

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-088001- -00003-0000

Fecha: 2008-02-06 16:16:46 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 73

727

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

División de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: EXPEDIENTE No. 07-088001
Solicitud de Patente a nombre de
ALLERGAN, INC

Me refiero al Oficio 13316 notificado en el asunto de la referencia y adjunto presento los siguientes documentos:

- 1- Las Reivindicaciones numeradas del 32 a 42, para así cumplir con la observación del numeral 1 del Oficio mencionado.
- 2- Traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional, a saber, D1:US 2004/054374 A1 y D2: US 6 369 116 B1.
- 3- La copia certificada y legalizada por Apostilla del documento de cesión de la solicitud estadounidense N° 11/070.158, de la cual en este caso se reclama prioridad, el cual comprende además a los demás países en los que se pida la protección de la patente.

Como el expediente queda así completo, pido se ordene la publicación del extracto.

Atentamente,

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 Bogotá
T.P. 104167 C.S.JUdicatura

REIVINDICACIONES

32. El lote de microimplantes de la reivindicación 26 en donde dicho uno o más polímeros bioerosionables es copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA).
33. El lote de microimplantes de la reivindicación 26 en donde dicho ingrediente activo es un agente anti-inflamatorio.
34. El lote de microimplantes de la reivindicación 33 en donde dicho agente anti-inflamatorio es un agente anti-inflamatorio esteroideo seleccionado del grupo conformado por cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, y triamcinolona.
35. El lote de microimplantes de la reivindicación 33 en donde dicho agente anti-inflamatorio es dexametasona.
36. El lote de microimplantes de la reivindicación 35 en donde uno o más polímeros bioerosionables son copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA).
37. El lote de microimplantes de la reivindicación 36 en donde dicho uno o más polímeros bioerosionables comprende una mezcla de copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) y un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) con un extremo de ácido libre.
38. El lote de microimplantes de la reivindicación 33 que comprende además hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
39. Un microimplante ocular para implante en el ojo, que comprende: una mezcla homogénea de dexametasona y un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA), en donde dicho microimplante tiene un diámetro de 482,6 μm o menos.
40. El microimplante de la reivindicación 39 en donde dicho microimplante tiene una longitud de 7 milímetros o menos.
41. El microimplante de la reivindicación 39 que comprende además un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) con un extremo de ácido libre.

42. El microimplante de la reivindicación 41 en donde dicha dexametasona, dicho copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) con un extremo de ácido libre, y dicho copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA), están presentes en una relación respectiva de 60:30:10.

MÉTODOS Y APARATO PARA APLICACIÓN DE IMPLANTES OCULARES

CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención se refiere a métodos y aparato para aplicar materiales sólidos o semisólidos en el ojo. Específicamente, los métodos y el aparato pueden emplearse para introducir implantes que contienen agentes terapéuticos o activos, incluidos implantes bio-erosionables, en varias localizaciones en el ojo, incluido el vítreo del ojo.

ARTE PREVIO

[0002] Un problema primordial en el tratamiento de enfermedades del ojo es la incapacidad de introducir medicamentos o agentes terapéuticos en el ojo y mantener estos medicamentos o agentes en una concentración terapéuticamente efectiva en el ojo durante el tiempo necesario. La administración sistémica no puede ser una solución ideal porque, a menudo, se requieren niveles inaceptablemente altos de dosificación sistémica para lograr concentraciones intraoculares efectivas, con la creciente incidencia de efectos secundarios inaceptables de los medicamentos. En muchos casos, la simple instilación o aplicación ocular no constituye una alternativa aceptable, porque el medicamento puede eliminarse fácilmente por la acción de las lágrimas o reducirse drásticamente, en otra forma, del interior del ojo a la circulación general. De igual forma, se han practicado inyecciones supracoroidales de soluciones de medicamento pero, nuevamente, la biodisponibilidad del medicamento es transitoria. Tales métodos dificultan mantener niveles terapéuticos de medicamento durante períodos adecuados de tiempo.

[0003] Los esfuerzos por abordar este problema han llevado al desarrollo de dispositivos de aplicación de medicamentos, o implantes, que pueden implantarse en el ojo, de modo que una cantidad controlada del medicamento deseado pueda liberarse de manera constante durante un período de varios días, o semanas, o incluso meses. Muchos de tales dispositivos se han divulgado en el pasado. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 4,853,224, la cual divulga implantes biocompatibles para introducción en un segmento anterior o

segmento posterior de un ojo para el tratamiento de una afección ocular. La Patente de los Estados Unidos No. 5,164,188 divulga un método de tratar una afección ocular mediante la introducción de un implante biodegradable, que contiene medicamentos de interés, en el espacio supracoroidal o ***pars plana*** del ojo. Véase asimismo las Patentes de los Estados Unidos No. 5,824,072, 5,476,511, 4,997,652, 4,959,217, 4,668,506, y 4,144,317. Otros métodos incluyen anclar una clavija o clavo pequeño ("***a plug o tack***"), que contiene un medicamento, en la esclerótica del ojo (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 5,466,233).

[0004] Existen varios sitios en el ojo para la implantación de un dispositivo de aplicación de medicamento, tal como el vítreo del ojo, las cámaras anterior o posterior del ojo, u otras áreas del ojo, incluidos los espacios intra-retinoicos, subretinoicos, intracoroidales, supracoroidales, intra-esclerales, epiesclerales, subconjuntivales, intracorneales, o epicorneales. Dondequiera se encuentre la localización deseada de implantación, todos los métodos típicos de implantación requieren intervenciones quirúrgicas relativamente invasivas, plantean un riesgo excesivo de trauma al ojo, y precisan una manipulación excesiva del implante. Por ejemplo, en un método típico de colocación en el vítreo, se practica una incisión a través de la esclerótica, y el implante se inserta y se deposita en la localización deseada en el vítreo, usando un fórceps u otro dispositivo prensil manual similar. Una vez depositado, se retira el fórceps (o dispositivo prensil), y la incisión se cierra mediante sutura. Alternativamente, puede practicarse una incisión a través de la esclerótica, se puede hacer pasar un trocar a través de la incisión y el implante puede aplicarse a través del trocar. Pueden emplearse métodos similares para aplicar implantes a otras localizaciones, por ejemplo, implantación en la cámara anterior del ojo a través de una incisión en la córnea.

[0005] Las desventajas de tales técnicas para la aplicación de implantes son múltiples. En estas técnicas se hace necesario un manejo extensivo del implante, creando el riesgo de que el implante se dañe en el proceso. Muchos de tales implantes se elaboran a base de polímero y son relativamente frágiles. Si se dañan o fracturan porciones de tales implantes, se alterará significativamente la dosis terapéutica efectiva aplicada por el implante, una vez colocado. Además, se hace inherentemente difícil emplear estos métodos para lograr la colocación

reproducible de paciente a paciente. Es también de importancia el hecho de que la totalidad de tales técnicas requieren una incisión o punción en el ojo, lo suficientemente grandes para requerir sutura. Por consiguiente, tales técnicas se realizan por lo general en un escenario quirúrgico.

[0006] Por consiguiente, subsiste una necesidad de un medio más fácil, conveniente, menos invasivo y menos traumático, para aplicar implantes en el ojo. Subsiste igualmente una necesidad de un medio más controlado de aplicar implantes en el ojo.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0007] La presente invención satisface estas y otras necesidades y ofrece métodos y un aparato para aplicar fácil, segura y más precisamente un implante en el ojo.

[0008] En un aspecto de la invención, se provee un aparato con una carcasa alargada, con una cánula que se proyecta longitudinalmente de la carcasa. La cánula incluye un lumen que se extiende a través de una longitud de la cánula, de manera que un implante ocular pueda alojarse en el lumen de la cánula. De igual manera, un émbolo con un impulsor se aloja en el lumen de la cánula y está en capacidad de desplazarse desde una primera posición a una segunda posición dentro del lumen. Se provee una articulación, que tiene un extremo móvil acoplable con el émbolo, y un extremo fijo asegurado a la carcasa. El extremo móvil de la articulación tiene capacidad de desplazarse desde una primera a una segunda posición, relativa a la carcasa, luego de la aplicación a la articulación de una fuerza normal al eje de la carcasa. Cuando se aplica tal fuerza, el émbolo se desplaza de la primera a la segunda posición dentro de la cánula, forzando la expulsión de un implante retenido dentro de la cánula.

[0009] En una incorporación, el aparato incluye además una palanca de mando, con un extremo montado con pivotamiento dentro de la carcasa, y el otro extremo de la palanca acoplado con la articulación. La palanca de mando puede configurarse además para acceso manual, de modo que la depresión manual de la palanca contra la articulación imprima la fuerza normal al eje de la carcasa, lo cual

produce el movimiento de traslación del extremo móvil de la articulación, a lo largo del eje de la carcasa, y el movimiento subsiguiente del émbolo y la expulsión del implante. La articulación misma puede incluir además una serie de segmentos unidos en forma flexible.

[0010] En otra incorporación, el aparato incluye una articulación compuesta de uno o más elementos flexibles en arco. El elemento o elementos arqueados pueden incluir también una porción o porciones que se proyectan de la carcasa para acceso manual, de modo que la depresión manual de la porción o porciones suministre la fuerza normal al eje de la carcasa para producir el movimiento de traslación de la articulación.

[0011] En una incorporación adicional, el aparato incluye una palanca de mando conectada operacionalmente a una articulación, que comprende un ensamble de leva. La palanca de mando puede orientarse para movimiento en una dirección normal al eje de la carcasa y puede configurarse además para acceso manual. La depresión manual de la palanca produce la rotación del ensamble de leva sobre un punto fijo de pivote, lo cual se traduce en un acoplamiento del ensamble de leva con el émbolo y en el movimiento subsiguiente del émbolo para expulsar el implante.

[0012] En todavía otra incorporación, la cánula se configura además para tener un diámetro exterior de $812,8 \mu\text{m}$ (0.032 pulgadas) o menos. En incorporaciones adicionales, la cánula se configura para tener un diámetro exterior de $711,2 \mu\text{m}$ (0.028 pulgadas) o menos, o $635 \mu\text{m}$ (0.025 pulgadas) o menos. Alternativamente, en casos donde la cánula tiene una sección transversal no circular, la cánula puede tener un área de sección transversal de hasta $516.128 \mu\text{m}^2$ (0.0008 pulgadas cuadradas) o más, dependiendo de la geometría particular de sección transversal. Cánulas con tales configuraciones están en capacidad de alojar y aplicar implantes oculares más pequeños, es decir, los denominados microimplantes.

[0013] La invención provee asimismo métodos de aplicación de un implante a una localización del ojo. En el ojo existen varios sitios para la implantación de un dispositivo de aplicación de medicamento, tal como el vítreo del ojo, las cámaras

anterior o posterior del ojo, u otras áreas del ojo incluidos los espacios intra-retinoicos, subretinoicos, intracoroidales, supracoroidales, intra-esclerales, epiesclerales, subconjuntivales, intracorneales o epicorneales. En un aspecto de la invención, se emplea una cánula con un diámetro exterior de $812,8 \mu\text{m}$ (0.032 pulgadas) o menos. En otros aspectos de la invención, se emplea una cánula con un diámetro exterior de de $711,2 \mu\text{m}$ (0.028 pulgadas) o menos, o $635 \mu\text{m}$ (0.025 pulgadas) o menos. En todavía otro aspecto de la invención, en casos donde la cánula tiene una sección transversal no circular, la cánula tiene un área de sección transversal de hasta $516.128 \mu\text{m}^2$ (0.0008 pulgadas cuadradas) o más, dependiendo de la geometría particular de sección transversal. El uso de cánulas con tales dimensiones de sección transversal permite métodos auto-sellantes de aplicación de implantes.

[0014] En consecuencia, en una incorporación, se provee un método de aplicar un microimplante ocular en el ojo de un paciente, método que implica proveer una cánula con una punta afilada distal, un lumen que se extiende a través de la cánula, un microimplante retenido dentro del lumen, y un impulsor alojado a través del extremo proximal de la cánula. La cánula se usa entonces para penetrar a través de la capa exterior del ojo de un paciente y se inserta en una localización deseada dentro del ojo del paciente. Una vez se posiciona la cánula, el impulsor se desplaza desde el extremo proximal de la cánula hacia el extremo distal de la cánula, expulsando así el microimplante de la cánula. Luego de la expulsión, la cánula y el impulsor se retiran del ojo del paciente, y la punción creada por la inserción de la cánula en el ojo del paciente se auto-sella, luego del retiro de la cánula. Orientaciones particulares de la cánula durante la inserción pueden contribuir al auto-sellado. Además, la punta de la cánula puede configurarse además para que tenga diseños particulares de biselado, los cuales contribuyen aún más en el método auto-sellante.

[0015] Si bien el aparato de aplicación de acuerdo con la invención facilita el método inventivo de aplicar un microimplante ocular, no es necesario para la práctica del método inventivo. Por ejemplo, un experto en el arte puede usar igualmente un ensamble de aguja y émbolo, donde la aguja tenga dimensiones correspondientes a la cánula descrita.

[0016] Los métodos y el aparato de la invención ofrecen numerosas ventajas, no siendo la menor de ellas facilitar un medio más fácil, conveniente y menos traumático de aplicar implantes en el ojo. En ciertas incorporaciones, puede lograrse el medio auto-sellante de la aplicación del implante lo cual, aparte de ser menos invasivo y traumático, brinda un tratamiento menos costoso, al obviar la necesidad de realizar la intervención en un escenario quirúrgico.

[0017] Los métodos y el aparato de la invención facilitan un medio más controlado de aplicar implantes en el ojo. En particular, incorporaciones del aparato inventivo se diseñan para proporcionar una aplicación controlada y sin molestias del implante. Incorporaciones adicionales permiten características de seguridad que incluyen, entre otras cosas, una información directa del usuario ("**user feedback**"), luego de la expulsión de un implante, y mecanismos de bloqueo, que impiden el reflujo del fluido del ojo, luego de la expulsión, y/o evitan también la reutilización del aplicador. Otra ventaja del aparato inventivo es la facilidad y flexibilidad de fabricación y ensamblado de los aparatos para aplicación de diferentes implantes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0018] **FIG. 1** representa una vista lateral de un aparato de aplicación de un implante, de acuerdo con una incorporación de la presente invención;

[0019] **FIG. 2** representa una vista superior del aparato de **FIG. 1**;

[0020] **FIG. 3** representa una vista frontal del aparato de **FIG. 1**;

[0021] **FIG. 4** representa una vista explotada en perspectiva del aparato de **FIG. 1**, que muestra la punta removible, desacoplada de la carcasa;

[0022] **FIG. 5** representa una vista explotada en perspectiva de la punta removible y el ensamble de la cánula del aparato de **FIG. 1**;

[0023] **FIG. 6** representa una vista explotada en perspectiva de la carcasa, la articulación y la palanca de mando del aparato de **FIG. 1**;

[0024] FIG. 7 representa una vista en perspectiva, ampliada, de la articulación del aparato de FIG. 1;

[0025] FIG. 8 representa una vista en perspectiva, ampliada, de la palanca de mando del aparato de FIG. 1;

[0026] FIG. 9A representa una vista lateral elevada, en corte, del aparato de FIG. 1, que muestra la articulación, la palanca de mando y el ensamble de la cánula, antes de la expulsión de un implante del aparato;

[0027] FIG. 9B representa una vista lateral elevada, en corte, del aparato de FIG. 1, que muestra la articulación, la palanca de mando y el ensamble de la cánula, luego de la expulsión de un implante del aparato;

[0028] FIG. 10 representa una vista explotada en perspectiva del aparato de aplicación de un implante, de acuerdo con otra incorporación de la invención, que muestra una carcasa, una articulación y ensambles de cánula diferentes;

[0029] FIG. 11A representa una vista lateral elevada, en corte, del aparato de FIG. 10, que muestra la articulación y el ensamble de la cánula, antes de la expulsión de un implante del aparato;

[0030] FIG. 11B representa una vista lateral elevada, en corte, del aparato de FIG. 10, que muestra la articulación y el ensamble de la cánula, después de la expulsión de un implante del aparato;

[0031] FIG. 12A representa una vista lateral elevada, en corte, con partes separadas, del aparato de aplicación de un implante, de acuerdo con todavía otra incorporación de la invención, que muestra aún otro mecanismo de articulación y ensamble de la cánula, antes de la expulsión;

[0032] FIG. 12B representa una vista lateral elevada, en corte, del aparato de FIG. 12A, con partes separadas, que muestra la articulación y el ensamble de la cánula, después de la expulsión de un implante del aparato;

[0033] **FIGS. 13A-B** representan vistas superiores y laterales, con partes separadas, de una punta de cánula, de acuerdo con una incorporación de la invención; y

[0034] **FIGS. 14A-B** representan vistas superiores y laterales, con partes separadas, de una punta de cánula, de acuerdo con otra incorporación de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0035] Una incorporación del aparato de aplicación de un implante, de acuerdo con la presente invención, se ilustra en las **FIGS. 1-9**. Tal como se muestra, el aparato de aplicación de implante **10** incluye una carcasa exterior **20** con una punta removible **30**, unida a la carcasa y que se proyecta de ella. La cánula **40**, con la punta biselada **41**, se proyecta de la punta removible. El botón expulsor **50** se proyecta a través del orificio **51** de la carcasa. Como se describe con mayor detalle en esta solicitud, se puede cargar un implante en la cánula y el aparato puede manipularse fácilmente para introducir la cánula en el ojo de un paciente, en una localización deseada. La depresión del botón expulsor acciona el aparato y produce la expulsión del implante en el ojo del paciente.

