

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 921 527**

51 Int. Cl.:

A61F 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2010** **PCT/US2010/037268**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.12.2010** **WO10141729**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2010** **E 10784102 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2022** **EP 2437684**

54 Título: **Administración de fármaco en segmento anterior**

30 Prioridad:

03.06.2009 US 183839 P

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

29.08.2022

73 Titular/es:

FORSIGHT VISION5, INC. (100.0%)
1 N. Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US

72 Inventor/es:

ALSTER, YAIR;
DE JUAN, EUGENE, JR.;
REICH, CARY, J.;
BOYD, STEPHEN;
SIERRA, DAVID;
ALEJANDRO, JOSE, D.;
MACFARLANE, K., ANGELA y
SUTTON, DOUGLAS

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 921 527 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Administración de fármaco en segmento anterior

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] 1. Campo de la invención. La invención se refiere a insertos oculares adaptados para ser usados a lo largo de la superficie frontal del ojo fuera de la zona óptica, y puede administrar uno o más fármacos a un nivel seguro y terapéuticamente eficaz durante al menos treinta días.

10

[0002] 2. Antecedentes de la invención Una variedad de afecciones oftálmicas y no oftálmicas requieren la administración de varios fármacos en el ojo. Los colirios y los geles para los ojos pueden ser vehículos efectivos para administrar fármacos, pero también pueden tener desventajas significativas. Específicamente, los colirios se mezclan con fluido en la película lagrimal, pero pueden tener un tiempo de residencia de solo 2 a 5 minutos en la película lagrimal. Tan poco como el 5 % del fármaco puede ser absorbido localmente; parte o todo el resto se transporta desde el saco lagrimal al conducto lagrimal y se absorbe eventualmente en el torrente sanguíneo. La absorción en el torrente sanguíneo puede tener al menos dos efectos adversos: en primer lugar, la mayor parte del fármaco se desperdicia y, en segundo lugar, la presencia del fármaco en el torrente sanguíneo puede tener efectos secundarios perjudiciales en el resto del cuerpo. Los geles pueden adherirse más eficazmente al ojo, pero también pueden desenfocar la visión del paciente durante períodos de tiempo prolongados. Tanto los colirios como los geles deben volver a aplicarse con frecuencia para algunos tratamientos. Por lo tanto, persiste la necesidad de un procedimiento mejorado de administración de fármacos al ojo que no se elimine de su ubicación objetivo ni necesite una reaplicación frecuente.

15

20

25

[0003] A la luz de las desventajas de los colirios, es comprensible que se haya propuesto una variedad de alternativas. Entre las alternativas conocidas a las gotas se encuentran los tratamientos en los que se han colocado bajo el párpado estructuras que contienen o están impregnadas de fármacos.

30

[0004] La patente US 4.540.417 describe una construcción háptica que medica el ojo que es inicialmente plana pero axialmente flexible para adaptarse a la superficie de la córnea y mantenerse en su posición, a través de la humedad en la superficie de la córnea. El documento US 6.001.386 describe un dispositivo de administración de fármaco de liberación sostenida implantable con un núcleo interno que contiene una cantidad eficaz de un agente de baja solubilidad cubierto por una capa de recubrimiento de polímero no bioerosionable que es permeable al agente de baja solubilidad.

35

40

[0005] Tales formas de dosificación ocular sólidas parecen presentar posibles ventajas significativas sobre los tratamientos farmacológicos administrados por goteo de los ojos. En particular, los implantes de administración de fármacos oculares podrían ayudar a superar el bajo cumplimiento del paciente, la aplicación difícil y la aplicación incorrecta frecuente de los colirios tradicionales y otras formas de administración, y la absorción efectiva limitada del fármaco presentada por gotas oculares, al tiempo que facilitan potencialmente la aplicación ventajosa de los avances en la química del polímero y la introducción de los conceptos de liberación sostenida/controlada del fármaco de otros sistemas de administración de fármacos conocidos.

45

[0006] A pesar de las enormes ventajas potenciales de los implantes de administración de fármacos, la aplicación de fármacos en la parte frontal de los ojos sigue dominada por el colirio. Los factores que pueden haber contribuido a la aceptación limitada de insertos oculares anteriores incluyen su falta de comodidad, su propensión al desplazamiento o movimiento alrededor del ojo, sus incidentes excesivos de expulsión inadvertida durante el sueño o al restregarse los ojos, su interferencia con la visión y/o la dificultad para colocar y retirar los implantes de administración de fármacos conocidos.

