. En algunas modalidades, la entrega de liberación sostenida de latanoprost u otro agente anti-glaucoma continúa hasta por 90 días.

En muchas modalidades, se proporciona un método para el tratamiento de un ojo con un agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, el método comprende la inserción de un extremo distal de un cuerpo del implante a través de por lo menos un punto lagrimal del ojo. En alguna modalidad, una estructura de retención del implante puede ser ampliada con el fin de inhibir la expulsión del implante. La expansión de la estructura de retención puede contribuir a obstruir el flujo de fluido lagrimal a través del punto lagrimal. En algunas modalidades, el cuerpo del implante está configurado de tal manera que, una vez implantado, una intersección de por lo menos 45 grados de ángulo existe entre un primer eje, definido por un extremo proximal del implante, y un segundo eje, definido por el extremo distal del cuerpo de implante, para inhibir la expulsión del cuerpo del implante. El latanoprost u otros agentes anti-glaucoma son entregados desde un extremo proximal del cuerpo del implante al fluido lagrimal al lado del ojo. La entrega del latanoprost u otros agentes anti-glaucoma es inhibida distalmente del extremo proximal.

Los métodos de la invención proporcionan una liberación sostenida de latanoprost u otro agente anti-glaucoma. En algunas modalidades, el latanoprost se libera de la implantación por al menos una semana, por lo menos dos semanas, por lo

menos tres semanas, por lo menos cuatro semanas, por lo menos cinco semanas, por lo menos seis semanas, por lo menos siete semanas, por lo menos ocho semanas, por lo menos nueve semanas, por lo menos diez semanas, por lo menos once semanas, al menos doce semanas, por lo menos trece semanas, por lo menos catorce semanas, por lo menos quince semanas, o por lo menos dieciséis semanas. En una modalidad, el latanoprost se libera por lo menos durante doce semanas. En otra modalidad, los métodos de tratamiento según la presente invención, como se describió anteriormente, comprenden además un tratamiento adyuvante con una solución de gotas para los ojos que entrega latanoprost, por ejemplo, Xalatan®.

La cantidad de agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, asociada con el implante puede variar en función del beneficio terapéutico deseado y el tiempo durante el cual se destina el producto para ofrecer la terapia. Dado que los dispositivos de la presente invención presentan una variedad de formas, tamaños y mecanismos de entrega, la cantidad de fármaco asociado con el dispositivo dependerá de la enfermedad o condición a ser tratada, y la dosis y la duración que se desea lograr con el efecto de la terapia. Generalmente, la cantidad de latanoprost es al menos la cantidad de droga que, tras la liberación del dispositivo, es eficaz para lograr los efectos fisiológicos o farmacológicos locales o sistémicos deseados.

Las modalidades de los implantes de la presente invención se pueden configurar para proporcionar la entrega de latanoprost u otros agentes anti-glaucoma a una tasa diaria que es sustancialmente inferior a la forma de gotas terapéuticamente eficaz en el tratamiento con el fin de proporcionar un rango terapéutico de gran tamaño con un amplio margen de seguridad. Por ejemplo, muchas modalidades tratan el ojo con los niveles terapéuticos durante largos períodos que no son más que 5 o 10 por ciento de la dosis baja diaria. En modalidades específicas, la cantidad puede ser inferior al 5% de la cantidad recomendada de administración de gotas. En consecuencia, durante un período inicial en bolo o lavado de aproximadamente uno a tres días, el implante puede eluir latanoprost a una tasa que es sustancialmente mayor a los niveles de liberación

sostenida y muy por debajo de la dosis en forma de gota diaria. Por ejemplo, con un nivel promedio de liberación sostenida de 100 ng por día, y una tasa de liberación inicial de 1000 a 1500 ng por día, la cantidad de droga liberada inicialmente es menor a 2,500 ng de drogas que pueden estar presentes en una gota de fármaco administrado en el ojo. Este uso de los niveles de liberación sostenida sustancialmente por debajo de la cantidad de droga en una o más gotas administradas diariamente, permite que el dispositivo libere una cantidad terapéuticamente beneficiosa del fármaco para alcanzar el beneficio terapéutico deseado con un amplio margen de seguridad, evitando al mismo tiempo una cantidad insuficiente o excesiva de medicamento en el lugar previsto o la región.

Para fines de comparación, el tratamiento estándar con gotas tales como gotas Xalatan® ofrece alrededor de 1,5 microgramos de latanoprost, asumiendo un volumen de caída de 35 microlitros. Por el contrario, el implante de la presente invención entregará una cantidad de fármaco que será mucho menor a la administración de gota convencional descrita anteriormente. Aunque la cantidad de liberación sostenida de latanoprost liberada cada día puede variar, una liberación sostenida de aproximadamente 100 ng por día con el implante de la invención corresponde a aproximadamente el 6% del latanoprost aplicado con una sola gota de una solución de 0,005% o más.

Los métodos de inserción y extracción del implante son conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, las herramientas para la inserción y remoción/extracción de los implantes se describen en la Solicitud de Patente de los EE.UU. No. 60/970,840 (presentada el 7 de septiembre 2007 y titulada "Herramientas de inserción y extracción de implantes de silicona"), cuya divulgación se incorpora aquí en su totalidad. Generalmente para la ubicación, el tamaño de un implante lagrimal a utilizar puede ser determinado mediante el uso de amplificación adecuada o, si se suministra, utilizando un medidor de tamaño. El punto lagrimal del sujeto puede ser dilatado, si es necesario para que el implante lagrimal encaje. Una gota de lubricante se

puede aplicar si es necesario para facilitar la colocación del implante en el punto lagrimal. Usando un instrumento de colocación adecuado, el implante puede ser insertado a través del punto lagrimal superior o inferior del ojo. Después de la ubicación, la tapa del implante puede ser visible. Este proceso se puede repetir para el otro ojo del sujeto. Para la extracción del implante, se pueden usar fórceps oftálmicos pequeños o fórceps médicos para captar firmemente el implante en la sección del tubo por debajo de la tapa. Usando un movimiento suave el implante puede ser recuperado con suavidad.

Implante:

En varias modalidades, el latanoprost u otros agentes anti-glaucoma son administrados por un período de tiempo sostenido por medio de un núcleo de medicamentos que puede o no estar asociado con una estructura de implante de órgano independiente. En ciertas modalidades, se suministra un implante lagrimal para su uso en los métodos descritos en este documento. El implante lagrimal puede ser configurado, cuando se implanta en un lugar de destino por el camino del fluido lagrimal en el sujeto, para liberar una cantidad de latanoprost u otro agente anti-glaucoma en el fluido lagrimal cada día por un período de liberación sostenida de días, semanas, o meses. El implante lagrimal puede ser uno de cualquier número de diseños diferentes que libera latanoprost u otro agente anti-glaucoma durante un período prolongado de tiempo.

Las divulgaciones de los siguientes documentos de patente, que describen modalidades ejemplares de implante para su uso en los métodos de la invención y métodos de fabricar los implantes, se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad: Solicitud de EE.UU. No. 60/871,864 (presentada el 26 de diciembre de 2006 y titulada Sistemas de Implante Nasolagrimal de Drenaje para Terapia de Drogas); Solicitud de EE.UU. No. 11/695,537 (presentada el 02 de abril 2007 y titulada Métodos de Administración de Medicamentos, Estructuras y Composiciones para el Sistema Nasolagrimal), Solicitud de EE.UU. No. 60/787,775 (presentada el 31 de marzo 2006 y

titulada Sistemas de Implante Nasolagrimal de Drenaje para Terapia de Drogas), Solicitud de EE.UU. No. 11/695,545 (presentada el 02 de abril 2007 y titulada Sistema de Implante Nasolagrimal de Drenaje para Terapia de Drogas), Solicitud de EE.UU. No. 60/970,696 (presentada el 07 de septiembre 2007 y titulada Sistema de Drenaje de Implantes Nasolagrimal Expandible); Solicitud de EE.UU. No. 60/974,367 (presentada el 21 de septiembre 2007 y titulada Sistema de Drenaje de Implantes Nasolagrimal Expandible); Solicitud de EE.UU. No. 60/970,699 (presentada el 07 de septiembre 2007 y titulada Fabricación de Núcleos de Drogas para la Liberación Sostenida de Agentes Terapéuticos), Solicitud de EE.UU. No. 60/970,709 (presentada el 07 de septiembre 2007 y titulada Sistema de Implantes de Drenaje Nasolagrimal para la Liberación de Drogas); Solicitud de EE.UU. No. 60/970,720 (presentada el 07 de septiembre 2007 y titulada Fabricación de Sistema de Drenaje de Implantes Nasolagrimal Ampliable), Solicitud de EE.UU. No. 60/970,755 (presentada el 07 de septiembre 2007 y titulada Análogos de las Prostaglandinas para Dispositivos de Implante y Métodos), Solicitud de EE.UU. No. 60/970,820 (presentada el 07 de septiembre 2007 y titulada Múltiples Sistemas de Administración de Medicamentos y Combinaciones de Fármacos con Implantes de Silicona); Solicitud de EE.UU. No. 61/049,347 (presentada el 30 de abril 2008 y titulada Implantes Lagrimales y Métodos Correspondientes); Solicitud de EE.UU. No. 61/049,360 (presentada el 30 de abril 2008 y titulada Implantes Lagrimales y Métodos Relacionados); Solicitud de EE.UU. No. 61/209,630 (presentada el 09 de marzo 2009 y titulada Implantes Lagrimales y Métodos Relacionados); Solicitud de EE.UU. No. desconocido con referencia No. 2755.023PV9 (presentada acá y con título Implantes lagrimales y Métodos Relacionados); Solicitud de EE.UU. No. 61/036,816 (presentada el 14 de marzo 2008 y titulada Implantes Lagrimales y Métodos Relacionados); Solicitud de EE.UU. No. 61/049,337 (presentada el 30 de abril 2008 y titulada Implantes Lagrimales y Métodos Relacionados), Solicitud de EE.UU. No. 61/049,329 (presentada el 30 de abril 2008 y titulada Inserto Lagrimal Compuesto); Solicitud de EE.UU. No. 61/049,317 (presentada el 30 de abril 2008 y titulada Inserto

Lagrimal de Poliuretano para la Liberación de Drogas); Solicitud de EE.UU. No. 61/050,901 (presentada el 06 de mayo 2008 y titulada Detección de Implante Lagrimal); Solicitud de EE.UU. No. 12/231,989 (presentada el 05 de septiembre 2008 y titulada Implantes Lagrimales y Métodos Relacionados); Solicitud de EE.UU. No. 61/134,271 (presentada el 08 de julio 2008 y titulada Cuerpo de Implante Lagrimal que Incluye Agente de Alivio), Solicitud de EE.UU. No. 12/231,986 (presentada el 05 de septiembre 2008 y titulada Núcleos de Drogas para la Liberación Sostenida de Agentes Terapéuticos); Solicitud de EE.UU. No. 10/825,047 (presentada el 15 de abril de 2004 y titulada Liberación de Drogas a través de Conector Puntual); Solicitud Internacional Publicada WO 2006/014434; Solicitud Internacional No. PCT/US2007/065789 (presentada el 31 de marzo 2006, publicada como WO 2007/115259 y titulada Sistema de Implantes de Drenaje para Terapia de Drogas), Solicitud Internacional No. PCT/US2008/010487 (presentada el 05 de septiembre 2008 y titulada Núcleos de Drogas para la Liberación Sostenida de Agentes Terapéuticos), Solicitud Internacional No. PCT/US2008/010479 (presentada el 08 de septiembre 2008 y titulada Implantes Lagrimales y Métodos Relacionados); Solicitud de EE.UU. No. 61/139, 456 (presentada el 19 de diciembre 2008 y titulada Implantes de Punto lagrimal para la Entrega de Sustancias y Métodos).

Generalmente, el implante lagrimal comprende un cuerpo de implante. En algunas modalidades, el cuerpo del implante tiene una porción de extremo distal y una porción de extremo proximal. La porción de extremo distal del cuerpo es al menos parcialmente insertable a través de un punto lagrimal y en un lumen canalicular asociado del sujeto. El cuerpo del implante puede ser al menos impregnado con latanoprost o no comprender latanoprost o comprender latanoprost más un potenciador de penetración corneal (por ejemplo, cloruro de benzalconio), por ejemplo dentro de un núcleo de drogas de la matriz que se inserta en el cuerpo del implante. La exposición de las principales drogas de la matriz o el cuerpo impregnado de un líquido lagrimal provoca una liberación efectiva de latanoprost en el fluido lagrimal durante un período

sostenido. El implante puede incluir una cubierta dispuesta sobre por lo menos una parte del núcleo de droga para inhibir la liberación de latanoprost a partir de ciertas porciones de los mismos. El cuerpo de implante puede tener una superficie externa configurada para realizar los tejidos de la pared luminal a fin de inhibir la expulsión cuando se deseche el mismo.

En muchas modalidades, una proyección integral de retroalimentación o de otro tipo se conecta alrededor de la vaina cerca del extremo proximal del núcleo de drogas. En una modalidad, la proyección de información u otra incluye una o más alas con tamaño para permanecer fuera del punto lagrimal con el fin de mantener el extremo proximal del núcleo de droga cerca del lagrimal. En otras modalidades, la proyección de información o de otro tipo incluye un collar completo o parcial (por ejemplo, recortado) conectado alrededor de la vaina cerca del extremo proximal del núcleo de drogas. El collar puede tener un tamaño que quede fuera del punto lagrimal con el fin de mantener el extremo proximal del núcleo de droga cerca del lagrimal.

En algunas modalidades, el implante comprende un núcleo de fármacos por separado, a falta de una estructura adicional que rodea el núcleo. En algunas modalidades, el núcleo de droga presenta una matriz de latanoprost u otro agente anti-glaucoma que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un polímero no reabsorbible, por ejemplo de silicona en una mezcla no homogénea con latanoprost. La mezcla no homogénea en el núcleo de droga puede comprender una matriz de silicona saturada con latanoprost o con inclusiones de latanoprost. Las inclusiones en el núcleo de drogas son una forma concentrada de latanoprost, y la matriz de silicona encapsula las inclusiones en el núcleo de drogas. En modalidades específicas, las inclusiones de latanoprost encapsulado dentro de la matriz de silicona forman una mezcla homogénea de las inclusiones encapsuladas dentro de la matriz de silicona. Las inclusiones de medicamentos básicos pueden contener aceite de latanoprost.

Está también dentro del alcance de esta invención modificar o adaptar el dispositivo de implante para ofrecer una alta tasa de liberación, una baja tasa de liberación, una liberación de bolo, una liberación de estallido, o sus combinaciones. Un bolo de droga puede ser liberado por la formación de un tapón erosionable de polímero que se disuelve inmediatamente en la película lagrimal o una lágrima. A medida que la tapa de polímero entra en contacto con la película lagrimal o una lágrima, las propiedades de solubilidad del polímero le permiten a la tapa de erosionar y el latanoprost se libera todo de una vez. Una liberación de explosión de latanoprost se puede realizar utilizando un polímero que también erosiona en la película lagrimal o lágrima basado en la solubilidad del polímero. En este ejemplo, el fármaco y el polímero puede ser estratificado a lo largo de la longitud del dispositivo de manera que a medida que la capa externa de polímero se disuelve, la droga se libera inmediatamente. Una tasa de liberación alta o baja de la droga podría lograrse mediante el cambio de la solubilidad de la capa de polímero erosionable por lo que la capa de fármaco es liberada rápidamente o lentamente. Otros métodos para liberar latanoprost u otro agente anti-glaucoma se pueden lograr a través de membranas porosas, geles solubles (tal como soluciones oftálmicas típicas), encapsulados de micropartículas de droga, o encapsulación de nanopartículas.

Cuerpo de la Vaina:

El cuerpo de la vaina puede comprender las formas y los materiales adecuados para controlar la migración de latanoprost u otro agente anti-glaucoma desde el núcleo de droga. En algunas modalidades, el cuerpo de la vaina aloja el núcleo de drogas y puede encajar perfectamente con el núcleo. El cuerpo de la vaina está hecho de un material que es sustancialmente impermeable al latanoprost u otro agente anti-glaucoma de manera que la tasa de migración del agente puede ser controlado en gran parte por la superficie expuesta del núcleo de medicamento que no está cubierto por el cuerpo de la vaina. En varias modalidades, la migración del latanoprost u otro agente anti-glaucoma a través del cuerpo de la vaina puede ser una décima parte de la

migración de latanoprost u otro agente anti-glaucoma a través de la superficie expuesta del núcleo de drogas, o menos, a menudo es una centésima o menos. En otras palabras, la migración de latanoprost u otro agente anti-glaucoma a través del cuerpo de la vaina es al menos de un orden de magnitud menor que la migración de latanoprost u otro agente anti-glaucoma a través de la superficie expuesta del núcleo de droga. Los materiales adecuados del cuerpo de la vaina incluyen poliamida, polietileno tereftalato (en adelante "PET"). El cuerpo de la vaina tiene un grosor, como se define desde la superficie de la vaina adyacente al núcleo hasta la superficie opuesta de la vaina lejos del núcleo, de aproximadamente 0,00025" a aproximadamente 0,0015". El diámetro total de la vaina que se extiende a través del núcleo varía desde aproximadamente 0,2 mm a 1,2 mm. El núcleo puede estar formado por una inmersión que recubre el núcleo en material de la vaina. Alternativa o conjuntamente, el cuerpo de la vaina puede comprender un tubo y el núcleo introducido en la vaina, por ejemplo como un líquido o sólido que se puede deslizar, inyectar o extrudir en el tubo del cuerpo de la vaina. El cuerpo de la vaina se puede recubrir por inmersión alrededor del núcleo, por ejemplo, recubrimiento por inmersión alrededor de un núcleo pre-formado.

El cuerpo de la vaina puede contar con funciones adicionales para facilitar el uso clínico del implante. Por ejemplo, la vaina puede recibir un núcleo de drogas que es intercambiable, mientras que el cuerpo del implante, la estructura de retención y el cuerpo de la vaina permanecen implantados en el sujeto. El cuerpo de la vaina es a menudo unido rígidamente a la estructura de retención como se describió anteriormente, y el núcleo es intercambiable, mientras que la estructura de retención mantiene el cuerpo de la vaina. En modalidades específicas, el cuerpo de la vaina se puede proporcionar con protuberancias externas que aplican la fuerza al cuerpo de la vaina cuando se aprieta y expulsa el núcleo del cuerpo de la vaina. Otro núcleo de drogas puede ser colocado en el cuerpo de la vaina. En muchas modalidades, el cuerpo o la estructura de retención de la vaina pueden tener un rasgo distintivo, por ejemplo, un color distintivo, para mostrar la ubicación de modo que la colocación de la cubierta del

cuerpo o la estructura de retención en el canalículo u otra estructura del tejido del cuerpo puede ser fácilmente detectado por el sujeto. El elemento de retención o el cuerpo de la vaina puede comprender por lo menos una marca para indicar la profundidad de colocación en el canalículo de tal manera que el elemento de retención o el cuerpo de la vaina pueden ser colocados a una profundidad deseada en el canalículo con base en la marca.

Estructura de Retención:

En varias modalidades, una estructura de retención se utiliza para mantener el implante en el punto lagrimal o canalículo. La estructura de retención se adjunta o integra con el cuerpo del implante. La estructura comprende la retención de un material con el tamaño y forma adecuados para que el implante se pueda colocar fácilmente en la ubicación del tejido deseado, por ejemplo, el punto lagrimal o canalículo. En algunas modalidades, el núcleo de droga puede estar unido a la estructura de retención a través de, al menos en parte, la vaina. En algunas modalidades, la estructura de retención consta de un hidrogel configurado para expandirse cuando la estructura de retención se coloca en el punto lagrimal. La estructura de retención puede comprender un miembro adjunto que tiene una superficie orientada axialmente. En algunas modalidades, la ampliación del hidrogel puede insistir sobre la superficie axial con el fin de conservar el hidrogel, mientras que el hidrogel se hidrata. En algunas modalidades, el miembro de unión puede comprender al menos uno de una protuberancia, una brida, un borde, o una abertura a través de una porción de la estructura de retención. En algunas modalidades, la estructura de retención incluye un cuerpo de tamaño de porción del implante y se forma para que coincida sustancialmente con una anatomía del punto lagrimal y canalículo.

La estructura de retención puede tener un tamaño adecuado para adaptarse al menos parcialmente dentro del lumen canalicular. La estructura de retención puede ser ampliable entre una configuración de perfil pequeño adecuado para la inserción y una configuración de gran dimensión, para anclar la estructura de retención en la luz, y la

estructura de retención se puede conectar cerca del extremo distal del núcleo de drogas. En modalidades específicas, la estructura de retención se puede deslizar a lo largo del núcleo de drogas cerca del extremo proximal cuando la estructura de retención se expande a partir de la configuración del perfil pequeño a la configuración del perfil de gran tamaño. La longitud de la estructura de retención a lo largo del núcleo de drogas puede ser más corta en la configuración de gran dimensión, que la configuración del perfil pequeño.

En algunas modalidades, la estructura de retención es elásticamente extensible. El perfil pequeño puede tener una sección transversal de no más de aproximadamente 0,2 mm, y el perfil de gran tamaño puede tener una sección de no más de aproximadamente 2,0 mm. La estructura de retención puede comprender un cuerpo tubular que tiene brazos separados por espacios. La estructura de retención se puede disponer, al menos parcialmente sobre el núcleo de drogas.

En algunas modalidades, la estructura de retención es mecánicamente desplegada y, normalmente, se expande a una forma deseada de la sección transversal, por ejemplo, con la estructura de retención que comprende una súper aleación con memoria de forma elástica como Nitinol™. Otros materiales, además de Nitinol™ pueden ser usados, por ejemplo, metales resistentes o polímeros, metales plásticamente deformable o polímeros, polímeros con memoria de forma, y similares, para proporcionar la expansión deseada. En algunas modalidades, se pueden utilizar polímeros y fibras recubiertas disponibles de Biogeneral, Inc. de San Diego, CA. Muchos metales como acero inoxidable y aleaciones sin memoria de forma aleaciones se pueden utilizar y proporcionan la expansión deseada. Esta capacidad de expansión permite que el implante se forme en las estructuras de los tejidos huecos de diferentes tamaños, por ejemplo canaliculos que van desde 0,3 mm a 1,2 mm (es decir, un tamaño para todos). A pesar de que una estructura de retención solo puede ser hecha para ajustarse a canaliculos de 0,3 a 1,2 mm de diámetro, una pluralidad de estructuras de retención, alternativamente, seleccionables se pueden utilizar para adaptarse a este

21

rango, si se desea, por ejemplo una estructura de retención de primer canalículo de 0,3 a 0,9 mm y una estructura de segunda retención de canalículo de alrededor de 0,9 a 1,2 mm. La estructura de retención tiene una longitud adecuada a la estructura anatómica a la cual se fija la estructura de retención, por ejemplo, una longitud de aproximadamente 3 mm para una estructura de retención ubicada cerca del punto lagrimal del canalículo. Para las diferentes estructuras anatómicas, la duración puede ser apropiada para proporcionar una fuerza de retención adecuada, por ejemplo, 1 mm a 15 mm longitudes, según corresponda.

Aunque el cuerpo del implante puede ser unido a un extremo de la estructura de retención como se describió anteriormente, en varias modalidades el otro extremo de la estructura de retención no está conectado al cuerpo del implante para que la estructura de retención se pueda deslizar sobre el cuerpo del implante, incluyendo el cuerpo de la vaina y el núcleo de droga, mientras que la estructura de retención se expande. Esta capacidad de deslizamiento en un extremo es deseable ya que la estructura de retención puede reducir el tamaño de longitud a medida que la estructura de retención se expande en anchura para asumir la anchura deseada de la sección transversal. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que muchas modalidades pueden emplear un cuerpo de vaina que no se deslice en relación con el núcleo.

En varias modalidades, la estructura de retención puede ser recuperada a partir de tejido. Una proyección, por ejemplo, un gancho, un bucle, o un anillo, puede extenderse a partir de una porción del cuerpo del implante para facilitar la eliminación de la estructura de retención.

En algunas modalidades, la vaina y la estructura de retención pueden comprender dos partes.

Elemento oclusivo:

Un elemento oclusivo se puede montar y ser extensible con la estructura de retención para inhibir el flujo de lágrimas. Un elemento oclusivo puede inhibir el flujo lagrimal a través de la luz, y el elemento oclusivo puede cubrir por lo menos una parte

de la estructura de retención para proteger la luz de la estructura de retención. El elemento oclusivo incluye un material con el tamaño y forma adecuado para que el implante pueda inhibir al menos parcialmente, incluso bloquear, el flujo de fluido a través del hueco de la estructura del tejido, por ejemplo, el fluido lagrimal a través de los canalículos. El material oclusivo puede ser una pared de membrana delgada de un material biocompatible, por ejemplo de silicona, que puede expandirse y contraerse con la estructura de retención. El elemento oclusivo se forma como un tubo separado delgado de material que se desliza sobre el extremo de la estructura de retención y es anclado en un extremo de la estructura de retención como se describió anteriormente. Alternativamente, el elemento oclusivo puede estar formado por el revestimiento por inmersión de la estructura de retención en un polímero biocompatible, por ejemplo polímero de silicona. El espesor del elemento oclusivo puede estar en un rango de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 0,15 mm, y con frecuencia de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 0,1 mm.

Núcleo de Droga:

El núcleo de drogas puede ser insertado en un cuerpo del implante, o puede servir como el implante como tal, sin ningún tipo de elementos estructurales adicionales. El núcleo de droga presenta uno o más agentes activos, en algunas modalidades, uno o más agentes anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, y materiales para proporcionar una liberación sostenida del agente. Opcionalmente, el núcleo de drogas puede incluir además un potenciador de penetración, por ejemplo, cloruro de benzalconio. En algunas modalidades, el núcleo de droga presenta una formulación de liberación sostenida, que consiste en la formulación o consiste esencialmente de latanoprost y silicona como soporte. El latanoprost u otro agente anti-glaucoma u otro agente migra desde el núcleo de droga en el tejido objetivo, por ejemplo, los músculos ciliares del ojo. El núcleo de droga puede comprender opcionalmente latanoprost u otro agente anti-glaucoma u otro agente en una matriz, donde el agente latanoprost u otro está disperso o disuelto en la matriz. El latanoprost u otro agente anti-glaucoma u otro agente puede

23

ser sólo ligeramente soluble en la matriz para que una pequeña cantidad se disuelva en la matriz y esté disponible para la liberación de la superficie del núcleo de droga. A medida que el latanoprost u otro agente anti-glaucoma o se dispersa a otros agentes de la superficie expuesta del núcleo de la película lagrimal o un desgarro, la tasa de migración desde el núcleo hasta la lágrima o la película lagrimal puede estar relacionada con la concentración de latanoprost u otros agente disueltos en la matriz. Adicionalmente o en combinación, la tasa de migración de latanoprost u otros agentes anti-glaucoma u otro agente del núcleo de la película lagrimal o lágrima pueden estar relacionados con las propiedades de la matriz en la que se disuelve el agente de latanoprost u otros.

En algunas modalidades, un cuerpo de la vaina como se describió anteriormente aloja el núcleo de drogas y puede encajar perfectamente con el núcleo. Los materiales adecuados del cuerpo de la vaina incluyen poliamida y tereftalato de polietileno (en adelante "PET"). El cuerpo de la vaina puede comprender un tubo y el núcleo de la droga es introducido en la vaina, por ejemplo como un líquido o sólido que se puede deslizar, inyectar o extrudir en el tubo del cuerpo de la vaina.

En modalidades específicas, la tasa de migración del núcleo de droga de la película lagrimal o lágrima puede estar basado en una formulación de silicona. En algunas modalidades, la concentración de un agente, tal como un agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, disuelto en el núcleo de drogas puede ser controlada para proporcionar la tasa deseada de liberación del agente. El agente incluido en el núcleo puede incluir líquidos (como aceite), sólidos, gel sólido, sólido cristalino, sólido amorfo, partículas sólidas, o formas disueltas. En algunas modalidades, el núcleo de droga puede comprender inclusiones líquidas o sólidas, por ejemplo, gotas de líquido latanoprost dispersas en la matriz de silicona.

La Tabla 1 muestra las siliconas de drogas de inserción que pueden ser utilizadas y las propiedades de cura asociadas, de acuerdo con las modalidades de la presente invención. El material de matriz de inserto del núcleo de drogas, puede incluir



una base de polímero que comprende dimetil siloxano, tal como MED-4011, MED 6385 y MED 6380, cada uno de ellos está disponible comercialmente de NuSil. El polímero base se puede curar con un sistema de curado, tal como un sistema de curado de hidruro de platino vinilo o un sistema de curado de estaño-alcoxi, ambos disponibles en el mercado de NuSil. En varias modalidades, el sistema de curado puede comprender un sistema conocido de cura disponible en el mercado de un material conocido, por ejemplo un sistema de curado de hidruro de vinilo de platino conocido con MED-4011 conocido. En una modalidad específica que se muestra en la Tabla 2, 90 partes de MED-4011 se pueden combinar con 10 partes del reticulante, de manera que el agente de reticulación comprende 10% de la mezcla. Una mezcla de MED-6385 puede contener 2,5% del reticulante, y las mezclas de MED-6380 pueden comprender 2,5% o 5% del reticulante.

Tabla 1. Selecciones de Silicona de Inserto de Droga

Material	Polímero Base	Sistema de Curado	Porcentaje de Reticulante
MED-4011	Material llenador de Dimetil siloxano Sílice	Sistema de hidruro de vinilo de platino 10%	10%
MED-6385	Material llenador térreo de Dimetil siloxano Diatomáceo	Estaño-Alcoxi 2.5%	2.5%
MED-6380	Dimetil siloxano sin material llenador	Estaño-Alcoxi	2.5 a 5%

Se ha determinado de acuerdo con la presente invención que el sistema de curado y el tipo de material de silicona pueden afectar las propiedades de curación de la inserción del núcleo de drogas sólido, y pueden afectar potencialmente el rendimiento de los agentes anti-glaucoma del material de matriz del núcleo de droga. En modalidades específicas, el curado de MED-4011 con el sistema hidruro de vinilo de

25

platino puede ser inhibido con concentraciones relativamente altas de la droga/profármaco, por ejemplo, más del 20% de drogas, de tal manera que un núcleo sólido de drogas no se puede formar. En modalidades específicas, el curado de MED-6385 o 6380-MED con el sistema alcoxi-estaño puede ser un poco inhibido con concentraciones relativamente altas, por ejemplo, 20%, de las drogas/profármaco. Esta ligera inhibición de curado puede ser compensada por el aumento del tiempo o la temperatura del proceso de curado. Por ejemplo, las modalidades de la presente invención pueden hacer núcleos de fármaco que comprende 40% de medicamentos y 60% de MED-6385 con el sistema de estaño-alcoxi usando tiempos de curado y temperaturas adecuados. Resultados similares se pueden obtener con el sistema MED-6380 del sistema de estaño-alcoxi y un tiempo de curado o temperatura apropiados. A pesar de los excelentes resultados para el sistema de curado de estaño-alcoxi, se ha determinado de acuerdo con la presente invención que puede haber un límite superior, por ejemplo, 50% de medicamentos/profármaco o más, en donde el sistema de curado de estaño y alcoxi no puede producir un núcleo sólido de drogas. En muchas modalidades, el latanoprost en el núcleo sólido de drogas puede ser al menos aproximadamente 5%, por ejemplo, un rango de aproximadamente 5% a 65%, y puede ser aproximadamente 20% a 65% en peso del núcleo de la droga. Para otro agente anti-glaucoma, una cantidad equivalente terapéutica basada en la equivalencia terapéutica con latanoprost puede ser empleada. La equivalencia terapéutica se puede determinar con referencia a la "Referencia de Escritorio del Médico".

El suministro de núcleo de drogas u otro agente anti-glaucoma (por ejemplo, el cuerpo del implante impregnado) puede comprender uno o más materiales biocompatibles capaces de proporcionar una liberación sostenida de un agente, tal como un agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost. Aunque el núcleo de drogas se ha descrito anteriormente en relación con una modalidad que comprende una matriz con una matriz de silicona biodegradable sustancialmente con inclusiones de latanoprost ubicados en ella que se disuelven, el núcleo de drogas puede incluir

76

estructuras que proporcionan una liberación sostenida de un medicamento, por ejemplo, latanoprost, a partir de por ejemplo una matriz biodegradable, un núcleo de drogas poroso, núcleos líquidos de drogas y núcleos sólidos de drogas.

Una matriz que contiene latanoprost u otros agentes anti-glaucoma puede estar formada por polímeros biodegradables o no biodegradables. Un núcleo de drogas no biodegradable puede incluir silicona, acrilatos, polietilenos, poliuretano, poliuretano, hidrogel, poliéster (por ejemplo, DACRON.R™ de DuPont de Nemours and Company, Wilmington, DE), polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE) , PTFE expandido (PTFE), poliéster éter cetona (PEEK), nylon, colágeno extruido, espuma de polímero de caucho de silicona, polietileno tereftalato, polietileno de ultra alto peso molecular, policarbonato de uretano, poliuretano, poliamidas, acero inoxidable, níquel-titanio (por ejemplo, Nitinol), titanio, acero inoxidable, aleaciones de cromo-cobalto (por ejemplo, ELGILOY.R™ de Elgin Specialty Metals, Elgin, III; CONICHROME.R™ de Carpenter Metals Corp., Wyomissing, PA).

Un núcleo de drogas biodegradable puede comprender uno o varios polímeros biodegradables, como proteínas, hidrogel, ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), poli (ácido L-láctico) (PLLA), poli (L-ácido glicólico) (PLGA), poliglicólico, ácido poli-L-láctico, poli-D-láctico, poli (aminoácidos), polidioxanona, policaprolactona, polygluconate, polietileno de ácido poliláctico, copolímeros de óxido, celulosa modificada, colágeno, poliortoésteres polihidroxibutirato, polianhidrido, polifosfoéster, poli (alfa-hidroxiácidos) y sus combinaciones. En algunas modalidades, el núcleo de la droga puede comprender al menos un polímero de hidrogel.