[0036] Tal como se emplea en esta solicitud, "implantes" se refiere a implantes oculares o dispositivos de aplicación de medicamentos, que pueden implantarse en cualquier número de localizaciones en el ojo, y que se diseñan de tal modo que una cantidad controlada de un medicamento deseado o terapéutico pueda liberarse en el transcurso del tiempo. Tales implantes son biocompatibles y, en muchos, pero no todos los casos, se forman de una sustancia bio-erosionable, tal como un polímero bio-erosionable. "Microimplantes" se refiere a implantes que tienen un área de sección transversal suficientemente pequeña, de manera que puedan aplicarse según los métodos y/o aparato de acuerdo con la invención, que resulten en un auto-sellado del ojo en el sitio de punción, asociado con la aplicación. En particular, tales microimplantes tienen dimensiones tales de manera que puedan aplicarse a través de cánulas de calibre 21 o calibre 22, o cánulas de calibre más pequeño. Versiones de pared delgada de agujas calibre

21 pueden fabricarse con diámetros interiores de hasta 711,2 μm (0.028 pulgadas); por consiguiente, microimplantes cilíndricos aplicables a través de cánulas de esas dimensiones tendrán diámetros exteriores de menos de 711,2 μm (0.028 pulgadas). Versiones de pared delgada de agujas calibre 22 pueden fabricarse con diámetros interiores de hasta 584,2 μm (0.023 pulgadas); por consiguiente, microimplantes cilíndricos aplicables a través de cánulas de esas dimensiones tendrán diámetros exteriores de menos de 584,2 μm (0.023 pulgadas). Los microimplantes pueden tener asimismo geometrías de sección transversal no circular para aplicación a través de cánulas con geometrías correspondientes de sección transversal. Donde el microimplante tiene una sección transversal no circular, el área de sección transversal puede ser hasta 161.290 μm^2 (0.00025 pulgadas cuadradas) o más, dependiendo de la geometría particular de sección transversal.

[0037] Tal como se emplea en esta solicitud, métodos "auto-sellantes" de aplicar microimplantes en el ojo se refieren a métodos de introducir microimplantes a través de una cánula y en localizaciones deseadas del ojo de un paciente, sin la necesidad de sutura, u otros medios de cierre similares, en el sitio de punción de la cánula. Tales métodos "auto-sellantes" no requieren que el sitio de punción selle completamente inmediatamente después del retiro de la cánula, sino más bien que cualquier derrame inicial sea mínimo y se disipe en seguida, de modo que un cirujano u otra persona experta en el arte, en su sano juicio clínico, no se vea obligado a suturar o, en otra forma, proveer medios similares de obturación al sitio de punción.

[0038] El aparato se configura ergonómicamente para un agarre y manipulación fáciles, y tiene una forma global general, similar a un lapicero convencional u otro instrumento de escribir. Típicamente, el usuario agarrará el aparato entre el pulgar y el dedo corazón. Estrías táctiles 22 se proveen en la carcasa, en las áreas que rodean el botón expulsor, donde el pulgar y el dedo corazón del usuario entran en contacto con el aparato, para brindar un agarre y un tacto más seguros al usuario. El botón expulsor 50 en sí se provee con ranuras táctiles 53 en la superficie del botón, típicamente donde el dedo índice contacta el botón, permitiendo asimismo un agarre y un tacto más seguros para el usuario.

[0039] Como se muestra más claramente en la **FIG. 4**, la punta removible **30** puede fabricarse como una pieza separada, la cual se asegura luego a la carcasa. Específicamente, el acople cónico **24** se proyecta de la carcasa, en la forma ilustrada. La punta removible **30** se configura para ajustarse sobre el acople cónico y acoplarse a él.

[0040] Como se aprecia en la **FIG. 5**, la punta removible **30** recibe el ensamble de la cánula **42**, el cual consta de la cánula **40** y el cubo de la cánula **44**. El cubo se configura para ajustarse y asegurarse dentro de la punta removible **30**, proyectándose la cánula **40** a través del orificio **32** de la punta removible. El lumen de la cánula está en comunicación con el conducto interno **43** del cubo, de modo que el implante **1** pueda pasarse a través del conducto interno del cubo y cargarse en el lumen de la cánula. El émbolo **46** incluye el impulsor **48** y el cono **49**. El impulsor **48** se configura con ajuste deslizante dentro del lumen de la cánula, y es de longitud suficiente para desplazar un implante cargado, retenido en el lumen de la cánula, y expulsarlo de la punta de la cánula.

[0041] Con referencia a la **FIG. 6**, puede observarse que la carcasa **20** se compone de dos medias secciones **21** y **22**. Estas secciones se configuran preferiblemente para encajar entre sí con ajuste de cierre, aunque se contemplan otros métodos conocidos de acoplar las dos mitades una con otra, incluidos, por ejemplo, fijación con adhesivo, soldadura, fusión, etc. Alternativamente, la carcasa podría moldearse en una sola pieza. De igual forma, se provee una placa de rotulación **23**, la cual puede ajustarse también a presión en la carcasa o asegurarse a ella en otra forma. La punta removible **30** puede fijarse al acople cónico **24** de la carcasa **20** por medios similares.

[0042] La palanca de mando **52** y la articulación **60** se retienen dentro de la carcasa **20**. Como se observa en las **FIGS. 6** y **8**, la palanca de mando **52** consta de un miembro alargado **54** con pivotes **55**, **56**, que se proyectan en un extremo del miembro alargado, y el botón expulsor **50**, que se proyecta del otro extremo. Los pivotes **55**, **56** se proyectan a lo largo de un eje común y se alojan en fulcros correspondientes **26** de las secciones de la carcasa, de modo que, una vez ensambladas, la palanca pueda pivotar sobre los pivotes en un rango restringido de movimiento dentro de la carcasa.

[0043] Como se observa más claramente en la **FIG. 7**, la articulación **60** consta de los bloques delantero y trasero **61** y **62**, con una pluralidad de segmentos unidos **63**, que se proyectan entre aquellos. Los segmentos se unen consecutivamente uno con otro. Uniones flexibles **64** conectan los segmentos entre sí y los bloques delantero y trasero. La articulación es flexible pero resiliente y, preferiblemente, se forma de una pieza de plástico contigua y moldeable. Porciones de la articulación con un área de sección transversal relativamente delgada de material forman las uniones flexibles **64**, y se disponen entre segmentos más gruesos, menos flexibles **63**. Esto permite la flexión de la articulación en los puntos de unión, al aplicar una fuerza a la articulación. Otros materiales conocidos son también apropiados para la articulación, incluidos, por ejemplo, aleaciones con memoria de forma, siempre que la articulación resultante sea susceptible de una extensión longitudinal, al aplicar una fuerza normal o perpendicular a la longitud de la articulación.

[0044] En estado ensamblado, el bloque trasero **62** se asegura fijamente en la ranura **27** de la carcasa, como se muestra en la **FIG. 6** y, más claramente, en las **FIGS. 9 y 10**. Pivotes guía **65, 66** se proyectan del bloque delantero **61** y se alojan en el surco guía **28**. El surco guía **28** se define por nervaduras guía **29, 29** que se proyectan internamente del acople cónico **24**. El cono **49** del émbolo **46** empalma con el bloque delantero **61** de la articulación. Alternativamente, el ensamble articulación-émbolo puede formarse integralmente como una sola unidad. La articulación, el surco guía, el émbolo, la cánula y el implante (si se carga dentro de la cánula) se alinean todos a lo largo del eje longitudinal del aparato.

[0045] Tal como puede observarse, la cara inferior del botón **50** de la palanca de mando **52** está en contacto con la articulación (**FIG. 9A**). En operación, la depresión del botón **50** por el usuario transmite una fuerza contra la articulación a través de la cara inferior del botón **50**, en una dirección generalmente normal al eje longitudinal del aparato. Esta fuerza se transmite a través de la articulación, y se convierte en una fuerza longitudinal a lo largo del eje longitudinal del aparato, mediante la flexión de las uniones de la articulación. Como el bloque trasero de la articulación permanece fijo a la carcasa, esta acción se traduce en un movimiento de traslación del extremo libre del bloque delantero de la articulación, en la

dirección opuesta al bloque trasero fijo de la articulación. Este movimiento de translación del bloque delantero de la articulación empuja a su vez al impulsor **46** a través del lumen de la cánula **40**. Donde se carga un implante y se retiene dentro del lumen de la cánula, el movimiento del impulsor expulsa a su vez el implante de la punta de la cánula (**FIG. 9B**).

[0046] El botón **50** incluye también la pestaña **57**, que se puede enganchar con la ranura de pestaña **58** de la carcasa. La pestaña incluye un seguro que, al encajar en la ranura **58**, producirá un clic audible, que le indica al usuario que el implante se ha expulsado, y que mantendrá también la palanca de mando en un estado deprimido de bloqueo, luego de la expulsión del implante.

[0047] Una segunda incorporación del aparato de aplicación de un implante, de acuerdo con la presente invención, se representa en las **FIGS. 10-11**. En esta incorporación, el aparato de aplicación de implante **110** incluye la carcasa **120** con el accionador **170**, dispuesto dentro de la carcasa. El accionador incluye la articulación **160**, formada por dos elementos arqueados opuestos y flexibles, **165** y **166**. Las crestas **171** y **172** se proveen en los vértices de los elementos arqueados, y porciones de los elementos arqueados que incluyen las crestas **171** y **172**, se proyectan a través de los orificios **124** y **125** de la carcasa. El ensamble de la cánula **142** se asegura a la carcasa. Al igual que en la incorporación previa, también puede cargarse un implante en la cánula. La depresión de los elementos arqueados **165** ó **166** acciona el aparato, produciendo la expulsión del implante de la cánula, como se explicará con más detalle.

[0048] La carcasa **120** se compone de dos secciones, las secciones de carcasa superior e inferior **121** y **122**, que pueden ensamblarse como se describe previamente con respecto a la incorporación de las **FIGS. 1-9**. De modo semejante, el aparato **110** se configura asimismo ergonómicamente para un agarre fácil y, en forma análoga, el usuario lo agarrará por lo general entre el pulgar y el dedo corazón. Las crestas **171** ó **172** incluyen surcos táctiles o se texturizan de otra manera para permitir un agarre y un tacto más seguros al usuario. Pueden proveerse estrías táctiles adicionales en la carcasa misma en proximidad de los orificios **125** y **126**.

[0049] La articulación **160** incluye además los bloques delantero y trasero **161** y **162**, y el impulsor **148** que se proyecta del bloque delantero **161**. Los extremos de los elementos arqueados **165** y **166** coinciden en los bloques delantero y trasero **161** y **162**. Materiales apropiados para la articulación **160** son los mismos que los descritos anteriormente con respecto a la articulación **60** de la incorporación de las **FIGS. 1-9**. En estado ensamblado, el bloque trasero **162** se asegura a la carcasa y se retiene en una posición fija, relativa a la carcasa, por las pestañas **127** y **128**. El bloque delantero **161** se aloja y puede deslizarse en el surco de corredera **129** en la sección inferior de la carcasa **122**. El impulsor **148** se proyecta del bloque delantero **161** y se alinea axialmente con la cánula **140**. El impulsor puede formarse de alambre y, en un método de fabricación, la articulación puede moldearse directamente sobre un alambre y, luego, el alambre puede cortarse en las dimensiones deseadas para formar el impulsor.

[0050] En estado de no expulsión, ilustrado en la **FIG. 11A**, el implante **101** se retiene en la cánula, distal al impulsor. La presión manual sobre el elemento arqueado **165** ó **166** imprime una fuerza normal al eje longitudinal del aparato. Esta fuerza se transforma, mediante flexión de los elementos arqueados, en una fuerza longitudinal a lo largo del eje longitudinal, lo que, a su vez, produce el movimiento del bloque delantero libre **161** de la articulación, opuesto al bloque trasero fijo **162**. Esto, a su vez, empuja el impulsor **146** a través de la cánula, lo que, a su vez, expulsa un implante cargado de la cánula, como se ilustra en la **FIG. 11B**.

[0051] La pestaña de bloqueo **174** se provee en la sección superior de la carcasa **121** e incluye además un retén de bloqueo **175**, que se puede enganchar con la muesca **176** del bloque delantero **161**. La misma pestaña de bloqueo puede formarse integralmente con la sección superior de la carcasa **121**, y configurarse de tal modo que el retén de bloqueo ajuste con cierre a presión en la muesca, al posicionarse adecuadamente. En operación, a medida que el bloque delantero **161** se desplaza hacia adelante en relación con la carcasa, la superficie angular **178** engancha el retén de bloqueo **175** y flexiona la pestaña de bloqueo hacia arriba. La pestaña de bloqueo permanece flexionada hacia arriba hasta que el movimiento del bloque delantero lleve a la muesca **176** a su posición de bloqueo, encajando el retén de bloqueo en la muesca. Como puede apreciarse, la

ubicación de la muesca en relación con la longitud del bloque delantero determinará la distancia recorrida por el impulsor, para expulsar el implante. En la incorporación ilustrada, el accionador puede insertarse en la carcasa en dos orientaciones diferentes para ofrecer dos distancias de expulsión, también diferentes, del impulsor. Tal como se observa, una cara angular similar **179** y la muesca **177** se proveen en la cara opuesta **178** del bloque **161** y la muesca **176**, estando la muesca **176** desplazada de la muesca **177**, en relación con el eje longitudinal de la carcasa. En consecuencia, el mismo accionador puede rotarse **180** grados luego del ensamble del aparato, de modo que, en su lugar, el retén de bloqueo **175** enganche la muesca **177**, permitiendo así que el impulsor recorra, en su lugar, una distancia alterna controlada por la ubicación de la muesca **177**, en relación con la longitud del bloque delantero. En la incorporación ilustrada, la muesca **177** permite un desplazamiento de 1 mm y la muesca **176** permite un desplazamiento de 2 mm.

[0052] Una tercera incorporación del aparato de aplicación de un implante, de acuerdo con la presente invención, se representa en las **FIGS. 12A-12B**. En esta incorporación, el aparato de aplicación de implante **210** incluye la carcasa **220** y el ensamble de la cánula **230**. El ensamble de la cánula **230** comprende la cánula **240** dispuesta en su interior y que se prolonga de la porción de la punta removible **230**, y el impulsor **248** que se aloja con ajuste deslizante en la cánula y termina en su extremo proximal en el cono **249**, el cual se dispone en el interior de la carcasa. La palanca **254** se monta para movimiento normal al eje longitudinal del aparato. Un extremo de la palanca se prolonga del aparato a través del orificio **251** y termina en el botón **250**. El otro extremo de la palanca incluye la pestaña **257**, que puede engancharse con el pestillo **258** en la carcasa **220**. La pestaña y el pestillo pueden configurarse para engancharse en una relación de ajuste a presión. La leva **260** se dispone dentro de la carcasa **220** y se monta con pivotamiento en la carcasa sobre el pivote **265**, el cual se localiza distalmente con relación a la palanca **254**. La ranura **267** se provee en la leva **260**. El pasador **256** en la palanca **254** se retiene con ajuste deslizante dentro de la ranura **267**. El extremo de la leva **260** se localiza proximal al cono **249** y el ensamble del impulsor **248**.