50

55

[0007] A la luz de lo anterior, nuevos dispositivos, sistemas y procedimientos de administración de fármacos serían beneficiosos, particularmente para administrar compuestos terapéuticos al segmento anterior del ojo. Sería particularmente ventajoso proporcionar insertos oculares mejorados para obtener la aceptación tanto del médico como del usuario, siendo dichos insertos idealmente fáciles de insertar y retirar, proporcionando comodidad al paciente, no siendo tóxicos y no interfiriendo con la visión o la penetración de oxígeno, permitiendo una cinética de liberación reproducible y/o siendo fáciles de fabricar a un precio razonable.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

60

[0008] La presente invención proporciona un inserto ocular según se define en la reivindicación 1. Las realizaciones ejemplares se definen en las reivindicaciones dependientes.

65

[0009] En un primer aspecto, la invención proporciona un inserto ocular para su uso en un ojo, donde el ojo tiene párpados superior e inferior que se pueden extender a lo largo de una superficie ocular anterior con una zona óptica entre estos, donde el inserto ocular comprende:

una primera estructura que comprende un anillo que tiene una longitud circunferencial y desechable a lo largo de la superficie anterior del ojo de un paciente, donde el anillo tiene un diámetro de al menos 8 mm y está dimensionado para ajustarse y permanecer fuera de la zona óptica, la primera estructura es una estructura esquelética configurada para ayudar a mantener el inserto ocular en contacto con el ojo durante una pluralidad de días;

una segunda estructura formada de un material, donde la segunda estructura está sostenida por la primera estructura con respecto a la parte anterior del ojo y dispuesta a lo largo de al menos parte de la longitud circunferencial de la primera estructura, donde la segunda estructura está configurada para amortiguar el acoplamiento entre la primera estructura y el ojo para inhibir la irritación del ojo;

al menos un fármaco dispersado en la segunda estructura o sobre esta para liberar una cantidad segura y terapéuticamente eficaz del fármaco al ojo durante cada uno de la pluralidad de días; y

en donde la primera estructura del inserto ocular comprende un material con memoria de forma o un alambre metálico delgado o un plástico duro y/o un polímero, polipropileno o material de sutura sintético que es capaz de proporcionar el soporte estructural para mantener la unión del inserto ocular a la superficie anterior del ojo.

[0010] La primera estructura funciona como un marco esquelético que mantiene el posicionamiento del implante a lo largo de la porción anterior del ojo y proporciona soporte a la segunda estructura de amortiguación. Esta primera estructura mantiene la unión del sistema terapéutico a la porción anterior del ojo durante al menos treinta días. En algunas realizaciones, la primera estructura permanece de tamaño y forma constantes, por ejemplo, una forma de anillo, un anillo con hápticos o un anillo curvilíneo que se limita y se acopla de forma restrictiva a los fondos de saco conjuntivales inferior y superior para retener el implante dentro del fluido lagrimal y/o contra los tejidos del ojo.

[0011] En muchas realizaciones, la primera estructura se expande o cambia de forma para maximizar su unión a la estructura anterior del ojo. El fármaco se puede dispersar sobre la segunda estructura o en ella, o, también, en la primera estructura o sobre ella.

[0012] En realizaciones ejemplares de la invención, el sistema terapéutico está diseñado para facilitar la inserción y extracción por parte del paciente.

30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0013]

Las figuras 1-1 y 1-2 muestran una estructura de tejido anatómico de un ojo 2 adecuada para el tratamiento con insertos oculares;

la figura 2-1 muestra un sistema terapéutico que comprende un inserto ocular, que también puede incluir un dispositivo de inserción, un material que altera la configuración que se disuelve (o se hincha, debilita, tensa o efectúa algún otro mecanismo de activación) para reconfigurar el implante de una configuración de inserción a una configuración desplegada, o similares;

las figuras 2-2 y 2-3 muestran una vista superior y una vista en sección transversal del sistema terapéutico que se muestra en la figura 2-1;

la figura 2-4 muestra un sistema terapéutico donde el anillo comprende dos protrusiones o abultamientos que se extienden radialmente hacia afuera y/o anteriormente en partes opuestas de su superficie;

la figura 2-5 muestra un sistema de dispositivo terapéutico en forma de anillo, en el que se une un depósito en forma de media luna o de plátano a la parte inferior del inserto ocular;

las figuras 3-1 a 3-3 muestran una realización del sistema terapéutico que incluye una estructura en forma de anillo con un diámetro de al menos 8 mm, dimensionada para ajustarse fuera de la zona óptica de la córnea, y que también tiene dos o más hápticos;