Modalidades de Implante Específico:

Varias modalidades de implantes lagrimales que pueden ser empleados en los sistemas de suministro de implantes lagrimales y los métodos descritos en este documento son las siguientes (*ver también*, sección de ejemplos más abajo). En algunas modalidades, un núcleo de drogas insertable dentro de los implantes lagrimales incluye una pared delgada de poliamida de tubo de cuerpo la vaina que se llena con

77

latanoprost u otro agente anti-glaucoma disperso en NuSil 6385, una silicona sólida de grado de cura médica, por ejemplo. La silicona curada puede servir como la matriz sólida no erosionables de la cual se eluye latanoprost lentamente. La inserción de las drogas puede ser sellada en el extremo distal con una película seca de sólidos Loctite 4305 adhesivo de calidad médica (cianoacrilato). El cuerpo de vaina de tubo de poliamida es inerte y, junto con el adhesivo, pueden proporcionar un soporte estructural y una barrera tanto para la difusión del fármaco lateral y la difusión del fármaco a través del extremo distal de la inserción de la droga. La inserción de las drogas puede estar sentada en una cavidad o agujero del implante lagrimal y puede ser mantenida en su lugar a través de un ajuste de interferencia. En algunas modalidades, un cuerpo del implante lagrimal es al menos parcialmente impregnado con un agente anti-glaucoma, tal como el latanoprost. Opcionalmente, el núcleo de drogas puede incluir además un potenciador de penetración, por ejemplo, cloruro de benzalconio.

La Figura 2A ilustra una modalidad de ejemplo de un implante lagrimal (200) (por ejemplo, conector del punto lagrimal) que se puede insertar en un punto lagrimal lagrimal. La inserción del implante lagrimal (200) en el punto lagrimal lagrimal permite que uno o más de la inhibición o el bloqueo del flujo lagrimal a través suyo (por ejemplo, para tratar la sequedad de los ojos) o la liberación sostenida de un agente anti-glaucoma en un ojo (por ejemplo, para tratar uno o más de infección, inflamación, glaucoma u otras enfermedades oculares). En esta modalidad, el implante lagrimal (200) comprende un cuerpo del implante (202) que se extiende desde una porción de extremo proximal (204) a una porción de extremo distal (206) y que tiene una estructura de retención (208).

En varias modalidades, el cuerpo del implante (202) puede comprender un material elástico, tal como material de silicona, poliuretano u otros a base de uretano, o un acrílico no-biodegradable, de naturaleza parcialmente biodegradable o biodegradable (por ejemplo, erodeable dentro del cuerpo), que permite a por lo menos una porción de la estructura de retención deformarse hacia el exterior. En algunas

modalidades, los materiales elásticos biodegradables incluyen polímeros entrecruzados, tales como poli (vinil alcohol). En algunas modalidades, las diferentes partes del cuerpo del implante (202) están hechas de diferentes materiales. Por ejemplo, la porción de extremo proximal (204) del cuerpo del implante puede comprender un co-polímero de silicona/poliuretano y la porción de extremo distal (206) del cuerpo del implante puede comprender un hidrogel de poliuretano o hidrogel sólido. En ciertas modalidades, la porción de extremo proximal (204) del cuerpo del implante puede comprender silicona y la porción de extremo distal (206) del cuerpo del implante puede comprender una mezcla de silicona hidrofílica. Otros co-polímeros que se pueden utilizar para formar el cuerpo del implante (302) incluyen silicona/uretano, silicona/poli (etilenglicol) (PEG), y metacrilato de silicona/2hidroietil (HEMA).

En ciertas modalidades, el cuerpo del implante (202) puede incluir una estructura similar a cilíndrica que tiene una primera cámara (210) en o cerca del extremo proximal y una segunda cámara (212) en o cerca del extremo distal. Un núcleo de drogas latanoprost (214) puede estar dispuesto en la primera cámara (210), mientras que un hidrogel o cualquier otro elemento de retención expandible (216) de naturaleza biodegradable o no biodegradable puede estar dispuesto en la segunda cámara (212). En algunas modalidades, los elementos de retención biodegradables incluyen sal y mezclas a base de celulosa. En algunas modalidades, los elementos de retención no biodegradables incluyen hidrogeles u otros polímeros sintéticos. Un tabique cuerpo del implante (218) puede ser ubicado entre la primera cámara (210) y la segunda cámara (212) y puede ser utilizado para inhibir o impedir la comunicación de un material entre el núcleo de drogas (214) y el elemento de retención de hidrogel (216).

De diversas maneras, el elemento expandible de retención de hidrogel (216) puede ser sustancialmente encapsulado, tal como dentro de una porción de la estructura de retención (208). En diversas modalidades, la estructura de retención (208) puede incluir un retenedor permeable a fluido que permite que el fluido sea recibido y absorbido o retenido por el elemento de retención de hidrogel (216), tal como en su

inserción en el punto lagrimal. El elemento de retención de hidrogel (216) se puede configurar para ampliarse, tal como a un tamaño o forma que insta a una o más partes de la superficie externa de la estructura de retención (208) a ponerse en contacto con la pared del canalículo lagrimal, por lo tanto mantiene o ayuda a mantener al menos una parte del implante en el punto lagrimal. En algunas modalidades, el dispositivo de retención de líquido permeable puede incluir una abertura permeable a fluido (220), tal como dispuesta en una pared lateral de la estructura de retención (208). En algunas modalidades, el retenedor permeable a fluido puede incluir un miembro de tapa (222) hidrofílico o permeable a fluido u otra membrana. En algunas modalidades, el retenedor permeable a fluido puede incluir una porción del cuerpo del implante (224) permeable a fluidos o hidrofílica. Estos ejemplos de retenedores permeables a fluidos (220, 222 y 224) también puede inhibir el elemento de retención de hidrogel (216) de sobresalir apreciablemente de la estructura de retención (208) durante y después de la expansión.

El cuerpo de implante (202) puede incluir una retroalimentación u otra proyección (226), tal como que se extiende lateralmente al menos parcialmente desde o alrededor (por ejemplo, un ciclo de remoción) de una porción de extremo proximal (204) del cuerpo del implante (202). En algunas modalidades, la proyección (226) puede incluir un ciclo de remoción. En algunas modalidades, la proyección (226) puede ser configurada para sentarse contra o cerca (por ejemplo por medio de una porción de rampa (260) de la abertura del punto lagrimal, tal como para inhibir o prevenir que el implante lagrimal (200) pase completamente dentro del canalículo, o para suministrar información de retroalimentación táctil o visual a un usuario de implante con relación al mismo. En algunas modalidades, un extremo proximal de la proyección (226) puede incluir una forma convexa tal como para ayudar a suministrar comodidad a un sujeto cuando se implanta. En algunas modalidades, la proyección (226) puede incluir radio convexo de aproximadamente 0.8 milímetros. En algunas modalidades, la proyección (226) se encuentra entre aproximadamente 0.7 mm y aproximadamente 0.9 mm en diámetro. En algunas modalidades, la proyección (226) puede incluir una forma no

80

cóncava de aproximadamente 0.5 milímetros a aproximadamente 1.5 milímetros de diámetro, y 0.1 milímetros a aproximadamente 0.75 milímetros de grosor. En algunas modalidades, la proyección (226) tiene una forma similar a un ala, en la cual una proyección con forma de columna se extiende desde lados opuestos del extremo proximal del implante (204). En algunos ejemplos, la proyección (226) incluye un collar parcialmente recortado que se extiende 360 grados alrededor del extremo proximal (204) desde una superficie externa de cuerpo de implante. En algunos ejemplos, dicha proyección (226) incluye un collar completo que se extiende 360 grados alrededor del extremo proximal (204) desde una superficie externa del cuerpo de implante. En un ejemplo, la proyección (226) incluye una forma cruzada similar a un disco plano (es decir, superficies superior e inferior relativamente planas). Un puerto de elusión de droga u otro agente (228) puede extenderse a través de la proyección (226), tal como para suministrar la liberación sostenida de un agente de núcleo de droga (214) en un ojo.

La Figura 2B muestra una vista en sección transversal de un ejemplo de realización de un implante lagrimal (200) (por ejemplo, conector de punto) tomada a lo largo de una línea paralela al eje longitudinal del implante, tal como a lo largo de la línea 2B-2B de la figura 2A. Como se muestra en la figura 2B, el implante lagrimal puede incluir un cuerpo del implante (202) que tiene una estructura de retención (208) que sustancialmente encapsula un elemento de retención de hidrogel (216) en o cerca de una porción de extremo distal del cuerpo del implante (206), y un núcleo de drogas latanoprost (214) dispuesto dentro del cuerpo del implante, por ejemplo, en o cerca de una porción de extremo proximal (204). En esta modalidad, el núcleo de drogas (214) se dispone en una primera cámara de cuerpo del implante (210) y el elemento de retención de hidrogel (216) está dispuesto en una segunda cámara de cuerpo del implante (212). Como se mencionó anteriormente, el elemento de retención de hidrogel (216) puede ser configurado para expandirse a un tamaño o forma que mantiene o ayuda a retener al menos una porción del implante (200) en el punto lagrimal. En

algunas modalidades, un elemento de retención de hidrogel (250) también se puede recubrir o disponer en una porción de la superficie externa del cuerpo del implante (202) proporcionando otro mecanismo (por ejemplo, secundario) para mantener o ayudar a mantener al menos una porción del implante (200) al menos parcialmente dentro del punto lagrimal.

La estructura de retención (208), que puede ser usada para encapsular sustancialmente el elemento de retención de hidrogel (216), puede ser de diferentes tamaños en relación con un tamaño de cuerpo del implante (202). En algunas modalidades, la estructura de retención (208) es por lo menos alrededor un quinto de la longitud del cuerpo del implante (202). En algunas modalidades, la estructura de retención (208) es por lo menos alrededor un cuarto de la longitud del cuerpo del implante (202). En algunas modalidades, la estructura de retención (208) es por lo menos un tercio de la longitud del cuerpo del implante (202). En algunas modalidades, la estructura de retención (208) es al menos la mitad de la longitud del cuerpo del implante (202). En algunas modalidades, la estructura de retención (208) es por lo menos unos tres cuartos de la longitud del cuerpo del implante (202). En algunas modalidades, la estructura de retención (208) se refiere a la longitud total del cuerpo del implante (202).

Como se muestra en la modalidad ejemplo de la figura 2B, el elemento de retención de hidrogel (216) puede tener un estado no-ampliado, "en seco", que ayuda a la inserción a través del punto lagrimal y en el canalículo lagrimal. Una vez colocado en el canalículo, el elemento de retención de hidrogel (216) puede absorber o retener el líquido canalicular, tal como por medio de un retenedor permeable a fluido (220, 222, 224) (Figura 2A) para formar una estructura expandida. En algunas modalidades, el elemento de retención de hidrogel (216) puede incluir un material que no es biodegradable. En algunas modalidades, el elemento de retención de hidrogel (216) puede incluir un material que es biodegradable. Otras opciones para el elemento de retención de hidrogel (216) también se pueden utilizar. Por ejemplo, el elemento de

retención de hidrogel (216) puede ser moldeado con la estructura de retención (208) en una sola pieza, o se puede formar por separado en una sola pieza y, posteriormente, unirse a la estructura de retención (208).

En algunos ejemplos, el núcleo de drogas (214) dispuesto en o cerca de la porción de extremo proximal (204) del cuerpo del implante (202) puede incluir una pluralidad de inclusiones latanoprost (252), que pueden ser distribuidas en una matriz (254). En algunas modalidades, las inclusiones (252) constituyen una forma concentrada de latanoprost (por ejemplo, una forma cristalina del agente). En algunas modalidades, la matriz (254) puede comprender una matriz de silicona o similares, y la distribución de las inclusiones (252) dentro de la matriz puede ser no homogénea. En algunas modalidades, las inclusiones de agente (252) son gotas de un aceite, tal como aceite de latanoprost. En otras modalidades, el agente (252) comprende inclusiones de partículas sólidas. Las inclusiones pueden ser de muchos tamaños y formas. Por ejemplo, las inclusiones pueden ser micropartículas que tienen dimensiones del orden de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 100 micrómetros.

En la modalidad mostrada, el núcleo de drogas (214) tiene un cuerpo de la vaina (256) dispuesta sobre al menos una parte de éste, tal como definir al menos una superficie expuesta (258) del núcleo de drogas. La superficie expuesta (258) se puede situar en o cerca de la parte de extremo proximal (204) del cuerpo del implante, tal como ponerse en contacto con un desgarro o un líquido de película lagrimal y la liberación del latanoprost en uno o más niveles terapéuticos durante un período de tiempo sostenido cuando el implante lagrimal (200) es insertado a través del punto lagrimal.

La Figura 2C ilustra una vista transversal de una modalidad ejemplo de un implante lagrimal (20) tomada a lo largo de una línea paralela al eje longitudinal del implante. Como se muestra en la figura 2C, el implante lagrimal incluye un cuerpo del implante (202) sin retroalimentación u otra proyección (226) (Figura 2A). De esta forma, el implante (200) puede ser completamente insertado en el interior del punto lagrimal.

En algunas modalidades, la primera cámara (210) puede incluir dimensiones de aproximadamente 0,013 pulgadas x aproximadamente 0,045 pulgadas. En algunas modalidades, la segunda cámara (212) puede incluir dimensiones de aproximadamente 0,013 pulgadas por aproximadamente 0,020 pulgadas.

La Figura 3A ilustra otra modalidad de un implante lagrimal (300) que se puede insertar en un punto lagrimal lagrimal. La inserción del implantes lagrimal (300) en el punto lagrimal lagrimal puede permitir uno o más de: inhibición o bloqueo a su través suyo del flujo de lágrimas (por ejemplo, para tratar resequedad de los ojos) o la prestación sostenida de un agente anti-glaucoma en un ojo (por ejemplo, para tratar una infección, inflamación, glaucoma o otras enfermedades oculares o trastornos), un pasaje nasal (por ejemplo, para el tratamiento de una sinusitis o trastornos alérgicos) o un sistema del oído interno (por ejemplo, para tratar mareo o migraña).

En esta modalidad, el implante lagrimal (300) comprende un cuerpo del implante (302) que incluye la primera y la segunda porciones (304, 306). El cuerpo del implante (302) se extiende desde un extremo proximal (308) de la primera porción (304) a un extremo distal (310) de la segunda porción (306). En diversas modalidades, el extremo proximal (308) puede definir un eje longitudinal proximal (312) y el extremo distal (310) puede definir un eje longitudinal distal (314). El cuerpo del implante (300) puede ser configurado de tal manera que, una vez implantado, una inserción (316) con ángulo de al menos 45 grados existe entre el eje proximal (312) y el eje distal (314) para desviar al menos una porción del cuerpo del implante (302) contra al menos una porción de un canalículo lagrimal situado en o más distal a una curvatura canalículo. En algunas modalidades, el cuerpo del implante (302) puede ser configurado de tal manera que la intersección con ángulo (316) está entre aproximadamente 45 grados y aproximadamente 135 grados. En esta modalidad, el cuerpo del implante (302) está configurado de tal manera que el ángulo de intersección (316) es de aproximadamente 90 grados. En diversas modalidades, un extremo distal (326) de la primera porción

84

(304) puede ser integral con la segunda porción (306) en o cerca de un extremo proximal (328) de la segunda porción (306).

En ciertas modalidades, el cuerpo del implante (302) puede incluir estructuras de forma similar a cilíndrica angularmente dispuestas que comprenden uno o ambos de una primera cavidad (318) dispuesta cerca del extremo proximal (308) o una segunda cavidad (320) dispuesta cerca del extremo distal (310). En esta modalidad, la primera cavidad (318) se extiende hacia adentro desde el extremo proximal (308) de la primera porción (304), y la segunda cavidad (320) se extiende hacia adentro desde el extremo distal (310) de la segunda porción (306). Un primer suministro de fármaco de liberación de drogas (322) puede estar dispuesto en la primera cavidad (318) para proporcionar una liberación sostenida de fármaco a un ojo, mientras que un segundo suministro de fármaco de liberación de drogas o de otro agente (324) pueden estar dispuesto en la segunda cavidad (320) para proporcionar un medicamento de liberación sostenida u otro agente con un pasaje nasal o sistema del oído interno, por ejemplo. Un tabique cuerpo del implante (330) puede ser ubicado entre la primera cavidad (318) y la segunda cavidad (320), y puede ser utilizado para inhibir o impedir la comunicación de un material entre el primer suministro de drogas (322) y el segundo suministro de drogas (324).

En algunas modalidades, el agente de liberación de drogas o de otro tipo puede ocurrir, al menos en parte, por medio de una superficie expuesta del suministro de drogas (322, 324). En algunas modalidades, mediante el control de la geometría de la superficie expuesta, una droga determinada, o la velocidad de liberación del agente se puede lograr. Por ejemplo, la superficie expuesta se puede construir con una geometría específica u otra técnica adecuada para controlar la velocidad de liberación del fármaco u otro agente en un ojo, tal como en forma aguda, o forma crónica entre las visitas al médico del sujeto, por ejemplo. Una descripción más detallada con respecto a las tasas efectivas de liberación de uno o más fármacos u otros agentes de un suministro de medicamentos (322, 324) se encuentran en la solicitud de patente de EE.UU. de

85

DeJuan y otros, No. 11/695,545 (presentada el 02 de abril 2007 y titulada Sistema de Implante de Drenaje Nasolagrimal para Terapia de Drogas) que se incorpora por referencia en su totalidad, incluyendo su descripción de la obtención de las tasas de liberación. En algunas modalidades, la superficie expuesta del suministro de drogas (322, 324) puede estar al mismo nivel o ligeramente por debajo del extremo proximal (308) de la primera porción (304) o el extremo distal (310) de la segunda porción (306), respectivamente, de tal manera que el suministro de drogas no sobresale fuera del cuerpo del implante (302). En algunas modalidades, la superficie expuesta del suministro de drogas (322), por ejemplo, se puede colocar por encima del extremo proximal (308) de tal manera que el suministro de drogas (322), sobresale al menos parcialmente fuera del cuerpo del implante (302).

El cuerpo del implante (302) puede incluir una información integral u otra proyección (332), tal como las proyecciones que se extienden lateralmente al menos parcialmente, a partir de o alrededor de un extremo proximal (308) de la primera porción del cuerpo del (304). En algunas modalidades, la proyección (332) puede incluir un par de alas para su uso en la extracción del implante lagrimal (300) de una posición del implante. La remoción del par de alas se puede configurar sin tener la migración en cuenta, dado que la configuración no lineal del cuerpo del implante (302) puede evitar la migración al asumir un tamaño o forma de la curvatura canalículo y, opcionalmente, el canalículo lagrimal ampolla. En algunas modalidades, la proyección (332) se puede configurar para que se sienta contra o cerca de la abertura del punto lagrimal, tal como para inhibir o prevenir que el implante lagrimal (300) pase por completo dentro de los canalículos lagrimales, o para proporcionar información de retroalimentación táctil o visual a un usuario de la implantación, por ejemplo, en cuanto a si el implante está totalmente implantado. La proyección (332) puede extenderse lateralmente en una dirección paralela o fuera de un ojo cuando se implanta. Esto reducirá la irritación de los ojos, en comparación con un caso en donde una parte de la proyección se extiende hacia el ojo. Además, una dirección de extensión lateral de la proyección (332) desde el

extremo proximal (308) puede ser sustancialmente la misma que una dirección de extensión lateral de la segunda porción del cuerpo del implante (306) en relación con el extremo distal (326) de la primera porción del cuerpo del implante (304). Esto también puede evitar la extensión hacia el ojo. Un medicamento u otro puerto del agente de elución pueden extenderse a través de un collar de proyección (332), tal como para proporcionar una liberación sostenida del suministro de drogas (322) de agentes en un ojo.

En diversas modalidades, el cuerpo del implante (302) puede ser moldeado con un material elástico, tal como silicona, poliuretano, NuSil (por ejemplo, NuSil 4840 con un 2% 6-4800) o un acrílico de un no-biodegradable, de naturaleza parcialmente biodegradable o biodegradable (es decir, erodeable dentro del cuerpo) permitiendo que se forme un cuerpo de implante (302) que se extiende de forma no lineal. En algunas modalidades, el material elástico biodegradable puede incluir polímeros entrecruzados, tales como poli (vinil alcohol). En algunas modalidades, el cuerpo del implante (302) puede comprender un co-polímero de silicona/poliuretano. Otros co-polímeros que se pueden utilizar para formar el cuerpo del implante (302) incluyen, pero no se limitan a, silicona/uretano, silicona/poli (etilenglicol) (PEG), y metacrilato silicona/2hidroxietil (HEMA). Como se menciona en la solicitud de EE.UU. de Jain y otros, No 61/049,317 (presentada el 30 de abril 2008 y titulada Inserto Lagrimal de Poliuretano para Liberación de Drogas), que se incorpora por referencia en su totalidad, a base de materiales de polímero de uretano y co-polímero permiten una variedad de métodos de procesamiento y uniones entre sí.

La Figura 3B muestra una modalidad ejemplo de una vista en sección transversal de un implante lagrimal (300) tomada a lo largo de una línea paralela al eje longitudinal del implante, tal como a lo largo de la línea 3B-3B de la figura 3A. Como se muestra en la figura. 3B, el implante lagrimal (300) puede incluir un cuerpo del implante (302) que incluye primera y segunda porciones (304, 306). El cuerpo del implante (302) se extiende desde un extremo proximal (308) de la primera porción (304) a un extremo

87

distal (310) de la segunda porción (306). En diversas modalidades, el extremo proximal (308) puede definir un eje longitudinal proximal (312) y el extremo distal (310) puede definir un eje longitudinal distal (314). El cuerpo del implante (300) puede ser configurado de tal manera que, una vez implantado, una intersección (316) con ángulo de 45 grados existe entre el eje proximal distal (312) y el eje distal (314) para desviar al menos una parte del cuerpo del implante (302) contra al menos una parte de un canalículo lagrimal situado en o más distal a una curvatura de canalículo. En esta modalidad, el cuerpo del implante (300) está configurado de tal manera que el ángulo de intersección (316) es de aproximadamente 90 grados.

En diversas modalidades, un extremo distal (326) de la primera porción (304) puede ser integral con la segunda porción (306) en o cerca de un extremo proximal (328) del segundo extremo (326). En algunas modalidades, la segunda porción (306) puede incluir una longitud que tiene una magnitud menos de cuatro veces la longitud de la primera porción (304). En una modalidad, la segunda porción (306) puede incluir una longitud de menos de aproximadamente 10 milímetros, como se muestra en la figura 3B. En otra modalidad, la segunda porción (306) puede incluir una longitud de menos de aproximadamente 2 milímetros.

En ciertas modalidades, la segunda porción (306) puede comprender un dilatador integral (350) para dilatar los tejidos anatómicos (352), por ejemplo, ambos de un punto lagrimal canalículo lagrimal o un diámetro suficiente a medida que el implante lagrimal (300) es implantado. De esta forma, el implante lagrimal (300) puede ser implantado en varios tamaños de anatomía ocular sin necesidad de pre-dilatación a través de una herramienta de ampliación por separado. El dilatador (350) se puede formar con el fin de no ser traumático para un revestimiento interior de los canalículos y el punto lagrimal. En algunas modalidades, una capa de lubricante dispuesta en, o impregnado en, una superficie exterior del cuerpo del implante (302) puede ser usada para la inserción de ayuda adicional del implante lagrimal (300) en el tejido anatómico (352). En una modalidad, la capa de lubricante puede incluir un lubricante de silicona.

Como se muestra, el dilatador (350) en general puede reducir desde un lugar cerca del extremo proximal (328) de la segunda porción (306) al extremo distal (310) de la segunda porción (306), tal como de un diámetro de aproximadamente 0,6 milímetros a un diámetro de aproximadamente 0,2 milímetros. En algunas modalidades, una pendiente de la superficie exterior del dilatador (350), medida desde la ubicación cerca del extremo proximal (328) de la segunda porción (306) al extremo distal (310) de la segunda porción (306), puede estar entre cerca de 1 grado a aproximadamente 10 grados (por ejemplo, 2 grados, 3 grados, 4 grados o 5 grados) con respecto al eje longitudinal distal (314). En algunas modalidades, la pendiente del dilatador (350) puede ser menor a 45 grados con respecto al eje longitudinal distal (314). Entre otros factores, la determinación de un dilatador deseable (350) de pendiente para una situación dada de implante puede ser hecha por un equilibrio de la fuerza del cuerpo del implante (302) conveniente para el implante con el deseo de tener un cuerpo del implante blando, flexible y conforme (por ejemplo, para ajustarse a una anatomía del canalículo lagrimal) tras la implantación. En algunas modalidades, un diámetro de una punta de dilatador (354) puede estar entre aproximadamente 0,2 milímetros y aproximadamente 0,5 milímetros.

En ciertas modalidades, el extremo proximal (328) de la segunda porción del cuerpo del implante (306) puede incluir una extensión principal (356) configurada para sesgarse contra al menos una porción de una ampolla de canalículo lagrimal cuando se implanta. En esta modalidad, la extensión principal (356) se proyecta de forma proximal desde la intersección entre la primera y la segunda porciones del cuerpo del implante (304, 306), tal como en una dirección opuesta a la extensión del dilatador (350).

En ciertas modalidades, el cuerpo del implante (302) puede incluir una primera cavidad (318) dispuesta cerca del extremo proximal (308). En esta modalidad, la primera cavidad (318) se extiende hacia adentro alrededor de 2 milímetros o menos desde el extremo proximal (308), y aloja un suministro de droga (322) de liberación de primer fármaco u otro agente para proporcionar una liberación sostenida de fármaco o

89

de otro agente en un ojo. En algunas modalidades, el suministro de medicamentos (322) puede incluir una pluralidad de inclusiones de agentes anti-glaucoma (360), que pueden ser distribuidas en una matriz (362). En algunas modalidades, las inclusiones (360) pueden comprender una forma concentrada del agente anti-glaucoma (por ejemplo, una forma cristalina del agente). En algunas modalidades, la matriz (362) puede comprender una matriz de silicona o similares, y la distribución de las inclusiones (360) dentro de la matriz puede ser no homogénea. En algunas modalidades, las inclusiones de agente (360) pueden incluir gotas de aceite, tal como aceite de latanoprost. En otras modalidades, las inclusiones de agente (360) pueden contener partículas sólidas, tales como partículas de Bimatoprost en forma cristalina. Las inclusiones pueden ser de muchos tamaños y formas. Por ejemplo, las inclusiones pueden incluir micropartículas que tienen dimensiones de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 100 micrómetros.

En la modalidad mostrada, el suministro de medicamentos (322) incluye un cuerpo de la vaina (366) dispuesto sobre al menos una parte de éste, tal como definiendo al menos una superficie expuesta (368) del suministro de drogas. La superficie expuesta (368) puede estar ubicada en o cerca del extremo proximal (308) del cuerpo del implante (302), tal como para ponerse en contacto con una lágrima o un líquido de la película lagrimal y la liberación del agente anti-glaucoma en uno o más niveles terapéuticos durante un período de tiempo sostenido cuando el implante lagrimal (300) es insertado a través del punto lagrimal.

La Figura 4A ilustra una modalidad de un implante lagrimal (400) que se puede insertar en un punto lagrimal lagrimal. En diversas modalidades, el implante lagrimal (400) consta de un cuerpo del implante (402) que incluye primera y segunda porciones (404, 406), las cuales son adaptadas en tamaño y forma por lo menos durante la inserción parcial en un punto lagrimal lagrimal. La primera porción (404) está formada por un polímero e incluye un primer diámetro (408). La segunda porción (406) también se forma a partir de un polímero e incluye un miembro base (412) (por ejemplo,

90

miembro de mandril o columna vertebral) que tiene un segundo diámetro (410), que es menor que el primer diámetro (408). En una modalidad, la primera y la segunda porciones (404, 406) están íntimamente unidas y forman un cuerpo del implante unitario (402). En una modalidad, la primera y la segunda porciones (404, 406) son elementos separados, que pueden acoplarse entre sí a través de una unión entre un vacío de acoplamiento y un brazo de acoplamiento, por ejemplo.

Un miembro de retención expandible (414), tal como un material hinchable, se puede unir o acoplar al miembro base (412) de tal manera que envuelve, al menos en parte, una porción del miembro base (412). En una modalidad, el miembro de retención expandible sustancialmente envuelve al miembro base (412). A medida que el miembro de retención ampliable (414) absorbe o retiene el fluido lagrimal o de otro tipo, tal como en la inserción en un punto lagrimal lagrimal, aumenta su tamaño y su forma puede cambiar lo que insta a sí mismo contra y un poco de polarización de una pared del canalículo asociada. Se cree que el miembro de retención ampliable (414) proporciona comodidad de retención a un sujeto y puede mejorar la retención del implante lagrimal (400) por medio del control de polarización de la pared del canalículo.

El posicionamiento del miembro de retención expandible (414) sobre una parte del cuerpo del implante (402) permite a los miembros de la retención (414) a estar libremente expuesto al fluido lagrimal *in situ*, permitiendo así una amplia gama de tasas de expansión potencial. Además, el miembro base (412) ofrece un área de acoplamiento de superficie adecuado para que el miembro de retención expandible (414), por ejemplo, se pueda adherir de manera que el material del miembro de retención expandible (414) no se quede en un punto lagrimal lagrimal después de que el implante lagrimal (400) se retira del sujeto. Como se muestra en esta modalidad, el miembro de retención expandible (414) puede incluir un estado no-expandido "seco o deshidratado", que ayuda a la inserción a través de un punto lagrimal lagrimal y en el canalículo lagrimal asociado. Una vez ubicado en el canalículo lagrimal, el miembro de

retención expandible (414) puede absorber o retener el líquido lagrimal para formar una estructura expandida.

En algunas modalidades, el cuerpo del implante (402) puede incluir una estructura cilíndrica que comprende una cavidad (416) dispuesta cerca de un extremo proximal (418) de la primera porción (404). En esta modalidad, la cavidad (416) se extiende hacia adentro desde el extremo proximal (418) e incluye un primer suministro de drogas (420) de fármaco de liberación o de otro agente de liberación para proporcionar una liberación sostenida de fármaco o de otro agente en un ojo. La liberación de droga o de otro agente puede ocurrir, al menos en parte, a través de una superficie expuesta del suministro de drogas (420). En una modalidad, la superficie expuesta del suministro de drogas (420) puede estar ubicada sobre el extremo proximal (418) de tal manera que el suministro de drogas (420), al menos parcialmente sobresale fuera del cuerpo del implante (402). En algunas modalidades, la superficie expuesta del suministro de drogas (420) puede estar al mismo nivel o ligeramente por debajo del extremo proximal (418) de tal manera que el suministro de drogas (420) no sobresale fuera del cuerpo del implante (402).

En algunas modalidades, mediante el control de la geometría o un gradiente de concentración de drogas cerca de la superficie expuesta, una droga determinada, o la velocidad de liberación del agente se puede lograr. Por ejemplo, la superficie expuesta se puede construir con una geometría específica u otra técnica adecuada para controlar la velocidad de liberación del fármaco u otro agente en un ojo, tal como en forma aguda, o de forma crónica entre las visitas al médico del sujeto, por ejemplo.

El cuerpo del implante (402) puede incluir una retroalimentación integral u otra proyección (422), tal como las proyecciones que se extienden lateralmente al menos parcialmente, a partir de o alrededor del extremo proximal (418) de la primera porción del cuerpo del implante (404). En una modalidad, la proyección (422) incluye un collar parcialmente recortado que se extiende 360 grados alrededor del extremo proximal (418) de una superficie exterior del cuerpo del implante. En una modalidad, la

a2

proyección (422) incluye un collar completo que se extiende 360 grados alrededor del extremo proximal (418) de la superficie externa del cuerpo del implante. En una modalidad, la proyección (422) incluye una forma en sección transversal similar a un disco plano (es decir, superficies superior e inferior relativamente planas). En diversas modalidades, la proyección (422) se puede configurar para que se sienta contra o cerca de una apertura del punto lagrimal, cuando la segunda porción (406) del cuerpo del implante (402) se ubica dentro del lumen canalicular asociado, tal como para inhibir o prevenir que el implante lagrimal (400) pase por completo en el lumen canalicular, para proporcionar información de retroalimentación táctil o visual a un usuario de implantación (por ejemplo, en cuanto a si el implante está totalmente implantado), o para retirar el implante lagrimal (400) de una posición del implante. En una modalidad, la proyección (422) incluye una porción que tiene un diámetro de aproximadamente 0,5 a 2,0 mm, para evitar que el implante lagrimal (400) pase hacia abajo en el canalículo.

La Figura 4B muestra una modalidad ejemplo de una vista en sección transversal de un implante lagrimal (400) tomado a lo largo de una línea paralela al eje longitudinal del implante, tal como a lo largo de la línea 4B-4B de la figura 4A. Como se muestra en la figura 4B, el implante lagrimal (400) comprende un cuerpo del implante (402), que incluye primera y segunda porciones (404, 406), que son adaptados en tamaño y forma por lo menos durante la inserción parcial en un punto lagrimal lagrimal. La primera porción (404) está formada por un polímero e incluye un primer diámetro (408). La segunda porción (406) también se forma a partir de un polímero e incluye un miembro base (412) (por ejemplo, miembro de mandril o columna vertebral) con un segundo diámetro (410), que es menor que el primer diámetro (408). En una modalidad, el miembro base (412) es de por lo menos un tercio de la longitud total del cuerpo del implante (402). En una modalidad, el miembro base (412) es de al menos la mitad de la longitud total del cuerpo del implante (402). En la modalidad mostrada, el cuerpo del implante (402) incluye también una respuesta integral u otra proyección (422), tal como una proyección que se extiende lateralmente al menos parcialmente, a partir de o

alrededor de un extremo proximal (418) de la primera porción del cuerpo del implante (404).

En diversas modalidades, el cuerpo del implante (402) puede ser moldeado o formado con un material elástico, tal como material de silicona, poliuretano o a base de uretano, o sus combinaciones. En una modalidad, una o ambas de la primera y segunda porciones (404, 406) incluyen un material a base de uretano. En una modalidad, una o ambas de la primera y segunda porciones (404, 406) incluyen un material a base de silicona, tal como 4840® o PurSil®. En una modalidad, una o ambas de la primera y segunda porciones (404, 406) incluyen un co-polímero, tal como por ejemplo, poliuretano/silicona, uretano/carbonato, silicona/polietilenglicol (PEG) o metacrilato de silicona/2hidroxietil (HEMA). En diversas modalidades, el cuerpo del implante (402) está configurado para ser no absorbible *in situ* y es lo suficientemente fuerte para hacer frente a los problemas de la fuerza de corte (por ejemplo, durante la inserción y extracción del implante lagrimal (400)) y estabilidad dimensional.