[0053] En el estado de no expulsión, ilustrado en la **FIG. 12A**, el implante **201** se retiene en la cánula distal al impulsor. La depresión manual del botón **250**

produce el movimiento descendente de la palanca **254** normal al eje longitudinal del aparato. Este movimiento ejerce una fuerza sobre la leva **260**, que se transmite mediante el pasador **256** de la palanca a la ranura **267** de la leva, produciendo el movimiento rotacional de la leva sobre el pivote **265**. Al aproximarse el extremo de la leva **260** al cono **249**, tal rotación de la leva hace que el extremo de la leva se acople con el cono **249**, produciendo el movimiento de translación del cono **249** y el émbolo **248** en relación con la carcasa. A su vez, este movimiento de translación del émbolo expulsa el implante de la cánula, como se representa en la **FIG. 12B**. Cuando la palanca se oprime completamente y se expulsa el implante, la pestaña **257** engancha el pestillo **258**, bloqueando así el ensamble en un estado hundido, pos-expulsión.

[0054] Una ventaja del aparato de aplicación de un implante, de acuerdo con la invención, es que permite una expulsión muy suave y controlada del implante. Por "controlada" da a entender que la fuerza impartida al implante para la expulsión es proporcional a la fuerza aplicada por el usuario para accionar el aparato. El usuario tiene una información directa en cuanto a la velocidad de expulsión y puede ajustar dinámicamente la fuerza, que se imparte a la articulación, para obtener la velocidad deseada de expulsión. Además, dependiendo de las configuraciones y dimensiones particulares de la articulación, el aparato puede configurarse de tal modo que el rango de movimiento de translación del émbolo a lo largo del eje longitudinal, o el eje "x", de la carcasa pueda ser significativamente más largo, si bien todavía proporcional, al rango de movimiento del accionador a lo largo el eje normal o eje "y". En tales situaciones, implantes relativamente largos pueden aplicarse efectivamente por un aparato que se acciona por una carrera de actuación comparativamente corta. La incorporación de las **FIGS. 9A y 9B** ilustra tal situación, donde el desplazamiento **y** del botón **50** resulta en un desplazamiento **x** mayor del émbolo **48**.

[0055] La aplicación controlada, que puede lograrse por el aparato inventivo, tiene igualmente ventajas adicionales. Por ejemplo, la aplicación controlada facilita una colocación más predecible y reproducible del implante, es decir, el implante tenderá a colocarse en una ubicación muy cerca de la punta de la cánula, y a no proyectarse a una ubicación más distante, como puede ocurrir potencialmente, por ejemplo, con el uso de un dispositivo con carga de resorte,

donde una fuerza repentina se aplica instantáneamente al implante. La inclusión de mecanismos de bloqueo, tales como el mecanismo de bloqueo de la pestaña **57** y la ranura **58** del aparato de **FIGS. 1-9**, o el mecanismo de pestaña de bloqueo del aparato de **FIGS. 10-11**, o el mecanismo pestaña-pestillo del aparato de **FIGS. 12A-12B**, impide el reflujo del fluido ocular a la cánula, luego de la expulsión del implante. Estos mecanismos de bloqueo pueden configurarse además de modo que el enganche entre los dos sea irreversible, lo cual impide la reutilización del aparato. Esto es ventajoso, por ejemplo, si se desea un aparato de uso único.

[0056] Igualmente, la combinación de la forma general de la carcasa, junto con la ubicación particular de las estrías táctiles en proximidad a la ubicación del accionador, ofrece ventajas adicionales de seguridad. En particular, el diseño permite al usuario controlar el posicionamiento de la cánula y mantener su estabilidad, principalmente mediante la manipulación del pulgar y el dedo corazón. Mientras tanto, el dedo índice controla la actuación del aparato y, en consecuencia, la expulsión del implante de la cánula en la localización deseada. Este diseño separa efectivamente el control de posicionamiento del control de accionamiento, y disminuye el riesgo de que el paso de expulsar el implante produzca inadvertidamente el movimiento del dispositivo, de modo que el la colocación efectiva del implante no se dé en la ubicación prevista.

[0057] En muchos aspectos, las cánulas en sí son similares a la agujas quirúrgicas estándar, y pueden fabricarse de acero inoxidable en una variedad de calibres. El calibre se seleccionará de tal modo que el diámetro interior del lumen, o diámetro interno, de la cánula, correspondan al diámetro exterior del implante elegido, con suficiente tolerancia para que el implante pueda alojarse dentro del lumen de la cánula y, posteriormente, expulsarse de él. En la incorporación de las **FIGS. 10 y 11**, la cánula **140** puede ser una aguja quirúrgica estándar con un sistema de conexión hermética ("**luer lock**") en su cubo, el cual puede encajarse y asegurarse al correspondiente sistema de ajuste **luer** provisto en el extremo de la carcasa **120**.

[0058] Es deseable, aunque no necesario, emplear una cánula que corresponda en dimensiones a una aguja calibre **21** ó **22** o más pequeña. Tal cánula pequeña tiene la importante ventaja de que las punciones hechas por tal

aguja o cánula de diámetro interno pequeño, de acuerdo con técnicas descritas en esta solicitud, son auto-sellantes. En la presente solicitud, este hecho se torna positivo en el sentido de que la aplicación del implante en el ojo puede llevarse a cabo sin la necesidad de suturar el sitio de punción, como sería necesario donde se emplea una aguja de calibre mayor. Hemos determinado que, utilizando una cánula calibre **21** ó **22** o más pequeño, el implante puede colocarse y la cánula puede retirarse sin filtración excesiva de fluido del ojo, pese a las presiones de fluido normales dentro del ojo, y evitarse la sutura del sitio de punción. Las agujas calibre **21** tienen diámetros exteriores de aproximadamente $812,8 \mu\text{m}$ (0.032 pulgadas). Versiones de pared delgada o extra delgada de agujas calibre **21** pueden tener diámetros internos de aproximadamente $584,2 \mu\text{m}$ a $660,4 \mu\text{m}$ (0.023 a 0.026 pulgadas). Las agujas calibre **22** tienen diámetros exteriores de aproximadamente $711,2 \mu\text{m}$ (0.028 pulgadas), y versiones de pared delgada o extra delgada de agujas calibre **22** tienen diámetros de aproximadamente $482,6 \mu\text{m}$ a $584,2 \mu\text{m}$ (0.019 a 0.023 pulgadas). Idealmente se emplea una cánula correspondiente en dimensiones a la agujas de pared delgada de hasta calibre **22** ó **23**. Los microimplantes se dimensionan para tener diámetros exteriores que se alojen dentro de las cánulas de la aguja con tolerancias suficientes para empujarse fácilmente a través de la cánula. Por ejemplo y sin limitaciones, los microimplantes con un diámetro de $457,2 \mu\text{m}$ (0.018 pulgadas) pueden aplicarse fácilmente a través de una aguja de pared delgada calibre **22**, y un microimplante con un diámetro de $381 \mu\text{m}$ (0.015 pulgadas) es fácilmente aplicable a través de una aguja de pared delgada calibre **23**. La invención contempla además el empleo de cánulas con secciones transversales no circulares, incluidas secciones transversales ovales o elípticas. Para tales cánulas de sección transversal no circular, es deseable que el área de sección transversal corresponda a la de una cánula circular con un diámetro interior de hasta $812,8 \mu\text{m}$ (0.032 pulgadas), es decir, un área de sección transversal de hasta $516.128 \mu\text{m}^2$ (0.0008 pulgadas cuadradas) o más, dependiendo de la geometría de sección transversal particular.

[0059] Además de las dimensiones de la cánula, modificaciones adicionales a la punta de la cánula y, en particular, a métodos de inserción pueden contribuir también al auto-sellado del implante. Un problema típico, cuando se inserta una cánula en cualquier tejido, es el fenómeno de "enucleación" ("**coring**") del tejido, donde la inserción corta efectivamente una sección cilíndrica de tejido que penetra

241

en el lumen de la cánula. Tal enucleación, cuando ocurre en el ojo, puede exacerbar la filtración de fluido ocular a través del sitio de inyección. Abordando el tejido ocular en más de un ángulo, en relación con la normal, se da una mejor oportunidad de que la punta de la cánula penetre y separe las capas de tejido y reduzca la enucleación del tejido. Técnicas adicionales para reducir aún más la enucleación y/o filtración excesiva se describen también en esta solicitud.

[0060] La punta de la cánula en sí puede configurarse igualmente para reducir el fenómeno de la enucleación, por ejemplo, afilando ciertas porciones de la punta biselada y embotando otras. Las FIGS. **13A** y **13B** ilustran una incorporación similar, donde la punta de la cánula **40a** incluye los biseles **31a**, **32a** que se proyectan distalmente de la línea designada **L1** y constituyen aproximadamente una mitad de la punta biselada y el área roma **33a** que se proyecta proximalmente de la línea **L1**, constituyendo la otra mitad de la punta biselada. El área roma **33a** puede crearse mediante técnicas convencionales de pulido conocidas en el arte. Las FIGS. **14A** y **14B** ilustran otra incorporación similar, donde la punta de la cánula **40b** incluye asimismo los biselados laterales **31b** y **32b**, que se proyectan distalmente de la línea designada **L2**, y el área roma **33b** que se proyecta proximalmente de la línea **L2**. No obstante, en esta incorporación, los biseles laterales **31b**, **32b** constituyen sólo alrededor de $\frac{1}{4}$, o menos, de la punta biselada. En cada una de estas incorporaciones, los biseles laterales afilados permiten un perforado inicial del tejido, pero a medida que la punta se sigue insertando, el tejido encuentra las áreas romas de la punta biselada, que no tienen bordes cortantes afilados, favoreciendo así la separación de las capas de tejido a medida que la cánula se introduce y atenuando el corte posterior y la posible enucleación del tejido. Aparte de estos diseños, las puntas de aguja convencionales han demostrado ser satisfactorias.

[0061] Un experto en el arte observará que el sitio particular de entrada y la distancia de la cánula insertada dependerán de la aplicación particular y la localización final deseada del implante. Como puede apreciarse también, la habilidad provista en esta solicitud para permitir un método auto-sellante de aplicar implantes tiene un enorme impacto sobre la capacidad de los médicos y trabajadores de la salud pública de tratar enfermedades del ojo, porque obvia en la mayoría de las situaciones la necesidad de equipos de cirugía, y el apoyo

quirúrgico concomitante, requerido actualmente por los métodos convencionales.

[0062] Para administrar un implante utilizando, por ejemplo, el aparato de aplicación de implante de las **FIGS. 1-9**, el usuario puede sujetar el aparato **10** entre el pulgar y el dedo corazón a lo largo de estrías táctiles **22**, y posicionar el aparato cerca del punto de entrada deseado en el ojo del paciente. Por lo general, el paciente estará bajo un anestésico tópico o local. El usuario puede entonces insertar la cánula **40** en el ojo del paciente a la profundidad deseada, y oprimir el botón expulsor **50** para expulsar el implante en la ubicación deseada. Entonces, se retira la cánula **40**. Técnicas específicas para la penetración de la cánula, incluidos ángulos de orientación de la cánula y el bisel, se discuten con mayor detalle en esta solicitud. Donde la cánula **40** se dimensiona para alojar y retener un microimplante, como se discute anteriormente, el sitio de punción resultante se puede auto-sellar luego del retiro de la cánula. De lo contrario, en situaciones donde se emplean una cánula y un implante más grandes, el sitio de punción puede cerrarse por métodos conocidos, tales como sutura.

[0063] Métodos auto-sellantes pueden realizarse asimismo sin el aparato inventivo, si bien en forma menos conveniente. En tal método, puede proveerse una cánula con dimensiones correspondientes a los ya descritas, conectada a un soporte adecuado, tal como, por ejemplo, un ensamble típico de aguja y jeringa. El microimplante se carga y retiene dentro del lumen de la cánula, y se provee además un impulsor con el extremo distal alojado a través del eje proximal del lumen de la cánula y se posiciona adyacente al microimplante. El extremo distal del impulsor permanece fuera de la cánula y es accesible manualmente. Este ensamble se pone entonces en posición cerca del ojo del paciente, y la cánula se emplea luego para perforar la capa exterior del ojo de un paciente, y la cánula se hace avanzar a un punto deseado dentro del ojo de un paciente para la deposición del microimplante. Una vez posicionada la cánula, el impulsor se mueve del extremo proximal de la cánula hacia el extremo distal de la cánula, expulsando así el microimplante de la cánula. Luego de la expulsión, la cánula y el impulsor se retiran del ojo del paciente, y la punción creada por la inserción de la cánula en el ojo del paciente es auto-sellante después del retiro de la cánula.

[0064] Para la colocación, por ejemplo, en la cavidad vítrea del ojo, métodos



útiles de implantación incluyen introducir la aguja a través de la ***pars plana*** en una ubicación de aproximadamente 3.5 - 4 mm del limbus del ojo. Para agujas de diámetro más pequeño, por ejemplo, calibre **25** o menores, la aguja puede insertarse desde cualquier ángulo relativo al ojo y producir aún resultados auto-sellantes aceptables. Para agujas de mayor calibre, por ejemplo, calibre **23** y más, los resultados auto-sellantes pueden mejorarse insertando la aguja en un ángulo relativo a la superficie del ojo. Por ejemplo, se logran excelentes resultados insertando la aguja en un ángulo de 45°, o menos, en relación con la superficie del ojo. Asimismo, resultados ligeramente mejorados pueden observarse en algunos casos orientando el bisel de la aguja hacia abajo, con respecto a la superficie del ojo. Otro método ventajoso implica el abordaje denominado "técnica del túnel". En esta técnica, el ojo del paciente se inmoviliza usando, por ejemplo, un aplicador de algodón o fórceps, y la aguja se introduce en la esclerótica en un ángulo de acercamiento paralelo, relativo a la superficie del ojo. En esta técnica, el bisel se orientará usualmente hacia arriba con respecto a la superficie del ojo. Una vez la punta se introduce suficientemente lejos en la capa escleral, usualmente de tal modo que la porción del bisel se disponga por lo menos dentro de la capa escleral, el ángulo de la aguja se ajusta a un ángulo más inclinado en el ojo, y la aguja se introduce aún más. El empleo de tales métodos, con el ángulo de inserción menos profundo, logra bordes de la herida que se cierran y sellan más fácilmente. Sin entrar en limitaciones teóricas, se cree que la inserción de la aguja por esta técnica crea un "colgajo" escleral que, bajo presión intraocular del ojo, se fuerza hacia arriba y se presiona contra el trayecto de la herida para cerrar más efectivamente la herida.

[0065] Además, la dirección de inserción de la aguja, relativa al limbus del ojo, puede tener implicaciones adicionales luego de la deposición del implante en la cavidad vítrea. Por ejemplo, la introducción de la aguja en la parte posterior del limbus, o incluso circunferencialmente en relación con el limbus, permite por lo general una ubicación apropiada y aceptable para la deposición del implante. Por otro lado, la introducción de la aguja en la parte anterior del limbus requiere cierto cuidado, ya que puede llevar a la colocación del implante cerca del cristalino del ojo, lo cual puede ocasionar algunas complicaciones.

[0066] Implantes que son compatibles con el proceso de carga y expulsión del

24
134

aparato, de acuerdo con la presente invención, pueden fabricarse por un número de métodos conocidos, incluidos métodos de separación de fase, métodos interfaciales, métodos de extrusión, métodos de compresión, métodos de moldeo, métodos de moldeo por inyección, métodos de prensado por calor y similares. Los métodos particulares empleados pueden seleccionarse, y los parámetros técnicos pueden variarse, con base en el tamaño de implante deseado y las características de liberación del medicamento. Para los microimplantes descritos en esta solicitud, que pueden aplicarse a través de cánulas equivalentes a una aguja calibre **21** o más pequeña, y que, por lo tanto, tienen diámetros de sección transversal de $660,4\ \mu\text{m}$ (0.026 pulgadas) o menos, o áreas de sección transversal similar, son particularmente útiles métodos de extrusión. Métodos de extrusión, así como métodos de moldeo por inyección, de moldeo por compresión, y métodos de compactación ("**tableting methods**"), todos pueden lograr los diámetros o áreas pequeñas de sección transversal requeridos de los microimplantes. Los métodos de extrusión pueden resultar igualmente en una dispersión más homogénea del medicamento dentro del polímero, lo cual puede ser importante dadas las pequeñas dimensiones de los microimplantes.