las figuras 4-1 a 4-2 muestran un sistema terapéutico en el que dos o más estructuras concéntricas en forma de anillo se mantienen unidas por cuatro o más hápticos;

la figura 4-3 muestra un diseño excéntrico de modo que una o más partes de anillo o segmentos de arco estén presentes en el área inferior del anillo para dirigir la administración al área del ojo donde las lágrimas pueden agruparse más fácilmente, como en el fondo del saco;

las figuras 5-1 a 5-3 muestran un sistema terapéutico serpentina que muestra un inserto ocular expandible;

las figuras 6-1 y 6-2 muestran un ejemplo, no parte de la invención, donde la segunda estructura de amortiguación comprende dos lentes de contacto esclerales de hidrogel unidas entre sí, para intercalar la primera estructura rígida entre ellas;

las figuras 7-1 muestran un primer plano de un inserto ocular ejemplar del sistema de dispositivo terapéutico en el que la segunda estructura está dispuesta a lo largo de la longitud circunferencial de la primera estructura;

la figura 7-2 muestra una sección transversal de un sistema de dispositivo terapéutico que comprende una segunda estructura con un borde exterior y/o interior cónico;

la figura 7-3 muestra una sección transversal de un sistema de dispositivo terapéutico que comprende una segunda estructura con un borde biselado;

la figura 7-4 muestra una sección transversal de un sistema de dispositivo terapéutico que comprende una segunda estructura con un borde redondeado;

- la figura 8-1 muestra un sistema de dispositivo terapéutico con una segunda estructura que puede tener una superficie anterior y/o posterior que puede tener una forma similar al radio de curvatura del ojo;
- la figura 9-1 muestra la segunda estructura de amortiguación dispuesta sobre partes discretas de la longitud de la primera estructura de soporte;
- 5 las figuras 10-1 y 10-2 muestran un ejemplo donde el recubrimiento está parcialmente disperso alrededor de la segunda estructura para permitir la expansión preferencial de la segunda estructura en determinadas áreas;
- la figura 11-1 muestra un inserto ocular en forma de anillo en el que las partes separadas y/u opuestas se aproximan o pellizcan hacia el centro para formar una forma de taco no plana;
- 10 la figura 11-2 muestra el inserto ocular en forma de anillo tras la inserción en la superficie del ojo, antes de que un material soluble haya permitido una liberación lenta nuevamente en una forma de anillo;
- las figuras 11-3 y 11-4 muestran un ejemplo donde la forma anular incluye una forma serpenteante o una serie de curvas de modo que las partes o protrusiones radialmente externas se intercalen con las partes radialmente internas; las figuras 11-5 y 11-6 muestran un ejemplo 88 donde se produce una forma de trébol de tres hojas;
- 15 la figura 11-7 muestra un inserto ocular completamente expandido ubicado en la superficie del ojo;
- las figuras 12-1 y 12-2 muestran dos alternativas de una herramienta de agarre modificada, con una muesca o ranura en el extremo para facilitar el agarre del dispositivo, la herramienta de agarre no forma parte de la invención;
- las figuras 12-3 a 12-6 muestran diferentes mordazas de la herramienta de agarre modificadas para tener una forma específica en la muesca para ayudar a plegar el dispositivo en una forma que coincida con la del ojo y un procedimiento para usarlo, la herramienta de agarre no es parte de la invención;
- 20 las figuras 13-1 a 13-4 muestran una manera alternativa de liberar el anillo de la herramienta de agarre, la herramienta de agarre no forma parte de la invención;
- las figuras 14-1 a 14-5 muestran un dispositivo de inserción en forma de jeringa alternativo, junto con un procedimiento para insertar el inserto ocular en forma de anillo, el dispositivo de inserción en forma de jeringa alternativo no forma parte de la invención;
- 25 las figuras 15-1 a 15-3 muestran otro dispositivo de inserción de inserto ocular alternativo que se asemeja a una bocina de bicicleta clásica, el dispositivo de inserción ocular alternativo no forma parte de la invención;
- las figuras 16-1 a 16-6 muestran un dispositivo de inserción alternativo que comprende un cono flexible blando que soporta el dispositivo en forma de anillo a lo largo de su borde exterior y un procedimiento para usarlo para colocar un inserto ocular en la esclerótica del ojo, el dispositivo de inserción alternativo no forma parte de la invención; y
- 30 las figuras 17-1 a 17-2 muestran un dispositivo de inserción alternativo que comprende una banda curva flexible, el dispositivo de inserción alternativo no forma parte de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