Un miembro de retención expandible (414), tal como un material hinchable, se puede unir o acoplar al miembro base (412) de tal manera que envuelve, al menos en parte, una parte del miembro base (412). A medida que el miembro de retención expandible absorbe o retiene líquido lagrimal, tal como en la inserción en un punto lagrimal lagrimal, aumenta su tamaño y su forma puede cambiar lo que insta a sí mismo en contra y un poco de polarización de una pared del canalículo asociada. En diversas modalidades, el miembro de retención expandible (414) puede ser moldeado o formado usando un material hinchable. En una modalidad, el miembro de retención expandible (414) incluye un hidrogel de poliuretano, tal como TG-2000®, TG-500®, u otro hidrogel a base de uretano. En una modalidad, el miembro de retención expandible (414) incluye un polímero termoestable, el cual puede ser configurado para engrosar anisotrópicamente. En una modalidad, el miembro de retención expandible (414) incluye un gel, que no mantiene su forma en la expansión, sino que más bien se ajusta a adaptarse a la forma de un muro de canalículos de luz u otra estructura circundante.

au

En algunas modalidades, el implante lagrimal (400) incluye un miembro base (412) que incluye poliuretano u otros materiales a base de uretano y un miembro de retención expandible (414) que incluye un poliuretano u otro material hinchable a base de uretano. En una modalidad, un hidrogel de poliuretano se acopla directamente a una superficie exterior, tal como una superficie tratada con plasma exterior, del miembro base (412).

En algunas modalidades, el implante lagrimal (400) incluye un elemento intermedio (450) ubicado entre una porción del cuerpo del implante (402), tal como el miembro base (412), y una porción del miembro de retención expandible (414). El miembro intermedio (450) puede incluir un material configurado para absorber, una vez implantado, una mayor cantidad de fluido lagrimal que el polímero del miembro base (412), pero menos fluido lagrimal que el polímero hinchable del miembro de retención expandible (414). El miembro intermedio (450) puede proporcionar al implante lagrimal (400) con integridad, tal como por ejemplo entre un polímero sustancialmente no hinchable del cuerpo del implante (402) y un polímero de hinchazón del miembro de retención expandible (414). Por ejemplo, cuando el polímero del miembro de retención expandible (414) se hincha con la exposición a la humedad, es posible que el polímero de expansión, en la ausencia del miembro intermedio (450), se hinche hacia afuera del polímero no hinchable que lo limita del miembro base (412). En una modalidad, el miembro intermedio (450) incluye PurSil® y es bañado o recubierto en la superficie exterior del miembro base (412). En una modalidad, el miembro intermedio (450) incluye un poliuretano configurado para absorber aproximadamente 10% a aproximadamente 500% de agua, tal como uretanos Tecophilic® o uretanos de grado de solución Tecophilic®. La divulgación adicional sobre el uso de un elemento intermedio (450) ubicado entre una porción de un primer material de polímero y una porción de un segundo material de polímero, por lo general diferente del primer material de polímero, se puede encontrar en la Solicitud de EE.UU. de Sim y otros, No.

95

61/049,329 (presentada el 30 de abril 2008 y titulada Inserto Lagrimal Compuesto), que se incorpora por referencia en su totalidad.

En ciertas modalidades, el cuerpo del implante (402) puede incluir una cavidad (416) dispuesta cerca del extremo proximal (418) de la primera porción (404). En una modalidad, la primera cavidad (416) se extiende hacia adentro aproximadamente 2 milímetros o menos desde el extremo proximal (418), y cuenta con un primer suministro de drogas (420) de fármaco de liberación o de otro agente de liberación para proporcionar una liberación sostenida de fármaco o de otro agente en un ojo. En una modalidad, la primera cavidad (416) se extiende a través del cuerpo del implante (402), y aloja un primer suministro de drogas (420) de fármaco de liberación o de otro agente de liberación. En diversas modalidades, el suministro de droga (420) almacena y dispensa lentamente un agente a uno o ambos de los ojos o el sistema lagrimal, ya que se filtran, por ejemplo, por el líquido de la película lagrimal o de otro fluido lacrimal. En una modalidad, el suministro de medicamentos (420) incluye una pluralidad de inclusiones de agente anti-glaucoma (452), que pueden ser distribuidos en una matriz (454). En una modalidad, las inclusiones (452) comprenden una forma concentrada de agente anti-glaucoma (por ejemplo, una forma de agente cristalino). En una modalidad, la matriz (454) comprende una matriz de silicona o similar, y la distribución de las inclusiones (452) dentro de la matriz es homogénea o no homogénea. En una modalidad, las inclusiones de agente (452) son gotas de aceite, tal como aceite de latanoprost. En otra modalidad, las inclusiones de agente (452) son partículas sólidas, tales como partículas de Bimatoprost en forma cristalina. Las inclusiones pueden ser de muchos tamaños y formas. Por ejemplo, las inclusiones pueden incluir micropartículas que tienen dimensiones de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente de 100 micrómetros.

En la modalidad mostrada, el suministro de medicamentos (420) incluye un cuerpo de la vaina (456) dispuesto sobre al menos una parte de éste, tal como para definir al menos una superficie expuesta (458) del suministro de drogas. En una

ab

modalidad, el cuerpo de la vaina (456) comprende poliamida. La superficie expuesta (458) puede estar ubicada en o cerca al extremo proximal (418) del cuerpo del implante (402), tal como para ponerse en contacto con una lágrima o un líquido de la película lagrimal y la liberación del agente anti-glaucoma en uno o más niveles terapéuticos durante un período de tiempo sostenido cuando el implante lagrimal (400) se inserta a través de un punto lagrimal lagrimal.

En ciertas modalidades, el miembro de retención de ampliación puede incluir un segundo suministro de drogas (460) de fármaco de liberación o de otro agente de liberación para proporcionar una liberación sostenida de fármaco o de otro agente a uno o ambos de la pared de un canalículo lagrimal o un sistema nasolagrimal. El suministro de medicamentos (460) puede ser configurado para almacenar y dispensar lentamente un agente después de tener contacto con el fluido lacrimal en un canalículo lagrimal. En una modalidad, el agente incluido en el miembro de retención expandible puede comprender medicamentos, agentes anti-glaucoma (por ejemplo, latanoprost), o antimicrobianos (por ejemplo, plata).

La Figura 5 ilustra una modalidad ejemplo de una vista en sección transversal de un implante lagrimal (500) tomado a lo largo de una línea paralela al eje longitudinal del implante. Como se muestra en la figura 5, el implante lagrimal (500) comprende un cuerpo del implante (502). En la modalidad mostrada, el cuerpo del implante (502) incluye una respuesta integral u otra proyección (522), tal como una proyección que se extiende lateralmente al menos parcialmente, a partir de o alrededor de un extremo proximal (518) del cuerpo del implante (502). La proyección (522) está en la forma de un collar que se extiende radialmente hacia afuera desde el cuerpo del implante (502) en un grado suficiente para que al menos una parte del collar se extienda más allá y sea exterior al lagrimal después de la inserción de las porciones distales del cuerpo del implante (502) en el canalículo.

En esta modalidad, el cuerpo del implante (502) es al menos parcialmente, impregnado con un suministro de droga (520) de fármaco de liberación o de otro agente. *ax*

de liberación. En ciertas modalidades, el suministro de medicamentos (520) está dispuesta dentro, disperso o contenido en el cuerpo del implante (502). Como se discute en la Solicitud de EE.UU. de Odrich, No. 10/825,047 (presentada el 15 de abril de 200 y titulada Entrega de Drogas por medio de un Tapón de Vías Lagrimales), que se incorpora por referencia en su totalidad, el agente del suministro de drogas (520) puede ser liberado del cuerpo del implante (502) en el líquido lagrimal del ojo o en el sistema del conducto nasolagrimal. En algunas modalidades, una vaina impermeable está dispuesta en porciones del cuerpo del implante (502) para controlar la liberación del suministro de medicamentos (520) del mismo.

Fabricación del Implante Lagrimal:

Los expertos en la materia estarán familiarizados con varios métodos útiles para la fabricación de implantes lagrimales como aquí se describen. Los métodos particulares se describen en los documentos de patente antes identificados, cuyas descripciones se incorporan por referencia en su totalidad.

Por ejemplo, los núcleos de drogas como se han descrito anteriormente se pueden fabricar con diferentes tamaños de sección transversal de 0,006 pulgadas, 0,012 pulgadas, 0,0125 pulgadas, 0,0165 pulgadas, 0,0220 pulgadas o 0.025 pulgadas. El grosor de la pared del tubo puede variar, en algunas modalidades, puede ser aproximadamente 0,005 a 0,0015 pulgadas. Las concentraciones de fármaco en el núcleo pueden ser aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 33%, aproximadamente 60%, aproximadamente 63% o aproximadamente 93% en una matriz de silicona. Estos núcleos de drogas se pueden fabricar con un tubo de jeringa y montaje de cartuchos, mezclando latanoprost u otro agente anti-glaucoma con silicona, e inyectando la mezcla en un tubo de poliamida que se corta a la longitud deseada y se sella. En algunas modalidades, la longitud de los núcleos de drogas puede ser de aproximadamente 0,80 a 0,95 mm, lo que para un diámetro de 0,012 pulgadas (0,32 mm) corresponde con el contenido total de agente de latanoprost u otras drogas en los núcleos de

aproximadamente 3,5 microgramos, 7 microgramos, 14 microgramos, 21 microgramos, o 25 microgramos. En algunas modalidades, los núcleos de drogas de la presente invención proporcionan concentraciones de agente terapéutico de 5%, 10%, 20%, 30%, 33% y 34% en peso con relación al peso total de los componentes básicos de drogas. Opcionalmente, los núcleos de drogas pueden incluir uno o más potenciadores de penetración, por ejemplo, cloruro de benzalconio.

Ensamble de Tubo de Jeringa y Cartucho: 1. Se pueden utilizar tubos de poliimida de diferentes diámetros (por ejemplo, 0,006 pulgadas, 0,012 pulgadas, 0,0125 pulgadas, 0,0165 pulgadas, 0,0220 pulgadas o 0,025 pulgadas). El espesor de la pared del tubo puede variar desde aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 0,0015 pulgadas. El tubo puede ser de aproximadamente 30 cm de longitud, o se puede cortar a aproximadamente 15 cm de longitud. Por ejemplo, al hacer núcleos de fármaco que contienen 81 microgramos de latanoprost, se puede usar un tubo de poliamida con una longitud de 30 cm. Al hacer núcleos de medicamentos que contienen 44 microgramos de latanoprost, el tubo puede ser cortado en secciones de 15 cm. 2. Los tubos de poliamida se pueden insertar en un adaptador de jeringa. 3. El tubo de poliamida puede ser unido adhesivamente en el adaptador Luer (Loctite, cura UV de baja viscosidad). 4. El extremo del ensamble puede ser recortado. 5. El conjunto del cartucho puede ser limpiado usando agua destilada y después con metanol y se seca en un horno a 60 grados C.

En varias modalidades, el latanoprost u otro agente anti-glaucoma puede ser mezclado con silicona. El latanoprost puede ser suministrado como una solución al 1% en metilacetato. La cantidad apropiada de solución se puede ubicar en un plato y con una corriente de nitrógeno, la solución puede evaporarse hasta que sólo permanece el latanoprost u otro agente anti-glaucoma. El plato con aceite de latanoprost, por ejemplo, se puede ubicar al vacío durante 30 minutos. Este latanoprost se puede combinar con silicona, con diferentes concentraciones de latanoprost (por ejemplo, aproximadamente 5%, 10%, 20%, 30%, 33% o 34%) en silicona NuSil 6385 que se inyecta en tubos de

99

diferentes diámetros (por ejemplo, 0,006 pulgadas, 0,012 pulgadas, 0,0125 pulgadas, 0,0165 pulgadas, 0,0220 pulgadas o 0,025 pulgadas) para generar matrices. El porcentaje de latanoprost a silicona se determina por el peso total de la matriz de drogas. Cálculo: $\text{Peso de latanoprost} / (\text{peso de latanoprost} + \text{peso de silicona}) \times 100 = \text{porcentaje de la droga}$.

El tubo puede luego ser inyectado: 1. El cartucho y el conjunto de tubos de poliamida se pueden insertar en una jeringa de 1 ml. 2. Una gota de catalizador (MED-6385 agente de curado) se puede adicionar a la jeringa. 3. El exceso de catalizador puede ser forzado a salir del tubo de poliamida con aire limpio. 4. La jeringa se puede luego llenar con matriz de droga de silicona. 5. El tubo se puede luego inyectar con la matriz de droga hasta que el tubo esté lleno o el émbolo de la jeringa se vuelve muy difícil de empujar. 6. El extremo distal del tubo de poliamida puede ser cerrado y la presión se puede mantener hasta que la silicona comienza a solidificarse. 7. Dejar que se cure a temperatura ambiente durante 12 horas. 8. ubicar al vacío durante 30 minutos. 9. El tubo se puede luego ubicar en el dispositivo de tamaño de corte adecuado (preparado en el sitio para soportar tubos de diferentes tamaños) y los insertos de droga se pueden cortar a la longitud (0,80 a 0,95 mm).

En algunas modalidades, un cuerpo de implante de silicona se moldea. Un filamento que comprende un material sólido, por ejemplo, una bobina, está envuelto, y el calor fija el filamento. El filamento que comprende el conjunto de la bobina de calor se coloca en un molde. El cuerpo del implante se moldea con la bobina del mismo. El cuerpo del implante puede comprender mangas, tubos, estructuras de retención y/o al menos una cámara. El filamento puede comprender al menos uno de un material activado por calor, Nitinol, un material con memoria de forma, un polímero de poliéster, polipropileno, nylon, fibras naturales, acero inoxidable, polimetilmetacrilato o poliamida. En algunas modalidades, el filamento puede comprender un polímero termoplástico absorbible, por ejemplo, al menos uno de ácido poliláctico (PLA), ácido glicólico, poli (PGA) o ácido poli-láctico-co-glicólico (PLGA). El ajuste de calor del filamento ser

optimizado adecuadamente con el control del tiempo y/o la temperatura del filamento de calor a partir de los datos empíricos de una muestra de filamentos de sistema de calor, por ejemplo, 10 filamentos. El moldeado del implante puede ser optimizado de varias maneras, tal como tiempo y temperatura adecuados, moldeado duro con herramientas, un molde de múltiples cavidades, y parámetros del equipo de moldeo. En algunas modalidades, un filamento para la extracción de la pieza central de drogas puede ser moldeado con el cuerpo del implante de forma que el filamento está incrustado en el cuerpo del implante y se coloca cerca del canal que recibe la pieza central de drogas.

En algunas modalidades, el cuerpo del implante lagrimal se moldea con una bobina. Una barra de hidrogel es moldeada. El componente de la barra de hidrogel se inserta en un canal de componente del cuerpo del implante. Los bobinados de la bobina se extienden sobre la barra de hidrogel. La varilla de hidrogel y el cuerpo del implante se recubren por inmersión, por ejemplo, en una solución de recubrimiento de hidrogel que comprende, por ejemplo, una solución al 5% en peso de hidrogel. Una aguja puede ser ubicada en un canal del cuerpo del implante para mantener el cuerpo mientras que la barra de hidrogel y el cuerpo del implante se sumergen en la solución.

En algunas modalidades, para la fabricación de un inserto de base de drogas, un conjunto de jeringa es preparado para inyectar una matriz de fármaco en un tubo de poliamida. Una matriz del núcleo de drogas se prepara y se inyecta en el tubo. La matriz se cura en el interior del tubo de poliamida. La tubería de poliamida y la matriz curada se cortan con una longitud y se aplica un adhesivo.

Las jeringas conocidas disponibles comercialmente pueden ser utilizadas en el ensamble de jeringa. El ensamble de jeringa puede comprender un tubo de jeringa y el ensamble del cartucho. El tubo de jeringa y el ensamble de cartucho pueden comprender un tubo conectado a una punta de la aguja modificada que se conecta a una jeringa. La jeringa puede ser conectada a una bomba de jeringa u otro mecanismo para presionar el tubo. El ensamble de jeringa se puede utilizar para la inyección de la mezcla de base de drogas y/o material en el tubo de poliamida. En algunas

modalidades, las jeringas se pueden utilizar múltiples, por ejemplo, con la fabricación de insertos de medicamentos que constan de dos o más núcleos de drogas. En algunas modalidades, el ensamble de jeringa puede comprender un colector con dos o más recipientes de inyección que pueden ser usados con jeringas separadas en las cuales cada jeringa incluye una mezcla de medicamentos básicos diferentes.

El tubo de poliamida se prepara para la inyección adjuntando un tubo de poliamida de 30 cm o 15 cm de longitud a un Luer. El Luer se puede conectar a la jeringa para la inyección de la mezcla de base de drogas y/o material. En algunas modalidades, la tubería conectada a la jeringa puede comprender PMMA y/o PET. En varias modalidades, la tubería comprende un material que inhibe la liberación del agente anti-glaucoma desde el núcleo de la droga a través del tubo, por ejemplo, un material que es sustancialmente impermeable al flujo del agente anti-glaucoma a través del tubo, de tal manera que el flujo del agente anti-glaucoma se dirige hacia el extremo opuesto de la base de drogas. En algunas modalidades, por ejemplo se inserta el núcleo de fármaco que comprende dos o más núcleos concéntricos de drogas, el tubo puede comprender tubos concéntricos, por ejemplo tubos concéntricos de poliamida, con un tubo exterior dispuesto para recibir y mezclar externamente medicamentos básicos, y un tubo interior dispuesto para recibir una mezcla interna de núcleo de drogas. Con un núcleo de drogas anular como se describió anteriormente, los tubos concéntricos se pueden utilizar para formar el núcleo de drogas anular, con un tubo interno que puede ser removido después de que el material de mezcla de núcleo de droga se ha solidificado.

En algunas modalidades, un filamento para la extracción de la pieza central de drogas puede ser embebido en el núcleo de drogas. El filamento se puede ejecutar a través de la vaina, por ejemplo los tubos, y la mezcla inyectada en el tubo. El material de matriz es luego curado con el filamento embebido en la matriz.

Una mezcla de núcleo de medicamentos que comprende un agente anti-glaucoma con un material de matriz, por ejemplo de silicona, es formado. En algunas

modalidades, el agente anti-glaucoma puede comprender al menos uno de latanoprost, Bimatoprost o travaprost. Las modalidades pueden utilizar siliconas que forman dimetilsiloxano, por ejemplo, MED-4011, MED-6385 y MED- 6380 cada uno de los cuales está disponible comercialmente de NuSil de Lafayette, CA. En algunas modalidades, dos o más mezclas de núcleos de medicamentos son preparadas, cada una para la inyección de un núcleo de medicamento separado, por ejemplo, dos mezclas una para un núcleo de droga interno y otra para un núcleo de drogas externo.

En una modalidad específica, una mezcla de medicamentos básicos que comprende inclusiones de aceite de silicona en el latanoprost es preparada. El agente anti-glaucoma y el material de la droga principal de la matriz puede ser preparado antes de mezclar el agente anti-glaucoma con el material de la matriz de núcleo de droga. En una modalidad, el aceite de latanoprost puede ser suministrado como una solución al 1% en acetato de metilo. Una cantidad apropiada de la solución al 1% se puede ubicar en un plato. Una corriente de nitrógeno seco se puede utilizar para evaporar la solución hasta que sólo queda el latanoprost. El plato con aceite de latanoprost puede ser colocado al vacío durante 30 minutos. En algunas modalidades, por ejemplo las que utilizan Bimatoprost disponible en forma de cristales como el agente anti-glaucoma, la evaporación y el vacío no puede ser utilizado para preparar el agente anti-glaucoma.

En algunas modalidades sólidas con agentes anti-glaucoma, por ejemplo, cristales de Bimatoprost, el agente anti-glaucoma puede ser de tierra y pasar por un tamiz, antes de mezclarse con el material de la matriz. En algunas modalidades, el tamiz puede comprender un tamiz de 120 (125 μm) y/o un tamiz de 170 (90 μm). El trabajo relacionado con las modalidades de la presente invención indica que un tamiz puede eliminar una fracción muy pequeña de agente anti-glaucoma y que muchas modalidades trabajarán con inclusiones de agente anti-glaucoma que tiene un tamaño mayor que el tamiz opcional. En muchas modalidades, la velocidad de liberación es independiente del tamaño y/o la distribución de tamaño de las inclusiones, y la tasa de liberación puede ser independiente del tamaño de partícula de las partículas de

aproximadamente 0,1 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros. En algunas modalidades, el tamaño y/o distribución de los tamaños de las partículas y/o inclusiones se pueden caracterizar con por lo menos uno de un tamiz, medidas de dispersión de luz del núcleo, microscopía de luz del núcleo, microscopía electrónica de barrido de la parte interior o microscopía electrónica de transmisión de las secciones del núcleo. Un tamiz por lo general se puede utilizar para crear tamaños de partícula deseable y/o excluir los tamaños de las partículas no deseadas antes de mezclarla con la matriz. El tamiz ejemplar consta de una fina malla que deja pasar sólo el tamaño deseado de las partículas más pequeñas o, lo que limita el agente anti-glaucoma a las partículas más finas de drogas. Esto puede ser usado para producir un núcleo más homogéneo de drogas y/o el tamaño de las partículas de drogas que es más fácil de mezclar con la matriz de silicona que uno con partículas excesivamente grandes, aunque las variaciones significativas entre los tamaños de las partículas pueden permanecer. Una variedad de tamices puede ser utilizada. Por ejemplo, un tamiz # 120 se puede utilizar para que el diámetro de partículas más grande aprobado sea de aproximadamente 0,0049 pulgadas. Tamiz # 170 puede pasar partículas de 0,0035 pulgadas de diámetro o menos. Un tamiz # 70 permitirá un tamaño de partícula de 0,0083 pulgadas de diámetro para pasar a través. Los tamices pueden opcionalmente ser usados en serie.

En algunas modalidades, la silicona, por ejemplo NuSil 6385, se puede obtener del fabricante en un recipiente sellado. Una cantidad apropiada de silicona se puede pesar con base en el tamaño del lote de la construcción. El agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, se puede combinar con silicona, con base en el porcentaje pretendido y/o medido de agente anti-glaucoma en la matriz del núcleo de drogas. El porcentaje de latanoprost a silicona se puede determinar por el peso total de la matriz de drogas. El agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, se incorpora a la silicona pesando la cantidad adecuada de los componentes. La siguiente fórmula puede ser utilizada para determinar el porcentaje de agente anti-glaucoma en la droga principal de la matriz:

104

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

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

El agente anti-glaucoma, por ejemplo, latanoprost, se combina y se mezcla con silicona usando los métodos y aparatos conocidos para la mezcla de siliconas. En algunas modalidades, el agente anti-glaucoma que comprende aceite de latanoprost puede formar una microemulsión que comprende las inclusiones que pueden dispersar luz y aparecen de color blanco.

Cuando se utiliza un agente anti-glaucoma tal como latanoprost, el cual se encuentra en un estado físico líquido a temperatura ambiente (22°C), y por lo tanto también se encuentra en un estado físico líquido a temperatura del cuerpo humano (37°C), el agente y el material de la matriz pueden ser mezclados con técnicas que dan lugar a un alto grado de dispersión de las gotas de líquido de latanoprost en el material de matriz en la cual puede ser sustancialmente insoluble. Las técnicas de mezclado deben proveer una dispersión de las gotas en el material de matriz, de modo que cuando se realiza el curado, el agente líquido anti-glaucoma está presente como gotas discretas relativamente pequeñas, relativamente homogéneas dispersas dentro de la matriz del material de silicona sólida. Por ejemplo, la mezcla puede incluir sonicación, es decir, el uso de frecuencias ultrasónicas, tal como son generados por una sonda de ultrasonidos. La sonda se puede poner en contacto con la mezcla de material de matriz y el agente líquido anti-glaucoma para preparar una mezcla íntima de los dos materiales considerablemente inmiscibles. Ver la figura 6 para una ilustración del contenido de latanoprost por sección de 0,95 mm de una vaina llena de precursor. Como puede verse, una distribución uniforme del agente anti-glaucoma de latanoprost en la matriz de silicona se proporciona a lo largo de toda la longitud de la vaina de precursor de 13 cm, que se dividió posteriormente en secciones de 0.95 mm. Es conveniente mantener un contenido uniforme del agente anti-glaucoma entre una pluralidad de inserciones de drogas fabricadas por este método.

En algunas modalidades, la mezcla de agente anti-glaucoma y silicona se inyecta en el tubo. Una jeringa, por ejemplo, una jeringa de 1 ml, se puede conectar al tubo de la jeringa y el ensamble de cartucho. Una gota de catalizador adecuado para silicona, por ejemplo, agente de curado MED-6385, se puede colocar en la jeringa y la jeringa se llena con la mezcla de curado de silicona y el agente anti-glaucoma, o matriz de silicona de drogas. La mezcla, es decir, la mezcla de la silicona no curada y el agente todavía líquido suficiente para fluir o bombear, puede ser enfriada a temperaturas subambientales. Por ejemplo, la mezcla puede ser refrigerada a temperaturas inferiores a 20°C. Por ejemplo, la mezcla puede ser refrigerada a 0°C, hasta -5°C o -25°C. El tubo de poliamida es inyectado a la mezcla de droga/matriz hasta que el tubo se llena. El tubo y el aparato asociados también pueden ser refrigerados para mantener la temperatura de la mezcla subambiental durante todo el proceso de llenado o la inyección de la vaina con la mezcla. En diversas modalidades, el tubo de poliamida, o vaina, se llena con la mezcla de matriz de drogas bajo presión, por ejemplo, mediante el uso de una bomba de alta presión. Por ejemplo, la mezcla de drogas/matriz, como se puede obtener en las mezclas de latanoprost con MED-6385 parte A a la cual se adicionan cantidades de catalizador parte B, puede ser bombeada en el tubo de presión de por lo menos aproximadamente 40 psi. El tubo puede llenarse a una tasa adecuada, por ejemplo, a tasas de menos de aproximadamente 0,5 cm lineales/seg. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que rellenar el tubo de forma relativamente rápida en una cabeza relativamente a alta presión puede reducir el grado de separación de fases del aceite de latanoprost sustancialmente inmiscible y material de monómero de silicona, de manera que tras la polimerización ("curado") para proporcionar el producto de silicona polimérica final, las gotas de latanoprost se dispersan finalmente en la matriz sólida en la que son poco solubles.

El curado se lleva a cabo en presencia de un catalizador ("Parte B") de NuSil MED-6385, y se puede llevar a cabo a temperaturas de por lo menos 40°C, una humedad relativa (RH) de al menos 80%, o ambas cosas. El curado se puede iniciar

directamente después de llenar el tubo y se aprietan los extremos del tubo de llenado para prevenir la formación de huecos y la pérdida del material precursor de los extremos del tubo.

Después del curado, lo cual se puede completar en aproximadamente 16 a 24 horas a 40°C y 80% RH, las pinzas se pueden eliminar de los extremos de la tubería, ya que la silicona está completamente establecida. La tubería puede ser cortada en secciones de longitud adecuada para su uso como inserciones de drogas, por ejemplo, longitudes de aproximadamente 1 mm.

Cuando la extrusión se realiza a temperaturas subambientales, inclusiones pequeñas y más uniformes del agente pueden resultar. Por ejemplo, cuando el agente es latanoprost, un líquido a temperatura ambiente, la extrusión a -5°C proporciona gotas de inclusión significativamente menores y más uniformes. En un ejemplo, la extrusión en frío cedió un núcleo de fármaco que comprende una matriz de silicona con gotas de latanoprost de diámetro promedio de 6 μm , con una desviación estándar de diámetro de 2 μm . En comparación, una extrusión llevada a cabo a temperatura ambiente, dio un núcleo de fármaco que comprende una matriz de silicona con gotas de latanoprost de diámetro promedio de 19 μm , con una desviación estándar del diámetro de las gotas de 19 μm . Es evidente que la técnica de extrusión en frío proporciona inclusiones más pequeñas y más uniformes que la extrusión a temperatura ambiente. Esto, a su vez se traduce en una concentración más uniforme de las drogas en todo el núcleo, o el inserto que contiene el núcleo, lo cual es deseable para aplicaciones médicas ya que la uniformidad de la dosis se ha mejorado.

El extremo abierto del tubo de poliamida puede cerrarse hasta que la silicona comienza a solidificarse. En algunas modalidades con dos o más núcleos de drogas, dos o más mezclas por separado cada una puede ser inyectada por separado a partir de dos o más jeringas.

La cantidad de tiempo y temperatura de la cura puede ser controlada, y los datos empíricos pueden ser generados para determinar los tiempos y las temperaturas

ideales del curado. El trabajo en relación con las modalidades de la presente invención indica que el material de silicona y la carga de fármaco del núcleo, por ejemplo, un porcentaje de agente anti-glaucoma en el núcleo, puede afectar el tiempo óptimo y la temperatura de la cura. En algunas modalidades, los datos empíricos pueden ser generados para cada material de matriz de silicona y el porcentaje de cada agente anti-glaucoma para determinar una cantidad óptima de tiempo para curar la mezcla inyectada. En algunas modalidades con dos núcleos o drogas en un inserto de base de drogas, dos o más mezclas se pueden curar juntas para curar los núcleos de drogas de la inserción.

Liberación de Latanoprost y Otros Agentes Anti-Glaucoma u otros agentes a Niveles Efectivos:

La tasa de liberación de latanoprost u otros agentes anti-glaucoma u otros agentes puede estar relacionada con la concentración de agente latanoprost u otros disueltos en el núcleo de drogas. En algunas modalidades, el núcleo de droga no presenta agentes terapéuticos que se han seleccionado para proporcionar una solubilidad deseada del agente, por ejemplo, latanoprost, en el núcleo de drogas. El agente no terapéutico del núcleo de drogas puede comprender polímeros como se describe acá, y aditivos. Un polímero del núcleo puede ser seleccionado para proporcionar la solubilidad deseada del latanoprost en la matriz. Por ejemplo, el núcleo puede comprender hidrogel que puede promover la solubilidad del agente de tratamiento hidrofílico. En algunas modalidades, los grupos funcionales pueden añadirse al polímero para proporcionar la solubilidad deseada del latanoprost en la matriz. Por ejemplo, los grupos funcionales se pueden conectar al polímero de silicona. Opcionalmente, uno o más excipientes, por ejemplo, un potenciador de la penetración, por ejemplo, cloruro de benzalconio, puede co-eludirse con el agente de latanoprost u otros en uso.

Los aditivos pueden ser utilizados para controlar la concentración del agente, por ejemplo, latanoprost, aumentando o disminuyendo la solubilidad del latanoprost en el

núcleo de droga con el fin de controlar la liberación cinética de latanoprost. La solubilidad puede ser controlada proporcionando moléculas apropiadas o sustancias que aumentan o disminuyen el contenido de latanoprost en la matriz. El contenido de latanoprost podría estar relacionado con las propiedades hidrofóbicas o hidrofílicas de la matriz y latanoprost. Por ejemplo, los surfactantes y sales pueden ser adicionados a la matriz y pueden aumentar el contenido de latanoprost hidrofóbico en la matriz. Además, los aceites y las moléculas hidrofóbicas se pueden adicionar a la matriz y pueden aumentar la solubilidad del agente de tratamiento hidrofóbico en la matriz.

En lugar de o además de controlar la tasa de migración basada en la concentración de latanoprost disuelto en la matriz, la superficie del núcleo de droga también se puede controlar para alcanzar la velocidad deseada de migración de droga desde el núcleo al sitio de destino. Por ejemplo, una mayor área de superficie expuesta de la base incrementará la tasa de migración del agente de tratamiento de drogas desde el núcleo al sitio de destino, y una menor área de superficie expuesta del núcleo de la droga disminuye la tasa de migración del latanoprost del núcleo de droga al sitio de destino. La superficie expuesta del núcleo de droga puede aumentar en cualquier número de formas, por ejemplo, cualquiera de almenado de la superficie expuesta, una superficie porosa que tiene canales expuestos conectados con la película lagrimal o una lágrima, indentación de la superficie expuesta, protrusión de la superficie expuesta. La superficie expuesta se puede hacer porosa por medio de la adición de sales que se disuelven y dejan una cavidad porosa una vez que la sal se disuelve. Los hidrogeles también se pueden utilizar, y pueden hincharse en tamaño para proporcionar una mayor área de superficie expuesta. Dichos hidrogeles también se pueden hacer porosos para aumentar aún más la tasa de migración del latanoprost.

Además, un implante puede ser utilizado que incluye la capacidad de liberar dos o más fármacos en combinación, tal como la estructura descrita en la Patente de EE.UU. No. 4.281.654 (Shell). Por ejemplo, en el caso del tratamiento de glaucoma, puede ser deseable tratar un sujeto con las prostaglandinas múltiples o una

prostaglandina y un agente colinérgico o un antagonista adrenérgico (bloqueador beta), tal como Alphagan R™, o latanoprost y un inhibidor de anhidrasa carbónica. En algunas modalidades en este documento, un implante contemplado libera cloruro de benzalconio y latanoprost o potenciador de penetración o lágrimas artificiales en combinación.

Adicionalmente, las mallas impregnadas de drogas se pueden utilizar como las descritos en la Publicación de Patente de EE.UU. No. 2002/0055701 (número 77/2693) o capas de polímeros bioestables como se describen en la Publicación de Patente de EE.UU. No. 2005/0129731 (número 97/9977), cuyas descripciones se incorporan aquí en su totalidad. Ciertos procesos de polímero pueden utilizarse para incorporar latanoprost en los dispositivos de la presente invención, tal como la llamada "drogas de entrega propia" o PolymerDrugs (Polymerix Corporation, Piscataway, NJ) están diseñados para degradarse sólo en compuestos terapéuticamente útiles y moléculas conectoras fisiológicamente inertes, detallada en la Publicación de Patente de EE.UU. No. 2005/0048121 (número 86/1881; East), incorporado acá por referencia en su totalidad. Tales polímeros de entrega pueden ser empleados en los dispositivos de la presente invención para proporcionar una velocidad de liberación que es igual a la tasa de erosión y degradación del polímero y es constante durante todo el curso de la terapia. Dichos polímeros de entrega pueden ser utilizados como revestimiento de dispositivos o en forma de microesferas inyectables de un depósito de fármaco (por ejemplo, un depósito de la presente invención). Una tecnología adicional de polímeros de entrega también se puede configurar para los dispositivos de la presente invención, como la descrita en la Publicación de Patente de EE.UU. No. 2004/0170685 (número 78/8747; Carpenter), y tecnologías disponibles de Medivas (San Diego, CA).