[0067] Como se mencionó previamente, los microimplantes que tienen diámetros de $457,2\ \mu\text{m}$ (0.018 pulgadas), o menos, son aplicables a través de cánulas de pared delgada calibre **22**, y microimplantes con diámetros de $381\ \mu\text{m}$ (0.015 pulgadas), o menos, son aplicables a través de cánulas de pared delgada calibre **23**. Debido a los diámetros o áreas de sección transversal extremadamente pequeños de estos microimplantes, la longitud correspondiente necesitará ser proporcionalmente más grande para suministrar dosificaciones terapéuticas deseadas de muchos agentes activos. Típicamente, los microimplantes pueden fabricarse de tal modo que su longitud sea de hasta alrededor de 6 ó 7 mm o más. Un microimplante de 7 mm de longitud, o menos, puede ser preferible, por lo menos para colocación en el vítreo, ya que los implantes de longitud mayor pueden interferir la visión del paciente.

[0068] En la fabricación de un aparato de aplicación de un implante, de acuerdo con la invención, puede ser deseable pre-cargar el implante en la cánula. Aparatos pre-cargados proporcionan una mayor conveniencia para el usuario y evitan una manipulación innecesaria de los implantes. Además, tal carga puede

28
A136

realizarse bajo condiciones esterilizadas, garantizando en esa forma la aplicación de un implante esterilizado. Para la incorporación de las **FIGS. 1-9**, el implante puede pre-cargarse en el ensamble de la cánula, y el ensamble de la cánula cargado puede incorporarse en la punta removible. De esta manera, los ensambles de punta removible/cánula cargados pueden pre-ensamblarse para incorporación posterior con el ensamble de la carcasa. Análogamente, para la incorporación de las **FIGS. 10-11**, el implante puede pre-cargarse en la cánula y luego, ensamblarse posteriormente al ensamble de la carcasa. En una variación alternativa de esta incorporación, la cánula puede tener dos partes separadas, con una parte de la cánula mantenida dentro de la carcasa, que entonces se comunica con la otra porción externa de la cánula, la cual se conecta posteriormente a la carcasa. En tal variación, puede cargarse posteriormente un implante en la parte de la cánula retenida dentro de la carcasa. En cualquier caso, se proveen los impulsores y las articulaciones de las longitudes apropiadas, dependiendo de la longitud del implante cargado particular, de modo que pueda garantizarse la expulsión completa del implante particular.

[0069] Placas de rotulación, u otras ubicaciones en la carcasa, pueden incluir la información apropiada relativa al implante particular cargado. Dada esta intercambiabilidad, aparatos únicos para la aplicación de implantes seleccionados pueden fabricarse con facilidad suministrando simplemente la cánula particular, el émbolo y el sistema de articulación para el implante seleccionado. Los restantes componentes del aparato continúan siendo los mismos. La placa de características o la carcasa misma pueden etiquetarse para corresponder al implante seleccionado, identificando en esta forma el aparato con el implante cargado.

[0070] Cuando el aparato se ensambla con el implante pre-cargado, puede ser además deseable que el implante se posicione exactamente proximal a la abertura en la punta de la cánula. De esta forma, puede evitarse la introducción de aire en el ojo cuando se expulse el implante, como podría ocurrir de lo contrario si el implante se localizara más lejos dentro del lumen de la cánula y se permitiera la formación de una burbuja o una bolsa de aire entre la punta de la cánula y el implante, y la expulsión del implante tuviera que forzar la burbuja o la bolsa de aire dentro del ojo. Un método de realizar esto es cargar el implante distalmente en la

cánula, seguido por el émbolo, diseñándose la longitud del émbolo para empujar el implante a la posición de pre-actuación deseada. Cuando el ensamble de la cánula se instala posteriormente en la carcasa, el émbolo y, en consecuencia, el implante se hace avanzar a la posición deseada. Para proteger de una liberación prematura e inadvertida del implante, la cánula puede tener una ligera curvatura incorporada en la punta, de modo que haya una fricción suficiente entre la pared interna de la cánula y el implante, para mantener el implante en su sitio pero, al mismo tiempo, la fuerza de fricción se supera fácilmente por la acción del émbolo para expulsar el implante, luego de accionar el aparato.

[0071] En igual forma, otros diseños de cánula pueden lograr el efecto deseado de impedir la entrada de aire en el ojo, luego de la expulsión del implante. Por ejemplo, el implante puede posicionarse proximalmente a la punta de la cánula pero con suficiente tolerancia entre el implante y la pared de la cánula para permitir el escape de aire a lo largo del implante, a medida que se desplaza a través de la cánula. Tolerancias adecuadas son aquellas que retienen el aire delante del implante con una presión cercana a la ambiente, a medida que el implante se mueve a lo largo de la cánula. Debido a que la presión del fluido dentro del ojo es por lo general ligeramente positiva en relación con la presión ambiente, no penetrará en el ojo aire a presión ambiente.

[0072] El aparato cargado de acuerdo con la invención puede integrarse incluyendo una tapa de seguridad, que se extienda sobre la cánula y se asegure a la carcasa. Esto brindará una medida de seguridad durante la manipulación del aparato. El botón u otro mecanismo de depresión del aparato pueden incorporar asimismo una muesca que aloje el reborde de la tapa de seguridad. En esta configuración, la tapa de seguridad operará entonces también para proteger contra la depresión no intencional del botón u otro mecanismo de depresión y contra la expulsión del implante.

[0073] Como puede apreciarse, el aparato de aplicación de un implante de acuerdo con la invención, que se provee cargado con el implante deseado, es de gran beneficio al médico usuario. Tal aparato puede suministrarse empacado en condiciones esterilizadas para una sola aplicación. El usuario no necesita manipular nunca el implante en sí. Como ya se mencionó, el aparato permite una

2A
13A

expulsión controlada del implante. La configuración y el diseño del aparato contribuyen además a lograr una colocación uniforme de los implantes, de un paciente a otro. Además, cuando el aparato se configura para aplicar un micro-implante, el aparato facilita un método auto-sellante de aplicación, como se discutió anteriormente. Esto tiene un beneficio enorme para el médico y el paciente en el sentido de que todo el procedimiento del implante puede realizarse en una forma segura, fácil y económica en un consultorio médico, sin la necesidad de apoyo quirúrgico más costoso, requerido en la actualidad para la aplicación de implantes.

[0074] La invención se ilustra con más detalle por los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

Efectos del tamaño de la aguja y la técnica sobre la filtración de humor vítreo
("*vitreous leakage*")

[0075] Se investigaron agujas de diferentes calibres junto con varias técnicas de inserción, para determinar el calibre de aguja de tamaño máximo y la técnica óptima de inserción para una filtración de humor vítreo mínima y heridas "auto-sellantes".

[0076] Se anestesiaron ocho conejos con una mezcla de cetamina/xilazina. Gotas de una solución de Opthaine® al 0.5% se aplicaron a cada ojo del conejo como anestésico local. Agujas 16g, 20g, 22g, 23g, 25g (Beckton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ) se fijaron a jeringas y se insertaron en las cavidades vítreas de los ojos de los conejos, a través de la ***pars plana*** (2-3 mm del limbus), de acuerdo con técnicas variables. Para cada tamaño de aguja, las agujas se insertaron en ángulos de 90° ó 45° en relación con la ***pars plana*** del ojo, o de acuerdo con la siguiente técnica de "túnel". En la técnica de "túnel", la aguja se introduce inicialmente en la primera capa escleral del tejido ocular en un ángulo muy superficial, casi paralelo, a la esclerótica. Una vez la aguja ha penetrado

78
138

suficientemente, por lo general a una posición en la cual el bisel se ha introducido en la capa escleral, se ajusta la orientación de la aguja y se inserta todavía más en un ángulo más agudo de ataque, por ejemplo, típicamente en toda la gama hasta 45°. La siguiente Tabla 1A detalla el calibre de las agujas y la técnica de inserción para cada animal.

TABLA 1A:

DISEÑO DEL ESTUDIO			
Animal	Ojo	Tamaño de la aguja	Posición del bisel, orientación de la inserción
1	OD	16g	Arriba, 90°
	OS	16g	Abajo, 90°
2	OD	20g	Arriba, 90°
	OS	20g	Abajo, 90°
3	OD	22g	Arriba, 90°
	OS	22g	Abajo, 90°
4	OD	23g	Arriba, 90°
	OS	23g	Abajo, 90°
5	OD	25g	Arriba, 90°
	OS	25g	Abajo, 90°
6	OD	23g	Arriba, 45°
	OS	23g	Abajo, 45°
7	OD	23g	Técnica del túnel
	OS	23g	Técnica del túnel
8	OD	22g	Técnica del túnel
	OS	22g	Técnica del túnel

OD – ojo derecho, OS – ojo izquierdo

[0077] Luego del retiro de cada aguja del ojo, las heridas resultantes se examinaron, y se registraron las observaciones de la forma y características de la herida y la cantidad de humor vítreo. Los resultados se tabulan en la siguiente Tabla 1B.

709
139

TABLA 1B:

OBSERVACIONES					
Animal	Ojo	Tamaño de la aguja (calibre)	Posición del bisel, orientación	Filtración observada	Descripción y caracterización de la herida
1	OD	16	90°	+++	Grande, redonda, no sellante luego del aplicador de algodón, se necesitó sutura
	OS	16	Abajo, 90°	+++	Grande, redonda, no sellante luego del aplicador de algodón, se necesitó sutura
2	OD	20	Arriba, 90°	+++	Grande, redonda, no sellante luego del aplicador de algodón
	OS	20	Abajo, 90°	+++	Grande, redonda, no sellante luego del aplicador de algodón
3	OD	22	Arriba, 90°	+++	Redonda, no sellante luego del aplicador de algodón
	OS	22	Abajo, 90°	+	Redonda, no sellante luego del aplicador de algodón
4	OD	23	Arriba, 90°	++	Redonda, no sellante luego del aplicador de algodón
	OS	23	Abajo, 90°	+	Redonda, no sellante luego del aplicador de algodón
5	OD	25g	Arriba, 90°	Sin filtración	Muy pequeña, redonda, sellada luego del aplicador de algodón
	OS	25g	Abajo, 90°	Mínima ±	Muy pequeña, redonda, no sellada luego del aplicador de algodón
6	OD	23g	Arriba, 45°	Mínima ±	Casi sellada, bordes cerrados
	OS	23g	Abajo, 45°	Sin filtración	Casi sellada, bordes cerrados
7	OD	23g	Técnica del túnel	Sin filtración	Perfectamente sellada
	OS	23g	Técnica del túnel	Sin filtración	Perfectamente sellada
8	OD	22g	Técnica del túnel	Mínima ±	Sellada
	OS	22g	Técnica del túnel	Mínima ±	Sellada

OD – ojo derecho, OS – ojo izquierdo

+++ = filtración grave

++ = filtración sustancial

+ = alguna cantidad de filtración

+/- = cantidad mínima de filtración

= sin filtración

[0078] Con base en las observaciones anteriores y otras más, puede concluirse que la técnica de inserción, así como el tamaño de la aguja, son factores importantes en la determinación de las características de la herida y la

30
140

subsiguiente filtración de la herida. Para las agujas calibre **25**, el ángulo o técnica de inserción fue menos importante, siendo la herida relativamente pequeña, sellada, y manifestando una filtración mínima o ninguna filtración. Para las agujas de calibre mayor, las técnicas de inserción adquieren más importancia; la inserción de la aguja en ángulos inferiores a lo normal, es decir, menores de 90°, redujo dramáticamente la cantidad de filtración, y se aumentó la capacidad de la herida de auto-sellarse. La inserción mediante la técnica del túnel ya descrita produjo los resultados más prometedores, pero incluso un abordaje directo en un ángulo menor de 45° brinda muy buenos resultados. Además, se obtuvieron resultados ligeramente mejores con el bisel orientado hacia abajo, en relación con el tejido del ojo después de la inserción. En consecuencia, se espera que el auto-sellado se pueda lograr con agujas calibre **23** o más, incluidas agujas calibre **21** y **22**, empleando las técnicas descritas.

EJEMPLO 2:

APLICACIÓN DE MICROIMPLANTES

[0079] Microimplantes cilíndricos con dimensiones de 333,4 μm (0.015 pulgadas) de diámetro y 6mm de longitud se aplicaron en los segmentos posteriores de ojos de conejos, utilizando una aguja de pared delgada calibre **23** y de acuerdo con técnicas de inserción descritas anteriormente en el Ejemplo 1.

[0080] Se anestesiaron cuatro conejos, como ya se indicó, con una mezcla de cetamina/xilazina y con gotas de solución de Opthaine® al 0.5% administradas a cada ojo del conejo como anestésico local. Agujas de pared delgada **23g** (BD, Franklin Lakes, NJ) se fijaron a las jeringas y las cánulas de las agujas se cargaron con los microimplantes. Las agujas se insertaron en las cavidades vítreas de los ojos de los conejos, de acuerdo con técnicas variables detalladas en el Ejemplo 1 y como se describe más pormenorizadamente en esta solicitud. La siguiente Tabla 2A especifica el calibre de la aguja y la técnica de inserción para cada animal.

34
101

TABLA 2A:

<u>DISEÑO DEL ESTUDIO</u>		
Animal	Ojo	Posición del bisel, orientación de la aguja
1	OD	Arriba, 90°
	OS	Abajo, 90°
2	OD	Arriba, 45°
	OS	Abajo, 45°
3	OD	Arriba, 45°
	OS	Abajo, 45°
4	OD	Técnica del túnel
	OS	Técnica del túnel

OD – ojo derecho, OS – ojo izquierdo

[0081] Además del ángulo de inserción y la orientación del bisel, se examinaron también diferentes orientaciones de las agujas, en relación con el limbus del ojo, para situaciones en que la aguja se insertó en un ángulo distinto del normal, es decir, 90°. Más específicamente, las agujas se introdujeron en el ojo en (1) circunferencialmente, es decir, a lo largo de una dirección generalmente tangencial al limbus, (2) posteriormente, es decir, la aguja se introduce generalmente hacia la parte posterior del ojo, y (3) anteriormente donde la aguja se introduce hacia la parte anterior del ojo.

[0082] Luego de la inserción de la aguja, los microimplantes se aplicaron en la cavidad vítrea del segmento posterior, introduciendo un alambre impulsor a través de la cánula de la aguja para empujar los microimplantes a través de la cánula de la aguja. Seguidamente se retiró la aguja, se examinó la herida resultante y se registraron observaciones de la forma y características de la herida y la cantidad de filtración de humor vítreo. Los resultados se tabulan en la siguiente Tabla 2B. Se realizaron asimismo observaciones en cuanto a la ubicación y estado del implante aplicado.

372
142

TABLA 2B:
OBSERVACIONES

Animal	Ojo	Posición del bisel, orientación, dirección	Filtración	Descripción de la herida	Disposición del DDS
1	OD	Arriba, 90°	+	Redonda, no completamente sellada luego del aplicador de algodón	Adecuada
	OS	Abajo, 90°	+	Redonda, no completamente sellada luego del aplicador de algodón	Adecuada
2	OD	Arriba, 45° circunferencialmente	±	Casi sellada	Adecuada
	OS	Abajo, 45° circunferencialmente	-	DDS en la herida, luego del retiro, casi sellada	Un pedazo pequeño en la herida
3	OD	Arriba, 45° posteriormente	-	Casi sellada, bordes cerrados	DDS roto en 2 pedazos
	OS	Arriba, 45° anteriormente	-	Casi sellada, bordes cerrados	DDS toca el cristalino
4	OD	Técnica del túnel circunferencialmente	-	Sellada	Muy cerca a la pars plana y el vítreo anterior
	OS	Técnica del túnel circunferencialmente	-	Sellada	Muy cerca a la pars plana y el vítreo anterior

+/- = cantidad mínima de filtración

- = sin filtración

[0083] A partir de las observaciones anteriores y otras más, puede esperarse que la inserción de la aguja en un ángulo de 45° o menos produzca resultados satisfactorios con respecto al auto-sellado y, análogamente, se traduzca en una colocación satisfactoria del implante. Aunque la técnica del túnel previamente descrita permite los mejores resultados auto-sellantes, el posicionamiento del implante fue ligeramente menos controlable que el observado por los métodos en

3/3
143

donde la aguja se introdujo a lo largo de una ruta única. Además, la orientación de la aguja en relación con el limbus puede ser importante. Por ejemplo, agujas introducidas en el ojo circunferencial o posteriormente facilitan una deposición más ventajosa del implante, mientras que las agujas introducidas anteriormente pueden resultar en la colocación del implante cerca al cristalino, lo cual puede ocasionar complicaciones. Otras dificultades observadas en la colocación de los implantes fueron causadas en un caso por la rotura de los implantes durante la carga, de modo que pequeños pedazos del implante se localizaron en la herida. Tales ocurrencias se solucionan fácilmente con un mayor cuidado al cargar el implante y asegurando que el alambre impulsor tenga la longitud suficiente para expulsar completamente el implante.