- 35 **[0014]** Las figuras 1-1 y 1-2 muestran una estructura de tejido anatómico de un ojo 2 adecuada para el tratamiento con insertos oculares; el ojo 2 incluye una córnea 4, un iris 6 y una esclerótica de color blanco 8. Una capa conjuntival sustancialmente transparente 10 cubre la esclerótica 8. Posterior a la córnea 4 se encuentra una lente cristalina 12. Una retina 14 que responde a la luz se ubica en la porción posterior del ojo. Una fovea 16 es una parte de la retina que proporciona una visión enfocada nítida. La córnea 4 y el cristalino 12 refractan la luz para formar una
- 40 imagen en la fovea 16 y la retina 14.

- [0015]** La figura 1-2 muestra el sistema lagrimal 18 que es responsable de producir y drenar el fluido lagrimal. El sistema lagrimal consta de dos áreas generales: primero, la glándula lagrimal 20, que secreta las lágrimas, y sus conductos excretores 22, que transportan el fluido a la superficie del ojo y, segundo, los canaliculos lagrimales 24, el
- 45 saco lagrimal 26 y el conducto nasolagrimal 28, que llevan el fluido lagrimal a la cavidad nasal.

- [0016]** La figura 2-1 muestra una realización ejemplar de un sistema terapéutico 30. El sistema terapéutico 30 comprende un inserto ocular 31, y también puede incluir un dispositivo de inserción, que no forma parte de la invención, una configuración que altera el material que se disuelve (o se hincha, se debilita, se tensa o efectúa algún otro mecanismo de activación) para reconfigurar el implante de una configuración de inserción a una configuración desplegada o similar. En ejemplos alternativos, la activación del dispositivo de inserción (o alguna otra herramienta) también puede reconfigurar el inserto de la configuración de inserción a la configuración desplegada, o puede simplemente sostener el inserto de manera extraíble de forma que ayude a la inserción. En aun otros ejemplos descritos, el inserto ocular puede no experimentar cambios significativos en la forma u otras propiedades antes,
- 50 durante o después del despliegue. Independientemente, el inserto ocular se posiciona eventualmente en una región fuera de una zona óptica de un ojo. El inserto ocular comprende dos estructuras: una primera estructura 32 y una segunda estructura 34. La figura 2-1 muestra el sistema terapéutico ejemplar 30 colocado fuera de la zona óptica del ojo.

60 Primera estructura

- [0017]** La primera estructura funciona como un esqueleto que sostiene en gran medida el implante en su lugar con respecto a las estructuras del ojo, uniéndose de este modo el implante al ojo y, por lo tanto, proporcionando soporte para la estructura de amortiguación con respecto a la parte anterior del ojo. Esta primera estructura ósea o
- 65 esquelética preferentemente mantiene la unión del sistema terapéutico a la parte anterior del ojo durante al menos

treinta días. Si es médicamente deseable o si un paciente así lo desea, el sistema terapéutico puede eliminarse antes de los treinta días; sin embargo, desde un punto de vista físico, es capaz de mantener la inserción ocular de la superficie anterior del ojo durante al menos treinta días. En algunas realizaciones, la primera estructura puede continuar ayudando a mantener el implante general en el ojo durante sesenta días o más, durante noventa días o más, o incluso durante 180 días o más, idealmente con la administración segura y eficaz de agentes terapéuticos que continúan durante dichos periodos de implante. Los dispositivos y procedimientos de tratamiento alternativos pueden beneficiarse de periodos de implante más cortos, opcionalmente durante periodos de uno o más días, al menos una pluralidad de días, una semana o más, dos semanas o más, o similares.

10 **[0018]** Debido a su función como esqueleto para el inserto 31 del sistema terapéutico 30, la primera estructura puede determinar la forma general del inserto ocular. La primera estructura comprende un material con memoria de forma, un alambre de metal delgado, un plástico duro tal como nailon, PMMA, policarbonato, tereftalato de polietileno y/u otro polímero, polipropileno u otro material de sutura sintético capaz de proporcionar el soporte estructural para mantener el sistema terapéutico unido al ojo. La primera estructura también puede comprender un plástico o metal
15 recubierto tal que el recubrimiento contenga el medicamento terapéutico o proporcione una unión más fácil del segundo elemento de amortiguación al miembro esquelético. La primera estructura puede tener un tratamiento de superficie tal como grabado con plasma o similar para permitir que la segunda estructura se una adecuadamente al miembro esquelético.