En modalidades específicas, la matriz del núcleo de droga presenta un material sólido, por ejemplo, silicona, que encapsula las inclusiones de droga, por ejemplo latanoprost. La droga comprende moléculas que son muy insolubles en agua y ligeramente solubles en la matriz de droga principal encapsulada. Las inclusiones

encapsuladas por el núcleo de droga pueden ser micro-partículas con dimensiones de aproximadamente 1 micrómetro a alrededor de 100 micrómetros de diámetro. Las inclusiones de medicamentos pueden contener gotas de aceite, por ejemplo, aceite de latanoprost. Las inclusiones de drogas se pueden disolver en la matriz sólida de núcleo de drogas y sustancialmente satura el núcleo matriz de droga con la droga, por ejemplo, la disolución de aceite de latanoprost en la matriz sólida de núcleo de drogas. El fármaco disuelto en la matriz del núcleo transporta la droga, a menudo por medio de difusión, desde la superficie expuesta del núcleo de droga en la película lagrimal. Como el núcleo de drogas es sustancialmente saturado con la droga, en muchas modalidades el paso limitante de la administración de fármacos es el transporte de droga de la superficie de la matriz del núcleo de drogas expuesta a la película lagrimal. A medida que la matriz del núcleo de drogas es bastante saturada con la droga, los gradientes de concentración del fármaco en la matriz son mínimos y no contribuyen significativamente a la tasa de entrega de droga. Como la superficie del núcleo de drogas expuesta a la película lagrimal es casi constante, la tasa de transporte de droga desde el núcleo de drogas en la película lagrimal puede ser sustancialmente constante. Se ha determinado de acuerdo con la presente invención que la solubilidad del latanoprost en agua y el peso molecular de la droga puede afectar el transporte de la droga a partir de la matriz sólida a la lágrima. En muchas modalidades, el latanoprost es casi insoluble en agua y tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 0,03% al 0,002% en peso y un peso molecular de aproximadamente 400 gramos/mol a aproximadamente 1200 gramos/mol.

En muchas realizaciones, el latanoprost tiene muy baja solubilidad en agua, por ejemplo, aproximadamente 0,03% en peso a aproximadamente 0,002% en peso, un peso molecular de aproximadamente 400 gramos por mol (g/mol) a aproximadamente 1200 g/mol, y es fácilmente soluble en un solvente orgánico. El latanoprost es un aceite líquido a temperatura ambiente, y tiene una solubilidad en agua de 50 microgramos/mL en agua a 25 grados C, o aproximadamente 0,005% en peso y un peso molecular de 432,6 g/mol.

///

Se ha determinado de acuerdo con la presente invención que los tensioactivos que ocurren naturalmente en la película lagrimal, por ejemplo surfactante D y fosfolípidos, puede afectar el transporte de la droga disuelta en la matriz sólida del núcleo de película lagrimal. El núcleo de droga puede ser configurado en respuesta al surfactante en la película lagrimal para proporcionar una liberación sostenida de latanoprost en la película lagrimal a niveles terapéuticos. Por ejemplo, los datos empíricos pueden ser generados a partir de una población sometida, por ejemplo, 10 sujetos, cuyas lágrimas se recogen y se analiza el contenido de surfactante. Los perfiles de elución de las lágrimas recogidas por un medicamento que es muy poco soluble en agua también puede ser medido y comparado con los perfiles de elución de amortiguación y el surfactante de tal manera que un modelo *in vitro* de la lágrima surfactante se desarrolla. Una solución *in vitro* con surfactante sobre la base de estos datos empíricos se puede utilizar para ajustar el centro de drogas en la respuesta al surfactante de la película lagrimal.

La Figura 7 ilustra un método de fabricación (700) de un núcleo de fármaco que comprende alrededor de 44 microgramos de latanoprost, por ejemplo. En (702), el latanoprost se combina con una formulación de silicona. En diversas modalidades, la formulación de silicona incluye un sistema de dos partes, como por ejemplo la parte A y parte B. La parte A puede incluir la silicona y un agente de reticulación, mientras que la parte B puede contener un catalizador de estaño, por ejemplo, para promover la reticulación. En una modalidad, las dos partes se combinan en una proporción final de 200:1 (parte A:parte B). Los reticulantes adicionales se pueden adicionar para ayudar en la formación de un núcleo sólido de drogas. El reticulante utilizado en el sistema puede ser tetrapropilamonio ortosilicato, entre otros, que se puede comprar de NuSil como parte de un sistema de tres partes (MED5-6382), con el agente de reticulación que se suministra por separado. En (704), las cantidades apropiadas de reticulante, latanoprost, y parte A y B de MED6385 se pueden prescindir en un portaobjetos de vidrio y se mezcla durante unos 2 minutos con una espátula pequeña de plástico.

Después que el mezclado de silicona/latanoprost está completo, la mezcla se puede cargar en el barril de jeringa en el sistema de extrusión en (706). Un émbolo se inserta y se elimina el exceso de aire. El aparato de extrusión puede ser un tubo de acero inoxidable con camisa de acero dentro de un tubo soldado sanitario intercambiador de calor e incluye una purga de gas que es internamente enfriado por enrollado en el interior del lado del refrigerante del intercambiador de calor. La temperatura de funcionamiento del sistema de enfriamiento puede ser de 5 a -20°C, dependiendo de la configuración y la capacidad de la enfriadora de recirculación utilizados. La temperatura en el interior del intercambiador de calor debe ser relativamente estable a la temperatura de extrusión de $\pm 2,5^{\circ}\text{C}$. La temperatura de estado estable del sistema de enfriamiento puede ser verificada antes de la inserción de la jeringa y el tubo.

En varios ejemplos, el tubo en el interior del intercambiador de calor se enfría todo el camino a la mirilla, y la superficie interior se mantiene seca y protegida por una purga de gas de sobrepresión de nitrógeno. La parte superior de la jeringa del sistema de enfriamiento puede ser tri-anclada al adaptador de alta presión de jeringa HP7x, el cual se conecta a la EFD. La EFD está conectada a una fuente de aire comprimido.

Después de la instalación, la EFD se activa y una mezcla de silicona/latanoprost se extruye a lo largo de la tubería de poliamida en (708). La presión puede ser aumentada gradualmente de 5 a 40 psi en el transcurso de aproximadamente 3 minutos y se mantiene en 40 psi hasta que la mezcla llega al final de la tubería. Una vez que la mezcla llega a la parte inferior del tubo, la jeringa que incluye el tubo puede ser removida del sistema de refrigeración. La jeringa se puede eliminar mediante la reducción de la tubería con una cuchilla de afeitar, y luego, en (710), el tubo puede ser fijado en ambos extremos. En (712), la sección de pinza de la tubería se puede colocar en una cámara húmeda para ser curada a 40°C/80% RH por aproximadamente 16 a 24 horas, por ejemplo. Después de curar, el tubo se puede cortar en (714) en secciones de 0,95 mm de largo, el pegamento de cianoacrilato se puede aplicar en (716) y se cura a

un extremo de la pieza, y luego, en (718), se inserta en un tapón lagrimal para producir el producto final, por ejemplo. El producto final puede ser envasado en (720) y opcionalmente esterilizado en (722).

En una modalidad, un núcleo de fármaco que comprende alrededor de 44 microgramos de latanoprost se elaboró mediante el siguiente procedimiento. La mezcla de silicona/latanoprost ha sido preparada por la combinación de 16.8 mg de latanoprost, 33.2mg de silicona MED6385 parte A, 0.15µL de silicona de parte B MED6385 y 1.0µL de reticulante adicional sobre un portaobjetos de vidrio. Los componentes se mezclaron durante aproximadamente 2 minutos con una espátula de plástico. Después de mezclar, la mezcla se carga en el barril del sistema de extrusión y el émbolo de la jeringa se inserta y se oprime para eliminar el exceso de aire. La jeringa se carga en el aparato de extrusión fría y se deja en reposo durante 2 minutos a la temperatura de extrusión de -10°C. La EFD fue activada y la presión fue gradualmente extruida de 5 a 40psi hasta que la mezcla se extruye a lo largo de la tubería de poliamida hasta el final. La jeringa fue luego removida del aparato de extrusión, el tubo se corta usando una cuchilla de afeitar y luego es sujeta en ambos extremos. El tubo se curó luego a 40°C/80% RH durante aproximadamente 16 a 24 horas a control de humedad y temperatura de la cámara. Después de la curación, la tubería fue amortiguada y se cortó en secciones de 0,95 mm de largo. Se aplicó adhesivo y se curó a un extremo de la pieza, y después inspeccionado para longitud y atributos físicos. Las inserciones se insertan en el agujero del tapón lagrimal. El tapón lagrimal ensamblado fue empaquetado en una bolsa Tyvec y termosellado. La bolsa Tyvec fue luego empacada en una bolsa de aluminio laminado que se rellena con nitrógeno antes del termosellado. Los tapones lagrimales empacados fueron enviados para esterilización por medio de radiación de haz de electrones.

Los núcleos de drogas también pueden ser modificados para utilizar vehículos de transporte, tal como nanopartículas o micropartículas en función del tamaño de molécula que se entrega como composiciones de nanofibras latente de reacción para

los compuestos y las superficies nanotexturizadas (Innovative Surface Technologies, LLC, St. Paul, Minn.), silicio poroso nanoestructurado, conocido como BioSilicon.R™, incluyendo partículas de tamaño micrón, membranas, fibras tejidas o dispositivos micromecanizados de implante (pSividia, Limited, UK) y sistemas de proteínas de nanocelda que se dirigen a células objetivas selectivas para administrar un fármaco (Chimeracore).

En muchas modalidades, la inserción de droga se compone de una vaina de tubo de pared delgada de poliamida con un núcleo de fármaco que comprende latanoprost disperso en NuSil 6385 (MAF 970), una silicona sólida de grado médico que sirve de matriz para la administración de fármacos. El extremo distal de la inserción de droga está sellada con una película seca de adhesivo sólido Loctite 4305 de calidad médica. La inserción de droga se puede colocar dentro del agujero del implante lagrimal, el adhesivo Loctite 4305 no entra en contacto con cualquiera de los tejidos o la película lagrimal. El diámetro interior de la inserción de drogas puede ser de 0,32 mm y la longitud puede ser 0,95 mm. En las modalidades de la presente invención, varias concentraciones de latanoprost en el producto terminado de drogas se pueden emplear: los núcleos de droga pueden comprender 3.5, 7, 14, 21, 44 o 81 microgramos de latanoprost, con concentraciones en porcentaje en peso de 5, 10, 20, 30 o 34%, respectivamente. Suponiendo una tasa de elución total de aproximadamente 100 ng/día, el núcleo de fármaco que comprende 14 microgramos de latanoprost se ha configurado para entregar la droga de aproximadamente por lo menos 100 días, por ejemplo 120 días. El peso total del núcleo de drogas, incluyendo latanoprost, puede ser aproximadamente 70 microgramos. El peso de la inserción de drogas, incluyendo la vaina de poliamida puede ser aproximadamente 100 microgramos.

En muchas modalidades, el núcleo de drogas puede eludir con un nivel inicial elevado de latanoprost, seguido de elución sustancialmente constante de latanoprost. En muchos casos, una cantidad de latanoprost liberado diariamente desde el núcleo puede estar por debajo de los niveles terapéuticos y aún así proporcionar un beneficio

para el sujeto. Un nivel elevado de latanoprost eludido puede resultar en una cantidad residual de latanoprost o efecto residual del latanoprost que se combina con una cantidad subterapéutica de latanoprost para proporcionar alivio al sujeto. En modalidades en las que el nivel terapéutico es de aproximadamente 80 ng por día, el dispositivo con un núcleo de 44 microgramos de droga puede entregar aproximadamente 1500ng a 3000ng el primer día, entre 500 a 1000ng los días 2 al 7, y 300 a 500ng de latanoprost a partir de ahí por al menos 90 días o 120 días en total. A medida que la cantidad de fármaco administrado puede ser controlada con precisión, una dosis elevada inicial puede no resultar en complicaciones o efectos adversos sobre el sujeto.

En ciertas modalidades, los métodos de la invención resultan en un porcentaje de reducción de la presión intraocular de 28% aproximadamente. En algunas modalidades, los métodos de la invención resultan en un porcentaje de reducción o disminución de la presión intraocular de aproximadamente 30%, aproximadamente 29%, aproximadamente 28%, aproximadamente 27%, aproximadamente 26%, aproximadamente 25%, aproximadamente 24%, aproximadamente 23 %, aproximadamente 22%, aproximadamente 21%, o aproximadamente 20%. En ciertas modalidades, los métodos de la invención resultan en un porcentaje de reducción o disminución de la presión intraocular de por lo menos 30%, por lo menos 29%, por lo menos 28%, por lo menos 27%, por lo menos 26%, por lo menos 25%, por lo menos 24%, por lo menos 23%, por lo menos 22%, por lo menos 21%, por lo menos 20%, por lo menos 15%, o por lo menos 10%.

En ciertas modalidades, los métodos de la invención resultan en una reducción de la presión intraocular desde el inicio de aproximadamente 9 mmHg, aproximadamente 8,5 mmHg, aproximadamente 8 mmHg, aproximadamente 7,5 mmHg, aproximadamente 7 mmHg, aproximadamente 6,5 mmHg, aproximadamente 6 mmHg, aproximadamente 5,5 mmHg, aproximadamente 5 mmHg, aproximadamente 4,5 mmHg, aproximadamente 4 mmHg, aproximadamente 3,5 mmHg,

aproximadamente 3 mmHg, aproximadamente 2,5 mmHg, o aproximadamente 2 mmHg. En ciertas modalidades, los métodos de la invención resultan en una reducción de la presión intraocular desde el inicio de por lo menos 2 mmHg, por lo menos 3 mmHg, por lo menos 4 mmHg, por lo menos 5 mmHg, por lo menos 6 mmHg, o por lo menos 7 mmHg. En algunas modalidades, la presión intraocular se reduce a menos que o igual a 21 mmHg, menor o igual a 20 mmHg, menor o igual a 19 mmHg, menor o igual a 18 mmHg, menor o igual a 17 mmHg, menor o igual a 16 mmHg, menor o igual a 15 mmHg, menor o igual a 14 mmHg, menor o igual a 13 mmHg, o menor o igual a 12 mmHg.

En una modalidad, los implantes y los métodos de la invención proporcionan un curso de 90 días de tratamiento. En algunas modalidades, se liberan niveles efectivos de latanoprost durante todo el curso del tratamiento. En una modalidad adicional, la variabilidad de la presión intraocular en el curso del tratamiento es menor a aproximadamente 1 mmHg. En otras modalidades, la variabilidad de la presión intraocular en el curso del tratamiento menor a aproximadamente 2 mmHg. En otras modalidades, la variabilidad de la presión intraocular en el curso del tratamiento menor a aproximadamente 3 mmHg.

Los implantes descritos en este documento pueden ser insertados a través del punto lagrimal superior, el punto lagrimal inferior, o ambos, y pueden ser insertados en uno o ambos ojos del sujeto. En algunas modalidades, el sistema de implantes de entrega lagrimal se introduce bilateralmente en el más bajo (inferior) punto lagrimal de los ojos.

Implantes Lagrimales que contienen excipientes:

La presente invención se dirige también a diversas formas de modalidad de los implantes lagrimales que contienen agentes terapéuticos para su uso en cuerpos de implante adaptados para la disposición de un tejido del cuerpo, líquido, cavidad o conducto, y que contienen uno o más excipientes como aquí se divulgan donde se puede modificar uno o varios de varias propiedades del implante. Estas propiedades

incluyen una cantidad de agente terapéutico que puede ser sustancialmente uniformemente dispersa en la matriz, una tasa de liberación del agente de matriz después de su emplazamiento en los tejidos del cuerpo vivo, y el comportamiento farmacocinético del agente en el tejido.

Los implantes pueden ser adaptados para estar dispuestos en o cerca de un ojo de un paciente. Los implantes liberan el agente al cuerpo, por ejemplo, en un ojo o los tejidos circundantes o ambos, durante un período de tiempo, para el tratamiento de una condición mala en el paciente para lo que el uso del agente terapéutico es indicado médicamente. La invención también se refiere a diversas modalidades de los métodos de fabricación de los insertos de drogas, y métodos de tratamiento de los pacientes con implantes que contienen las inserciones de drogas.

Los núcleos de drogas, implantes y métodos de fabricación de los mismos, tal como se describen en este documento, pueden tomar cualquier número de diferentes diseños, configuraciones o arreglos, como se describen en los documentos de patente siguientes, cada uno de los cuales se incorpora acá por referencia en su totalidad: Solicitud de EE.UU. No. 60/871,864 (presentada el 26 de diciembre de 2006 y titulada Sistemas de Implante Nasolagrimal de Drenaje para Terapia de Drogas); Solicitud de EE.UU. No. 11/695,537 (presentada el 02 de abril 2007 y titulada Métodos de Administración de Medicamentos, Estructuras y Composiciones para el Sistema Nasolagrimal), Solicitud de EE.UU. No. 60/787,775 (presentada el 31 de marzo 2006 y titulada Sistemas de Implante Nasolagrimal de Drenaje para Terapia de Drogas), Solicitud de EE.UU. No. 11/695,545 (presentada el 02 de abril 2007 y titulada Sistema de Implante Nasolagrimal de Drenaje para Terapia de Drogas), Solicitud de EE.UU. No. 60/970,696 (presentada el 07 de septiembre 2007 y titulada Sistema de Drenaje de Implantes Nasolagrimal Expandible); Solicitud de EE.UU. No. 60/974,367 (presentada el 21 de septiembre 2007 y titulada Sistema de Drenaje de Implantes Nasolagrimal Expandible); Solicitud de EE.UU. No. 60/970,699 (presentada el 07 de septiembre 2007 y titulada Fabricación de Núcleos de Drogas para la Liberación Sostenida de Agentes

Terapéuticos), Solicitud de EE.UU. No. 60/970,709 (presentada el 07 de septiembre 2007 y titulada Sistema de Implantes de Drenaje Nasolagrimal para la Liberación de Drogas); Solicitud de EE.UU. No. 60/970,720 (presentada el 07 de septiembre 2007 y titulada Fabricación de Sistema de Drenaje de Implantes Nasolagrimal Ampliable), Solicitud de EE.UU. No. 60/970,755 (presentada el 07 de septiembre 2007 y titulada Análogos de las Prostaglandinas para Dispositivos de Implante y Métodos), Solicitud de EE.UU. No. 60/970,820 (presentada el 07 de septiembre 2007 y titulada Múltiples Sistemas de Administración de Medicamentos y Combinaciones de Fármacos con Implantes de Silicona); Solicitud de EE.UU. No. 61/049,347 (presentada el 30 de abril 2008 y titulada Implantes Lagrimales y Métodos Correspondientes); Solicitud de EE.UU. No. 61/049,360 (presentada el 30 de abril 2008 y titulada Implantes Lagrimales y Métodos Relacionados); Solicitud de EE.UU. No. 61/209,630 (presentada el 09 de marzo 2009 y titulada Implantes Lagrimales y Métodos Relacionados); Solicitud de EE.UU. No. desconocido con referencia No. 2755.023PV9 (presentada acá y con título Implantes lagrimales y Métodos Relacionados); Solicitud de EE.UU. No. 61/036,816 (presentada el 14 de marzo 2008 y titulada Implantes Lagrimales y Métodos Relacionados); Solicitud de EE.UU. No. 61/049,337 (presentada el 30 de abril 2008 y titulada Implantes Lagrimales y Métodos Relacionados), Solicitud de EE.UU. No. 61/049,329 (presentada el 30 de abril 2008 y titulada Inserto Lagrimal Compuesto); Solicitud de EE.UU. No. 61/049,317 (presentada el 30 de abril 2008 y titulada Inserto Lagrimal de Poliuretano para la Liberación de Drogas); Solicitud de EE.UU. No. 61/050,901 (presentada el 06 de mayo 2008 y titulada Detección de Implante Lagrimal); Solicitud de EE.UU. No. 12/231,989 (presentada el 05 de septiembre 2008 y titulada Implantes Lagrimales y Métodos Relacionados); Solicitud de EE.UU. No. 61/134,271 (presentada el 08 de julio 2008 y titulada Cuerpo de Implante Lagrimal que Incluye Agente de Alivio), Solicitud de EE.UU. No. 12/231,986 (presentada el 05 de septiembre 2008 y titulada Núcleos de Drogas para la Liberación Sostenida de Agentes Terapéuticos); Solicitud de EE.UU. No. 10/825,047 (presentada el 15 de abril de 2004 y

titulada Liberación de Drogas a través de Conector Puntual); Solicitud Internacional Publicada WO 2006/014434; Solicitud Internacional No. PCT/US2007/065789 (presentada el 31 de marzo 2006, publicada como WO 2007/115259 y titulada Sistema de Implantes de Drenaje para Terapia de Drogas), Solicitud Internacional No. PCT/US2008/010487 (presentada el 05 de septiembre 2008 y titulada Núcleos de Drogas para la Liberación Sostenida de Agentes Terapéuticos), Solicitud Internacional No. PCT/US2008/010479 (presentada el 08 de septiembre 2008 y titulada Implantes Lagrimales y Métodos Relacionados); Solicitud de EE.UU. No. 61/139, 456 (presentada el 19 de diciembre 2008 y titulada Implantes de Punta de Ojos para la Entrega de Sustancias y Métodos).

Se ha descubierto sorprendentemente que la adición de ciertos excipientes a la base de drogas, que se compone de la matriz polimérica y el agente terapéutico, de forma inesperada puede alterar el rendimiento o comportamiento del núcleo del fármaco cuando se emplaza dentro de un cuerpo vivo. Por ejemplo, se ha encontrado inesperadamente que algunos excipientes pueden aumentar una tasa de liberación del agente después de la ubicación del implante que contiene el núcleo de un cuerpo vivo, tal como en el lagrimal del ojo humano. Otros excipientes pueden actuar para retardar la liberación del agente bajo las mismas condiciones.

Algunos excipientes pueden proporcionar beneficios en la administración del agente, tal como latanoprost, a un tejido, tal como el ojo, en términos de un mayor tiempo de residencia del agente adyacente al implante, por ejemplo en los fluidos lagrimales o dispuestos en la superficie del ojo. O, algunos excipientes pueden mejorar la penetración de los tejidos adyacentes por el agente después de la colocación del implante, por ejemplo, aumento en la penetración de la córnea por un prostanoide.

En algunas modalidades, se proporciona un alto grado de homogeneidad del agente terapéutico a través de la matriz del núcleo de droga. Muchos agentes no se disuelven en cualquier concentración apreciable en el material polimérico, sino que forman cuerpos de inclusión, ya sea partículas sólidas o líquidas, dentro de la matriz

polimérica. Es conveniente mantener un alto grado de uniformidad de dispersión del agente dentro de la matriz en niveles sub-milimétricos, para proporcionar uniformidad de los núcleos de drogas a menudo físicamente pequeños (por ejemplo, 1 mm de longitud), tal como los adaptados para su emplazamiento en el punto lagrimal del ojo. Por otro lado, puede ser ventajoso alcanzar un alto nivel de concentración del agente o fármaco en la matriz, que aporta las cantidades efectivas a los tejidos durante un período de tiempo, tal como un período de días o semanas.

Sorprendentemente, se ha descubierto que ciertos excipientes de la invención pueden permitir una mayor carga del agente terapéutico en la matriz del núcleo de drogas, mientras que preservan la homogeneidad deseable de la dispersión de cuerpos de inclusión dentro de la matriz polimérica.

En diversas modalidades, la invención proporciona un núcleo de medicamentos adaptados para su disposición dentro de una vaina del núcleo y cubierta dentro de un cuerpo de implante para el ensamble de implante completo. Este implante se adapta para su disposición dentro o adyacente a un ojo de un paciente, para proporcionar una liberación sostenida de un agente terapéutico en el ojo o los tejidos circundantes o ambos, en donde la vaina sirve para limitar el espacio de liberación del agente en los tejidos circundantes. Por ejemplo, una cubierta cilíndrica abierta en un solo extremo puede limitar la liberación del agente en el extremo abierto, a condición de que la vaina sea sustancialmente impermeable a la difusión del agente a través del mismo.

En algunas modalidades, el núcleo de droga presenta un agente terapéutico, uno o más excipientes como aquí se describen, y una matriz en donde la matriz comprende un polímero, en donde una cantidad de agente terapéutico en una parte del volumen de la base de drogas es similar a una cantidad del agente terapéutico en cualquier parte volumétrica igual al núcleo de drogas.

En algunas modalidades, el núcleo de droga presenta excipientes que modifican la velocidad de liberación del agente en el tejido del cuerpo, tal como por medio del aumento o la disminución de la velocidad de liberación, o aumento del tiempo de

residencia del agente en el tejido adyacente, o suministrando una mayor penetración en el tejido, tal como la penetración de la córnea en el ojo. Los excipientes también pueden permitir que un medicamento de mayor carga se logre en la composición del núcleo de drogas mientras que preserva el atributo deseable de una distribución sustancialmente homogénea de las inclusiones del agente dentro de la matriz polimérica que forma el núcleo.

En varias modalidades, la invención proporciona un implante configurado para su disposición dentro o adyacente a la cavidad del cuerpo, tejido, conducto, o fluido, el implante comprende:

un núcleo de fármaco que comprende:

- (a) una matriz que incluye un polímero;
- (b) un agente terapéutico disuelto o dispersado en la matriz, y
- (c) un excipiente disuelto o disperso en la matriz, el excipiente configurado

para cualquiera de:

(1) modificar una tasa de liberación del agente terapéutico en la cavidad del cuerpo, tejido, conducto, o fluido en relación con una tasa de liberación comparable en ausencia de un excipiente, o

(2) aumentar una carga del agente terapéutico sustancialmente uniforme disuelto o disperso en la matriz, en relación con una carga comparable del agente terapéutico que es sustancialmente uniforme disuelto o disperso, en ausencia de un excipiente;

(3) aumentar la retención del agente en o adyacente a un sitio de liberación en una penetración en un cuerpo vivo o el aumento de los tejidos del cuerpo adyacente por el agente, o ambos, en relación con la retención o la penetración o ambas cosas a partir de un implante comparable en ausencia del excipiente;

o cualquier combinación de los mismos;

en donde una cantidad del agente terapéutico en una parte del volumen de la matriz es similar a una cantidad de agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual de la matriz;

y, opcionalmente, un cuerpo del implante adaptado para recibir el núcleo de drogas dentro del mismo para su colocación dentro de la cavidad del cuerpo, tejido, conducto, o fluido.

Como se divulga en la solicitud PCT/US2008/010487, presentada el 05 de septiembre 2008, publicada como WO 2009/035562 el 19 de marzo de 2009, e incorporada por referencia en este documento, un núcleo de droga comprende una matriz y un agente terapéutico. Como se describe y reivindica acá, el núcleo de droga puede comprender además un excipiente que, inesperadamente, modifica las propiedades del núcleo de droga, por ejemplo en términos de la carga de fármaco que se logra en el núcleo, y en la liberación del fármaco desde el emplazamiento seguido al núcleo dentro o adyacente a los tejidos vivos de un paciente.

Un agente o fármaco terapéutico para su uso la inserción o núcleo inventivo puede incluir medicamentos anti-glaucoma, (por ejemplo, agonistas adrenérgicos, antagonistas adrenérgicos (bloqueadores beta), inhibidores de la anhidrasa carbónica (CAI, sistémica y tópica), parasimpaticomiméticos, prostaglandinas tal como latanoprost, y lípidos hipotensores, y sus combinaciones), un agente antimicrobiano (por ejemplo, antibióticos, antivirales, antiparasitarios, antimicóticos, etc.), un corticosteroide u otros anti-inflamatorios (por ejemplo, un NSAID u otros compuestos analgésicos y de manejo del dolor), tal como ciclosporina u olopatidina, un descongestionante (por ejemplo, vasoconstrictor), un agente que previene o modifica una reacción alérgica (por ejemplo, un antihistamínico, inhibidores de citoquinas, leucotrienos inhibidor, inhibidor de IgE, inmunomoduladores tal como ciclosporina), un estabilizador de mastocitos, ciclopléjicos, midriáticos o similares.

Los ejemplos de agentes además incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de trombina, agentes antitrombogénico, agentes trombolíticos, agentes fibrinolíticos, inhibidores de vasoespasmo, vasodilatadores, antihipertensivos, agentes antimicrobianos, tal como antibióticos (como tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, cefalexina, oxitetraciclina, cloranfenicol, rifampicina,

ciprofloxacina, tobramicina, gentamicina, eritromicina, penicilina, sulfonamidas, sulfadiazina, sulfacetamida, sulfarhefazole, sulfisoxazol, nitrofurazona, propionato de sodio), antifúngicos (como anfotericina B y miconazol), y antivirales (tales como idoxuridina, trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir, interferón), inhibidores de receptores de glicoproteína de superficie; agentes antiplaquetarios; antimitóticos; inhibidores de microtúbulos, agentes anti-secretorios, inhibidores activos, los inhibidores de remodelación, nucleótidos antisentido, antimetabolitos, antiproliferativos (incluyendo agentes antiangiogénicos), agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, anti-inflamatorios (tal como ciclosporina, olopatidina, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, dexametasona 21 - fosfato, fluocinolona, medrisona, metilprednisolona, prednisolona 21-fosfato, acetato de prednisolona, fluorometalon, betametasona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona); antiinflamatorios no esteroides (NSAID) (tal como salicilato, indometacin, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, indometacina, piroxicam, ibuprofeno, naxopren, piroxicam y nabumetona). Los ejemplos de dichos esteroides antiinflamatorios contemplados para su uso con los tapones de puntos lagrimales presentes, incluyen acetónido de triamcinolona y corticoides, que incluyen, por ejemplo, triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisona, flumetholone, y sus derivados); antialergénicos (tal como cromoglicato de sodio, antazolina, metapirilina, clorfeniramina, cetirizina, pirilamina, profenpiridamina), agentes anti proliferativos (tales como 1,3-cis retinoico, ácido 5-fluorouracilo, taxol, rapamicina, mitomicina C y cisplatino); descongestionantes (tal como fenilefrina, nafazolina, tetrahidrazolina), mióticos y anti-colinesterasa (tal como pilocarpina, salicilato, carbachol, cloruro de acetilcolina, la fisostigmina, eserina, diisopropilfluorofosfato, yodo fosfolina, bromuro de demecarium), antineoplásicos (por ejemplo, carmustina, cisplatino, fluorouracilo); medicamentos inmunológicos (tal como vacunas e inmunoestimulantes), agentes hormonales (tal como estrógenos, estradiol, progestágenos, progesterona, insulina, calcitonina, hormona paratiroidea, péptido y factor de liberación de vasopresina de hipotálamo); agentes inmunosupresores, antagonistas de la hormona del

crecimiento, factores de crecimiento (tal como factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta, somatostatina, fibronectina), inhibidores de angiogénesis (tal como angiostatina, acetato de anecortave, trombospondina, anti-anticuerpos VEGF), agonistas de dopamina, agentes de radioterapia, péptidos, proteínas, enzimas, matriz extracelular, componentes, inhibidores de ACE, radicales libres, agentes quelantes, antioxidantes, anti polimerasas, agentes de terapia fotodinámica, agentes de terapia génica, y otros agentes terapéuticos, tal como prostaglandinas, anti-prostaglandinas, precursores de prostaglandinas, incluyendo medicamentos contra el glaucoma, incluyendo beta-bloqueadores como timolol, betaxolol, levobunolol, atenolol, y análogos de la prostaglandina como el bimatoprost, etc., travoprost, latanoprost e inhibidores de anhidrasa carbónica tal como acetazolamida, dorzolamida, brinzolamida, metazolamida, diclorfenamida, diamox y neuroprotectores, tal como lubezol, nimodipina y compuestos relacionados, y parasimpatomiméticos tal como pilocarpina, carbachol, fisostigmina y similares.

Los agentes adicionales que se pueden utilizar con los implantes incluyen, pero no se limitan a, fármacos que han sido aprobados bajo la Sección 505 de la Organización Federal de Estados Unidos, Medicamentos y Cosméticos o bajo la Ley de Servicios de Salud Pública, algunos de los cuales pueden encontrarse en la página Web de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. (FDA):

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>. Los tapones de punto lagrimal presentes también se pueden utilizar con medicamentos que figuran en el Libro Naranja, ya sea en papel o en formato electrónico, que se puede encontrar en la página web del Libro Naranja de la FDA (<http://www.fda.gov/cder/ob/>), que tiene o registra la misma fecha, antes de la fecha, o fecha posterior a la fecha de presentación de este documento de patente. Por ejemplo, estos medicamentos pueden incluir, entre otros, dorzolamida, olopatadina, travoprost, bimatoprost, brimonidina, ciclosporina, moxifloxacina, tobramicina, brinzolamida, aciclovir, maleato de timolol, ketorolaco

125

trometamina, acetato de prednisolona, hialuronato de sodio, nepafenaco, bromfenac, diclofenac, flurbiprofeno, suprofenac, binoxan, patanol, combinación de dexametasona/tobramicina, moxifloxacino o aciclovir.

En varias modalidades, el agente puede ser un análogo de las prostaglandinas, tal como latanoprost bimatoprost, o travoprost, y la cantidad del agente en el prospecto del medicamento puede ser aproximadamente 10 a 100 mg. En varias modalidades, el núcleo de drogas, exclusivo de la vaina, si está presente, puede comprender aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 50% en peso del agente, tal como latanoprost.

Una matriz puede comprender un material polimérico, por ejemplo, la matriz puede incluir una silicona, poliuretano, o cualquier polímero no biodegradable en donde el agente tiene por lo menos suficiente solubilidad para difundir a través del mismo. La matriz puede comprender otros materiales, incluyendo pero no limitado a otros tipos de polímeros, tal como poliolefinas, poliamidas, poliéster, alcohol polivinílico o acetato de vinilo, copolímeros de etileno y acetato, polisacáridos tal como celulosa o quitina, o similares, siempre y cuando el material sea biocompatible. En consecuencia, la selección de un material de matriz se puede hacer al menos en parte con base en el agente seleccionado para la aplicación particular que se pretende, de manera que un grado suficiente de la solubilidad del agente en la matriz se puede lograr para un nivel terapéutico del agente en el tejido objetivo se pueda mantener durante un período de tiempo. En varias modalidades, la invención proporciona un implante en donde la matriz comprende una silicona, opcionalmente reticulada, o un polímero de poliuretano. Por ejemplo, la matriz puede comprender un polímero MED6385 de silicona reticulado con tetraetilortosilicato.

En varias modalidades, el implante puede comprender una cubierta parcial que rodea el núcleo de drogas, al menos una parte del cuerpo cubierta intermedia una superficie del núcleo de drogas y una pared de luz del cuerpo del implante. El núcleo de droga puede estar parcialmente cubierto por una envoltura, pero si una vaina está

presente, el núcleo de drogas puede ser colocado dentro de un lumen de un cuerpo del implante adaptado para recibirlo. El cuerpo del implante puede ser colocado dentro o adyacente a los tejidos vivos de un paciente para la liberación controlada y sostenida de los del mismo agente. Por ejemplo, el cuerpo del implante puede ser adaptado para su disposición dentro de un punto lagrimal de un ojo humano.

En varias modalidades, un núcleo de fármaco que comprende una combinación de un agente terapéutico y una matriz está parcialmente contenido dentro o rodeado por una vaina, la vaina es sustancialmente impermeable al agente. La vaina puede cubrir parte, pero no toda, de la superficie del núcleo que contiene la droga y el material de matriz, el núcleo que tiene una superficie expuesta de manera que el agente terapéutico puede ser liberado a través del mismo. En varias modalidades, el cuerpo de la vaina puede comprender un polímero que comprende al menos uno de poliamida, PMMA, o PET, en donde el polímero es extruido o yeso; o un metal que comprende acero inoxidable o titanio.