[0084] Aunque se han descrito métodos y un aparato preferidos, el profesional experto observará que pueden introducirse modificaciones obvias, que estén dentro del ámbito de la invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Reivindicamos:

1. Un aparato para inyectar un implante ocular en el ojo de un paciente, el cual se compone de:

una carcasa alargada con un eje longitudinal;

una cánula que se proyecta longitudinalmente de la carcasa, teniendo la cánula un lumen que se extiende a lo largo de ella y estando configurada para alojar un implante ocular dentro del lumen de la cánula;

un émbolo con un impulsor que puede alojarse dentro del lumen de la cánula y desplazarse desde una primera a una segunda posición; y

una articulación operacionalmente conectada al émbolo citado, teniendo la articulación un extremo móvil acoplable con el émbolo, y un extremo fijo asegurado a la carcasa, estando el extremo móvil de la articulación en capacidad de moverse desde una primera posición a una segunda posición, en relación con la carcasa, luego de la aplicación a la articulación de una fuerza normal al eje de la carcasa, desplazando en esa forma el émbolo de la primera posición a la segunda.

2. El aparato de la reivindicación 1, en donde el extremo móvil de la articulación puede efectuar un movimiento de translación a lo largo del eje de la carcasa.

3. El aparato de la reivindicación 1, que comprende además un implante ocular, localizado dentro del lumen de la cánula.

4. El aparato de la reivindicación 3, en donde el citado implante es un microimplante.

5. El aparato de la reivindicación 1, que comprende además una palanca de mando acoplable con la citada articulación.

6. El aparato de la reivindicación 5, en donde la palanca de mando se monta con pivotamiento dentro de la citada carcasa.

38
145

7. El aparato de la reivindicación 5, en donde la citada palanca de mando incluye además un botón, que se proyecta de la carcasa para depresión manual de la palanca.

8. El aparato de la reivindicación 1, en donde la citada articulación comprende además una pluralidad de segmentos unidos en forma flexible.

9. El aparato de la reivindicación 1, en donde la citada articulación comprende además uno o más elementos flexibles arqueados.

10. El aparato de la reivindicación 10, en donde una porción de por lo menos uno de los elementos flexibles arqueados se proyecta de la carcasa para depresión manual.

11. El aparato de la reivindicación 1 en donde la citada articulación comprende además un ensamble de leva.

12. El aparato de la reivindicación 1, en donde la cánula tiene un diámetro exterior de aproximadamente $812,8 \mu\text{m}$ (0.032 pulgadas) o menos.

13. El aparato de la reivindicación 1 en donde la cánula tiene un diámetro exterior de aproximadamente $711,2 \mu\text{m}$ (0.028 pulgadas) o menos.

14. El aparato de la reivindicación 1, en donde la cánula tiene un área de sección transversal de aproximadamente $516.128 \mu\text{m}^2$ (0.0008 pulgadas cuadradas) o menos.

15. Un aparato para implantar un implante ocular en una localización en el ojo de un paciente, aparato que consta de:

una carcasa alargada con un eje longitudinal;

una cánula que se proyecta longitudinalmente de la carcasa, teniendo la cánula un lumen que se extiende a través de ella;

36
146

un émbolo con un impulsor alojada dentro del lumen de la cánula y en acoplamiento con el implante, pudiéndose mover el émbolo de una primera a una segunda posición; y

una articulación con un extremo móvil conectado al émbolo, y un extremo fijo asegurado a la carcasa,

una palanca de mando con un primer extremo montado con pivotamiento dentro de la carcasa, y un segundo extremo en acoplamiento con la articulación,

en donde el movimiento del segundo extremo de la palanca de mando, contra la articulación en una dirección normal al eje de la carcasa, produce un movimiento de translación del extremo móvil de la articulación de una primera posición a una segunda, paralela al eje de la carcasa, desplazando en esa forma el émbolo de la primera posición a la segunda y expulsando el implante de la cánula.

16. El aparato de la reivindicación 15 que comprende además un implante ocular localizado dentro del lumen de la cánula.

17. El aparato de la reivindicación 16 en donde el citado implante es un microimplante.

18. El aparato de la reivindicación 15 en donde la citada palanca de mando comprende además un botón, que se proyecta de la carcasa para depresión manual de la palanca.

19. El aparato de la reivindicación 15 en donde la cánula tiene un diámetro exterior de 812,8 μm (0.032 pulgadas) o menos.

20. El aparato de la reivindicación 15 en donde la cánula tiene un diámetro exterior de aproximadamente 711,2 μm (0.028 pulgadas) o menos.

39
148

21. El aparato de la reivindicación 15 en donde el lumen de la cánula tiene un área de sección transversal de $516.128 \mu\text{m}^2$ (0.0008 pulgadas cuadradas) o menos.

22. Un método de aplicar un implante en una localización en el ojo de un paciente empleando el aparato de la reivindicación 1 ó 15.

23. Un método de aplicar un microimplante ocular en una localización en el ojo de un paciente empleando el aparato de la reivindicación 12 ó 19.

24. Un método de aplicar un microimplante ocular en el ojo de un paciente, método que comprende los pasos de:

(a) proveer:

una cánula con un extremo proximal, un extremo agudo distal, y un lumen que se extiende a lo largo de la misma,

un microimplante retenido dentro del lumen, y

un impulsor alojado a través del extremo proximal de la cánula;

(b) perforar la capa exterior del ojo de un paciente con la cánula e insertar la cánula en el ojo de un paciente en una localización deseada;

(c) Mover el impulsor desde el extremo proximal de la cánula hacia el extremo distal de la cánula, expulsando en esa forma el microimplante de la cánula; y

(d) retirar la cánula y el impulsor del ojo del paciente;

en donde la punción en el ojo del paciente, creada por la inserción de la cánula en el paso (c), es auto-sellante luego del retiro de la cánula en el paso (d).

25. El método de la reivindicación 24 en donde el paso (a) de proveer comprende además facilitar una cánula con un diámetro exterior de $821,8 \mu\text{m}$

38
148

(0.032 pulgadas) o menos.

26. El método de la reivindicación 24 en donde el paso (a) de proveer comprende además facilitar una cánula con un diámetro exterior de aproximadamente exterior de $711,2 \mu\text{m}$ (0.028 pulgadas) o menos.

27. El método de la reivindicación 24 en donde el paso (a) de proveer comprende además facilitar una cánula en donde el lumen de la cánula tiene una sección transversal de $516.128 \mu\text{m}^2$ (0.0008 pulgadas cuadradas) o menos.

28. El método de una cualquiera de las reivindicaciones **24-27**, en donde el paso (a) de perforar comprende además insertar la cánula en el ojo del paciente en un ángulo de 45° o menos, en relación con la superficie del ojo.

COMPOSICIÓN Y MÉTODO PARA TRATAR GLAUCOMA

Esta solicitud es una continuación del No. de serie 09/160,635 presentada el 24 de septiembre de 1998, la cual es una continuación del No. de serie 08/459,134 presentada el 2 de junio de 1995, Patente de los Estados Unidos No. 5,869,079.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a implantes biodegradables de liberación controlada para uso en cirugía filtrante del glaucoma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La cirugía filtrante del glaucoma (GFS, por sus siglas en inglés) es el pilar de la intervención quirúrgica para pacientes cuyo glaucoma continúa siendo progresivo después de la terapia médica. En esta intervención, se realiza una esclerectomía para crear una fistula permanente entre la cámara anterior y el espacio subconjuntival. La intervención está destinada a crear una burbuja filtrante que proporciona un pasaje alternativo para el drenaje del humor acuoso del ojo, aliviando en esa forma la presión intraocular y contribuyendo a mejorar la visión del paciente.

Desafortunadamente, el porcentaje de fallas de la GFS puede ser tan alto como un 25%, dependiendo de factores de riesgo pre-operatorios e incluso mayor para casos más complicados. Shields, A Study Guide for Glaucoma, 2nd Edition, pp. 463-77 (Baltimore: Williams & Wilkins 1987). La causa más significativa de estas fallas es la formación de un exceso de tejido conectivo por fibroblastos en la zona interfacial epiescleral-conjuntival, que obstruye la liberación de fluido de la cámara anterior del ojo a través de la burbuja filtrante. Sin la ventaja del pasaje alternativo creado por la cirugía, la presión intraocular retorna eventualmente a su elevado nivel pre-quirúrgico.

En el arte previo se ha investigado la administración pos-operatoria de una variedad de agentes terapéuticamente activos para inhibir la respuesta inflamatoria y, en particular, para contribuir a evitar la proliferación de fibroblastos en el sitio quirúrgico y la consecuente formación de tejido conectivo colágeno. Éstos incluyen agentes anti-inflamatorios tales como corticosteroides y medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), agentes trombolíticos,

antimetabolitos y/o agentes anti-proliferativos. Chang, *J. Ocular Pharm. Ther.* 14: 75-95 (1998). Típicamente, el agente activo deseado se administra en repetidas ocasiones mediante inyección subconjuntival, luego de la conclusión de la GFS. La desventaja de la incomodidad del paciente con estas inyecciones subconjuntivales repetidas, sin embargo, es obvia. Más aún, inyecciones subconjuntivales frecuentes de ciertos agentes activos útiles, tales como 5-flourouracil (5-FU) pueden ocasionar complicaciones adicionales. Lee et al., *Ophthalmic Surg.* 18: 187 (1987).

Alternativamente, una inyección subconjuntival única del agente activo deseado puede ser seguida por gotas tópicas para los ojos durante hasta tres meses pos-operación. Sin embargo, esta intervención alternativa es igualmente insatisfactoria, puesto que tanto la cantidad de agente activo que entra en contacto con el sitio quirúrgico como la duración de la exposición al agente son muy limitadas, lo cual se traduce por lo general en ráfagas ("**bursts**") de aplicación de medicamento, en cada administración, sin resultados concretos. Además, la estricta observación del régimen de gotas para los ojos es crucial para el éxito del procedimiento y, a menudo, ésta se descuida por muchos pacientes una vez lejos de la supervisión constante de los profesionales médicos. En consecuencia, sería sumamente deseable una forma de liberación controlada y sostenida de estos agentes activos.

Los intentos del arte previo para formular sistemas de aplicación de medicamentos apropiados para la intervención GFS no han satisfecho esta necesidad. Investigaciones repetidas empleando discos de poli-anhídrido erosionables, impregnados con 5-flourouracil (5-FU) lograron tan sólo un éxito limitado, presentaron velocidades de liberación sumamente variables y tuvieron como resultado una toxicidad ocular inaceptable. Jampel, *Arch. Ophthalmol.* 108: 430-435 (1990). En consecuencia, existe aún una necesidad de un implante farmacéuticamente aceptable, efectivo, que pueda brindar una liberación sostenida y controlada del agente activo directamente al sitio quirúrgico.

Literatura Relevante

Las Patentes de los Estados Unidos No. 4,997,652 y No. 4,853,224 divulgan implantes biocompatibles para introducirlos en una cámara anterior o segmento posterior de un ojo para el tratamiento de una afección ocular. Las

Patentes de los Estados Unidos No. 5,164,188, 5,443,505, 5,766,242 y 5,824,072 describen métodos de tratar enfermedades oculares mediante la introducción en el espacio supracoroidal o *pars plana* del ojo de implantes biocompatibles, que contienen medicamentos de interés. La Patente de los Estados Unidos No. 5,501,856 describe implantes intra-oculares biodegradables para aplicarse al interior del ojo para el tratamiento de trastornos en la retina/cuerpo vítreo, o para glaucoma.

Heller, *Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery*, in: CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, FL, 1987, pp. 39-90, describe el encapsulamiento para una aplicación controlada de medicamento. Heller in: *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, N. A. Peppes ed., Vol. III, CRC Press, Boca Raton, Fla, 1987, pp 137-149, describe además polímeros bioerosionables.

Anderson et al., *Contraception* 13:375 (1976) y Miller et al., *J. Biomed. Materials Res.* 11:711 (1977), describen varias propiedades del ácido poli(dL-láctico). La Patente de los Estados Unidos No. 5,075,115 divulga formulaciones de liberación sostenida con polímeros de ácido láctico y copolímeros. Di Colo, *Biomaterials* 13: 850-856 (1992) describe la liberación controlada de medicamento de polímeros hidrófobos.

Charles et al., *Ophthalmology* 98:503-508 (1991); Jampel et al., *Arch. Ophthalmol.* 108: 430-435 (1990); Lee et al., *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 29: 1692-1697 (1988); y Lee et al., *Ophthalmology* 12: 1523-1530 (1987) describen el uso de sistemas de aplicación de poli-anhídrido bioerosionables en cirugía filtrante del glaucoma. Smith and Ashton, *Ophthalmic Surg Lasers* 27: 763-767 (1996) describen un sistema de reserva no biodegradable para la aplicación de 5-FU en pacientes sometidos a cirugía de glaucoma de alto riesgo.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se ofrecen métodos y composiciones para mejorar el éxito de la cirugía filtrante del glaucoma, mediante la liberación controlada y sostenida de uno o más agentes terapéuticamente activos, directamente al sitio quirúrgico. Se proveen implantes biodegradables que contienen un polímero biodegradable biocompatible y uno o más agentes activos, configurados para colocación extrínseca al vítreo en forma epiescleral o intraescleral. El implante proporciona una velocidad

sustancialmente constante de liberación del agente activo deseado, o agentes, al sitio quirúrgico durante un período extendido de tiempo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1A muestra el perfil de liberación de un medicamento hidrófobo de un sistema de aplicación de medicamento de liberación extendida. Figura 1B muestra el perfil de liberación del mismo medicamento, cuando se formula en un sistema de aplicación de medicamento con un modulador de liberación.

Figura 2A muestra el perfil de liberación de dexametasona en la ausencia o la presencia del modificador de liberación, HCl de ciprofloxacina. Figura 2B muestra la liberación de ciprofloxacina en la presencia de dexametasona. Figura 2C muestra la liberación de ciprofloxacina en la ausencia de un modificador de liberación. Figura 2D muestra el perfil de liberación de un sistema de aplicación de medicamento que contiene fármacos hidrófilos e hidrófobos combinados y que contiene, además, un modificador de liberación farmacéuticamente inactivo.

Figura 3 es una vista frontal de un ojo, que ilustra el colgajo escleral y la fístula creada durante la cirugía filtrante del glaucoma.

Figura 4 muestra el perfil de liberación de dexametasona del sistema de aplicación del medicamento en forma de disco.

Figura 5 muestra el perfil de liberación de 5-fluorouracil del sistema de aplicación del medicamento en forma de disco.

DESCRIPCIÓN DE LAS INCORPORACIONES ESPECÍFICAS

Tal como se demuestra en esta solicitud, el porcentaje de éxito de la GFS puede mejorarse dramáticamente mediante la administración sostenida y controlada de agentes terapéuticos apropiados a la zona interfacial episcleral-subconjuntival, proximal al sitio quirúrgico, utilizando una formulación mejorada de implantes biodegradables. Los implantes contienen una composición polimérica farmacéuticamente aceptable y se formulan para liberar uno o más agentes farmacéuticamente activos durante un período extendido de tiempo y a una velocidad sustancialmente constante de liberación, para proporcionar una dosificación terapéuticamente efectiva del agente o agentes directamente al sitio quirúrgico para inhibir la respuesta inflamatoria. En consecuencia, con una sola

4/3
153

administración, los agentes terapéuticos se pondrán a disposición en el sitio donde se necesitan y se mantendrán durante un período extendido de tiempo, en lugar de someter al paciente a inyecciones repetidas o, en el caso de gotas auto-administradas, a un tratamiento ineficaz con ráfagas únicamente limitadas de exposición al agente activo o agentes.