El núcleo de drogas y su vaina son adaptados para su inclusión dentro de una estructura de implante que se ha adaptado para su implantación dentro de un cuerpo de un paciente, como por ejemplo dentro de una cavidad del cuerpo, tejido, conducto, o fluido. Por ejemplo, el implante puede ser un implante ocular, adaptado para su disposición en o alrededor del ojo, tal como un tapón de punto lagrimal, adaptado para su disposición dentro de los canaliculos de los ojos de tal manera que el agente puede ser liberado a través del punto lagrimal del ojo en contacto con el orbe y los tejidos circundantes, por ejemplo, la esclera, la conjuntiva, el *cul-de-sac* del párpado, la malla trabecular, el cuerpo ciliar, la córnea, la coroides, el espacio supracoroideo, o los tejidos dentro de la orbe, tal como humor vítreo, humor acuoso y la retina.

En varias modalidades, el implante puede ser un implante ocular, adaptado para su disposición dentro de un punto lagrimal de un ojo humano para la liberación del agente terapéutico del mismo.

En varias modalidades, el agente terapéutico está sustancialmente uniforme y homogéneamente disuelto en la matriz o el agente al menos parcialmente forma inclusiones sólidas o líquidas, las inclusiones con un diámetro promedio de menos de aproximadamente 50 micras, las inclusiones sustancialmente se encuentran uniformemente dispersas en la matriz a una escala sub-milimétrica.

En varias modalidades, el agente no es suficientemente soluble en la matriz para formar una solución sólida. En estas modalidades, el agente puede ser distribuido al menos en parte como una pluralidad de inclusiones sólidas o líquidas a través de la matriz, las inclusiones comprenden, a una temperatura de 20°C, las gotas del agente de no más de aproximadamente 50 μm de diámetro cuando el agente es un líquido a aproximadamente 20°C, o partículas del agente de no más de aproximadamente 50 μm de diámetro cuando el agente es un sólido a aproximadamente 20°C, en donde las inclusiones del agente se encuentran dispersas a lo largo de cada núcleo de drogas.

La distribución del tamaño y el tamaño de las inclusiones puede tener un efecto en la tasa de liberación del agente desde el núcleo de droga para el paciente. Por ejemplo, inclusiones más pequeñas, más uniformes pueden servir para infundir mayor parte de la matriz con el agente más efectivamente, a una tasa mayor, debido a una superficie más favorable en relación al volumen. En consecuencia, los métodos de la invención proporcionan control o regulación del diámetro promedio de inclusión o de la distribución de los diámetros de inclusión. En varias modalidades, la distribución de los diámetros de las inclusiones puede ser una distribución monodispersa. En varias modalidades, las inclusiones comprenden principalmente el tamaño de la sección transversal dentro de un rango de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 50 μm . Se cree que las distribuciones firmes, o monodispersas, del diámetro de inclusión son favorables desde el punto de vista de los aspectos terapéuticos del núcleo de drogas o un inserto de droga que contiene el núcleo.

Varias modalidades de la invención también suministran un núcleo de drogas o una inserción que contiene un núcleo de drogas en donde el agente forma inclusiones

en la matriz que se encuentran en un estado físico líquido a aproximadamente 20°C. Por ejemplo, sustancialmente todas las inclusiones pueden ser gotas del agente de menos de aproximadamente 50 μm de diámetro dentro de la matriz. Un ejemplo de un agente en un estado físico líquido a aproximadamente 20°C es latanoprost.

Varias modalidades de la invención también suministran un núcleo de drogas o una inserción que contiene un núcleo de drogas en donde el agente forma inclusiones en la matriz que se encuentran en un estado físico sólido a aproximadamente 20°C. Por ejemplo, sustancialmente todas las inclusiones pueden ser partículas del agente de menos de aproximadamente 50 μm de diámetro dentro de la matriz. Por ejemplo, un diámetro promedio de partícula dentro de la matriz puede ser de aproximadamente 5 a 50 μm . Ejemplos de agentes en un estado físico sólido a aproximadamente 20°C incluyen bimatoprost, olopatadina, o ciclosporina.

En varias modalidades, el agente terapéutico, tal como latanoprost, se encuentra en la matriz de tal manera que una cantidad del agente terapéutico en una parte del volumen del núcleo de drogas es similar a una cantidad de agente terapéutico en cualquier parte volumétrica en igualdad de circunstancias del núcleo de drogas. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una parte del volumen del núcleo de drogas puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier parte volumétrica igual al núcleo de drogas por no más de aproximadamente 30%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una parte del volumen del núcleo de drogas puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier parte volumétrica igual al núcleo de drogas por no más de aproximadamente 20%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una parte del volumen del núcleo de drogas puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier parte volumétrica igual al núcleo de drogas por no más de aproximadamente 10%. Por ejemplo, la cantidad del agente terapéutico en una parte del volumen de la base de drogas puede variar de la cantidad del agente terapéutico en cualquier parte volumétrica igual al núcleo de drogas por no más de aproximadamente 5%. Además, la

129

concentración del agente terapéutico en una parte del volumen de la base de drogas puede ser el mismo a cualquier parte volumétrica igual al núcleo de drogas, en ciertas modalidades incluidas las modalidades en las que el agente está presente como una dispersión uniforme, homogénea y en modalidades en donde el agente está presente en las inclusiones sólidas o líquidas a través de la matriz.

En varias modalidades, el núcleo de droga puede comprender un excipiente que comprende un fosfolípido, un alcohol polivalente, polietilenglicol, o cualquier combinación de éstos. El excipiente puede modificar una tasa de liberación del agente en los tejidos después de su emplazamiento dentro o adyacente a los tejidos, o el excipiente puede alterar las propiedades farmacocinéticas del agente en el tejido, tal como el tiempo de residencia o la penetración de los tejidos. Por ejemplo, un excipiente puede aumentar un grado de penetración en la córnea de un agente que se libera en el fluido lagrimal sobre la superficie del ojo.

Por ejemplo, un excipiente puede modificar una tasa de liberación de un fármaco en donde la tasa de liberación es una tasa de liberación en el líquido lagrimal del agente terapéutico a partir de un implante dispuesto en un punto lagrimal de un paciente y la tasa de liberación se incrementa en relación con una velocidad de liberación en ausencia de los excipientes. Más específicamente, la tasa de liberación puede aumentar a lo largo de un período de tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 días después de la disposición de los implantes oculares en el punto lagrimal.

En varias modalidades, cuando las inclusiones del agente terapéutico en el núcleo de las drogas están presentes en la matriz, las inclusiones son de un tamaño más uniforme y más uniformemente dispersas en la matriz con relación a un tamaño y dispersión de las inclusiones dentro de una matriz en un núcleo de drogas comparable con una carga comparable del agente en ausencia del excipiente.

En algunas modalidades, un excipiente puede aumentar una carga de fármaco alcanzable, de tal manera que el agente terapéutico está presente en una carga más

130

alta o la concentración dentro de la matriz del núcleo de drogas en presencia del excipiente que podría lograrse con una dispersión homogénea comparable en una matriz comparable en ausencia de un excipiente. Como se mencionó anteriormente, un alto grado de homogeneidad de la dispersión del agente dentro de la matriz es deseable, y los núcleos de drogas que no mantienen un adecuado grado de uniformidad no son adecuadas para su uso como implantes de liberación controlada o sostenida en el tejido vivo del cuerpo. Con cargas de drogas más altas dentro de la matriz, una dispersión sustancialmente uniforme de la droga dentro de la matriz es difícil de lograr. La separación de fases puede ocurrir. Con referencia a las figuras 13 y 14, se puede observar que, en ausencia de un núcleo de droga la invención que comprende un excipiente (Fig. 14), el núcleo de medicamentos que contienen latanoprost en un reticulado MED6385 de silicona, preparado como se describe en el Ejemplo 2 ("control") sin un excipiente exhibe homogeneidad significativa de dispersión del latanoprost. Gotas discretas líquidas de latanoprost se observan dentro de la vaina llena seguido por la extrusión mezcla de silicona/latanoprost en la vaina de poliamida. En cargas comparables de latanoprost en la misma matriz, la presencia de excipientes DMPC o EPG sorprendente resulta en el mantenimiento de una dispersión sustancialmente uniforme u homogénea de las gotas de latanoprost dentro de la matriz, de tal manera que las gotas macroscópicas no son visibles, como se ve en la figura 13.

En varias modalidades, el excipiente puede ser adaptado para mejorar la penetración en la córnea del agente terapéutico, o se puede adaptar para mejorar la retención del agente terapéutico en la superficie del ojo o dentro del tejido del ojo. Por ejemplo, el excipiente puede actuar como un potenciador de penetración de un fármaco, tal como latanoprost, en el tejido corneal, en donde éste puede ejercer su efecto anti-glaucoma. Alternativa o adicionalmente, el excipiente puede retrasar el lavado del agente de la superficie del ojo por el líquido lagrimal, tal como mediante el aumento de absorción del fármaco sobre la superficie de la córnea.

En varias modalidades, un núcleo de drogas de un implante de la invención puede comprender un fosfolípido. El fosfolípido puede ser un fosfolípido con carga negativa, por ejemplo, los fosfolípidos pueden ser fosfatidilglicerol de huevo (EPG). El EPG es un lípido de carga negativa en la molécula que contiene un grupo fosfato aniónico, pero sin grupo catiónico. Como se muestra en las figuras 9 y 10, se ha encontrado inesperadamente que el EPG aumenta la tasa de liberación de latanoprost a partir de una matriz de silicona (Formulación 2) en un medio acuoso tal como fluido lagrimal en comparación con una tasa de liberación del latanoprost en ausencia de un excipiente.

En varias modalidades, el fosfolípido puede comprender un fosfolípido zwitteriónico graso que contiene restos de acilo de 16 átomos de carbono o menos. Por ejemplo, el excipiente de fosfolípidos puede ser dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC). El DMPC es un fosfolípido zwitteriónico en el que la molécula de fosfato incluye un átomo de oxígeno de fosfato cargado negativamente y una molécula de colina con carga positiva (trimetilamonioetanol). La Formulación 1 (Ejemplo 1) contiene DMPC, y como puede verse en las figuras 9 y 10, el DMPC aumenta una tasa de liberación de latanoprost a partir de una matriz de silicona en un medio acuoso tal como fluido lagrimal en comparación con una tasa de liberación de latanoprost en ausencia de un excipiente.

En varias modalidades, el excipiente puede ser un alcohol polivalente, tal como glicerol. La Figura 9 muestra una tasa de liberación de latanoprost a partir de una matriz de silicona reticulada en presencia de glicerol al 10%. Es evidente que la tasa se incrementa en relación con el control.

En varias modalidades, el excipiente puede comprender un polietilenglicol, tal como PEG-400. La Figura 9 muestra una tasa de liberación de latanoprost a partir de una matriz de silicona reticulada en presencia de 5% de PEG400. Es evidente que la tasa se incrementa en relación con el control.

132

En varias modalidades, la invención proporciona un método para preparar un implante ocular de la invención en donde matriz de polímero es silicona reticulada, el agente terapéutico es latanoprost y el excipiente comprende un fosfolípido, un alcohol polivalente, o polietilenglicol, o cualquier combinación de éstos, el método comprende:

combinar con la mezcla de una parte de silicona A, el latanoprost y el excipiente, luego

adicionar la mezcla con una parte B de silicona y el reticulante, luego

extrudir bajo presión, por ejemplo, a nivel de temperatura sub-ambiente, la mezcla en un tubo, el tubo comprende un material impermeable, luego

curar la mezcla en el tubo, luego

cortar el tubo curado lleno en secciones, cada sección es un núcleo de medicamentos para un implante.

En varias modalidades, el agente de reticulación puede ser tetraetilortosilicato.

En varias modalidades, el fosfolípido es un fosfatidilglicerol o fosfatidilcolina dimiristoil.

En varias modalidades, el alcohol polivalente es glicerol.

En varias modalidades, el polietilenglicol es PEG400.

En varias modalidades, para un núcleo de drogas de un implante preparado por medio de un método de la invención, la tasa de liberación es una tasa de liberación en el líquido lagrimal del agente terapéutico a partir de un implante dispuesto en un punto lagrimal de un paciente y la tasa de liberación es el aumento relativo a una tasa de liberación en ausencia de los excipientes. Por ejemplo, la tasa de liberación puede ser aumentada a lo largo de un período de tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 días después de la disposición de los implantes oculares en el punto lagrimal.

En varias modalidades, para un núcleo de drogas de un implante preparado por medio de un método de la invención, el agente terapéutico está presente en una carga más alta o su concentración dentro de la matriz del núcleo de drogas en presencia del

excipiente que podría lograrse con una dispersión comparativamente homogénea en una matriz comparable en ausencia de un excipiente.

En varias modalidades, para un núcleo de drogas de un implante preparado por medio de un método de la invención, la inclusión del agente terapéutico en el núcleo de drogas está presente en la matriz y las inclusiones son de un tamaño más uniforme y más uniformemente dispersas en la matriz en relación con el tamaño y la dispersión de las inclusiones dentro de una matriz en un núcleo de drogas comparable con una carga comparable del agente en ausencia de los excipientes.

En varias modalidades, para un núcleo de drogas de un implante preparado por medio de un método de la invención, el excipiente es una adaptación para mejorar la penetración de la córnea del agente terapéutico, o se adapta para mejorar la retención del agente terapéutico en la superficie del ojo o dentro del tejido del ojo.

En varias modalidades, para un núcleo de drogas de un implante preparado por medio de un método de la invención, la cantidad del agente terapéutico en una parte del volumen de la matriz varía de la cantidad del agente terapéutico en cualquier parte volumétrica en igualdad de circunstancias a la matriz por no mayor a aproximadamente 30%, o por no más de aproximadamente 20%, o por no más de aproximadamente 10%, o por no más de aproximadamente 5%.

La Descripción Detallada anterior incluye referencias a las figuras adjuntas, las cuales forman parte de la Descripción Detallada. Las figuras muestran, a modo de ilustración, las modalidades concretas en las cuales la invención puede ser practicada. Estas modalidades son también referidas como "ejemplos".

Todas las publicaciones, patentes y los documentos de patentes mencionados en este documento se incorporan por referencia acá en su totalidad, en lugar de ser incorporados de forma individual por referencia. En el caso de usos incompatibles entre este documento y los documentos que se incorporan por referencia, el uso de las referencias incorporadas debe considerarse complementaria a la de este documento; para inconsistencias irreconciliables, el uso de este documento es indispensable.

Las concentraciones, cantidades, etc. de los distintos componentes de esta invención se presentan a menudo en un formato de rango a lo largo de este documento de patente. La descripción en el formato de rango sólo es por comodidad y brevedad, y no debe interpretarse como una limitación inflexible sobre el alcance de la invención. En consecuencia, la descripción de un rango se debe considerar que específicamente ha revelado todos los subintervalos posibles, así como los valores numéricos individuales dentro de ese rango. Por ejemplo, la descripción de un rango tal como aproximadamente 42 microgramos a aproximadamente 44 microgramos de latanoprost debe ser considerado que describe específicamente subrangos como aproximadamente 42 microgramos a aproximadamente 43 microgramos, aproximadamente 43 microgramos a aproximadamente 44 microgramos, etc., así como los números individuales dentro del rango, tal como 42 microgramos, 43 microgramos, y 44 microgramos. Esta construcción se aplica independientemente de la amplitud del rango y en todos los contextos a lo largo de este documento de patente.

La descripción anterior está destinada a ser ilustrativa y no restrictiva. Por ejemplo, los ejemplos descritos anteriormente (o una o más características de los mismos) se pueden utilizar en combinación con los demás. Otras modalidades se pueden utilizar, por ejemplo, un experto en la materia al revisar la descripción anterior. Además, en la descripción detallada anteriormente, diversas características se pueden agrupar para simplificar la divulgación. Esto no debe interpretarse como la intención de que una característica no reclamada a conocer es esencial para cualquier reivindicación. Por el contrario, la materia de la invención puede estar en menos de todas las características de una modalidad particular divulgada. Por lo tanto, las siguientes reivindicaciones, se incorporan a la descripción detallada, con cada reivindicación es una modalidad independiente. El alcance de la invención debe ser determinada con referencia a las reivindicaciones adjuntas, junto con todo el alcance completos de los equivalentes a los cuales dichas reivindicaciones se refieren.

Las abreviaciones usadas a lo largo incluyen:

135

DMPC	dimiristoil fosfatidilcolina
DMPE	dimiristoil fosfatidiletanolamina
DMPG	fosfatidilglicerol dimiristoil
DOTAP	1,2-dipalmitoil-3-trimetilamonio-propano
DODAP	1,2-dipalmitoil-3-dimetilamonio-propano
DPPC	dipalmitoil fosfatidilcolina
DPPE	dipalmitoil fosfatidiletanolamina
DSPC	distearoil fosfatidilcolina
EPG	fosfatidilglicerol de huevo
PEG	polietilenglicol
POPG	palmitoil oleoil fosfatidilglicerol
PSPC	palmitoil fosfatidilcolina estearoil

La invención puede ser descrita adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Se llevó a cabo un estudio de ensayo abierto, de fase 2 de un implante lagrimal de Sistema de Entrega de Tapón de Punto Lagrimal (L-PPDS) que contiene un núcleo de fármaco que comprende 44 microgramos de latanoprost, en pacientes con hipertensión ocular (OH) o glaucoma de ángulo abierto (OAG). Después de un periodo de lavado adecuado a partir de tratamiento previo (o lavado si no hubo tratamiento), aproximadamente 40 sujetos son ajustados el L-PPDS y fueron seguidos por seguridad y eficacia durante 12 semanas.

Después del tratamiento con L-PPDS, a los sujetos se les suministró Xalatan® (solución oftálmica de latanoprost, 0,005%) por un periodo de ejecución de 4 semanas para confirmar una respuesta al tratamiento con prostaglandinas tópicas.

Introducción:

La formulación de L-PPDS en este Ejemplo incluye 44 µg de latanoprost y utiliza un diseño propio de tapón de punto lagrimal que ha sido diseñado para tener mejores

características de retención. Este es un estudio de ensayo abierto para recoger datos preliminares de seguridad y eficacia en la fuerza de 44 µg L-PPDS compuesto del nuevo diseño de tapón de punto lagrimal.

La cantidad total de latanoprost en el L-PPDS para este estudio (44 µg) es equivalente a la cantidad en 29 gotas de Xalatan®, y está destinado a ser entregado durante varios meses.

Procedimientos de Estudio y Evaluaciones:

Los tapones de punto lagrimal de prueba y tratamiento están compuestos de silicona de calidad médica, de poliamida, y de adhesivo de cianoacrilato de grado médico.

Al inicio del estudio, cada sujeto tiene el L-PPDS insertado bilateralmente en los puntos lagrimales inferiores e inspeccionados a partir de entonces en cada visita. El L-PPDS se elimina en la visita de la semana 12. Tras la finalización del tratamiento con L-PPDS, a los sujetos se les aplicó Xalatan® y se les instruyó para aplicarse una gota en cada ojo por la noche. El Xalatan ® (solución oftálmica de latanoprost, 0,005%) se suministra como una solución de 2.5 mL. El Xalatan ® es un producto disponible comercialmente. Los ingredientes de Xalatan® incluyen cloruro de benzalconio (conservante), cloruro sódico, dihidrógeno fosfato sódico monohidrato, fosfato disódico anhidro, y agua.

La IOP tiene un patrón bien caracterizado diurno, con un pico en horas de la madrugada (Liu y otros, 1999); por lo tanto, los puntos de tiempo para la medición de la IOP en este estudio son fijos. Además, la IOP diurna se controla en las visitas seleccionadas en este estudio para recoger información sobre los efectos de la liberación sostenida de L-PPDS en el patrón de la IOP. Las variables de la IOP primaria y secundaria se resumen usando medios, desviaciones estándar, mínimos, medianas, máximos, y CI de 95%. Adicionalmente, las distribuciones de frecuencia de algunas variables de IOP también pueden ser preparadas.

La relación entre el cambio de IOP desde la línea base y otras variables, tal como TBUT, volumen de lágrima, u otras características demográficas, es evaluada. La diferencia en el cambio de IOP desde la línea base entre los grupos de tratamiento se resume usando medios, desviaciones estándar, mínimos, máximos, y CI de 95%.

Resultados Preliminares de Semana Cuatro:

Sesenta pacientes con diagnóstico de OAG/OH, con una edad media de 65 años (30 a 90 años) fueron inscritos. La IOP media basal fue de $24,5 \pm 2,4$ mmHg para la población de pacientes. De los 60 pacientes incluidos, 47 (78%) completaron la semana 4 de seguimiento, tuvieron una medición de la IOP en la semana 4, y mantuvieron la L-PPDS en ambos ojos hasta la semana 4. En este análisis de los datos provisionales, 13 pacientes (22%) abandonaron el tratamiento con L-PPDS antes: 11 pacientes (18%) debido a la pérdida del L-PPDS y 2 pacientes (3%) debido a control inadecuado de la IOP.

Los resultados preliminares de cuatro semanas a cuenta de la prueba Fase II de ensayo clínico de los 44 microgramos de latanoprost del Sistema de Entrega de Tapón de Punto Lagrimal (L-PPDS) muestran que la media del cambio en la presión intraocular (IOP) desde el inicio fue $-3,52 \pm 2,77$ mmHg (rango de -8,9 a 3,5, con exclusión de dos sujetos que perdieron o tuvieron el L-PPDS retirado de ambos ojos) en la vista de la semana 4. El 36% de los pacientes tuvieron una disminución en la IOP basal mayor o igual a 5 mmHg.

Los L-PPDS fueron bien tolerados durante el período de prueba. Con base en los datos preliminares de la semana cuatro, los eventos adversos en general oscilan entre 1,7% y 11,7%. Los acontecimientos adversos más comunes son picazón ocular (comúnmente observado con el desgaste inicial del tapón de punto lagrimal y usualmente una parte de adaptación) e irritación ocular (11,7% y 8,3%, respectivamente). Se reportó aumento del lagrimeo (producción de lágrimas) y molestias oculares en el 6,7% y 1,7% de los pacientes con los 44µg de L-PPDS. Queratitis punctata superficial se informó en un paciente (1,7%). No se observó

hiperemia conjuntival u ocular. Los datos de comodidad y lagrimeo en pacientes de la semana 4 para el L-PPDS de 44 microgramos son los siguientes: el 88% de los pacientes calificaron la comodidad del L-PPDS como "no notable" o "levemente notable", mientras que el 76% de los pacientes clasificados como el lagrimeo "ninguno".

Tabla 2

Eventos Oculares Adversos	% de Sujetos (N=60)
Lagrimeo aumentado	4 (6.7)
Prurito del ojo (rasquiña)**	7 (11.7)
Incomodidad ocular**	1 (1.7)
Irritación en el ojo	5 (8.3)
Hiperemia conjuntival	0
Hemorragia conjuntival	2 (3.3)
Visión borrosa	2 (3.3)
Migración del dispositivo	0
Sensación de cuerpo extraño	0
Glaucoma	0
Queratitis puntual superficial	1 (1.7)
Otros	<2

**Visto típicamente con desgaste inicial del tapón de punto lagrimal y generalmente una parte de adaptación.

Tabla 3

Semana 4	Porcentaje de Ojos (%) (N=120 ojos)
Comodidad	
No notable	66
Notable suave	22
Notable moderado	8
Incomodidad suave	1
Incomodidad moderada	-
Incomodidad severa	-
No se hizo	3
Lagrimeo	
Ninguno	76

139

Ocasional	16
Suave	4
Moderado	-
Severo	-
No se hizo	3

Ejemplo 2

Se llevó a cabo un estudio de ensayo abierto, aleatorio, de grupo paralelo en aproximadamente 40 sujetos pacientes con hipertensión ocular (OH) o glaucoma de ángulo abierto (OAG). Después de un periodo de lavado adecuado a partir de tratamiento previo (o lavado si no hubo tratamiento), los sujetos fueron inscritos y puestos aleatoriamente (1:1) para el tratamiento de estudio con 44 microgramos de un Sistema de Entrega de Tapón de Punto Lagrimal de Latanoprost (L-PPDS) o 44 microgramos de un Sistema de Entrega de Tapón de Punto Lagrimal de Latanoprost más Lágrimas Artificiales que contienen Cloruro de Benzalconio (L-PPDS + AT-BAK). Los sujetos fueron seguidos por 6 semanas para monitorear seguridad y eficacia.

Después del tratamiento con L-PPDS, se le suministró a los sujetos Xalatan® (solución oftálmica de latanoprost, 0.005%) por un periodo de ejecución de 4 semanas con el fin de confirmar una respuesta al tratamiento tópico con prostaglandina.

Introducción:

La formulación de L-PPDS en este ejemplo incluye 44 µg de latanoprost y utiliza un diseño propio de tapón de punto lagrimal que ha sido diseñado para tener mejores características de retención. Este es un estudio de ensayo abierto para recoger datos preliminares de seguridad y eficacia en la fuerza de 44 µg de L-PPDS compuesta por el diseño nuevo de tapón de punto lagrimal.

La cantidad total de latanoprost en el L-PPDS para este estudio (44 µg) es equivalente a la cantidad de 29 gotas de Xalatan®, y está destinado para ser entregado durante varios meses.

140

Un propósito adicional de este estudio es el de explorar los efectos de la administración concomitante de lágrimas artificiales que contienen BAK (AT-BAK), por ejemplo, en la respuesta de IOP al L-PPDS.

Procedimientos de Estudio y Evaluaciones:

Cada sujeto tendrá el L-PPDS insertado bilateralmente en la punta inferior. Una solución de lágrimas artificiales que contiene el conservante BAK se dispensa a los sujetos que son asignados al azar para recibir Hypotears™ (preservada con un 0,01% BAK, Novartis Ophthalmics) como tratamiento adyuvante al L-PPDS. Los sujetos son instruidos para aplicarse 2 gotas, por lo menos cada 5 minutos, en cada ojo dos veces al día: cada mañana y cada tarde. Los sujetos no pueden usar otros medicamentos para bajar la IOP durante el estudio u otros lubricantes o lágrimas artificiales. Otros productos que contienen cloruro de benzalconio están prohibidos.

La variable primaria de eficacia de IOP es el cambio en IOP desde la línea de base. La variable secundaria de eficacia de IOP es IOP y el porcentaje de cambio de IOP desde el inicio.

Resultados Preliminares de Semana Seis:

Sesenta y cinco sujetos fueron seleccionados para inscripción, y de éstos, 40 sujetos fueron asignados al azar al tratamiento del estudio, ya sea con el L-PPDS solo (n=20) o L-PPDS + AT-BAK (n=20).

En el grupo de tratamiento con L-PPDS solo 11 sujetos completaron el período de tratamiento del estudio y 9 sujetos se retiraron del tratamiento prematuramente, debido a las siguientes razones: pérdida del L-PPDS de ambos ojos (5 sujetos), inadecuado control de IOP (2 sujetos), y otras razones (2 sujetos). La disposición de los sujetos en el grupo de tratamiento de L-PPDS + AT-BAK fue similar con 11 sujetos que completaron el período de estudio de tratamiento y 9 sujetos interrumpieron el tratamiento antes de tiempo. Las razones de la interrupción prematura del tratamiento del grupo de L-PPDS + AT-BAK fueron: pérdida del L PPD de ambos ojos (7 sujetos),

inadecuado control de IOP (1 sujeto) y otros (1 sujeto). La Tabla 4 presenta los resultados de IOP preliminar del estudio (ITT).

Tabla 4. Cambio de IOP Medio Preliminar desde el Inicio y Porcentaje de Cambio de IOP desde el Inicio (ITT)

Visita	L-PPDS Solo	L-PPDS + AT-BAK	TOTAL
Inicio			
n	19	20	39
IOP Medio (mmHg)	25.44 ± 2.78	24.14 ± 2.34	24.78 ± 2.62
Semana 1			
n	19	20	39
IOP Medio (mmHg)	22.36 ± 4.15	19.59 ± 3.17	20.94 ± 3.89
Cambio medio desde el inicio (mmHg)	-3.09 ± 2.85	-4.56 ± 2.82	-3.84 ± 2.89
Porcentaje de cambio desde el inicio (%)	-12.35 ± 10.80	-18.80 ± 11.62	-15.66 ± 11.55
Semana 2			
n	18	17	35
IOP Medio (mmHg)	21.17 ± 3.77	20.00 ± 3.63	20.60 ± 3.69
Cambio medio desde el inicio (mmHg)	-3.96 ± 2.34	-4.28 ± 2.44	-4.11 ± 2.36
Porcentaje de cambio desde el inicio (%)	-16.02 ± 9.29	-17.87 ± 9.99	-16.92 ± 9.54
Semana 3			
n	16	15	31
IOP Medio (mmHg)	22.40 ± 4.08	19.45 ± 2.74	20.98 ± 3.75
Cambio medio desde el inicio (mmHg)	-2.83 ± 3.06	-4.76 ± 1.93	-3.76 ± 2.72
Porcentaje de cambio desde el inicio (%)	-11.47 ± 12.12	-19.60 ± 7.98	-15.41 ± 10.97
Semana 4			
n	14	13	27
IOP Medio (mmHg)	21.79 ± 3.48	20.04 ± 2.21	20.94 ± 3.02
Cambio medio desde el inicio (mmHg)	-3.09 ± 2.08	-4.36 ± 2.30	-3.70 ± 2.24
Porcentaje de cambio desde el inicio (%)	-12.48 ± 8.47	-17.46 ± 8.87	-15.06 ± 8.82
Semana 6			
n	11	11	22
IOP Medio (mmHg)	21.79 ± 2.09	19.90 ± 1.89	20.85 ± 2.17
Cambio medio desde el inicio (mmHg)	-3.34 ± 1.52	-4.40 ± 2.20	-3.87 ± 1.92
Porcentaje de cambio desde el inicio (%)	-13.31 ± 5.26	-17.82 ± 7.48	-15.57 ± 6.72

El análisis preliminar de los datos indicó que la IOP media se redujo desde el inicio en ambos grupos de tratamiento durante el estudio. Hubo una disminución de aproximadamente 3 a 4 mmHg desde el inicio en el grupo de tratamiento con L-PPDS Solo y una disminución de aproximadamente 4 a 5 mmHg en el grupo de L-PPDS + AT-

142

BAK. Esto equivale a una disminución porcentual respecto al valor basal de aproximadamente 12% a 16% en el grupo de L-PPDS Solo y una disminución de 17% a 19% en el grupo de tratamiento de L-PPDS + AT-BAK.

Del análisis preliminar, los acontecimientos adversos más frecuentes reportados en este estudio fueron los eventos adversos locales que ya son conocidos por estar asociados con la aplicación oftálmica tópica de latanoprost, tal como hiperemia conjuntival y prurito ocular (10% de incidencia para cada caso). No hubo problemas de seguridad sistémica señalados.

Los resultados preliminares indicaron que existía una mayor incidencia de prurito ocular en pacientes tratados concomitantemente con L-PPDS y AT-BAK (15% de los sujetos y 7 eventos frente a 5% de los sujetos y 1 evento). El prurito ocular no se consideró asociado al tratamiento en el sujeto tratado con L-PPDS solo.

Ejemplo 3

Un estudio parcialmente ciego para el observador se lleva a cabo en aproximadamente 10 pacientes evaluables con hipertensión ocular (OH) o glaucoma de ángulo abierto (GAA). Después de un periodo de lavado adecuado del tratamiento previo, los sujetos están equipados en ambos ojos con Sistema de Entrega de Tapón de Punto Lagrimal de Latanoprost (L-PPDS), tanto en los puntos lagrimales superior e inferior. En cada sujeto, el ojo derecho, recibe una dosis total de 44 mg de latanoprost (L-PPDS con la dosis de 44 mg de latanoprost en el lagrimal inferior y un tapón para vía lagrimal sin núcleo de drogas en el lagrimal superior), y el ojo izquierdo recibe una dosis total de latanoprost de 65 mg (L-PPDS con dosis de 44 mg de latanoprost en el lagrimal inferior y L-PPDS con dosis de 21 mg de latanoprost en el lagrimal superior). Los sujetos son seguidos por seguridad y la respuesta de IOP durante 6 semanas.

El L-PPDS y los tapones lagrimales sin núcleo de drogas no son reemplazados durante el estudio. Los sujetos permanecen en estudio, siempre y cuando el L-PPDS y/o los tapones lagrimales se conserven en ambos puntos lagrimales superior e inferior de un ojo. Después del tratamiento con el L-PPDS, los sujetos se les da Xalatan®

(solución oftálmica de latanoprost 0,005%) con el fin de confirmar una respuesta al tratamiento con prostaglandinas tópicas.

Introducción:

Este ejemplo es un estudio parcialmente ciego para el observador para reunir los datos preliminares de respuesta de IOP en una dosis más alta de 65 mg de latanoprost.

El propósito de este estudio es evaluar el L-PPDS con 65 mg de latanoprost (equivalente a la cantidad de alrededor de 43 gotas de Xalatan). El estudio incluye 6 semanas de seguimiento, por lo que la cantidad de latanoprost en el L-PPDS es sólo ligeramente menor que en el número de gotas de Xalatan® que el sujeto recibiría en el mismo período de tiempo. El estudio utiliza L-PPDS en ambos puntos lagrimales (44 mg de latanoprost en el punto lagrimal inferior y 21 mg de latanoprost en el punto superior) para lograr la dosis de 65 mg de latanoprost. Este estudio también compara la dosis de 65 mg de latanoprost con la dosis de 44 mg de latanoprost, mientras que los puntos lagrimales se ocluyen para mitigar cualquier efecto de oclusión lagrimal doble en la respuesta de IOP.

Procedimientos de estudio y evaluaciones:

Este es un estudio parcialmente ciego para el observador, en el que el IOP se mide por un evaluador independiente. Dicha ocultación de dicho tipo está prevista para reducir el sesgo en la comparación entre las diferentes dosis de latanoprost administradas. De lo contrario, el estudio es abierto (es decir, el investigador principal y los sujetos conocen los tratamientos dados).

Las variables de IOP son analizadas por dosis de latanoprost, así como la diferencia entre los dos ojos en el mismo sujeto. Para los análisis usando el conjunto de datos de la intención de tratar (ITT), todos los datos de todos los sujetos con al menos una medida de seguimiento de IOP está incluido. Para el análisis utilizando el conjunto de datos evaluable (IC), si en algún momento un L-PPDS se pierde (espontáneamente extruido o emigraron fuera de lugar), los datos de IOP de ese ojo se excluyen a partir del momento de la primera pérdida. Si la L-PPDS se elimina por el investigador, los

datos de IOP de ese ojo se excluye a partir de la visita después de la eliminación. Las variables primarias y secundarias de IOP se resumen con los medios, desviaciones estándar, mínimos, medianas, máximos, e IC del 95%. Además, las distribuciones de frecuencias de algunas variables de IOP también se pueden preparar.