Composiciones poliméricas biodegradables farmacéuticamente aceptables, susceptibles de emplearse en los implantes de la presente invención, pueden ser polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, ya sea homo- o copolímeros, y polisacáridos. Incluidos entre los poliésteres de interés se encuentran polímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, policaprolactona, y sus combinaciones. Empleando el L-lactato o D-lactato, se obtiene un polímero de biodegradación lenta, mejorándose al mismo tiempo con el racemato la degradación en forma sustancial. En una incorporación particularmente preferida, se utilizan copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico, donde la velocidad de biodegradación se controla mediante la relación de ácido glicólico a láctico. El copolímero de degradación más rápida contiene cantidades aproximadamente iguales de ácido glicólico y láctico. Los homopolímeros, o copolímeros, que tienen relaciones distintas de iguales, son más resistentes a la degradación.

Igualmente importante para controlar la biodegradación del polímero y, en consecuencia, el perfil de liberación extendida del implante, es el peso molecular promedio relativo de la composición polimérica empleada en el implante. Diferentes pesos moleculares de composiciones poliméricas idénticas o diferentes pueden incluirse en el implante para modular el perfil de liberación. En la incorporación preferida, el peso molecular promedio relativo del polímero variará desde alrededor de 9 a alrededor de 60 kD, usualmente desde alrededor de 10 a alrededor de 54 kD, más usualmente desde alrededor de 12 a alrededor de 45 kD y, muy preferiblemente, desde alrededor de 15 a alrededor de 40 kD. El implante se formula para liberar el agente(s) activo(s) durante un período de por lo menos alrededor de tres semanas, más usualmente por lo menos alrededor de cuatro a seis semanas y, usualmente, no más de alrededor de un año, más usualmente no más de alrededor de tres a seis meses. La formulación permite asimismo una velocidad uniforme y sustancialmente constante de liberación, que usualmente no variará en más de alrededor de 100% durante el período deseado de tiempo, más usualmente en no más de alrededor de 50%.

AA
154

La liberación de medicamento del implante puede modularse asimismo por la adición de un modulador de liberación. El modulador de liberación es un agente que altera la liberación de un medicamento de un implante biodegradable en una manera definida. La liberación de un agente hidrófobo se incrementa por la inclusión de un acelerador en el implante, incorporando al mismo tiempo retardantes para disminuir la velocidad de liberación de los agentes hidrófilos. Los agentes hidrófilos son aquellos compuestos que tienen por lo menos alrededor de 100 $\mu\text{g/ml}$ de solubilidad en agua a temperatura ambiente. Los agentes hidrófobos son aquellos compuestos que tienen menos de alrededor de 100 $\mu\text{g/ml}$ de solubilidad en agua a temperatura ambiente. El modulador de liberación puede ser fisiológicamente inerte, o puede ser igualmente un agente terapéuticamente activo.

Con esta incorporación de la invención, la velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo se controla por la velocidad de transporte a través de la matriz polimérica del implante y por la acción del modulador. El transporte del medicamento a través de la barrera polimérica se afecta igualmente por la solubilidad del medicamento, la hidrofilicidad del polímero, la magnitud del entrecruzamiento del polímero, la expansión del polímero luego de la absorción del agua, con el fin de hacer la barrera polimérica más permeable al medicamento, la geometría del implante, y similares. Con altas cargas de medicamento, es decir, con una concentración de carga por encima del umbral teórico de percolación, la teoría de la percolación predice el potencial de disolución del medicamento ("**drug leaching**") de la matriz del sistema de aplicación del medicamento. En tales casos, los moduladores de liberación son útiles para desacelerar el proceso de disolución.

Agentes activos, que pueden tener uso en la presente invención para mejorar el éxito pos-operatorio de la cirugía filtrante del glaucoma, incluyen, pero no se limitan a, las siguientes clases terapéuticas: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés); citocinas endógenas que influyen en la membrana basal; agentes que afectan el crecimiento de las células endoteliales; agonista o bloqueante adrenérgico; inhibidor de aldosa reductasa; agentes analgésicos; anestésicos; antialérgicos; antibacterianos; antifibróticos; antifúngicos, por ejemplo, anfotericina B; antiglaucoma; antihiper- o hipotensores; anti-inflamatorios; antineoplásicos; antiprotozoarios; antitumorales; antimetabolitos, por ejemplo, análogos de ácido fólico, análogos de purina, y

análogos de pirimidina; antivíricos; inhibidor de anhidrasa carbónica; agentes quelantes; colinérgicos; inhibidor de colinesterasa; estimulantes del SNC; anticonceptivos; agonistas o antagonistas del receptor de dopamina; estrógenos; glucocorticoides; inhibidor de glucosidasa; factor de liberación; inhibidor de la hormona de crecimiento; estimulantes del crecimiento; hemolíticos; antagonista de heparina; inmunomodulador; inmunosupresor; agonista de LH-RH; antimitóticos; AINE; agentes anti-glaucoma, por ejemplo, acetozolamida (dimox), befunolol, bloqueantes β , bloqueantes de Ca, etc.; anti-neoplásicos, por ejemplo, vinblastina, vincristina, interferones α , β y γ ; progesterona; trombolíticos; vasodilatadores; vasopresores; y vitamina.

Entre los medicamentos hidrófobos, que típicamente tienen un perfil de liberación lenta y, en consecuencia, se benefician de la formulación con un acelerador de liberación, se encuentran las ciclosporinas, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, etc.; vinca alcaloides, por ejemplo, vincristina y vinblastina; metotrexato; ácido retinoico; ciertos antibióticos, por ejemplo, ansamicinas tales como rifampina; nitrofuranos tales como nifuroxazida; medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, por ejemplo, diclofenaco, keterolac, flurbiprofeno, naproxeno, suprofen, ibuprofeno, aspirina; etc. Los esteroides son de interés específico, en particular, compuestos esteroideos con actividad anti-inflamatoria, es decir, glucocorticoides. Los glucocorticoides incluyen los siguientes:

21-acetoxipregnenolona
alclometasona
algestona
amcinonida
beclometasona
betametasona
budesonida
cloroprednisona
clobetasol
clobetasona
cloprednol
clorcortolona
corticosterona
cortisona

48
136

cortivazol
deffazacort
desonida
desoximetasona
dexametasona
diflucortolona
diruprednate
enoxolona
fluazacort
flucoronide
flumetasona
flunisolida
acetona de fluocinolona
fluocinonida
fluocortinbutil
fluocortolona
fluorometolona
acetato de fluperolona
acetato de fluprednidenol
fluprednisolona
flurandrenolida
formocortal
halcinonida
halometasona
acetato de halopredona
hidrocortamato
diflorasona
hidrocortisona
acetato de hidrocortisona
fosfato de hidrocortisona
succinato 21-sódico de hidrocortisona
tebutato de hidrocortisona
mazipredona
medrisona
meprednisona

157

metilprednisolona
furoato de mometasona
21-m-sulfobenzoato sódico de prednisolona
21-estearoilglicolato de prednisolona
tebutato de prednisolona
21-trimetilacetato de prednisolona
prednisona
prednival
parametasona
prednilideno
prednicarbato
21-dietilaminoacetato de prednilideno
prednisolona
21-dietilaminoacetato de prednisolona
tixocortol
triamcinolona
fosfato sódico de prednisolona
acetona de triamcinolona
succinato sódico de prednisolona
benetonida de triamcinolona
hexacetona de triamcinolona

Estos derivados de hidrocortisona han sido reconocidos como poseedores de efectos terapéuticos significativos, benéficos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares, que varían en su potencia y bio-tolerabilidad como una función de sus sustituciones químicas.

Los siguientes son ejemplos de glucocorticoides, que se han utilizado en el tratamiento de inflamación ocular, y son de interés para uso en la presente invención: fosfato sódico de dexametasona; fosfato sódico de prednisolona; acetato de prednisolona; acetato de fluorometolona; dexametasona; fluorometalona; y medrisona. De éstos, se cree que la dexametasona es la más potente y, por lo tanto, un buen candidato para uso en un sistema de aplicación de medicamento GFS, porque una velocidad baja de liberación de medicamento es suficiente para establecer niveles de concentración terapéutica en el sitio quirúrgico.

40
130

Los aceleradores pueden ser polímeros solubles en agua, fisiológicamente inertes, por ejemplo, metilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo peso molecular; azúcares, por ejemplo, monosacáridos tales como fructosa y glucosa, disacáridos tales como lactosa, sacarosa, o polisacáridos, usualmente neutros o sin carga, tales como celulosa, amilosa, dextrina, etc. Alternativamente, el acelerador puede ser un agente fisiológicamente activo, que permita una formulación terapéutica combinada. En tal caso, la selección del acelerador se determinará por la combinación deseada de actividades terapéuticas.

Los retardantes de liberación son compuestos hidrófobos que aminoran la velocidad de liberación de medicamentos hidrófilos y permiten un perfil de liberación más extendida. Los medicamentos hidrófilos de interés que pueden beneficiarse de la modulación de liberación incluyen antibióticos solubles en agua, por ejemplo, aminoglucósidos tales como gentamicina, kanamicina, neomicina, y vancomicina; anfenicoles tales como cloranfenicol; cefalosporinas tales como clorhidrato de cefazolina; penicilinas tales como ampicilina, penicilina, carbenicilina, oxicilina, meticilina; lincosamidas tales como lincomicina; antibióticos polipeptídicos tales como polimixina y bacitracina; tetraciclinas tales como tetraciclina; quinolonas tales como ciprofloxacina, etc.; sulfonamidas tales como cloramina T; y sulfonas tales como ácido sulfanílico. También de interés como agentes activos hidrófilos son los análogos de nucleótidos, por ejemplo, aciclovir, ganciclovir, vidarabina, azidotimidina, dideoxiinosina, dideoxicitosina; epinefrina; isoflurphate; adriamicina; bleomicina; mitomicina; ara-C; actinomicina D; escopolamina; y similares.

Agentes de interés como retardantes de liberación incluyen polímeros no solubles en agua, por ejemplo, metilcelulosa y etilcelulosa de alto peso molecular, etc., compuestos orgánicos de baja solubilidad en agua, y agentes hidrófobos farmacéuticamente activos, como ya se describió.

La co-aplicación de agentes terapéuticos de dos diferentes clases terapéuticas puede ser particularmente benéfica para el cuidado pos-operatorio de pacientes con GFS. Las combinaciones de interés incluyen anti-inflamatorios y anti-proliferativos, por ejemplo, glucocorticoides y metotrexato, glucocorticoides y 5-fluorouracil, AINE y metotrexato; anti-inflamatorios y antivíricos; por ejemplo, glucocorticoides o AINE en combinación con vidarabina, azidotimidina, dideoxiinosina, dideoxicitosina, aciclovir, foscarnet, o ganciclovir; anti-inflamatorios y antibacterianos, por ejemplo, glucocorticoides y quinolona, AINE y quinolona. En

una incorporación particularmente preferida, el implante comprende dexametasona y 5-fluorouracil, o dexametasona y ciprofloxacina. Otras combinaciones más específicas de interés incluyen el AINE diclofenaco combinado con un antibacteriano, tal como gentamicina o vancomicina.

Clases de medicamentos antibacterianos que pueden combinarse ventajosamente con un anti-inflamatorio apropiado para mejorar el éxito pos-operatorio de GFS incluyen: aminoglucósidos, anfenicoles, ansamicinas, lactamas, lincosamidas, macrólidos, polipéptidos, tetraciclinas, diaminopirimidinas, nitrofuranos, quinolonas y análogos, sulfonamidas, sulfonas, etc. Donde un compuesto no cubre el rango de infección bacteriana, los productos pueden combinar varios medicamentos antibacterianos en un producto de combinación. Ejemplos de antibióticos útiles en tratar infecciones oculares incluyen: cloranfenicol; polimixina b, neomicina, gramicidina; neomicina; bacitracina; sulfacetamida sódica; gentamicina; tobramicina; sulfato de trimetoprima; eritromicina; vancomicina; tetraciclina; y clorotetraciclina. De interés particular son las quinolonas, que son antibióticos de amplio espectro, muy potentes. La elevada actividad de estos medicamentos permite alcanzar una concentración terapéutica con bajos niveles del medicamento. Los ejemplos incluyen ciprofloxacina; norfloxacina; ofloxacina; enoxacina, lomefloxacina; fleroxacina; temafloxacina, tosufloxacina y perfloxacina.

Son también de interés las combinaciones de agentes anti-inflamatorios con medicamentos antivíricos. Éstos incluyen un número de análogos de nucleótido solubles en agua, por ejemplo, aciclovir, ganciclovir, vidarabina, azidotimidina, dideoxiinosina y dideoxicitosina.

Un medicamento anti-inflamatorio combinado, y un antibiótico o antivírico, pueden combinarse además con un agente terapéutico adicional. El agente adicional puede ser un analgésico, por ejemplo, codeína, morfina, keterolac, naproxeno, etc., un anestésico, por ejemplo, lidocaína; un bloqueante β -adrenérgico o agonista β -adrenérgico, por ejemplo, efidrina, epinefrina, etc.; inhibidor de aldosa reductasa, por ejemplo, epalrestat, ponalrestat, sorbinil, tolrestat; antialérgicos, por ejemplo, cromolina, beclometasona, dexametasona, y flunisolida; colquicina. Agentes antihelmínticos, por ejemplo, ivermectina y suramina sódica; agentes antiamebianos, por ejemplo, cloroquina y clorotetraciclina; y agentes antifúngicos, por ejemplo, anfotericina, etc., pueden co-formularse con un medicamento antibiótico y un anti-inflamatorio.

SP
160

Inmunosupresores tales como azatioprina, ciclosporina y mizoribina son también de interés en combinaciones.

La cantidad de agente activo empleada en el implante, individualmente o en combinación, variará ampliamente dependiendo de la dosificación efectiva requerida y la velocidad deseada de liberación del implante. Usualmente, el agente será por lo menos alrededor de 1%, más usualmente por lo menos alrededor de 10% en peso del implante y, usualmente, no más de alrededor de 80, más usualmente no más de alrededor de 40% en peso del implante.

Donde se incluye un modulador de liberación, la cantidad empleada dependerá del perfil de liberación deseado, la actividad del modulador y del perfil de liberación del agente activo en la ausencia del modulador. Un agente, que se libera muy lentamente o muy rápidamente, requerirá cantidades relativamente altas del modulador. Generalmente, el modulador será por lo menos alrededor de 10%, más usualmente por lo menos alrededor de 20% en peso del implante y, usualmente, no más de alrededor de 50%, más usualmente no más de alrededor de 40% en peso del implante.

Donde se va a emplear una combinación de agentes activos, se determina el perfil de liberación deseado de cada agente activo. Si es necesario, se agrega un modulador fisiológicamente inerte para controlar con exactitud el perfil de liberación. La liberación del medicamento proporcionará un nivel terapéutico de cada agente activo.

La proporción exacta del modulador y el agente activo se determina empíricamente formulando varios implantes que contengan cantidades variables del modulador. Un método aprobado por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) para la prueba de disolución o liberación se usará para cuantificar la velocidad de liberación (USP 23; NF 18 (1995) páginas 1790-1798). Por ejemplo, utilizando el método de liberación indefinida ("***the infinite sink method***"), una muestra pesada del dispositivo de aplicación del medicamento se agrega a un volumen medido de una solución que contiene cuatro partes en peso de etanol y seis partes en peso de agua desionizada, donde el volumen de la solución será tal que la concentración del medicamento, luego de la liberación, sea menor del 5% de saturación. La mezcla se mantiene a 37°C y se agita lentamente para mantener los implantes en suspensión. La apariencia del medicamento disuelto como una función del tiempo puede seguirse por varios métodos conocidos en el arte, tales como mediante espectrofotometría, HPLC, espectrometría de masa,

etc. La concentración del medicamento después de 1 hora en el medio es indicativa de la cantidad de medicamento no encapsulado libre en la dosis, mientras que el tiempo requerido para la liberación del 90% del medicamento se relaciona con la duración esperada de la dosis *in vivo*. Normalmente, la liberación estará exenta de fluctuaciones mayores de algún valor promedio, que permita una liberación relativamente uniforme.

Los implantes pueden ser monolíticos, es decir, que contengan el agente activo o agentes distribuido(s) homogéneamente a través de la matriz polimérica, o encapsulados, donde una reserva de agente activo se encapsula por la matriz polimérica. Debido a la facilidad de fabricación, los implantes monolíticos se prefieren usualmente sobre las formas encapsuladas. Sin embargo, el mayor control aportado por el implante tipo reserva, encapsulado, puede ser ventajoso en algunas circunstancias, donde el nivel terapéutico del medicamento cae dentro de un margen muy estrecho.