Ejemplo 4

Un estudio abierto de un Sistema de Entrega de Tapón de Punto Lagrimal de Latanoprost (L-PPDS), que contiene 81 microgramos de latanoprost se lleva a cabo en pacientes con hipertensión ocular (OH) o glaucoma de ángulo abierto (GAA). Después de un periodo de lavado adecuado del tratamiento previo (o lavado si el tratamiento no dio resultado), aproximadamente 40 sujetos están equipados con L-PPDS y seguido por seguridad y eficacia durante 12 semanas.

Después del tratamiento con L-PPDS, los sujetos se les da Xalatan® (solución oftálmica de latanoprost 0,005%) por un periodo de 4 semanas de espera para confirmar una respuesta al tratamiento con prostaglandinas tópicas.

Introducción:

La formulación de L-PPDS en este ejemplo incluye 81 mg de latanoprost y utiliza un diseño propio para tapones de vías lagrimales que ha sido diseñado para tener mejores características de retención. Este es un estudio abierto para reunir datos de seguridad y eficiencia en los 81 mg de L-PPDS compuesto por el nuevo diseño de tapón para vías lagrimales.

La cantidad total de latanoprost en el L-PPDS para este estudio (81 mg) es equivalente a la cantidad de 54 gotas de Xalatan®, y está destinado a ser llevado durante varios meses.

Procedimientos de estudio y evaluaciones:

Los tapones de prueba y el tratamiento de los puntos lagrimales están compuestos de silicona de calidad médica, de poliamida, y el pegamento de cianoacrilato de grado médico.

145

Al inicio del estudio, cada sujeto tiene el L-PPDS insertado bilateralmente en los puntos lagrimales inferiores e inspeccionados a partir de entonces en cada visita. El L-PPDS se elimina en la semana 12.

Tras la finalización del tratamiento L-PPDS, se le da a los sujetos Xalatan® y las instrucciones para aplicar una gota en cada ojo por la noche. El Xalatan® (solución oftálmica de latanoprost 0,005%) se suministra como una solución de 2.5 ml. Xalatan es un producto disponible comercialmente. Los ingredientes de Xalatan® incluyen cloruro de benzalconio (conservante), cloruro sódico, dihidrógeno fosfato sódico monohidrato, fosfato disódico anhidro, y agua.

Si la extrusión se produce durante el estudio, un sujeto puede tener un L-PPDS reemplazado por ojo. Si el sujeto pierde dos L-PPDS del mismo ojo, el ojo permanecerá sin tratar y el sujeto seguirá según lo previsto hasta la semana 6 (o hasta la pérdida del segundo L-PPDS en el ojo contrario). Por criterio de un profesional de la medicina, el L-PPDS puede ser removido del ojo contrario y el periodo de Xalatan® puede comenzar inmediatamente.

El IOP tiene un patrón diurno bien caracterizado, con un pico en las horas de la madrugada (Liu et al. 1999); por lo tanto, los puntos de tiempo para medición del IOP en este estudio son fijos. Además, el IOP diurno se controla en las visitas seleccionadas en este estudio para recaudar información sobre los efectos de la liberación sostenida de L-PPDS en el patrón de IOP. Las variables primarias y secundarias del IOP se resumen con los medios, desviaciones estándar, mínimos, medianas, máximos, e IC del 95%. Además, las distribuciones de frecuencias de algunas variables de IOP también se pueden preparar.

La relación entre el cambio del IOP desde el inicio y otras variables, tales como la seguridad, TRL, el volumen de lágrimas, u otras características demográficas, se evalúa. La diferencia en el cambio del IOP desde la línea de base entre los grupos de tratamiento se resume con los medios, desviaciones estándar, mínimos, máximos, e IC del 95%.

146

Ejemplo 5

Fabricación de Latanoprost /Mezcla de Silicona:

La formulación de silicona (MED6385) es un sistema de dos partes. La parte A contiene la silicona y el reticulante, mientras que la parte B contiene el catalizador de estaño para promover la reticulación. Las dos partes se combinan en una proporción final de 200: 1 (Parte A: Parte B). Las cantidades necesarias de latanoprost, el excipiente seleccionado (DMPC o EPG), el agente de reticulación, MED6385 la Parte A y B se pesan en un portaobjetos de vidrio y se mezcla durante unos 2 minutos con una espátula pequeña de plástico. Las cantidades utilizadas en la preparación de los ejemplos específicos se muestran a continuación.

Preparación del sistema de jeringa de extrusión:

Las secciones de la tubería se enroscan a través de un adaptador Luer de plástico y son pegados en su lugar usando un adhesivo de cianoacrilato. Una jeringa IML es modificada por el corte de la punta de la descarga del émbolo. La pieza de adaptación/ tubo de ensamblaje anterior se introduce en la jeringa y se pasa a través de la salida de luer y equipado en su lugar.

Extrusión dentro de la Tubería Poliimida:

Después que la mezcla de silicona/latanoprost esta completa, la mezcla se carga en el cilindro de la jeringa del sistema de extrusión. El émbolo se inserta y se elimina el exceso de aire. La jeringa se carga en el aparato de extrusión.

Después de la instalación, el sistema de extrusión se activa y una mezcla de silicona latanoprost se extruye a lo largo de la tubería de poliamida. Una vez que la mezcla llegue a la parte inferior de la tubería, el tubo se corta con una cuchilla de afeitar y se sujeta en ambos extremos.

Curado:

La sección de pinza de la tubería se coloca en una cámara húmeda para ser curada.

Perfiles de salida:

147

Las muestras, incluyendo las que se muestran en las figuras 9-12, se analizaron para la elución por inmersión en un medio de elución PBS (tampón fosfato salino). La temperatura se mantuvo a 37°C con agitación de 100 cpm. El medio de elución se cambió a diario (excepto los fines de semana) durante las primeras dos semanas y cada semana posterior. Las muestras de los medios de elución fueron analizadas por cromatografía en fase inversa. Las muestras se prepararon para el análisis de HPLC mediante la adición de 200 µL de solución de solución interna estándar (2.4µg/mL de butilhidroxianisol en isopropanol) y agitación para mezclar. La cantidad de latanoprost eluida se determinó mediante una fase inversa de detección de UV HPLC utilizando una Waters SunFire C18, 3.5µm, 3,0 x 100 mm con condiciones de columna y detección siguientes: 1,0 ml / min de caudal de 200 µL de volumen de inyección, la longitud de onda de detección de 210nm, con gradiente de solventes en un tiempo de ejecución de 6 minutos (tiempo cero = 63% de fase móvil A, 37% de fase móvil B, tiempo de 4,9 minutos = 35% A, B 65%, tiempo de 5 minutos = 63% A, 37% B) que comprende el 0,1% de ácido fosfórico en agua (fase móvil A) y ACN (fase móvil B), 50°C de columna de temperatura.

L-PDDS Formulación 1 de Latanoprost/Silicona:

Componente	Radio w/w API/composición	% de peso del componente	API/implante (µg)
Latanoprost	1.000	39.1	95
Silicona MED 6385 parte A	1.31	51.4	124.7
Silicona MED 6385 parte B	0.01	0.4	0.9
Agente reticulante	0.05	1.8	4.4
DMPC	0.19	7.3	17.8

* Densidad 1,29 ** densidad de 0,916

L-PDDS Formulación 1 de Latanoprost/Silicona:

Componente	Radio w/w API/composición	% de peso del componente	API/implante (µg)

148

Latanoprost	1.000	39.1	95
Silicona MED 6385 parte A	1.31	51.4	124.7
Silicona MED 6385 parte B*	0.01	0.4	0.9
Agente reticulante**	0.05	1.8	4.4
DMPC	0.19	7.3	17.8

* Densidad 1,29 ** densidad de 0,916

La figura 10 muestra un perfil de liberación en el tiempo de estas dos formulaciones con respecto a una formulación que carecen de un excipiente.

Ejemplo 6 – Comparación de la carga de fármaco en presencia o ausencia de excipientes:

La Parte B de silicona, reticulante, API y excipientes (DMPC o EPG) se pesan en un portaobjetos de vidrio. Los materiales se mezclan por 2-5 minutos hasta que esté completamente mezclado. A continuación se añade la parte de silicona A y se mezcla durante 2 minutos. La mezcla es la extrusión en el tubo de poliamida a aproximadamente 5°C. La extrusión se cura.

Los resultados se muestran en la figura. 13.

Control:

Los componentes (de silicona parte A y B, reticulante y API) se pesan en un portaobjetos de vidrio. Los materiales se mezclan durante 2 minutos y luego se extruyen en el tubo de poliamida a aproximadamente 50°C. La extrusión se cura. Los resultados se muestran en la figura 14.

Ejemplo 7 – Estudio abierto, de Fase 2 de las formulaciones 1 y 2 del Sistema de Entrega de Tapón de Punto Lagrimal de Latanoprost:

Un ensayo abierto, fase 2 del estudio de un Sistema de Entrega de Tapón de Punto Lagrimal de Latanoprost (L-PPDS) de implante lagrimal que contiene un núcleo de drogas, incluyendo 95 microgramos (μg) de latanoprost se lleva a cabo en pacientes con hipertensión ocular (OH) o glaucoma de ángulo abierto (OAG). El L-PPDS utilizado

149

es una de las dos formulaciones – Formulación 1 o Formulación 2. Después de un período de lavado apropiado de un tratamiento previo (o lavado si el tratamiento no fue efectivo), aproximadamente 30 sujetos están equipados con el L-PPDS, la formulación 1 y otra aproximadamente 30 sujetos están equipados con L-PPDS, la Formulación 2 (aproximadamente 60 sujetos en total).

Los sujetos son seguidos por seguridad y eficacia durante 6 semanas. La seguridad es monitoreada con una o más presiones intraoculares (IOP), Snellen mejor agudeza visual corregida (MAVC), biomicroscopia, lagrimeo del sujeto y evaluaciones de confort, perimetría automatizada, y Funduscopia. Las características de las lágrimas son evaluadas con pruebas Schirmer y tiempo de caída de las lágrimas (TRL) a lo largo del estudio. Las evaluaciones de la superficie ocular se realizan mediante la tinción de verde de lisamina. Además, las fotografías se toman en base al documento de la colocación del L-PPDS.

Después del tratamiento con L-PPDS, a los sujetos se les da Xalatan® (solución oftálmica de latanoprost 0,005%) de 4 semanas de ejecución de espera para confirmar una respuesta al tratamiento con prostaglandinas tópicas.

Introducción:

Las formulaciones L-PPDS en este ejemplo son 95 µg de latanoprost y el uso de un diseño propio, el diseño del tapón de las vías lagrimales que ha sido diseñado para tener mejores características de retención. Este es un estudio abierto para recoger los datos preliminares de seguridad y eficacia en los 95 µg de L-PPDS compuesta por el diseño del nuevo tapón lagrimal y formulaciones 1 y 2.

La cantidad total de latanoprost en el L-PPDS para este estudio (95 µg) es equivalente a la cantidad en unas 62 a 63 gotas de Xalatan, y está destinado a ser entregado durante varios meses.

Procedimientos de estudio y evaluaciones:

Los tapones de prueba y el tratamiento de los puntos lagrimales están compuestos de silicona de calidad médica, de poliamida, y el pegamento de cianoacrilato de grado médico.

Al inicio del estudio, cada sujeto tiene L-PPDS se inserta bilateralmente en los puntos lagrimales inferiores e inspeccionados a partir de entonces en cada visita. Si un L-PPDS es espontáneamente extruido, hasta un reemplazo con L-PPDS por sujeto está permitido. El L-PPDS se elimina en la visita de la Semana 6.

Los sujetos reciben tratamiento en estudio en el día 0 y tienen visitas de seguimiento en las semanas 1, 2, 3, 4 y 6.

La variable principal de eficacia es el cambio de línea de base en las mediciones de IOP.

Bibliografía

Allen RC. Tratamiento médico del glaucoma. En: Albert DM, Jakobiec FA, eds. Principios y práctica de la oftalmología. Filadelfia, PA: WB Saunders y Co.; 1994:1569 a 1588.

Implante Lagrimal AlphaMed [etiqueta del producto]. Wauwatosa, WI: AlphaMed.

Academia Americana de Oftalmología. Glaucoma primaria de ángulo abierto, Patrón de Práctica Preferido. San Francisco: Academia Americana de Oftalmología, 2005. Disponible en: <http://www.aao.org/ppp>. Consultado el 22 de octubre 2008.

Anderson DR, Chauhan B, Johnson C, Katz J, Patella VM, Drance SM. Criterios de progresión de glaucoma en el manejo clínico y estudios de resultados. Am J Ophthalmol 2000; 130(6):827-829.

Anderson DR. Colaboración de tensión normal de estudio del glaucoma. Curr Opin Ophthalmol. 2003;14(2):86-90.

Bailey IL, Lovie JE. Nuevos principios de diseño para gráficos de agudeza visual. Am J Optom Physiol Opt 1976 Nov; 53(11):740-745.

151

Balaram M, Schaumberg DA, Dana MR. Resultados de eficacia y tolerabilidad después de la oclusión del punto lagrimal con tapones de silicona en síndrome de ojo seco. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131(1):30-36.

Balduino C, Rouland JF, Nordmann JP, Bron A, Pelen F. Eficacia de la primera o segunda línea de latanoprost en la presión intraocular y los síntomas oculares en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular [en francés]. *J Fr Ophtalmol*. 2006; 29(6):615-624.

Bengtsson B, Heijl A. Un estudio prospectivo a largo plazo de los factores de riesgo de la pérdida glaucomatosa del campo visual en pacientes con hipertensión ocular. *J Glaucoma*. 2005; 14(2):135-138.

Brown MM, Brown GC, Spaeth GL. Auto-administración tópica inadecuada de medicación ocular entre los sujetos con glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 1984; 1:2-5.

Callender M, Morrison PE. Un estudio cuantitativo de las proteínas humanas lacrimógenas antes y después de la adaptación de lentes de contacto no flexibles. *Am J Optom Physiol Opt*. 1974; 51(12):939-945.

Coleman AL. Glaucoma. *Lancet* 1999; 354:1803-10.

Dasgupta S, Oates V, Bookhart BK, Vaziri B, Schwartz GF, Mozaffari E. Tasas de persistencia de tópicos basados en la población de medicamentos para el glaucoma medidos con los datos de reclamaciones de farmacia. *Am J Manag Care*. 2002; 8(Suppl 10):S255-S261.

Diestelhorst M, Schaefer CP, Beusterien KM, y otros. Persistencia y resultados clínicos asociados con la monoterapia con latanoprost y beta-bloqueantes: evidencia de un estudio europeo retrospectivo de cohortes. *Eur J Ophthalmol*. 2003; 13(Suppl 4):S21-S29.

Fiscella RG, Geller JL, Gryz LL, Wilensky J, Viana M. Consideraciones de costo de la terapia médica para el glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128(4):426-433.

Fremont AM, Lee PP, Mangione CM, y otros. Patrones de atención para glaucoma de ángulo abierto en la atención médica administrada. Arch Ophthalmol. 2003;121(6):777-783.

Fukano Y, Asada H, Kimura A, Kawazu K. Influencia del cloruro de benzalconio en la penetración de latanoprost en el humor acuoso de conejo después de la instilación ocular. Diario AAPS. 2006;8(S2). http://www.aapsj.org/abstracts/AM_2006/AAPS2006-001397.pdf. Consultado el 22 de octubre 2008

Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, y otros. Estudio del tratamiento de la hipertensión ocular: factores de base que predicen la aparición del glaucoma primario de ángulo abierto. Arch Ophthalmol. 2002;120(6):714-720; discusión 829-830.

Gordon MO, Kass MA. Estudio del tratamiento de la hipertensión ocular: diseño y descripción inicial de los participantes. Arch Ophthalmol 1999; 117(5):573-583.

Goskonda VR, Hill RA, Khan MA, Reddy IK. Permeabilidad de los sistemas de administración de productos químicos a través de la córnea de línea celular del conejo (SIRC) y las córneas aisladas: un estudio comparativo. Pharm Dev. Technol. 2000;5(3):409-416.

Gurwitz JH, Glynn RJ, Monane M, y otros. Tratamiento para el glaucoma: adhesión de personas mayores. Am J de Salud Pública. 1993;83(5):711-716.

Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, para el Grupo de Ensayos de Manifestación Temprana de Glaucoma. Reducción de la presión intraocular y progresión del glaucoma: resultados de la prueba de manifestación temprana de glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120(10):1268-1279.

Higginbotham EJ, Gordon MO, Beiser JA, y otros. Estudio del tratamiento de hipertensión: retrasos de medicamentos tópicos o previene el glaucoma primario de ángulo abierto en individuos afroamericanos. Arch Ophthalmol. 2004;122(6):813-820.

Horwath-Winter J, Thaci A, Gruber A, Boldin I. Tasas de retención de largo plazo y complicaciones de los tapones lagrimales de silicona en ojo seco. Am J Ophthalmol. 2007;144(3):441-444.

Hypotears ® Información de seguridad. Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ.
<http://www.miochol.org/hcp/products/hypotears-hcp-si.jsp>. Fecha de consulta: 22 de octubre 2008

Javitt JC, Metrick S, Wang F: Costos de glaucoma en los Estados Unidos. *Invertir Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: S429.

Kass MA, Gordon MO, Kymes SM. Incorporación de los resultados del estudio de tratamiento de la hipertensión ocular en la práctica clínica. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):1021-1022.

Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, y otros. Estudio de tratamiento de la hipertensión ocular: un ensayo aleatorio determina que los retrasos en hipotensor ocular tópico o el medicamento evita la aparición de glaucoma primario de ángulo abierto. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):701-713.

Kim BM, Osmanovic SS, Edward DP. Granulomas de silicona después de tapones lagrimales: un estudio clínico e histopatológico. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(4):678-684.

Kobelt-Nguyen G, Gerdtham UG, Alm A: Costos del tratamiento de glaucoma primario de ángulo abierto y de la hipertensión ocular: un cuadro retrospectivo, observacional de dos años de revisión de historias clínicas de los sujetos recién diagnosticados en Suecia y los Estados Unidos. *J Glaucoma* 1998;7:95.

Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, y otros. El Ojo de Framingham Estudio monográfico: Un estudio oftalmológico y epidemiológico de catarata, glaucoma, retinopatía diabética, degeneración macular y la agudeza visual en una población general de 2.631 adultos, 1973-1975. *Surv Ophthalmol*. 1980;24(Suppl):335-610.

Leonard R. Estadísticas sobre Limitación Visual: manual de referencia (5ª edición). Nueva York: Arlene R. Instituto de Investigación Gordon de Lighthouse International, 2002.

154

Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Komaroff E. Factores para la progresión y el tratamiento del glaucoma: Manifiesto de prueba temprana de glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(2):102-106.

Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalencia de la enfermedad de la superficie ocular en pacientes de glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17(5):350-355.

Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, y otros, y el Grupo de Estudio CIGTS. Provisional de los resultados clínicos en el Estudio Colaborativo inicial del tratamiento del glaucoma que comparan el tratamiento inicial al azar a los medicamentos o cirugía. *Oftalmología*. 2001;108(11):1943-1953.

Liu JHK, Kripke DF, Twa MD, y otros. Patrón de veinticuatro horas de la presión intraocular en el envejecimiento de la población. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(12):2912-2917.

Maier PC, Funk J, Schwarzer G, Antes G, Falck-Ytter YT. Tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto: meta-análisis de ensayos controlados aleatorios. *BMJ*. 2005; 331(7509):134. Epub 2005 Jul 1.

Mindel JS. Farmacocinética. En: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Fundación Duane de Clínica de Oftalmología*. Vol. 3: Lippincott Williams & Wilkins, 1995:1-17.

Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standari CL, El Grupo de Estudio CIGTS. Colaboración inicial del tratamiento de Glaucoma, estudio de diseño, métodos y características basales de los sujetos inscritos. *Oftalmología* 1999;106:653-662.

Nakamura T, Yamada M, Teshima M, y otros. Caracterización electrofisiológica de vía estrecha de unión de la córnea de conejo tratada con ingredientes oftálmicos. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(12):2360-2364.

Nordstrom BL, Friedman DS, Mozaffari E, Quigley HA, Walker AM. Persistencia y adhesión a la terapia tópica de glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):598-606.

Norell SE, Granstrom PA. La automedicación con pilocarpina entre sujetos en una clínica de glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1980 Feb;64(2):137-41.

155

O'Donoghue EP, y el Grupo de Estudio de latanoprost del Reino Unido e Irlanda. Una comparación de latanoprost y dorzolamida en pacientes con glaucoma e hipertensión ocular: a 3 meses, un estudio aleatorio. Br J Ophthalmol. 2000;84:579-582.

Osterberg L, Blaschke T. Adherencia a la medicación. N Engl J Med. 2005;353(5):487-497.

Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP, Grupo de Estudio XLT. Una comparación de bimatoprost latanoprost, y travoprost en pacientes con presión intraocular elevada: estudio de 12 semanas, aleatorio, enmascarado-evaluador multicéntrico. Am J Ophthalmol. 2003;135(5):688-703.

Patel SS, Spencer CM. Latanoprost. Una revisión de sus propiedades farmacológicas, eficacia clínica y tolerabilidad en el tratamiento de glaucoma primario de ángulo abierto e hipertensión ocular. Drogas de Envejecimiento. 1996; 9(5):363-378.

Pawar PK, Majumdar DK. Efecto de los factores de la formulación en la penetración *in vitro* de moxifloxacin frente a cáidas acuosas en cabra, ovejas, búfalos y córneas extirpadas. AAPS PharmSciTech. 2006;7(1):E13.

Patrón de Práctica Preferido – Glaucoma primario de ángulo abierto. Academia Americana de Oftalmología. (Revisión limitada). 2005.

Quigley HA: Número de personas con glaucoma en todo el mundo. Br J Ophthalmol 1996;80:389.

Reardon G, Schwartz GF, Mozaffari E. Persistencia del sujeto en la farmacoterapia en el tratamiento del glaucoma. Eur J Ophthalmol. 2003;13(Suppl 4):S44-S52.

Regnier, y otros. Efectos oculares de la solución tópica de latanoprost 0,03% en ojos felinos normotensos. Vet Ophthalmol 2006;9(1):39-43.

Rossetti L, Gandolfi S, Traverso C, y otros. Una evaluación de la tasa de pacientes que no responden a la terapia con latanoprost. J Glaucoma. 2006;15(3):238-243.

Rouland JF, Berdeaux G, Lafuma A. Carga económica de glaucoma e hipertensión ocular: implicaciones para la gestión de sujeto: una revisión. *Envejecimiento de drogas* 2005;22(4):315-321.

Sakamoto A, Kitagawa K, Tatami A. Eficacia y tasa de retención de dos tipos de tapones lagrimales de silicona en los sujetos con y sin síndrome de Sjögren. *Córnea*. 2004;23(3):249-254.

Scholz M, Lin JE, Lee VH, Keipert S. Permeabilidad pilocarpina en los tejidos oculares y cultivos celulares: influencia de los parámetros de formulación. *J Pharmacol Ocul Ther*. 2002;18(5):455-468.

Schwartz GF, Reardon G, Mozaffari E. Persistencia con latanoprost y timolol en sospechosos de glaucoma primario de ángulo abiero. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(Supl 1):S13-S16.

Shaya FT, Mullins CD, Wong W, Cho J. Tasas de interrupción tópica de medicamentos para el glaucoma en una población de atención médica administrada. *Am J Manag Care*. 2002;8(Suppl 10):S271-S277.

Silliman NP. Solución Oftálmica Xalatan 0.005% (50 mg/ml) (Farmacia) 06/06/1996 Aprobación: Revisión Estadística. 1995.

Spooner JJ, Bullano MF, Dceda LI, y otros. Tasas de interrupción y cambio de la terapia de glaucoma en un ambiente de cuidado controlado. *Am J Manag Care*. 2002;8(Suppl 10):S262-S270.

Los investigadores AGIS. El Estudio de Intyervención de Glaucoma Avanzado (AGIS): 7. Relación entre el control de la presión intraocular y el deterioro del campo visual. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):429-440.

Thomas JV. Glaucoma primario de ángulo abierto. En: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principios y práctica de la oftalmología*. Filadelfia, PA: WB Saunders y Co.: 1994:1342-1345.

Thylefors B, Negrel A-D, Pararajasegaram R, Dadzie KY: Datos globales sobre la ceguera. *Rev Panam Salud Org* 1995;73:115-121.

157

Touitou, Elka, Barry, Brian W. Mejora en el suministro de fármacos. Grupo Taylor & Francis, 2007:527-548.

Urquhart J. Probabilidades de que los tres no cuando un medicamento prescrito adecuadamente no está funcionando: incumplimiento, no es absorbida, falta de respuesta. Br J Clin Pharmacol. 2002;54(2):212-220.

Waldock A, Snape J, Graham CM. Efectos de medicamentos para el glaucoma en el estado de la presión intraocular cardiorrespiratoria y nuevos diagnósticos de glaucomas. Br J Ophthalmol. 2000; 84(7):710-713.

Whitcup SM, y otros. Un ensayo multicéntrico, aleatorio, doble enmascarado, clínico que compara latanoprost y timolol para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular. Br J Ophthalmol 2003;87:57-62.

Winfield AJ, y otros. Un estudio de las causas de incumplimiento por parte de las gotas prescritos en sujetos. Br J Ophthalmol. 1990 Ago; 74(8):477-80.

Woodward DF, y otros. Caracterización farmacológica de un nuevo agente contra el glaucoma, (AGN 192024). J Farmacología y Terapéutica Experimental 2003, 305(2):772-785.

Xalatan® (solución oftálmica de latanoprost) (50 µg/mL) Monografía del producto. Pfizer Canada Inc., 2003.

<http://www.pfizer.ca/english/our20products/prescription20pharmaceuticals/default.asp?s=1&id=18&doc=enmonograph>. Consultado el 22 de octubre 2008.

Xalatan® (solución oftálmica de latanoprost) (50 µg/mL) Monografía del producto. Pfizer Canada Inc., 2003.

<http://www.pfizer.ca/english/our20products/prescription20pharmaceuticals/default.asp?s=1&id=18&doc=enmonograph>. Consultado el 22 de octubre 2008.

Xalatan® (solución oftálmica de latanoprost) 0.005% (50 µg/mL) Información de prescripción. División de Pfizer Inc. Nueva York, NY: Pharmacia & Upjohn Company, 2007.

<http://www.xalatan.com/consumer/prescribinginfo.asp>. Consultado el 01 de octubre 2007.

REIVINDICACIONES

1. Un método para reducir la presión intraocular en un ojo de un sujeto en necesidad del mismo, el método comprende:

administrar a un ojo una cantidad efectiva de un agente anti-glaucoma y una cantidad efectiva de un potenciador de penetración,

en donde al menos el agente anti-glaucoma es administrado a partir de un sistema de entrega de implante lagrimal.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el agente anti-glaucoma incluye latanoprost.

3. El método de la reivindicación 1, en donde el agente anti-glaucoma es administrado a partir del sistema de entrega de implante lagrimal por al menos 90 días.

4. El método de la reivindicación 1, en donde el sistema de entrega de implante lagrimal comprende por lo menos aproximadamente 44 microgramos de latanoprost.

5. El método de la reivindicación 4, en donde la presión intraocular es reducida por lo menos 5 mmHg desde el inicio dentro de las cuatro semanas desde la inserción del sistema de entrega de implante lagrimal.

6. El método de la reivindicación 4, en donde la presión intraocular es reducida por aproximadamente 3.5 mmHg desde el inicio dentro de las cuatro semanas desde la inserción del sistema de entrega de implante lagrimal.

7. El método de la reivindicación 1, en donde el sistema de entrega de implante lagrimal comprende un cuerpo del implante y un inserto de núcleo de drogas que incluye el agente anti-glaucoma.

8. El método de la reivindicación 1, en donde el sistema de entrega de implante lagrimal incluye un primer implante lagrimal configurado para su inserción a través de un punto lagrimal superior del sujeto y un segundo implante lagrimal configurado para su inserción a través de un punto lagrimal inferior del sujeto.

160

9. El método de la reivindicación 8, en donde el sistema de entrega de implante lagrimal comprende aproximadamente 65 microgramos a aproximadamente 88 microgramos de latanoprost.
10. El método de la reivindicación 9, en donde el sistema de entrega de implante lagrimal comprende aproximadamente 81 microgramos de latanoprost.
11. El método de la reivindicación 1, en donde el potenciador de penetración es administrado por lo menos una vez como una composición coadyuvante de gota para los ojos.
12. El método de la reivindicación 1, en donde el potenciador de penetración es administrado a partir del sistema de entrega de implante lagrimal.
13. El método de la reivindicación 1, en donde el potenciador de penetración incluye cloruro de benzalconio.
14. El método de la reivindicación 1, que comprende insertar bilateralmente el sistema de entrega de implante lagrimal en el punto lagrimal inferior de ambos ojos.
15. Un método para tratar la presión intraocular elevada, el método comprende:
insertar un sistema de entrega de implante lagrimal a través de por lo menos un punto lagrimal de un sujeto en necesidad del mismo,
en donde el sistema de entrega de implante lagrimal comprende por lo menos aproximadamente 44 microgramos de latanoprost.
16. El método de la reivindicación 15, en donde el sistema de entrega de implante lagrimal permanece insertado en por lo menos un punto lagrimal del sujeto por al menos aproximadamente 90 días.
17. El método de la reivindicación 15, en donde el sistema de entrega de implante lagrimal comprende un cuerpo de implante y un inserto de latanoprost.
18. El método de la reivindicación 15, que comprende insertar bilateralmente el sistema de entrega de implante lagrimal en el punto lagrimal inferior de ambos ojos.
19. El método de la reivindicación 15, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un potenciador de penetración o una lágrima artificial al sujeto.

161

20. El método de la reivindicación 19, en donde el potenciador de penetración incluye cloruro de benzalconio.

21. El método de la reivindicación 19, en donde el potenciador de penetración incluye al menos uno de un quelante de calcio, un agente tensioactivo, un conservador, un glucósido, un ácido graso, una azona, un polisacárido quitosano de semilla de tamarindo, un policarofilia, una citocalasina, o una ciclodextrina.

22. El método de la reivindicación 19, en donde el potenciador de penetración es administrado a partir del sistema de entrega de implante lagrimal.

23. El método de la reivindicación 19, en donde el potenciador de penetración es administrado como una composición coadyuvante de gotas para los ojos.

24. El método de la reivindicación 15, en donde la presión intraocular se reduce por lo menos en 5 mmHg desde el inicio dentro de cuatro de semanas a partir de la inserción del sistema de entrega de implante lagrimal.

25. El método de la reivindicación 15, en donde la presión intraocular se reduce aproximadamente 3.5 mmHg desde el inicio dentro de cuatro semanas a partir de la inserción del sistema de entrega de implante lagrimal.

26. El método de la reivindicación 15, en donde el sistema de entrega de implante lagrimal comprende 81 microgramos de latanoprost.

27. Un método para tratar la presión intraocular elevada asociada con glaucoma en un sujeto en necesidad del mismo, el método comprende:

insertar un primer sistema de entrega de implante lagrimal a través de un punto lagrimal superior del sujeto e insertar un segundo sistema de entrega de implante lagrimal a través de un punto lagrimal inferior del sujeto; y

administrar a un ojo una cantidad efectiva de un agente anti-glaucoma a partir del primer sistema de entrega de implante lagrimal y el segundo sistema de entrega de implante lagrimal.

28. El método de la reivindicación 27, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un potenciador de penetración al ojo a partir de por lo menos uno

162

del primer sistema de entrega de implante lagrimal y el segundo sistema de entrega de implante lagrimal.

29. El método de la reivindicación 28, en donde el potenciador de penetración incluye cloruro de benzalconio.

30. El método de la reivindicación 27, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un potenciador de penetración al ojo por lo menos una vez como una composición coadyuvante de gota para los ojos.

31. El método de la reivindicación 27, en donde el primer y el segundo sistemas de entrega de implante lagrimal comprenden colectivamente al menos aproximadamente 65 microgramos de latanoprost.

32. El método de la reivindicación 27, en donde el primer y segundo sistemas de entrega de implante lagrimal comprenden colectivamente al menos aproximadamente 88 microgramos de latanoprost.

33. El método de la reivindicación 27, en donde el agente anti-glaucoma es administrado a partir de al menos uno del primer y segundo sistemas de entrega de implante lagrimal por aproximadamente 90 días o más.

34. El método de la reivindicación 27, en donde al menos uno del primer y segundo sistemas de entrega de implante lagrimal comprende aproximadamente 44 microgramos de latanoprost o más.

35. El método de la reivindicación 27, en donde una cantidad del agente anti-glaucoma administrada al ojo a partir del primer implante lagrimal es diferente de una cantidad del agente anti-glaucoma administrada al ojo a partir del segundo implante lagrimal.

36. Una formulación tópica que consiste esencialmente de:

una cantidad de latanoprost;

una cantidad de cloruro de benzalconio; y

un vehículo farmacéuticamente aceptable,

163

en donde la formulación tópica es capaz de reducir la presión intraocular por al menos aproximadamente 90 días en una administración simple; y en donde la formulación tópica es suministrada por una matriz sostenida de liberación.

37. La formulación tópica de la reivindicación 36, en donde la matriz sostenida de liberación comprende al menos aproximadamente 44 microgramos de latanoprost.

38. La formulación tópica de la reivindicación 36, en donde la matriz sostenida de liberación comprende al menos aproximadamente 81 microgramos de latanoprost.

39. La formulación tópica de la reivindicación 36, en donde el latanoprost es liberado continuamente en un ojo por al menos aproximadamente 90 días.

40. La formulación tópica de la reivindicación 36, en donde el latanoprost, el cloruro de benzalconio, y el vehículo farmacéuticamente aceptable es insertado en un cuerpo de implante lagrimal.

41. Un sistema de entrega de implante lagrimal que comprende:

un agente anti-glaucoma y un potenciador de penetración para su disposición en, o configurado como, un inserto de droga o un cuerpo de implante,

en donde el inserto de droga o el cuerpo de implante es configurado para su disposición dentro o adyacente a una cavidad del cuerpo, ducto, tejido o fluido de un sujeto.

42. El sistema de entrega de implante lagrimal de la reivindicación 41, en donde el potenciador de penetración incluye cloruro de benzalconio.

43. El sistema de entrega de implante lagrimal de la reivindicación 41, en donde el agente anti-glaucoma incluye latanoprost.

44. El sistema de entrega de implante lagrimal de la reivindicación 43, que comprende por lo menos aproximadamente 44 microgramos de latanoprost.

45. El sistema de entrega de implante lagrimal de la reivindicación 43, que comprende por lo menos aproximadamente 65 microgramos de latanoprost.

46. El sistema de entrega de implante lagrimal de la reivindicación 43, que comprende por lo menos aproximadamente 81 microgramos de latanoprost.

164

47. El sistema de entrega de implante lagrimal de la reivindicación 43, que comprende por lo menos aproximadamente 88 microgramos de latanoprost.

48. El sistema de entrega de implante lagrimal de la reivindicación 41, en donde el cuerpo de implante comprende un primer implante lagrimal configurado para su inserción a través de un punto lagrimal superior del sujeto y un segundo implante lagrimal configurado para su inserción a través de un punto lagrimal inferior del sujeto.

49. El sistema de entrega de implante lagrimal de la reivindicación 41, en donde el cuerpo de implante incluye primera y segunda porciones y se extiende desde un extremo proximal de la primera porción hasta un extremo distal de la segunda porción; el extremo proximal de la primera porción define un eje longitudinal proximal y el extremo distal de la segunda porción define un eje longitudinal distal; el cuerpo de implante es configurado de modo tal que, cuando es implantado en un canalículo lagrimal, existe una intersección con ángulo entre el eje proximal y el eje distal para desviar al menos una porción del cuerpo de implante contra al menos una porción del canalículo lagrimal ubicado en o más distal de una curvatura canalicular; y en donde la segunda porción del cuerpo de implante incluye una extensión longitudinal que tiene una magnitud menor a cuatro veces una extensión longitudinal de la primera porción del cuerpo de implante.

50. El sistema de entrega de implante lagrimal de la reivindicación 41, en donde el cuerpo de implante se extiende no linealmente desde una porción de extremo proximal que se ubica dentro de una sección vertical de un canalículo lagrimal hasta una porción de extremo distal que se ubica dentro de una sección horizontal del canalículo lagrimal y que tiene una porción intermedia entre ellas; la porción intermedia se extiende parcialmente en una primera dirección hacia la porción de extremo proximal y se extiende parcialmente en una segunda dirección hacia la porción de extremo distal de modo tal que, cuando se implanta en el canalículo lagrimal, el cuerpo de implante se desvía direccionalmente contra al menos una porción del canalículo lagrimal ubicado en

o más distal a una curvatura canalicular; y en donde el cuerpo de implante inhibe el flujo de fluido a través del canaliculo lagrimal.

51. Un kit que comprende:

el sistema de entrega de implante lagrimal de la reivindicación 41; e
instrucciones para su uso.

52. Un sistema de entrega de implante lagrimal que comprende:

un agente anti-glaucoma para su disposición en, o configurado como, un inserto de droga o un cuerpo de implante, el agente anti-glaucoma incluye al menos latanoprost,

en donde el inserto de droga o el cuerpo de implante incluye al menos aproximadamente 44 microgramos de latanoprost y se configura para su disposición dentro o adyacente a una cavidad del cuerpo, conducto, tejido o fluido de un sujeto.

53. El sistema de entrega de implante lagrimal de la reivindicación 52, en donde el inserto de droga o el implante se adapta para su disposición dentro o adyacente a un ojo del sujeto.

54. El sistema de entrega de implante lagrimal de la reivindicación 52, en donde el agente anti-glaucoma, al menos en parte, forma inclusiones sólidas o líquidas dentro de una matriz de polímero del inserto de droga o del cuerpo de implante.

55. El sistema de entrega de implante lagrimal de la reivindicación 52, en donde el inserto de droga o el cuerpo de implante incluye al menos aproximadamente 81 microgramos de latanoprost.

56. El sistema de entrega de implante lagrimal de la reivindicación 52, que además comprende un material modificador de la tasa de liberación combinado en el inserto de droga o el cuerpo de implante, el material modificador de la tasa de liberación comprende un material llenador inerte, una sal, un surfactante, un dispersante, un oligómero, o una combinación de los mismos.

57. Un método para la fabricación de un sistema de entrega de implante lagrimal, el método comprende:

166

combinar latanoprost con una mezcla de aproximadamente 200 partes de silicona y un reticulante a cada parte de catalizador;

cargar el latanoprost y la mezcla en un sistema de extrusión;

extrudir el latanoprost y la mezcla en una vaina de precursor a una presión de aproximadamente 5 psi a aproximadamente 40 psi;

curar el latanoprost y la mezcla dentro de la vaina de precursor; y

dividir la vaina de precursor curada y llenada en una pluralidad de insertos de droga, cada inserto de droga es adaptado para ajustarse dentro de un cuerpo de implante respectivo e incluye al menos aproximadamente 44 microgramos de latanoprost.

58. El método de la reivindicación 57, que además comprende adicionar un segundo reticulante a la silicona, reticulante, y mezcla de catalizador para facilitar la formación de un núcleo de droga sólido.

59. El método de la reivindicación 57, en donde el segundo reticulante incluye ortosilicato tetrapropil.

60. El método de la reivindicación 57, que además comprende remover el exceso de aire del latanoprost y la mezcla antes de la extrusión usando, al menos en parte, un sistema de enfriamiento que opera entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 5°C.

61. El método de la reivindicación 57, en donde el catalizador incluye un catalizador a base de estaño.

62. El método de la reivindicación 57, en donde cada inserto de droga incluye al menos aproximadamente 81 microgramos de latanoprost.

63. Un método para reducir la presión intraocular en un ojo de un sujeto de necesidad del mismo, el método comprende:

administrar al ojo una cantidad efectiva de un agente anti-glaucoma y una cantidad efectiva de una lágrima artificial,

167

en donde al menos el agente anti-glaucoma es administrado a partir de un sistema de entrega de implante lagrimal.

64. El método de la reivindicación 63, en donde el agente anti-glaucoma incluye latanoprost.

65. El método de la reivindicación 63, en donde el agente anti-glaucoma es administrado a partir de un sistema de entrega de implante lagrimal por al menos aproximadamente 90 días.

66. El método de la reivindicación 63, en donde el sistema de entrega de implante lagrimal comprende al menos aproximadamente 44 microgramos de latanoprost.

67. El método de la reivindicación 63, en donde la lágrima artificial es administrada al menos una vez como una composición coadyuvante de gotas para los ojos.

68. El método de la reivindicación 63, en donde la lágrima artificial es administrada a partir del sistema de entrega de implante lagrimal.

69. Un núcleo de droga que comprende:

un agente anti-glaucoma y una matriz de polímero para su disposición en, o configurada como, un inserto de droga o un cuerpo de implante, el agente anti-glaucoma incluye al menos latanoprost,

en donde el inserto de droga o el cuerpo de implante incluye al menos aproximadamente 44 microgramos de latanoprost y se configura para su disposición dentro o adyacente a una cavidad del cuerpo, conducto, tejido o fluido de un sujeto, y

en donde una cantidad del agente anti-glaucoma en una primera porción volumétrica del inserto de droga o del cuerpo de implante es similar a una cantidad del agente anti-glaucoma en cualquier otra segunda, pero igual porción volumétrica del inserto de droga o del cuerpo de implante distinta de la primera porción volumétrica.

70. El núcleo de droga de la reivindicación 69, en donde el inserto de droga o el cuerpo de implante se adapta para su disposición dentro o adyacente a un ojo del sujeto.

168

71. El núcleo de droga de la reivindicación 69, en donde: a) el agente anti-glaucoma es dispersado uniforme y homogéneamente a lo largo de la matriz de polímero, o b) el agente anti-glaucoma, al menos en parte, forma inclusiones sólidas o líquidas dentro de la matriz de polímero.

72. El núcleo de droga de la reivindicación 69, en donde la cantidad del agente anti-glaucoma en la primera porción volumétrica del inserto de droga o del cuerpo de implante varía de la cantidad del agente anti-glaucoma en cualquier otra segunda, pero igual porción volumétrica del inserto de droga o del cuerpo de implante por no más de aproximadamente 30%.

73. El núcleo de droga de la reivindicación 69, en donde la cantidad del agente anti-glaucoma en la primera porción volumétrica del inserto de droga o del cuerpo de implante varía de la cantidad del agente anti-glaucoma en cualquier otra segunda, pero igual porción volumétrica del inserto de droga o del cuerpo de implante por no más de aproximadamente 20%.

74. El núcleo de droga de la reivindicación 69, en donde la cantidad del agente anti-glaucoma en la primera porción volumétrica del inserto de droga o del cuerpo de implante varía de la cantidad del agente anti-glaucoma en cualquier otra segunda, pero igual porción volumétrica del inserto de droga o del cuerpo de implante por no más de aproximadamente 10%.

75. El núcleo de droga de la reivindicación 69, en donde la cantidad del agente anti-glaucoma en la primera porción volumétrica del inserto de droga o del cuerpo de implante varía de la cantidad del agente anti-glaucoma en cualquier otra segunda, pero igual porción volumétrica del inserto de droga o del cuerpo de implante por no más de aproximadamente 5%.

76. El núcleo de droga de la reivindicación 69, en donde el agente anti-glaucoma es distribuido uniforme y homogéneamente a lo largo de la matriz de polímero.

77. El núcleo de droga de la reivindicación 69, en donde el agente anti-glaucoma, al menos en parte, forma inclusiones sólidas o líquidas dentro de la matriz de polímero.

78. El núcleo de droga de la reivindicación 77, en donde las inclusiones sólidas o líquidas tienen un diámetro promedio de menos de aproximadamente 20 μm .

79. El núcleo de droga de la reivindicación 77, en donde las inclusiones sólidas o líquidas tienen un diámetro promedio de menos de aproximadamente 10 μm .

80. El núcleo de droga de la reivindicación 69, en donde la matriz de polímero comprende una silicona o poliuretano no biodegradable o una combinación de los mismos.

81. El núcleo de droga de la reivindicación 69, en donde el inserto de droga o el cuerpo de implante incluye al menos aproximadamente 81 microgramos de latanoprost.

82. Un implante configurado para su disposición dentro o adyacente a una cavidad del cuerpo, tejido, conducto, o fluido, el implante comprende:

un núcleo de droga que comprende:

(a) una matriz que incluye un polímero

(b) un agente terapéutico disuelto o dispersado dentro de la matriz, y

(c) un excipiente disuelto o disperso dentro de la matriz, el excipiente configurado

para cualquiera de:

(1) modificar una velocidad de liberación del agente terapéutico en la cavidad del cuerpo, el tejido, el conducto, o el fluido con relación a una tasa de liberación comparable en ausencia de un excipiente;

(2) aumentar una carga del agente terapéutico sustancialmente uniforme disuelto o disperso dentro de la matriz, en relación con una carga comparable del agente terapéutico que está sustancialmente uniformemente disuelto o disperso, en la ausencia de un excipiente;

(3) aumentar la retención del agente en o adyacente a un sitio de liberación en un cuerpo vivo o aumentar la penetración del tejido del cuerpo por medio del agente, o ambos, en relación con la retención o la penetración o ambas cosas a partir de un implante comparable en ausencia de los excipientes,

o cualquier combinación de los mismos,

170

en donde una cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica de la matriz es similar a una cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual de la matriz; y, opcionalmente, un cuerpo de implante adaptado para recibir el núcleo de droga entre el mismo para su ubicación dentro de la cavidad del cuerpo, el tejido, el conducto o el fluido.

83. El implante de la reivindicación 82, en donde el implante es un implante ocular, adaptado para su disposición dentro de un punto lagrimal de un ojo humano para la liberación de agente terapéutico a partir del mismo.

84. El implante de la reivindicación 82 u 83, en donde el agente terapéutico es sustancialmente disuelto de forma uniforme y homogénea en la matriz o el agente al menos parcialmente forma inclusiones sólidas o líquidas, las inclusiones tienen un diámetro promedio menor a aproximadamente 50 micras, las inclusiones son sustancialmente dispersas de forma uniforme a lo largo de la matriz en una escala sub-milimétrica.

85. El implante de cualquiera de las reivindicaciones 82 a 84, en donde la matriz comprende una silicona, opcionalmente reticulada, o un polímero de poliuretano.

86. El implante de cualquiera de las reivindicaciones 82 a 84, que comprende una vaina que rodea parcialmente el núcleo de droga, al menos una porción del cuerpo de la vaina está intermedio de una superficie del núcleo de droga y una pared de la luz de cuerpo de implante.

87. El implante de cualquiera de las reivindicaciones 82 a 85, que comprende un núcleo de droga que incluye el agente terapéutico, el excipiente y la matriz, el núcleo de droga, opcionalmente comprende la vaina, recibida por una luz del cuerpo de implante.

88. El implante de la reivindicación 87, que comprende un implante ocular en donde el núcleo de droga, opcionalmente comprende la vaina, dispuesto dentro del cuerpo del implante se adapta para su disposición dentro de un punto lagrimal de un ojo humano.

121

89. El implante de cualquiera de las reivindicaciones 82 a 88, en donde el núcleo de droga comprende un excipiente que comprende un fosfolípido, un alcohol polihídrico, un polietilenglicol, o cualquier combinación de los mismos.
90. El implante de la reivindicación 88, en donde el agente terapéutico contenido en el núcleo de droga es un prostanoide, por ejemplo, latanoprost, adaptado para el tratamiento de glaucoma.
91. El implante de la reivindicación 88, en donde la tasa de liberación es una tasa de liberación en un fluido lagrimal del agente terapéutico a partir de un implante dispuesto en un punto lagrimal de un paciente y la tasa de liberación se aumenta con relación a una tasa de liberación en ausencia del excipiente.
92. El implante de la reivindicación 91, en donde la tasa de liberación se aumenta por un periodo de tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 días seguido de la disposición del implante ocular dentro del punto lagrimal.
93. El implante de la reivindicación 82, en donde el agente terapéutico está presente a una carga o concentración mayor dentro de la matriz del núcleo de droga en la presencia del excipiente de lo que podría lograrse con una dispersión homogénea comparablemente en una matriz comparable en la ausencia de un excipiente.
94. El implante de la reivindicación 93, en donde las inclusiones del agente terapéutico en el núcleo de droga están presentes en la matriz, y las inclusiones son de un tamaño más uniforme y están dispersas más uniformemente en la matriz con relación a un tamaño y dispersión de inclusiones dentro de una matriz en un núcleo de droga comparable con una carga comparable del agente en la ausencia del excipiente.
95. El implante de la reivindicación 88, en donde el excipiente se adapta para mejorar la penetración corneal del agente terapéutico.
96. El implante de la reivindicación 88, en donde el excipiente se adapta para mejorar la retención del agente terapéutico en la superficie del ojo o dentro del tejido del ojo.
- 172

97. El implante de la reivindicación 82, en donde la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica de la matriz varía de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual de la matriz por no más de aproximadamente 30%, o por no más de aproximadamente 20%, o por no más de aproximadamente 10%, o por no más de aproximadamente 5%.

98. El implante de cualquiera de las reivindicaciones 82 a 97, en donde el núcleo de droga, exclusivo del cuerpo de la vaina, si está presente, comprende aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 50% en peso del agente.

99. El implante de cualquiera de las reivindicaciones 82 a 98, en donde la matriz comprende una silicona no biodegradable, opcionalmente reticulada, o un poliuretano, o una combinación de los mismos.

100. El implante de la reivindicación 99, en donde el cuerpo de la vaina comprende un polímero de comprende al menos uno de poliamida, PMMA, o PET, en donde el polímero de extruido o yeso; o un metal que comprende acero inoxidable o titanio.

101. El implante de cualquiera de las reivindicaciones 82 a 100, que además comprende un segundo excipiente, un material de relleno inerte, una sal, un surfactante, un dispersante, un segundo polímero, un oligómero, o una combinación de los mismos.

102. El implante ocular de la reivindicación 88, en donde el excipiente comprende un fosfolípido.

103. El implante ocular de la reivindicación 102, en donde el fosfolípido comprende un fosfolípido cargado negativamente.

104. El implante ocular de la reivindicación 103, en donde el fosfolípido comprende fosfatidilglicerol de huevo.

105. El implante ocular de la reivindicación 102, en donde el fosfolípido comprende un fosfolípido zwitteriónico que contiene moléculas grasa de acilo de 16 átomos de carbono o menos.

106. El implante ocular de la reivindicación 105, en donde el fosfolípido comprende dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC).

173

107. El implante ocular de cualquiera de las reivindicaciones 103 a 106, en donde la tasa de liberación del agente terapéutico en el ojo o fluidos lagrimales se aumenta con relación a una tasa de liberación del agente de un implante comparable que carece del excipiente.

108. El implante ocular de la reivindicación 88, en donde el excipiente comprende un alcohol polihídrico.

109. El implante ocular de la reivindicación 108, en donde el alcohol polihídrico comprende glicerol.

110. El implante ocular de la reivindicación 88, en donde el excipiente comprende un polietilenglicol.

111. El implante ocular de la reivindicación 110, en donde el polietilenglicol comprende PEG-400.

112. Un método para preparar un implante ocular de la reivindicación 88, en donde el polímero de matriz es silicona reticulada, el agente terapéutico es latanoprost, y el excipiente comprende un fosfolípido, un alcohol polihídrico, o un polietilenglicol, o cualquier combinación de los mismos, el método comprende:

combinar con la mezcla una parte A de silicona, el latanoprost, y el excipiente, luego,

adicionar con la mezcla una parte B de silicona y el reticulante, luego,

extrudir bajo presión, a temperatura sub-ambiental, la mezcla en un tubo, el tubo comprende un material impermeable, luego,

curar la mezcla en el tubo, luego,

cortar el tubo curado y lleno en secciones, cada sección es un núcleo de droga para un implante.

113. El método de la reivindicación 112, en donde el reticulante es tetraetilortosilicato.

114. El método de la reivindicación 112, en donde el fosfolípido es un fosfatidilglicerol o es fosfatidilcolina dimiristoil.

115. El método de la reivindicación 112, en donde el alcohol polihídrico es glicerol.

124

116. El método de la reivindicación 112, en donde el polietilenglicol es PEG400.
117. El método de la reivindicación 112, en donde la tasa de liberación es una tasa de liberación en fluido lagrimal del agente terapéutico desde un implante dispuesto en un punto lagrimal de un paciente y la tasa de liberación se aumenta con relación a una tasa de liberación en la ausencia del excipiente.
118. El método de la reivindicación 117, en donde la tasa de liberación se aumenta por un periodo de tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 días seguido de la disposición del implante ocular dentro del punto lagrimal.
119. El método de la reivindicación 112, en donde el agente terapéutico está presente a una carga o concentración mayor dentro de la matriz del núcleo de droga en la presencia del excipiente de lo que podría lograrse con una dispersión homogénea comparablemente en una matriz comparable en la ausencia del excipiente.
120. El método de la reivindicación 119, en donde las inclusiones del agente terapéutico en el núcleo de droga están presentes en la matriz, y las inclusiones son de un tamaño más uniforme y están dispersados más uniformemente en la matriz con relación a un tamaño y dispersión de las inclusiones dentro de una matriz en un núcleo de droga comparable con una carga comparable del agente en la ausencia del excipiente.
121. El método de la reivindicación 112, en donde el excipiente se adapta para mejorar la penetración corneal del agente terapéutico.
122. El método de la reivindicación 112, en donde el excipiente se adapta para mejorar la retención del agente terapéutico en la superficie del ojo o dentro del tejido del ojo.
123. El método de la reivindicación 112, en donde la cantidad del agente terapéutico en una porción volumétrica de la matriz varía de la cantidad del agente terapéutico en cualquier otra porción volumétrica igual de la matriz por no más de aproximadamente 30%, o por no más de aproximadamente 20%, o por no más de aproximadamente 10%, o por no más de aproximadamente 5%.