Los implantes pueden ser sustancialmente homogéneos en cuanto a la composición o características físicas, o heterogéneos. Por consiguiente, pueden prepararse implantes en los que el centro puede ser de un material y la superficie puede tener una o más capas de idéntica o diferente composición, en donde las capas pueden ser entrecruzadas, o de un peso molecular diferente, diferente densidad o porosidad, o similares. Por ejemplo, donde es deseable liberar rápidamente una dosis inicial única de medicamento ("***an initial bolus of drug***"), el centro puede ser un polilactato recubierto con un copolímero polilactato-poliglicolato, con el fin de aumentar la velocidad de degradación inicial. Alternativamente, el centro puede ser un alcohol polivinílico recubierto con polilactato de modo que, luego de la degradación del exterior del polilactato, el centro se disuelva y se elimine por lavado rápidamente del ojo.

Pueden emplearse otros agentes en la formulación para una variedad de propósitos. Por ejemplo, pueden utilizarse agentes amortiguadores y preservantes. Preservantes solubles en agua que pueden emplearse incluyen bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, metilparabeno, alcohol polivinílico y alcohol feniletílico. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades individuales de desde alrededor de 0.001% a alrededor de 5% en peso y, preferiblemente, alrededor de 0.01% a alrededor de 2%. Agentes amortiguadores apropiados solubles en agua, que pueden

SA
162

emplearse, son carbonato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, etc., aprobados por la FDA para la vía deseada de administración. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades suficientes para mantener un pH del sistema entre 2 a 9 y, preferiblemente, 4 a 8. Como tal, el agente amortiguador puede ser tanto como 5% sobre una base peso a peso de la composición total. Donde el agente amortiguador o intensificador es hidrófilo, éste puede actuar igualmente como un acelerador de liberación, y tendrá un efecto acumulativo con otro(s) modulador(es). Análogamente, un agente amortiguador hidrófilo puede actuar como un retardante de liberación.

Los implantes pueden ser de cualquier geometría incluyendo fibras, láminas, películas, microesferas, esferas, discos circulares, placas y similares. El límite superior para el tamaño del implante se determinará por factores tales como tolerancia al implante, limitaciones de tamaño en la inserción, facilidad de manejo, etc. Donde se emplean láminas o películas, las láminas o películas estarán en el rango de por lo menos alrededor de 0.5 mm x 0.5 mm, usualmente alrededor de 3-10 mm x 5-10 mm con un espesor de alrededor de 0.1-1.0 mm para facilidad de manejo. Donde se utilizan fibras, el diámetro de la fibra estará generalmente en el rango de alrededor de 0.05 a 3 mm y la longitud de la fibra estará generalmente en el rango de alrededor de 0.5-10 mm. Las esferas estarán en el rango de $2\mu\text{m}$ a 4 mm de diámetro, con volúmenes comparables para otras partículas moldeadas.

El tamaño y la forma del implante puede usarse además para controlar la velocidad de liberación, el período de tratamiento y la concentración del medicamento en el sitio de implantación. Los implantes más grandes aplicarán una dosis proporcionalmente mayor pero, dependiendo de la relación masa a superficie, pueden tener una velocidad de liberación más lenta. El tamaño y geometría particular del implante se seleccionan para adaptarse al sitio de implantación. En los métodos de la presente invención, obleas, barras y láminas son preferibles para implantación intraescleral o epiescleral.

En algunas situaciones, pueden utilizarse mezclas de implantes empleando agentes farmacológicos idénticos o diferentes. De esta manera, se obtiene una combinación de perfiles de liberación, que brindan una liberación bifásica o trifásica con una sola administración, donde el patrón de liberación puede variarse en gran medida.

Pueden emplearse varias técnicas para producir los implantes. Técnicas útiles incluyen métodos de evaporación del disolvente, métodos de separación de

4/3
163

fases, métodos interfaciales, métodos de extrusión, métodos de moldeo, métodos de moldeo por inyección, métodos de prensado por calor y similares. Métodos específicos se discuten en la Patente de los Estados Unidos 4,997,652, incorporada en esta solicitud por referencia. En una incorporación preferida, se usan métodos de extrusión para eliminar la necesidad de disolventes en la fabricación. Cuando se utilizan métodos de extrusión, el polímero y el medicamento se seleccionan de manera tal que sean estables a las temperaturas requeridas para la fabricación, usualmente por lo menos alrededor de 85°C.

Volviendo ahora a la Figura 3, se provee una descripción básica de la intervención quirúrgica para ilustrar mejor los sitios para la implantación, de acuerdo con los métodos de la presente invención. La conjuntiva transparente **1** se corta y dobla hacia adelante y se forma un colgajo escleral superficial o de espesor parcial **2** en la esclerótica **3** del ojo. El área entre la conjuntiva **1** y la esclerótica **3** representa la interfase epiescleral-conjuntival. Se crea una fístula u orificio **4** a través de la esclerótica subyacente **3** para comunicar con la cámara anterior **5**, luego de lo cual se sutura el colgajo escleral **2** para cerrarlo sobre el orificio **4**. En forma ideal, luego de la cicatrización escleral, el orificio **4** permite la salida del humor acuoso de la cámara anterior **5** al espacio subconjuntival, aliviando en esa forma la presión intraocular y contribuyendo a mejorar la visión del paciente.

Como se anotó previamente, surge una frecuente complicación debido a la formación de un exceso de tejido conectivo en el sitio quirúrgico o cerca de él, que puede bloquear el mecanismo de filtración y privar al paciente del beneficio de la intervención. De acuerdo con una incorporación de la presente invención, entonces, un implante que contiene un agente terapéuticamente activo, como se describe anteriormente, se coloca intra-lamelar o intra-escleralmente **6** y proximal al sitio quirúrgico debajo del colgajo escleral de espesor parcial **2**. El implante puede cubrirse completa o parcialmente por el colgajo **2** una vez el colgajo **2** se cierra por sutura. En una incorporación preferida, el implante se coloca de modo que el colgajo **2** cubra parcialmente el implante, lo cual sirve para impedir que el implante migre debajo del colgajo **2** luego del cierre. Alternativamente, el implante se coloca epiescleralmente y proximal al sitio quirúrgico, cerca o encima del colgajo escleral de espesor parcial **2** suturado y debajo de la conjuntiva **1**.

SA
16M

Sección Experimental

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar ciertas incorporaciones y aspectos preferidos de la invención y no deben interpretarse como limitantes del ámbito de la misma.

En la divulgación experimental incluida a continuación, se aplican las siguientes abreviaturas: eq (equivalentes) ; M (molar); μ M (micromolar); N (normal); mol (moles); mmol (milimoles); μ mol (micromoles), nmol (nanomoles); g (gramos); mg (miligramos); kg (kilogramos) μ g (microgramos); L (litros); ml (mililitros); μ l (microlitros); cm (centímetros); mm (milímetros); μ m (micrómetros); nm (nanómetros); °C (grados centígrados); h (horas); min (minutos); sec (segundos); msec (milisegundos); kD (kiloDaltons); mmHg (milímetros de mercurio); IOP (presión intra-ocular).

EJEMPLO 1

Fabricación y Pruebas de un Sistema de Aplicación de Medicamento con Dexametasona

Se midió la liberación del medicamento hidrófobo dexametasona de un sistema de aplicación de medicamento de liberación extendida. El sistema de aplicación del medicamento se hizo con dexametasona y copolímero de ácido poliláctico / ácido poliglicólico. Dexametasona en polvo y un polvo de copolímero de ácido poliláctico / ácido poliglicólico (PLGA) con un peso molecular promedio relativo de 15-20 kD se mezclaron concienzudamente en una relación de 50/50. El polvo bien mezclado se cargó en una extrusora y se calentó durante 1 hora a 95°C, luego se extruyó a través de un orificio calibre 20. Se cortaron seis implantes de aproximadamente 100-120 μ g de los filamentos extruidos para evaluación de la liberación del medicamento.

Cada implante individual se puso en un frasquito de vidrio lleno de medio receptor (9% NaCl en agua). Para permitir condiciones de "liberación indefinida" ("*infinite sink*"), se seleccionó el volumen del medio receptor en tal forma que la concentración nunca excediera el 5% de saturación. Para minimizar fenómenos de transporte secundario, por ejemplo, la polarización de la concentración en la capa límite estancada, cada uno de los frasquitos de vidrio se puso en un baño de

S/S
165

agua en agitación a 37°C. Se tomaron muestras para análisis HPLC de cada frasquito en puntos definidos de tiempo. El método HPLC se realizó como se describe en USP 23 (1995), páginas 1791-1798. Los valores de concentración se utilizaron para calcular los perfiles de liberación acumulativa. El perfil de liberación se muestra en la Figura 1A. Se observa que la liberación del medicamento es muy lenta con este implante. La liberación apreciable del medicamento comienza en la cuarta semana después de la iniciación, en aproximadamente el tiempo de desintegración del polímero.

Se fabricó un segundo implante como ya se describió, excepto que se incluyeron concentraciones variables de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) hidrófila como modificador de liberación. Se emplearon las combinaciones de medicamento, polímero y HPMC, indicadas en la Tabla 1.

TABLA 1

Lote #	PLGA	HPMC	Dexametasona	Total
XT014	3.5	1.5	5	10
XT015	2	2	5	9
Xt013	1.5	1.5	5	8

La liberación del medicamento se evaluó como se describe anteriormente. Los datos se muestran en la Figura 1B. Se observa que con la adición de HPMC, hay un aumento pronunciado en la velocidad de liberación. Se observa una liberación cercana al orden cero para XT014 y XT015, donde la relación de modulador a medicamento es 0.3 a 0.4. Mediante la selección del polímero y modificador de liberación apropiados, la liberación del medicamento y el intervalo de aplicación pueden diseñarse a la medida para proporcionar un perfil de liberación acelerado o retardado.

EJEMPLO 2

Fabricación y Pruebas de un Sistema de Aplicación de Medicamento con un Modificador de Liberación Farmacéuticamente Activo

Se fabricó un sistema de aplicación de medicamento como se describe en el Ejemplo 1, excepto que se incluyó ciprofloxacina, un compuesto hidrófilo,

50
166

farmacéuticamente activo, como el modificador de liberación. Se emplearon las combinaciones de dexametasona, polímero y ciprofloxacina indicadas en la Tabla 2.

TABLA 2

Lote #	Modificador de Liberación	PLGA	Medicamento
XT029	-	5	5 dexametasona
XT032	2 ciprofloxacina	4	4 dexametasona
Xt030	-	5	5 ciprofloxacina

La liberación de dexametasona se aumenta con la adición de ciprofloxacina, como se muestra por los datos en la Figura 2A. La liberación de medicamento obtenida es casi el doble cuando se compara con el sistema sin modificador. Aparte de los beneficios de una mayor aplicación del medicamento, se dan beneficios terapéuticos introducidos con la actividad antibiótica de la ciprofloxacina. La liberación de ciprofloxacina del mismo sistema se indica en la Figura 2B. La velocidad de liberación es más alta que la de la dexametasona. Sin embargo, la liberación total de ciprofloxacina es más lenta cuando se formula conjuntamente con dexametasona que sin dexametasona, como se indica en la Figura 2C.

EJEMPLO 3

Fabricación y Pruebas de un Sistema de Aplicación de Medicamento con Múltiples Modificadores de Liberación

Se formuló un sistema de aplicación de medicamento con hidroximetilcelulosa, ciprofloxacina y dexametasona, de acuerdo con la siguiente Tabla 3.

TABLA 3

Lote #	PLGA	HPMC	Ciprofloxacina	Dexametasona
XT035	3.4	0.4	2.4	3.8

Los datos en la Figura 2D muestran que, luego de una liberación inicial más alta en el primer día, puede observarse después una liberación casi de orden cero. La característica de liberación total sería terapéuticamente aceptable desde un punto de vista de eficiencia terapéutica.

EJEMPLO 4

Efecto de la Geometría del Implante en la Liberación del Medicamento

Se preparó un sistema de aplicación de medicamento con una configuración en forma de disco con dexametasona y copolímero de ácido poliláctico / ácido poliglicólico, como se describió ya en el Ejemplo 1, excepto que los implantes contenían una relación 50:50 de medicamento a polímero. La mezcla de medicamento y PLGA se prensó en una lámina de espesor predeterminado, y se cortaron obleas al tamaño con un trépano. Los discos completos tenían aproximadamente 2.5 mm de diámetro y 0.15 a 0.16 mm de espesor.

La liberación del medicamento se evaluó como se describió ya en el Ejemplo 1. Como se ilustra por los datos en la Figura 4, en contraste con el sistema en forma de barra del Ejemplo 1, el sistema de aplicación de medicamento (DDS) en forma de disco proporcionó características de liberación cercanas al orden cero, incluso sin la incorporación del modificador de liberación. En consecuencia, la geometría del implante puede variarse también para modificar las características de liberación del implante.

EJEMPLO 5

Uso Pos-Operatorio de Implantes luego de Cirugía Filtrante del Glaucoma

Se administraron implantes, que contenían dexametasona y un copolímero de ácido poliláctico / ácido poliglicólico, a pacientes sometidos a cirugía filtrante del glaucoma para controlar la inflamación pos-operatoria y modular la cicatrización de la herida. Se implantaron implantes de geometrías variables episcleral e intra-escleralmente debajo de un colgajo escleral de espesor parcial. En el primer estudio, un implante en forma de barra con 50% de dexametasona y

98
168

con HPMC como modificador de liberación (relación aproximada 70:30 de PLGA a HPMC) aportó los siguientes resultados:

TABLE 4

Tiempo	IOP mmHg (rango)	n
Pre-operatorio	33.4 (28-38)	5
Día 1	7.2 (0-18)	5 ⁽¹⁾
Semana 1	5.2 (0-14)	5 ⁽²⁾
Semana 3	8.4 (0-14)	5 ⁽³⁾
Semana 6	10.8 (8-17)	4
Mes 3	10.5 (6-14)	4
Mes 6	9.3 (6-12)	3
Mes 12	5.3 (5-6)	3 ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ una fuga, una sobrefiltración;

⁽²⁾ una CD; una sobrefiltración;

⁽³⁾ una sobrefiltración;

⁽⁴⁾ una catarata.

Análogamente, un implante en forma de disco con 20% de dexametasona y sin modificador de liberación se implantó epiescleralmente con los siguientes resultados:

TABLA 5

Tiempo	IOP mmHg (rango)	n
Pre-op	31 (26-36)	2
Día 1	5 (3-7)	2 ¹
Semana 1	8 (5-11)	2 ²
Semana 3	13 (8-18)	2
Semana 6	13 (10-16)	2
Mes 3	12 (9-17)	2
Mes 6	15 (14-16)	2
Mes 9	14 (14)	1

¹ una sobrefiltración;

² una sobrefiltración.

SA
169

Como puede observarse, en pacientes que recibieron los implantes de dexametasona, la presión intraocular se mantuvo en niveles significativamente por debajo de los niveles pre-quirúrgicos durante un período extendido de tiempo.

EJEMPLO 6

Fabricación y Pruebas de un Implante de Polímero Mixto con 5-Flourouracil

Se preparó un implante con una configuración en forma de disco con 40% de 5- flourouracil y una combinación de dos homo- y copolímeros de diferente peso molecular. Ácido poliláctico con un peso molecular de aproximadamente 40 kD se combinó con copolímero de ácido poliláctico / ácido poliglicólico con un peso molecular de aproximadamente 15 kD en una relación de 2:3. La mezcla polímero/medicamento se prensó en una lámina de espesor predeterminado, y se cortaron obleas al tamaño con un trépano. Las dimensiones finales de los implantes evaluados en este ejemplo fueron aproximadamente 2.5 mm de diámetro y aproximadamente 0.15 a 0.16 mm de espesor.

La liberación del medicamento se evaluó como se describió ya en el Ejemplo 1. Como se ilustra por los datos en la Figura 5, este implante en forma de disco proporcionó también una liberación cercana al orden cero del agente activo, 5-flourouracil, durante un período extendido de tiempo.

EJEMPLO 7

Fabricación y Pruebas de un Implante con un Glucocorticoide y 5-Fluorouracil

Se fabricó un implante como se describe en el Ejemplo 1, excepto que se incluyó 5-fluorouracil, un compuesto hidrófilo, farmacéuticamente activo, como modificador de liberación. Las combinaciones de medicamentos y polímero son las siguientes:

60
120

TABLA 6

PLGA	Anti-tumoral	Anti-inflamatorio
50%	-	50 % dexametasona
20%	40% 5-fluorouracil	40% dexametasona
40%	20% 5-fluorouracil	40% dexametasona
40%	30% 5-fluorouracil	30% dexametasona
50%	-	50% 5-fluorouracil

La liberación de dexametasona se aumenta con la adición de 5-fluorouracil. Aparte de los beneficios de una aplicación creciente del medicamento, hay beneficios terapéuticos introducidos con la actividad antitumoral de 5-fluorouracil. En particular, se ha demostrado que 5-FU es también efectivo en reducir la proliferación de fibroblastos luego de la cirugía filtrante del glaucoma y, en consecuencia, su combinación con un agente anti-inflamatorio aumentará aún más el éxito a largo plazo de la intervención.

EJEMPLO 8

Fabricación y Pruebas de un Implante con un Glucocorticoide y Ganciclovir

Se fabricó un implante como se describe en el Ejemplo 1, excepto que se incluyó ganciclovir, un compuesto hidrófilo, farmacéuticamente activo, como modificador de liberación. Las combinaciones de medicamentos y polímero son las siguientes:

TABLA 7

PLGA	Anti-vírico	Anti-inflamatorio
50%	-	50 % dexametasona
20%	40% ganciclovir	40% dexametasona
40%	20% ganciclovir	40% dexametasona
40%	30% ganciclovir	30% dexametasona
50%	-	50% 5-ganciclovir

GA
171

La liberación de dexametasona se incrementa con la adición de ganciclovir. Aparte de los beneficios de una mayor aplicación del medicamento, hay beneficios terapéuticos introducidos con la actividad antivírica del ganciclovir.

EJEMPLO 9

Fabricación y Pruebas de un Implante con un AINE y una Quinolona

Se fabricó un implante como se describe en el Ejemplo 1, combinando la ciprofloxacina con el AINE naproxeno. Las combinaciones de medicamentos y polímero son las siguientes:

TABLA 8

PLGA	Quinolona	Anti-inflamatorio
50%	-	50 % naproxeno
20%	40% ciprofloxacina	40% naproxeno
40%	20% ciprofloxacina	40% naproxeno
40%	30% ciprofloxacina	30% naproxeno
50%	50% ciprofloxacina	—

La liberación de ciprofloxacina disminuye con la adición de naproxeno. Aparte de los beneficios de una mayor aplicación del medicamento, hay beneficios terapéuticos introducidos con la formulación combinada.

A partir de los resultados anteriores es evidente que los implantes biodegradables, formulados con un agente activo y un modulador de liberación, permiten una cinética de liberación en donde el medicamento se libera a una velocidad constante durante períodos prolongados de tiempo, obviando la necesidad de que un paciente administre medicamentos en formas mucho menos efectivas, tales como tópicamente. Los implantes ofrecen un método mejorado de tratar afecciones oculares y demás, evitando picos y caídas de la liberación del medicamento. Los implantes encuentran un uso particular en el cuidado pos-operatorio de los pacientes sometidos a cirugía filtrante del glaucoma, y pueden utilizarse para aplicar uno o más agentes terapéuticamente activos para modular la cicatrización de la herida y proteger de la infección.

67
172

Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en esta especificación son indicativas del nivel de habilidad de los expertos en el arte, al cual pertenece esta invención.

Todas las publicaciones y solicitudes de patente se incorporan en esta solicitud por referencia en la misma extensión, como si cada publicación o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente para incorporarse por referencia.

Aunque la anterior invención se ha descrito con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo para efectos de claridad de la comprensión, será obvio que pueden practicarse cambios y modificaciones dentro del ámbito de las reivindicaciones anexas.

6/3
123

Lo que se reivindica es:

1. Un método de mejorar el éxito pos-operatorio de la cirugía filtrante del glaucoma, método citado que comprende los pasos de:
introducir proximal al sitio quirúrgico un implante que contiene dexametasona en una concentración desde alrededor de 40 a 80% en peso del implante y copolímero de poli-lactato/ácido glicólico en una concentración de por lo menos alrededor de 20% en peso del implante; en donde el citado agente terapéuticamente activo se libera en una dosificación terapéutica, que no varía en más de alrededor de 100% durante un período de por lo menos alrededor de 3 días.
2. Un método según la reivindicación 1, en donde citado implante contiene además un modulador de liberación.
3. Un método según la reivindicación 2, en donde el citado modulador de liberación es una entidad hidrófila.
4. Un método según la reivindicación 2, en donde el citado modulador de liberación es hidroxipropilmetilcelulosa.
5. Un método según la reivindicación 2, en donde el citado modulador de liberación es un agente terapéuticamente activo.
6. Un método según la reivindicación 5, en donde el citado modulador de liberación es un antibiótico soluble en agua.
7. Un método según la reivindicación 6, en donde el citado modulador de liberación es ciprofloxacina.
8. Un método según la reivindicación 5, en donde el citado modulador de liberación es un agente anti-proliferativo.
9. Un implante según la reivindicación 8, en donde el citado modulador de liberación es 5-fluorouracil.

6A
174

10. Un método según la reivindicación 1, en donde el citado compolímero polilactato/ácido glicólico tiene un peso molecular promedio relativo entre alrededor de 10 y alrededor de 60 kD.

11. Un método según la reivindicación 1, en donde el citado implante se introduce intra-escleralmente debajo de un colgajo escleral de espesor parcial, creado durante la cirugía filtrante del glaucoma.

12. Un método según la reivindicación 12, que comprende el paso adicional de poner el citado implante, luego de la introducción, debajo del colgajo escleral de espesor parcial, de modo que el citado colgajo cubra parcialmente el citado implante una vez cerrado.

13. Un método según la reivindicación 1, en donde el citado implante se introduce epiescleralmente.

14. Un método para mejorar el éxito pos-operatorio de la cirugía filtrante del glaucoma, método citado que comprende los pasos de:

introducir proximal al sitio quirúrgico un implante, que contiene dexametasona en una concentración desde alrededor de 40 a 80% en peso del implante, y un copolímero de ácido glicólico/poli-lactato con un peso molecular promedio relativo entre alrededor de 10 y alrededor de 60 kD en una concentración de por lo menos alrededor de 20% en peso del implante;

en donde el citado agente terapéuticamente activo se libera en una dosificación terapéutica que no varía en más de alrededor de 100% durante un período de por lo menos alrededor de 3 semanas.

15. Un método según la reivindicación 14, en donde el citado implante contiene además un modulador de liberación.

16. Un método según la reivindicación 15, en donde el citado modulador de liberación es un agente terapéuticamente activo.

65
775

17. Un método según la reivindicación 16, en donde el citado modulador de liberación es un medicamento anti-proliferativo.

18. Un método para mejorar el éxito pos-operatorio de la cirugía filtrante del glaucoma, método citado que comprende los pasos de:

introducir proximal al sitio quirúrgico un implante, que contiene un agente terapéuticamente activo, en una concentración desde alrededor de 10 a 80% en peso del implante, hidroxipropilcelulosa en una concentración desde alrededor de 10 a 50% en peso del implante y, por lo menos, un polímero biodegradable farmacológicamente aceptable con un peso molecular promedio relativo entre alrededor de 10 y 60 kD, en una concentración de por lo menos alrededor de 20% en peso del implante; en donde el citado agente terapéuticamente activo se libera en una dosificación terapéutica que no varía en más de alrededor de 100% durante un período de por lo menos alrededor de 3 semanas.

19. Un método según la reivindicación 18, en donde el citado polímero biodegradable farmacológicamente aceptable contiene un copolímero de ácido glicólico/poli-lactato.

1766

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by T. Lawrence

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the sixth of September, 2007

7. by *Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 07035347-1

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Denitra T. Hawkins

Denitra T. Hawkins

176174 6A,
00000000

A 1647838



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

August 16, 2007

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
MARCH 1, 2005.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office



T. Lawrence

T. LAWRENCE
Certifying Officer

68
178

Record as of 3/1/05

FORM PTO-1595 (Rev. 6-93) OMB No. 0651-0011 (exp. 4/94)		Re RECORDAT		08-30-2005 103046277		U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE Patent and Trademark Office	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks						Original documents or copy thereof.	
1. Name of conveying party(ies): THIERRY NIVAGGIOLI and DAVID A. WEBER Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No				2. Name and address of receiving party(ies) Name: ALLERGAN, INC. Address: 2525 Dupont Drive Irvine, CA 92623 Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No			
3. Nature of conveyance: ☒ Assignment ☐ Merger ☐ Security Agreement ☐ Change of Name ☒ Other: <u>Resubmission for correction in</u> <u>reference to Document ID No.</u> <u>102958609</u> Execution Date: February 14, 2005 and February 21, 2005							
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: A. Patent Application No.(s): 11/070,158 B. Patent No. (s) Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No							
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: ALLERGAN, INC. Internal Address: P.O. BOX 19534 Street Address: 2525 DUPONT DRIVE IRVINE, CA 92612				6. Total number of applications and patents involved: 1 7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 0 ☐ Enclosed ☐ Authorized to be charged to deposit account 8. Deposit account number: 01-0885 (Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)			
DO NOT USE THIS SPACE							
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. FRANK J. UXA Name of Person Signing Signature: <u>[Signature]</u> Date: <u>8/30/05</u> CERTIFICATE OF FACSIMILE TRANSMISSION I hereby certify that this paper for Application Serial No. 11/070,158 is being facsimile transmitted to the Patent and Trademark Office fax number 571-273-4101 on the date shown below. Signature: <u>[Signature]</u> Date: <u>8/30/2005</u> Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 8							

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
MS Assignment Recordation Services, Commissioner for Patents,
PO Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

FORM PTO-1533
(Rev. 8-83)
OMB NO. 0551-0011 (exp. 4/04)

RECORD

03-15-2005

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

To the Honorable Commissioner of Patents

original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

THIERRY NIVAGGIOLI and DAVID A. WEBER

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

2. Name and address of receiving party(ies)

Name: ALLERGAN, INC.

Internal Address:

Street Address: 2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92623

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment

☐ Merger

☐ Security Agreement

☐ Change of Name

☐ Other:

Execution Date:

Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: February 14 and 21, 2005

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No. (s)

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: ALLERGAN, INC.

Internal Address: PO BOX 19534

Street Address: 2525 DUPONT DRIVE
IRVINE, CA 92612

6. Total number of applications and patents involved:

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40

☐ Enclosed

☒ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit account number: 01-0885

(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

FRANK J. UXA
Name of Person Signing

Signature

Date

3/1/05

Total number of pages (including cover sheet, attachments and documents) 5

03/14/2005 ECDOPER 00000273 010005 11070158
01 FC:8021 40.00 EA
Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Commissioner of Patents,
PO Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

USPTO 9/21/2005 9:08 AM PAGE 7/010 Fax Server
TO: Joyce Johnson COMPANY:
AUG-30-05 02:51PM FROM: StoutUxaBuyanMullins +949-450-1764 T-357 P.006/008 F-873
Aug-29-05 10:51am FROM: ALLERGAN LEGAL DEPARTMENT +714-245-4249 T-181 P.05/08 F-618

Docket No. 17674 (OCU)

ASSIGNMENT

WHEREAS I/WE, THIERRY NIVAGGIOLI of Santa Clara County, California and DAVID A. WEBER of Contra Costa County, California, (hereinafter referred to as ASSIGNOR), have invented a certain invention entitled MICROIMPLANTS FOR OCULAR ADMINISTRATION, for which application for Letters Patent of the United States with the U.S. Patent & Trademark Office is filed herewith.

WHEREAS, Allergan, Inc., having its principal place of business at 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (hereinafter referred to as ASSIGNEE), is desirous of acquiring the entire interest in, to and under said invention and in, to and under Letters Patent or similar legal protection to be obtained therefor in the United States and in any and all foreign countries.

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN, be it known that in consideration of the payment by ASSIGNEE TO ASSIGNOR of the sum of One Dollar (\$1.00), the receipt of which is hereby acknowledged, and for other good and valuable consideration, ASSIGNOR hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE the full and exclusive right, title and interest to said invention in the United States and its territorial possessions and in all foreign countries to all Letters Patent or similar legal protection in the United States and its territorial possessions and in any and all foreign countries to be obtained for said invention by said application or any continuation, divisional, renewal, substitute or reissue thereof or any legal equivalent thereof in a foreign country for the full term or terms for which the same may be granted.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment and sale;

ASSIGNOR further covenants that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said application, said invention and said Letters Patent and legal equivalents in foreign countries as may be known and accessible to ASSIGNOR and will testify as to the same in any interference or litigation related thereto and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representative any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention and said Letters Patent and said equivalent thereof in any foreign country which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

-1-

Docket No. 17674 (OCU)

IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this

February 21, 2005.

Thierry Nivaggioli

THIERRY NIVAGGIOLI

State of California }

County of Santa Clara }

On February 21st, 2005 before me, Oniel Dean Notary Public, personally appeared Thierry Nivaggioli personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name are/is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that they/he/she executed the same in their/his/her authorized capacity(ies), and that by their/his/her signature on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Oniel Dean

Notary Public



IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this

_____, 2005.

DAVID A. WEBER

State of California }

County of _____ }

On _____ before me, _____ Notary Public, personally appeared _____ personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name are/is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that they/he/she executed the same in their/his/her authorized capacity(ies), and that by their/his/her signature on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary Public

Docket No. 17674 (OCU)

ASSIGNMENT

WHEREAS I/WE, THIERRY NIVAGGIOLI of Santa Clara County, California and DAVID A. WEBER of Contra Costa County, California, (hereinafter referred to as ASSIGNOR), have invented a certain invention entitled MICROIMPLANTS FOR OCULAR ADMINISTRATION, for which application for Letters Patent of the United States with the U.S. Patent & Trademark Office is filed herewith.

WHEREAS, Allergan, Inc., having its principal place of business at 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (hereinafter referred to as ASSIGNEE), is desirous of acquiring the entire interest in, to and under said invention and in, to and under Letters Patent or similar legal protection to be obtained therefor in the United States and in any and all foreign countries.

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN, be it known that in consideration of the payment by ASSIGNEE TO ASSIGNOR of the sum of One Dollar (\$1.00), the receipt of which is hereby acknowledged, and for other good and valuable consideration, ASSIGNOR hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE the full and exclusive right, title and interest to said invention in the United States and its territorial possessions and in all foreign countries to all Letters Patent or similar legal protection in the United States and its territorial possessions and in any and all foreign countries to be obtained for said invention by said application or any continuation, divisional, renewal, substitute or reissue thereof or any legal equivalent thereof in a foreign country for the full term or terms for which the same may be granted.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment and sale;

ASSIGNOR further covenants that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said application, said invention and said Letters Patent and legal equivalents in foreign countries as may be known and accessible to ASSIGNOR and will testify as to the same in any interference or litigation related thereto and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representative any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention and said Letters Patent and said equivalent thereof in any foreign country which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

Docket No. 17674 (OCU)

IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this

_____, 2005.

THIERRY NIVAGGIOLI

State of California)

County of _____)

On _____ before me, _____, Notary

Public, personally appeared _____
personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be
the person(s) whose name are/is subscribed to the within instrument and acknowledged
to me that they/he/she executed the same in their/his/her authorized capacity(ies), and
that by their/his/her signature on the instrument the person(s), or the entity upon behalf
of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary Public

IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this

14th February, 2005.

DAVID A. WEBER

State of California)

County of ALAMEDA)

On FEBRUARY 14 2005 before me, RICKY K.S. NG, Notary

Public, personally appeared DAVID A. WEBER
personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be
the person(s) whose name are/is subscribed to the within instrument and acknowledged
to me that they/he/she executed the same in their/his/her authorized capacity(ies), and
that by their/his/her signature on the instrument the person(s), or the entity upon behalf
of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary Public



REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 184

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CASTILLO BONILLA JERONIMO
Apoderado(a) y/o Representante de
ALLERGAN INC

REFERENCIA	Radicación No.	07 88001
	Solicitud internacional	PCT/US2006/006279
	Fecha inicio fase nacional	01/10/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	6546
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

06 AGO. 2008

ALIX CARMENZA GESPEDDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10