125

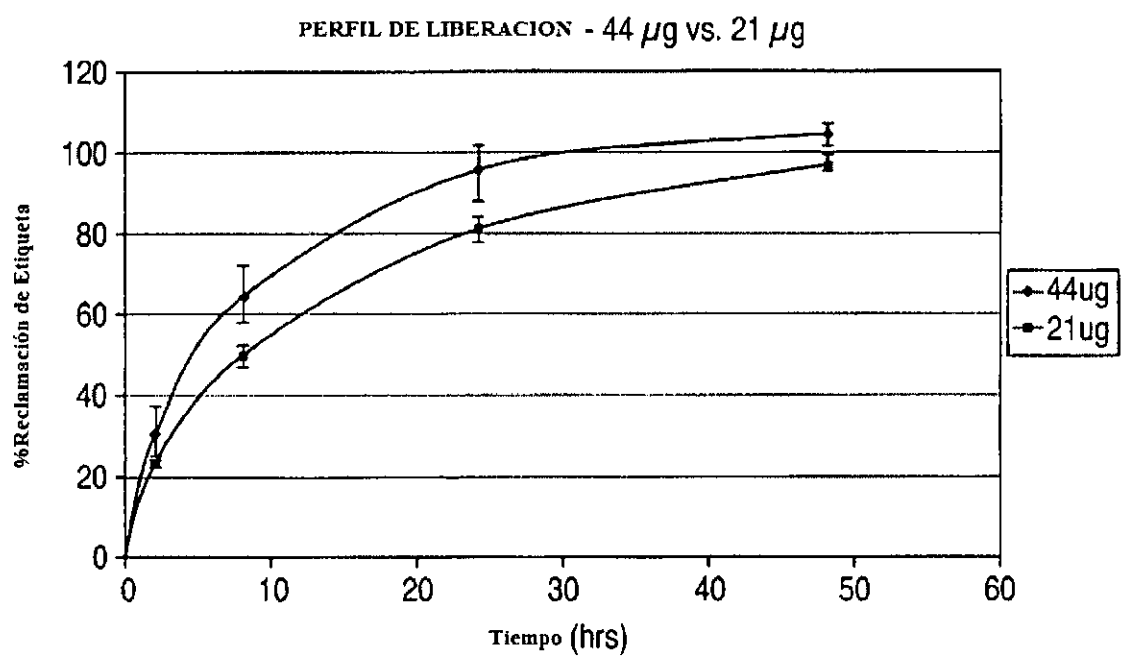


FIG. 1

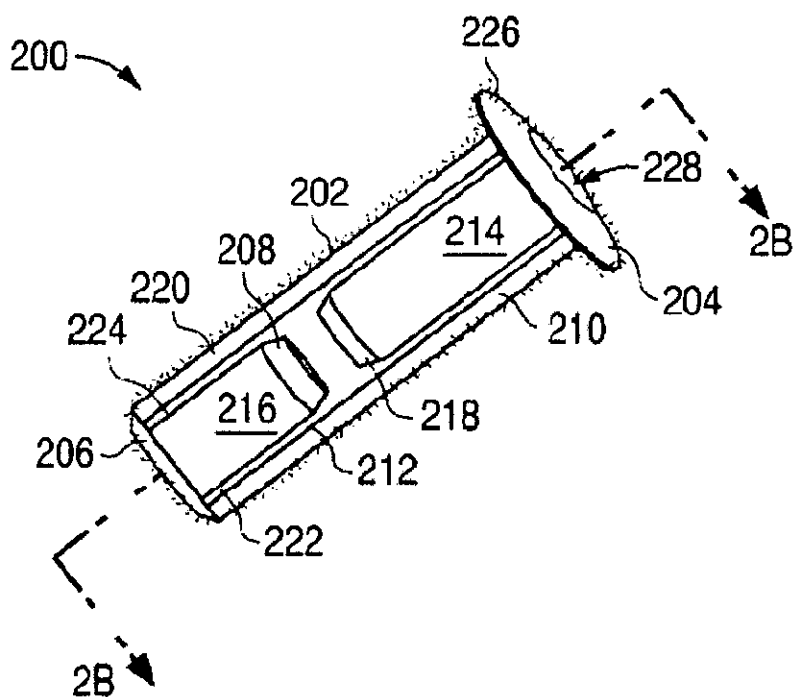


FIG. 2A

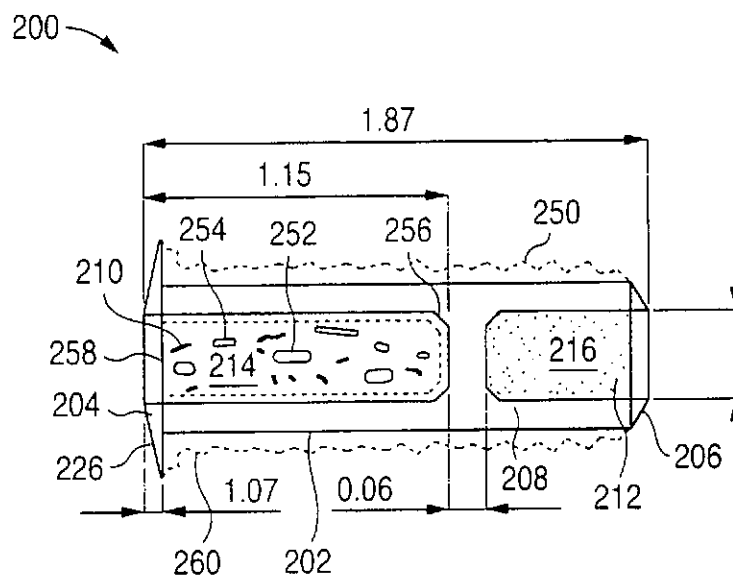


FIG. 2B

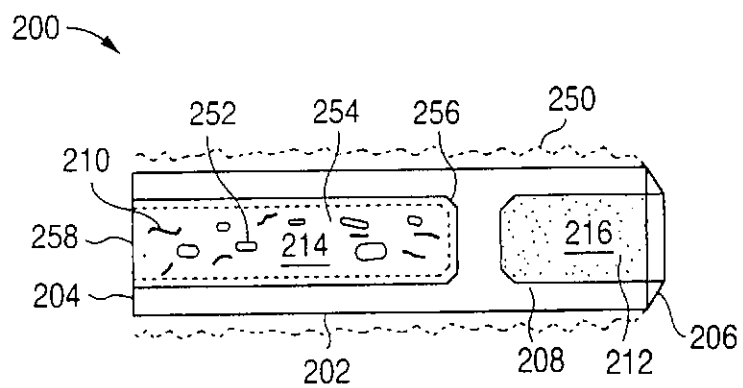


FIG. 2C

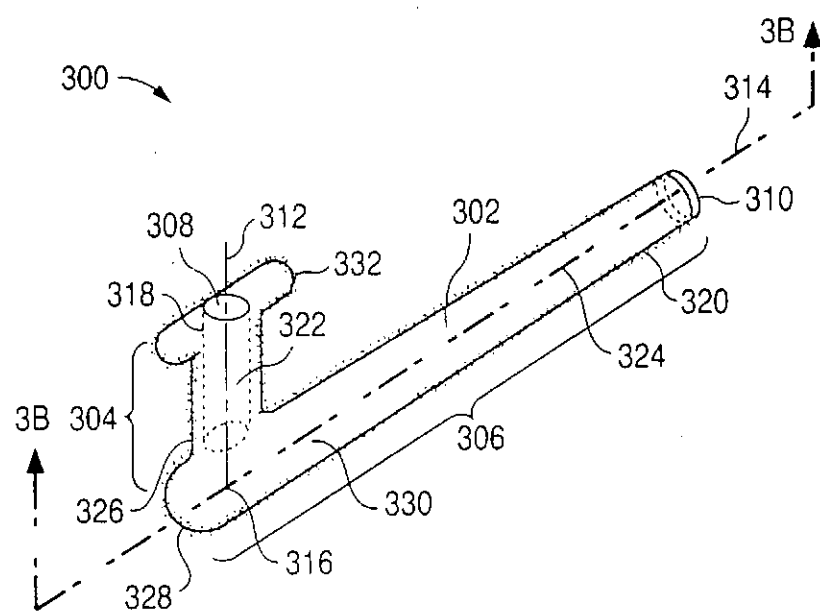


FIG. 3A

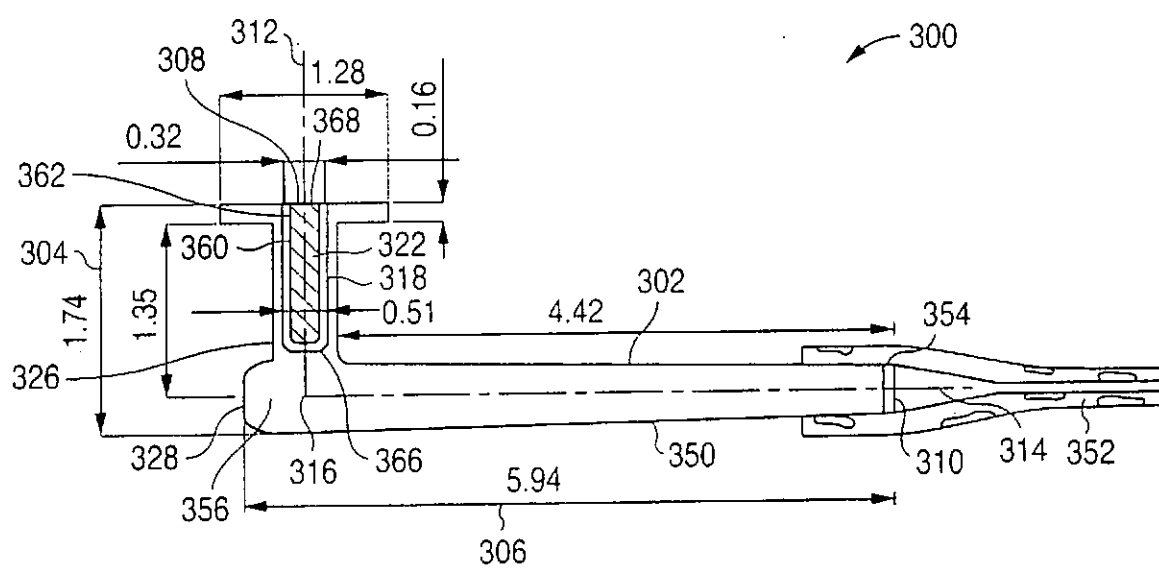


FIG. 3B

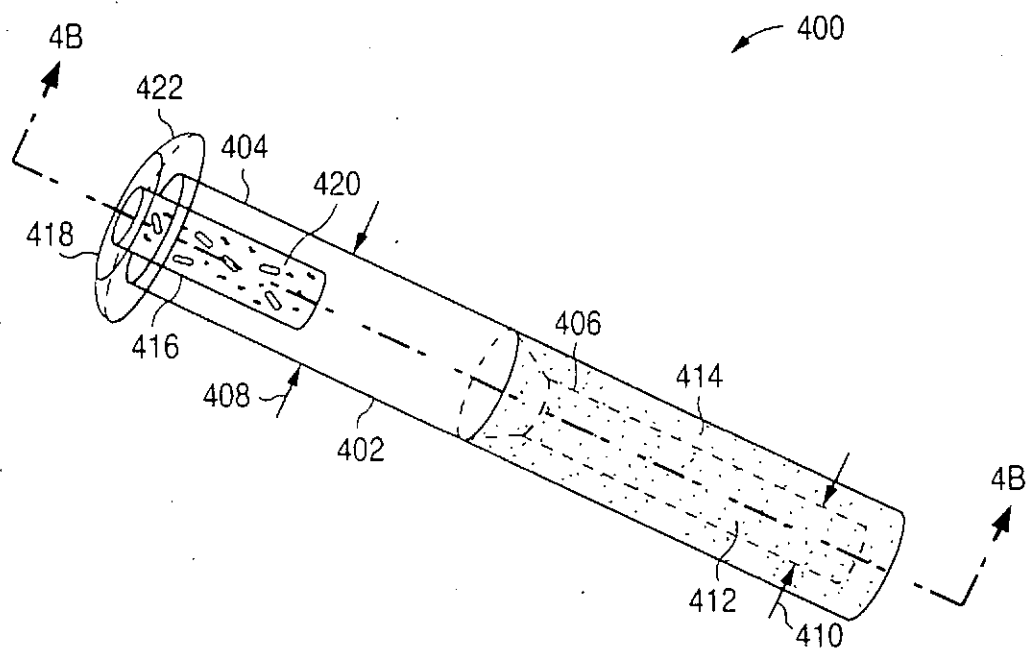


FIG. 4A

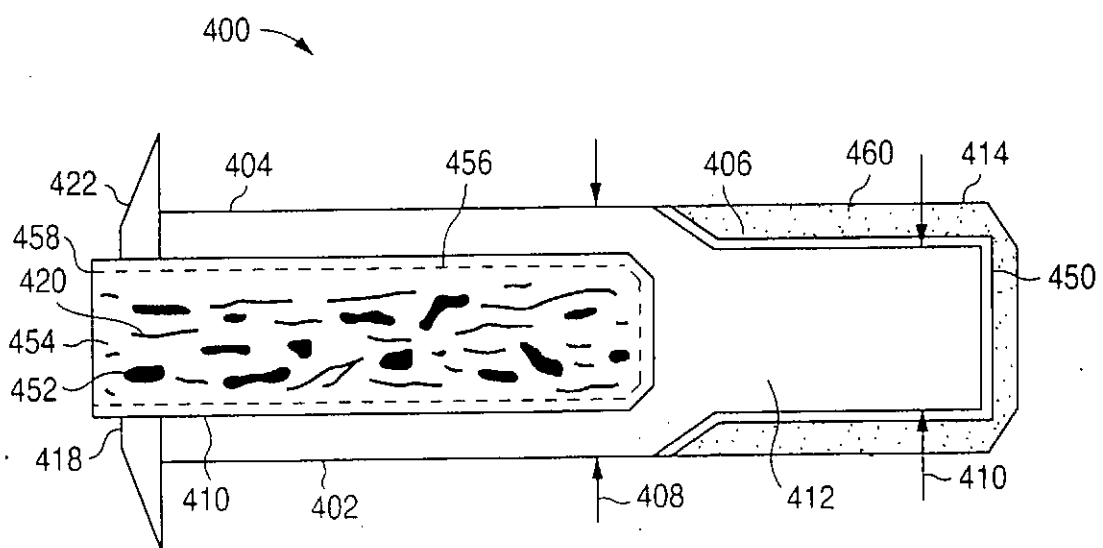


FIG. 4B

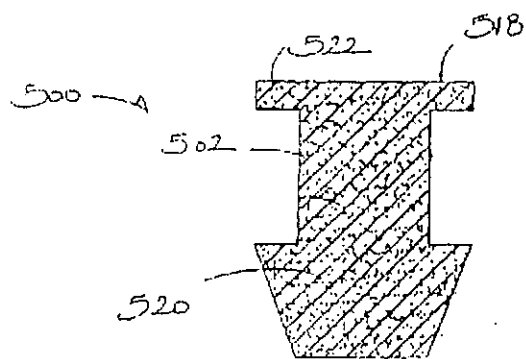


FIG. 5

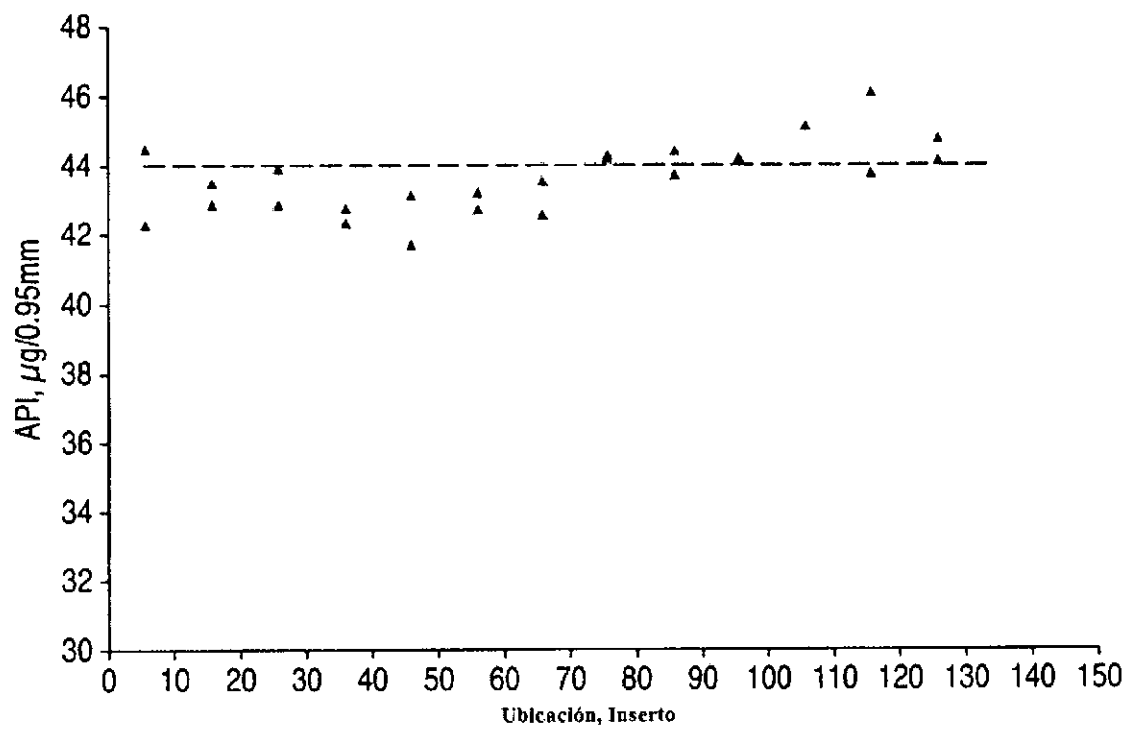


FIG. 6

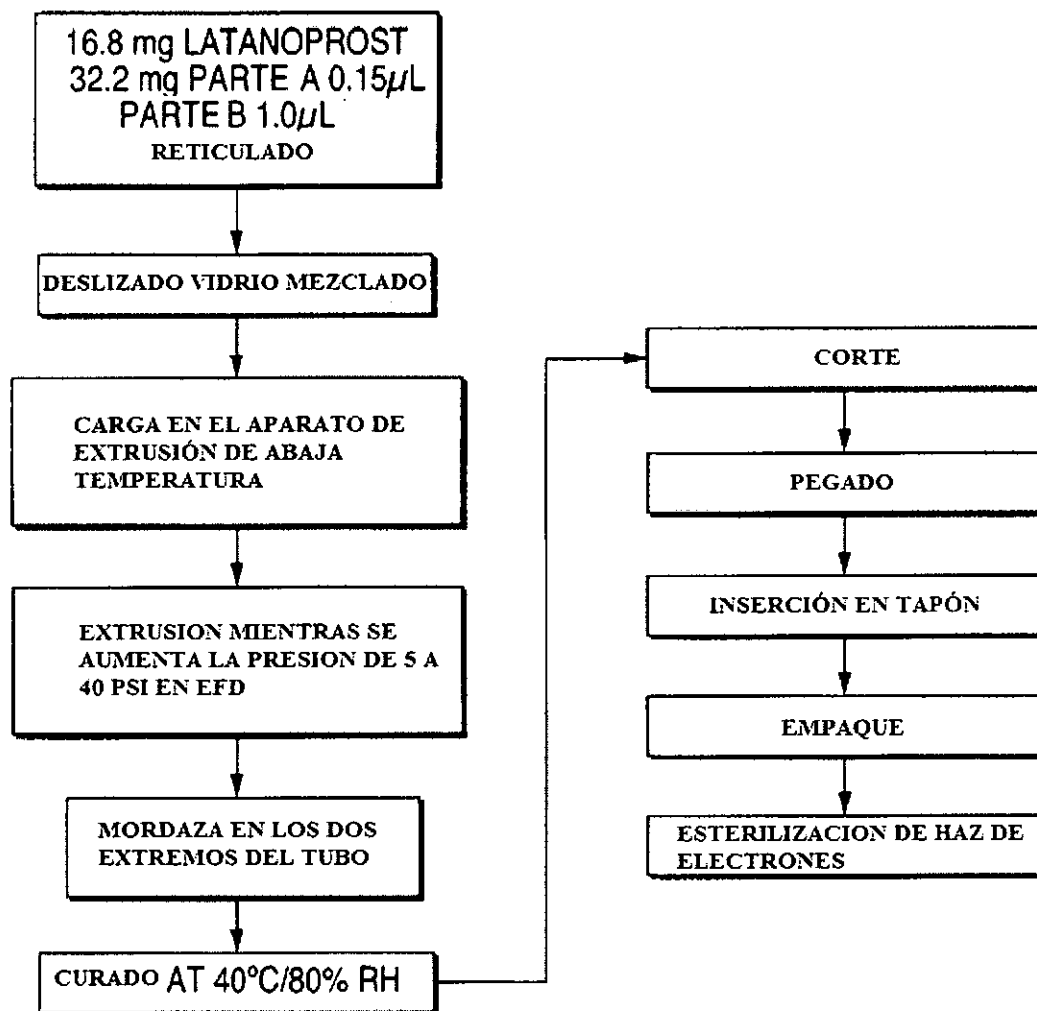


FIG. 7

9000009704 - Promedio

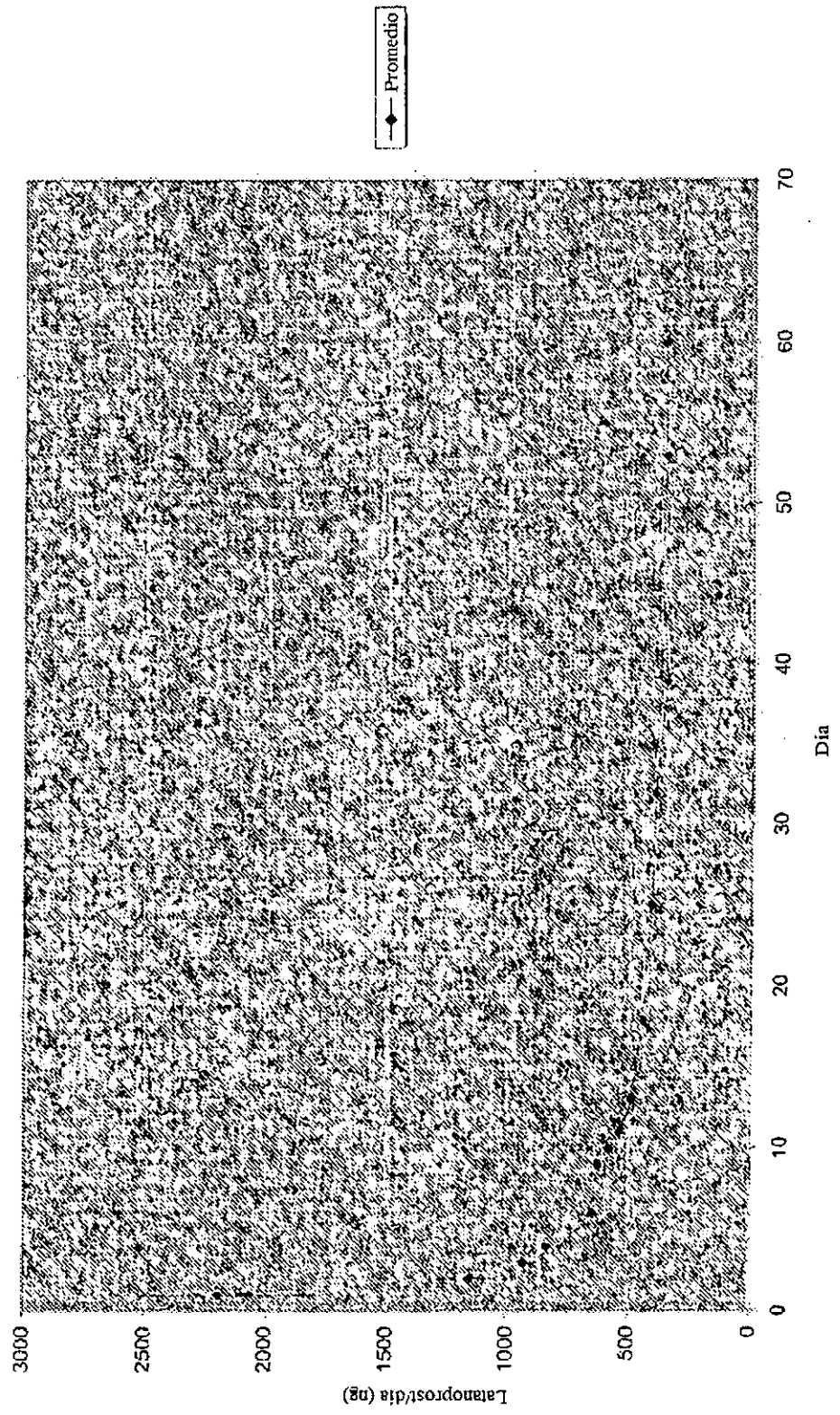


FIG. 8A

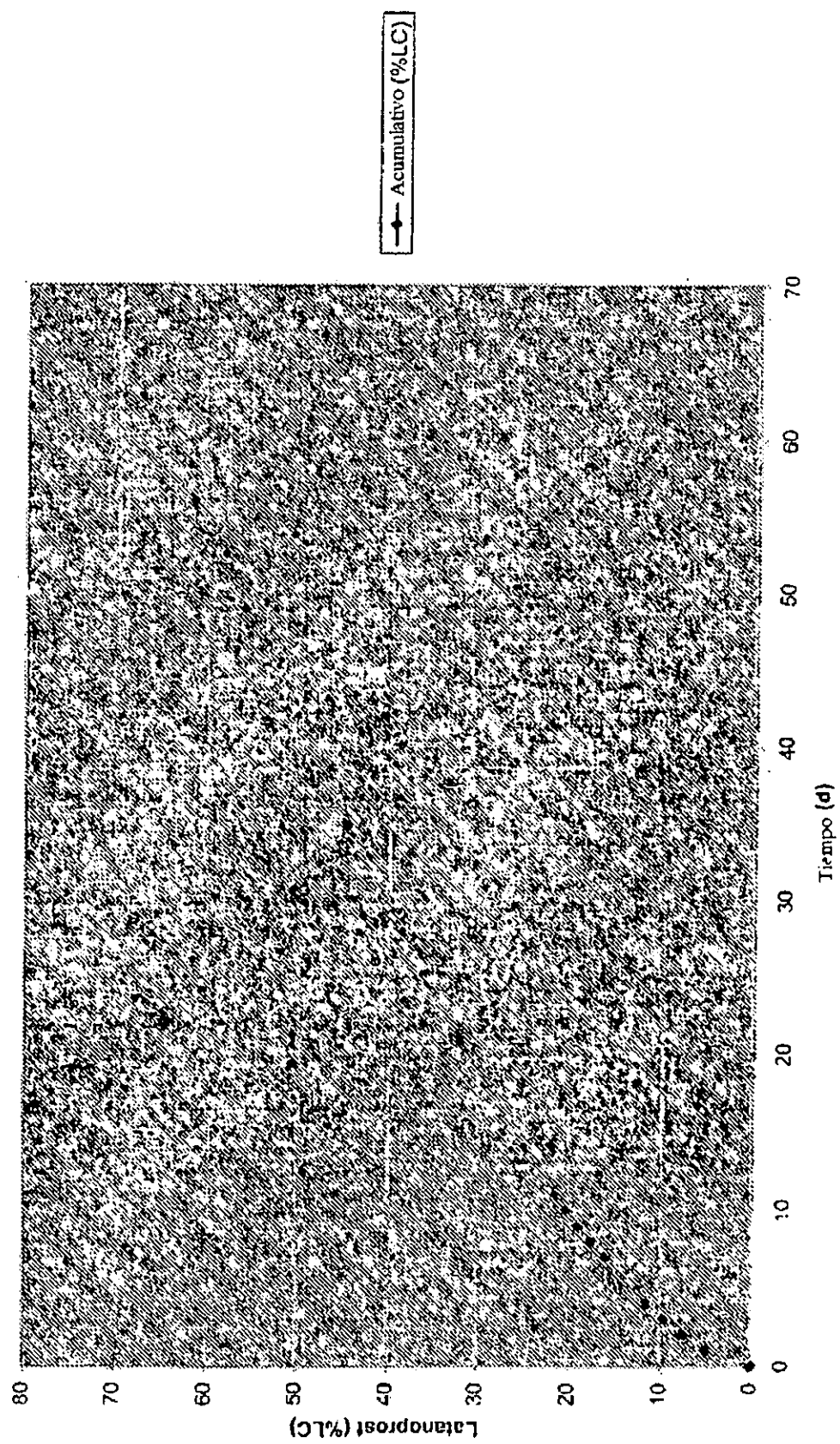


FIG. 8B

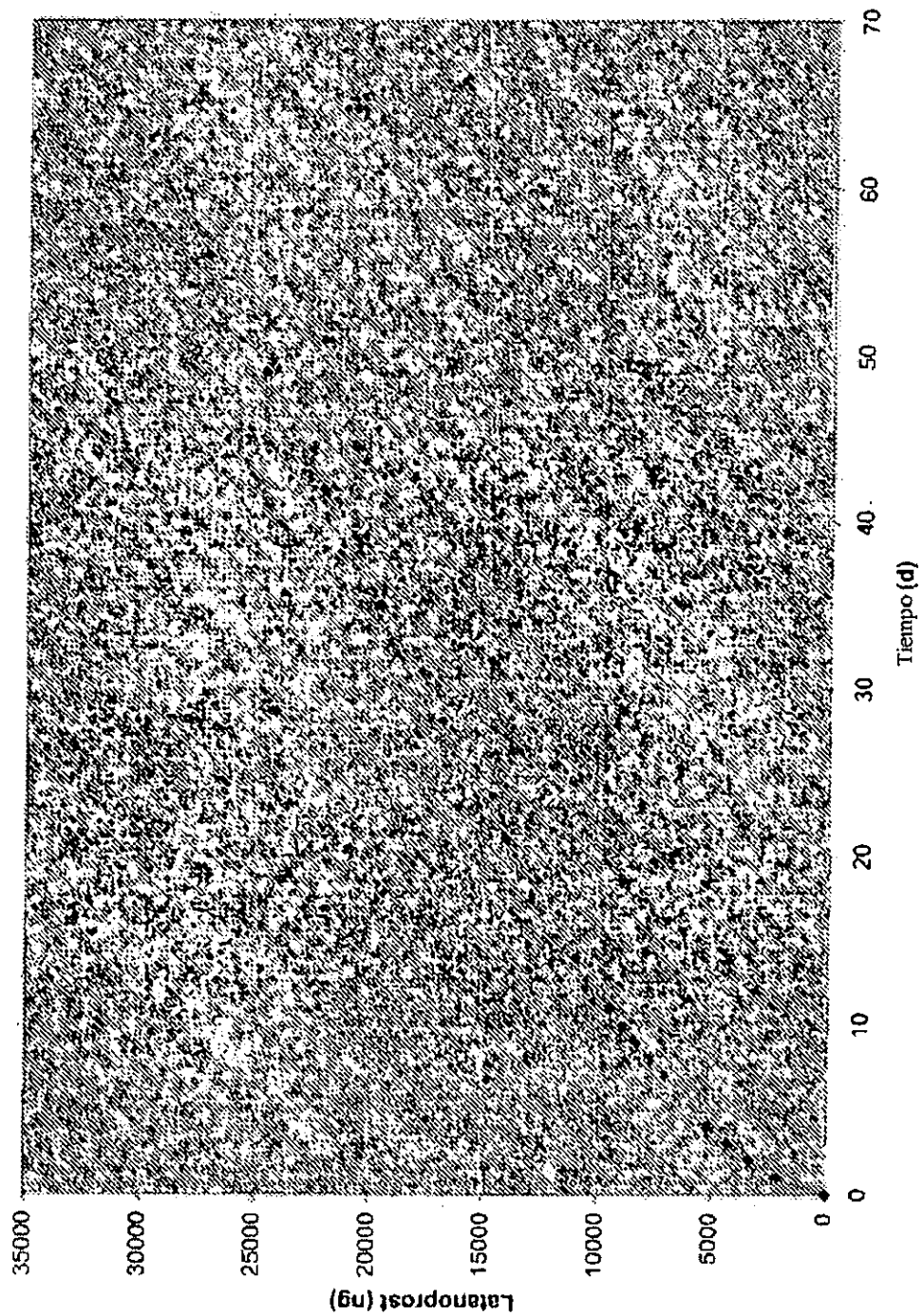


FIG. 8C

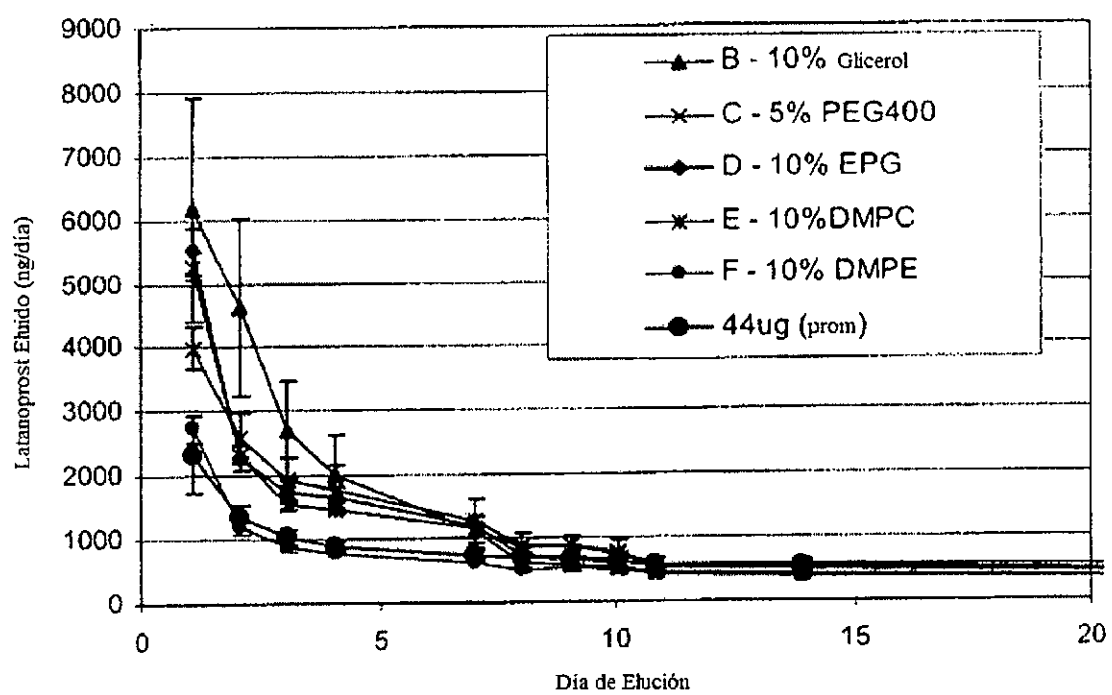


FIG. 9

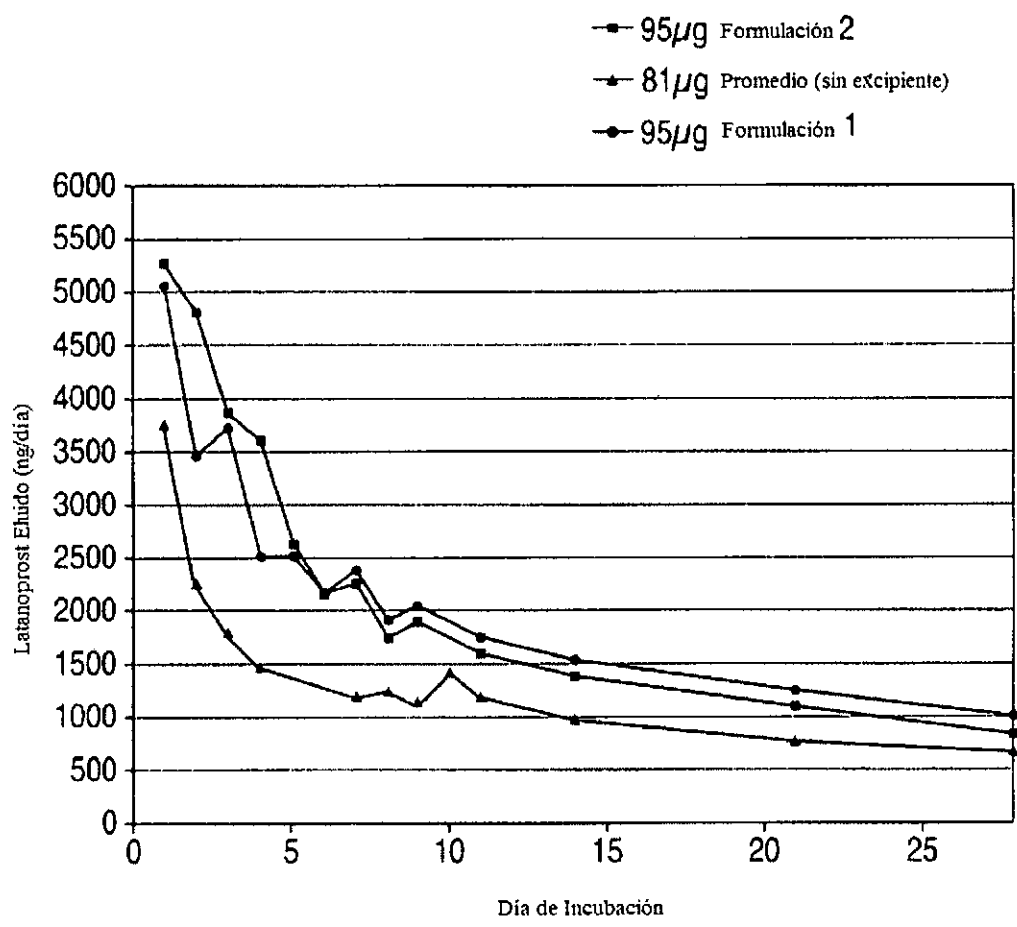


FIG. 10

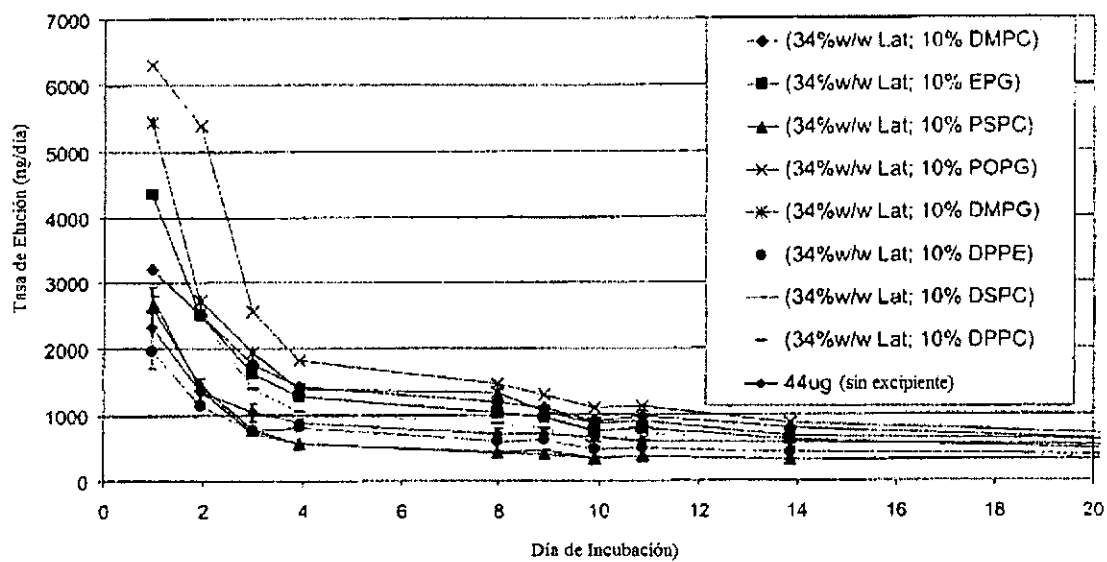


FIG. 11

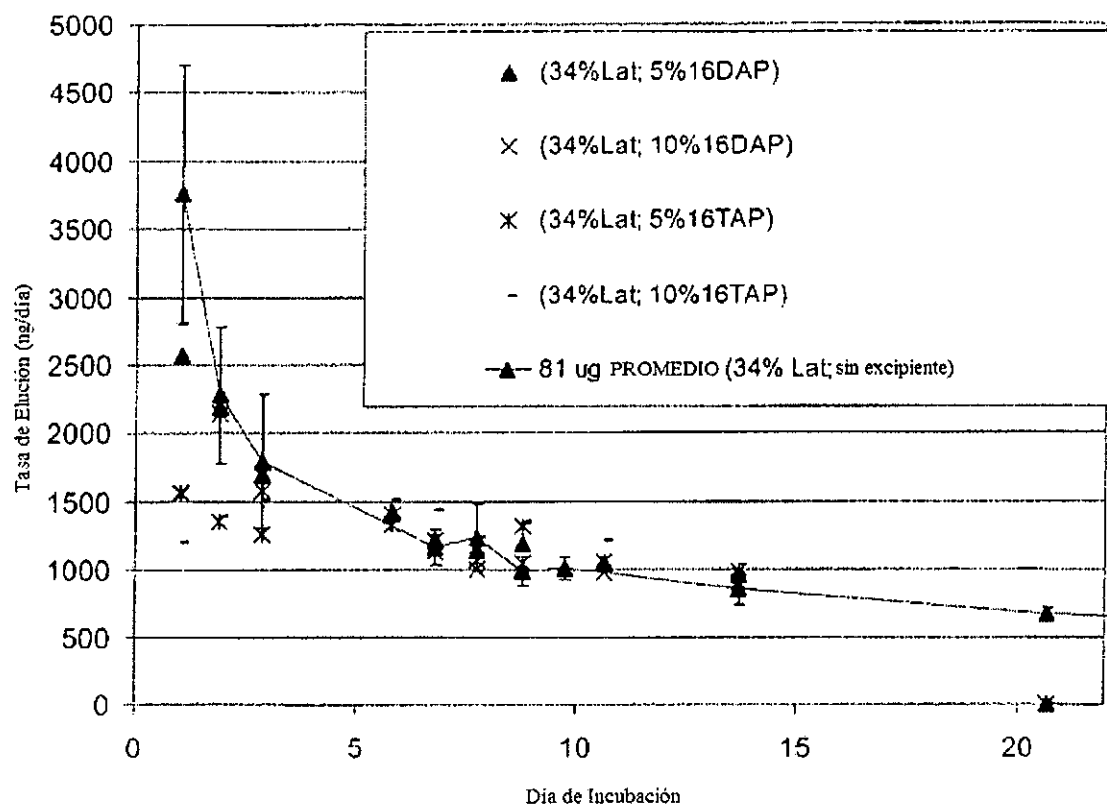


FIG. 12

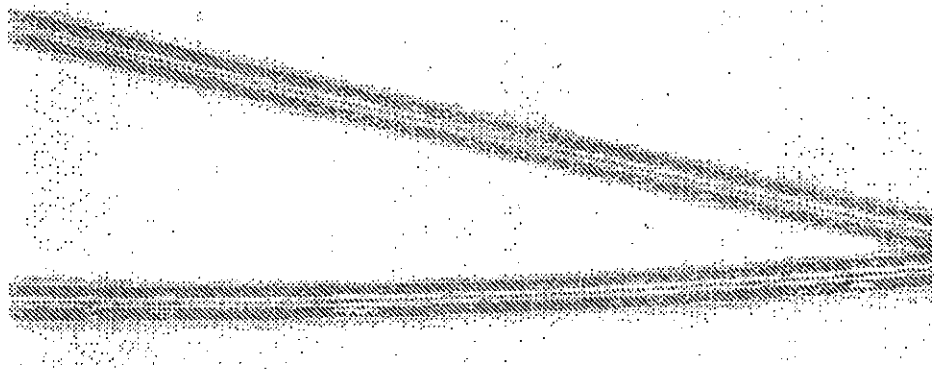


FIG. 13

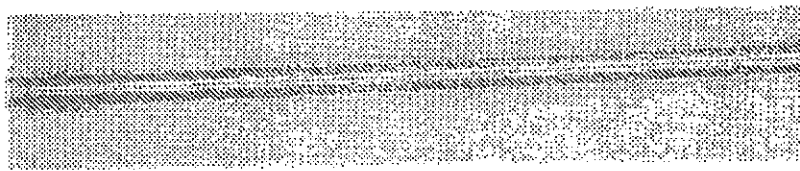


FIG. 14



(43) International Publication Date
29 July 2010 (29.07.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/085696 A3

(51) International Patent Classification:
A61M 37/00 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61F 9/00 (2006.01)

(74) Agent: BEDGOOD, Robert, M.; Pillsbury Winthrop
Shaw Pittman, LLP, P.O. Box 10500, McLean, VA
22102 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2010/021868

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
22 January 2010 (22.01.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/146,860 23 January 2009 (23.01.2009) US
61/152,909 16 February 2009 (16.02.2009) US
61/228,894 27 July 2009 (27.07.2009) US
61/277,000 18 September 2009 (18.09.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): QLT
PLUG DELIVERY INC. [US/US]; 1098 Hamilton
Court, Menlo Park, CA 94025 (US).

(72) Inventors; and

(71) Applicants : BUTNER, Zuhai [CA/CA]; 18 Howard
Avenue, Oakville, ON L6J 3Y3 (CA). UTKHEDE,
Deepank [CA/CA]; 18263 68th Avenue, Surrey, BC V3S
9C6 (CA). SIM, Sylvie [US/US]; 7205 S. Harrison Hills
Drive, #202, La Vista, NE 68128 (US). WISEMAN,
David, J. [CA/CA]; 12580 Centre Drive, Surrey, BC
V3V 3C2 (CA).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

[Continued on next page]

(54) Title: SUSTAINED RELEASED DELIVERY OF ONE OR MORE AGENTS

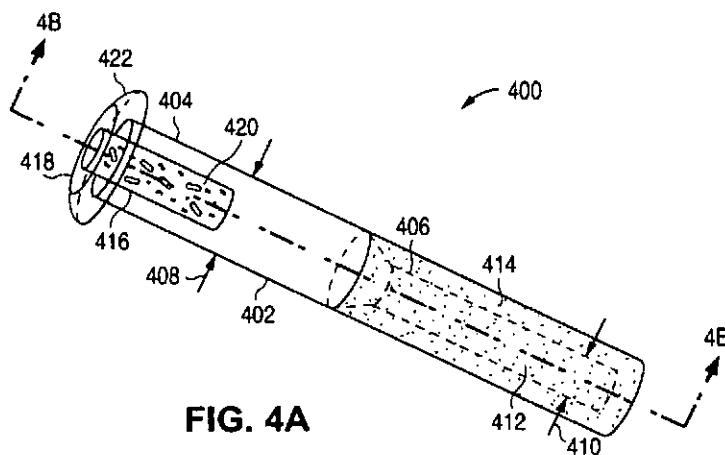


FIG. 4A

(57) Abstract: The lacrimal implant delivery systems and methods described herein provide for controlled release of a therapeutic agent for the treatment of disease, including the treatment of glaucoma, ocular hypertension, or elevated intraocular pressure with latanoprost or other anti- glaucoma agents. Treatment of disease, including glaucoma, ocular hypertension, or elevated intraocular pressure with latanoprost or other anti-glaucoma agent in conjunction with penetration enhancer, such as benzalkonium chloride, and/or artificial tears is also provided. Also provided are implants containing a drug core emplaceable in a punctum adjacent to an eye of a patient for controlled release of a therapeutic agent such as latanoprost for the treatment of glaucoma, the drug core containing a polymer such as cross-linked silicone, a therapeutic agent, and an excipient, wherein the excipient can increase the rate of release of the agent from the drug core, or can increase the drug loading in the core without loss of desirable homogeneity of the agent within the core, or can improve retention of the agent in the eye or in tear fluid, or can increase corneal penetration of the agent into the eye.

192



Published:

(88) Date of publication of the international search report:
4 November 2010

- *with international search report (Art. 21(3))*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BEDGOOD, Robert, M.
Pillsbury Winthrop Shaw Pittman, LLP
P.O. Box 10500
McLean, VA 22102
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 25 July 2011 (25.07.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 073044-0384748	
International application No. PCT/US2010/021868	International filing date (day/month/year) 22 January 2010 (22.01.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address QLT PLUG DELIVERY INC. 1098 Hamilton Court Menlo Park, CA 94025 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 650-326-2656	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address QLT INC. 887 Great Northern Way Suite 101 Vancouver, BC, V5T 4T5 Canada	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 650-326-2656	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Suarez Javier
Facsimile No. +41 22 338 71 30	e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09

194

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BEDGOOD, Robert, M.
Pillsbury Winthrop Shaw Pittman, LLP
P.O. Box 10500
McLean, VA 22102
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 25 July 2011 (25.07.2011)	
Applicant's or agent's file reference 073044-0384748	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2010/021868	International filing date (day/month/year) 22 January 2010 (22.01.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BUTUNER, Zuhai		
UTKHEDE, Deepank	Telephone No.	
SIM, Sylvie	Facsimile No.	
WISEMAN, David, J.	E-mail address	
	☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The 4 persons identified in Box 2 have been now recorded as applicants for US only and inventors for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Suarez Javier e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09
---	---

Facsimile No. +41 22 338 71 30

Form PCT/IB/306 (January 2009)

I/TXTZZFPN0

195



No. 11-096469- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:55:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 195

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

Doctor(a)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
QLT INC.

REFERENCIA	Radicación No.	11 096469
	Solicitud internacional	PCT/US2010/021868
	Fecha inicio fase nacional	23/08/2011.
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14236

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

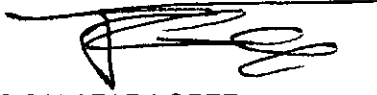
1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

09 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11