20 **[0019]** La figura 2-1 muestra una realización básica de la primera estructura. Aquí la primera estructura 32 es anular o en forma de anillo y, tiene un diámetro de al menos 8 mm, y está dimensionada para ajustarse fuera de la zona óptica de la córnea para no interferir con la visión del paciente. El anillo de la primera estructura 32 comprenderá preferentemente un anillo completo o toroide, pero puede tener algún espacio a lo largo de su circunferencia. El ángulo de arco del anillo en tales realizaciones será de más de 180°. Las figuras 2-2 y 2-3 muestran una vista superior y una
25 vista en sección transversal del sistema terapéutico que se muestra en la figura 2-1. El sistema terapéutico terapéutico mostrado en las figuras 2-1 a 2-3 se puede dimensionar mucho más grande de modo que los bordes de la estructura se encuentren dentro del fondo del saco del ojo. En el caso en que se pretende que el sistema terapéutico esté ubicado dentro del fondo del saco del ojo, el sistema terapéutico se producirá de manera deseable en al menos dos tamaños para acomodar diferentes tamaños de ojos (por ejemplo, pediátrico frente a adulto y, opcionalmente, diferentes
30 tamaños de ojos adultos). Formas alternativas de la primera estructura pueden incluir las de los insertos mostrados y descritos en la patente de EE. UU. N.º 3.995.635.

[0020] La figura 2-4 muestra una realización 36 del sistema terapéutico 30 donde el anillo comprende dos protrusiones o abultamientos 42 que se extienden radialmente hacia afuera y/o anteriormente en partes opuestas de su superficie. Cuando el ojo parpadea, los párpados «atrapan» los dos abultamientos entre los párpados y empujan
35 el implante ocular (que de lo contrario puede deslizarse libremente sobre la superficie del ojo) de nuevo a su posición terapéuticamente eficaz fuera de la zona óptica de la córnea.

[0021] La figura 2-5 muestra una realización alternativa 40 del sistema de dispositivo terapéutico en forma de anillo 30. En esta realización, un depósito en forma de media luna o de plátano 42 está unido a la porción inferior del inserto ocular.

[0022] Las figuras 3-1 a 3-3 muestran otra realización 44 del sistema terapéutico 30 que incluye de nuevo una estructura en forma de anillo con un diámetro de al menos 8 mm, dimensionada para ajustarse fuera de la zona óptica
45 de la córnea, y que también tiene dos o más hápticos 46, cada uno irradiado desde la estructura en forma de anillo a lo largo del saco del ojo, proporcionando así un punto de soporte adicional para el sistema terapéutico. La figura 3-1 muestra el sistema terapéutico en forma de anillo con hápticos colocados en la estructura anterior del ojo. Las figuras 3-2 y 3-3 muestran una vista superior y una vista de sección transversal, respectivamente, del inserto ocular 44.

50 **[0023]** Las figuras 4-1 a 4-2 muestran una realización alternativa 48 del sistema terapéutico 30 en la que dos o más estructuras en forma de anillo concéntrico 52 se mantienen unidas por cuatro o más hápticos 50. La estructura en forma de anillo interior tiene un diámetro de al menos 8 mm y está dimensionada para encajar fuera de la zona óptica de la córnea. Las siguientes (y subsiguientes) estructuras en forma de anillo exterior tienen diámetros progresivamente mayores, la estructura en forma de anillo más externa opcionalmente tiene un diámetro de al menos
55 12 mm y está dimensionada para encajar en la esclerótica, el fórnix o el fondo del saco del ojo. La figura 4-1 muestra la realización 48 del sistema terapéutico colocado en el ojo. La figura 4-2 muestra la realización 48 del sistema terapéutico antes de la inserción en el ojo. La realización 48 tiene la ventaja de proporcionar un área de superficie más grande para la administración de fármacos, debido a la presencia de los dos o más anillos y cuatro o más hápticos. Se pueden observar formas de inserción adicionales que tienen áreas de superficie mejoradas en la patente de EE. UU. N.º 4.540.417. La figura 4-3 muestra una realización relacionada 49 que emplea un diseño excéntrico de modo que una o más partes de anillo o segmentos de arco 54 estén presentes en el área inferior del anillo para dirigir la
60 administración al área del ojo donde las lágrimas pueden agruparse más fácilmente, como en el fondo del saco. Este diseño excéntrico también puede estabilizar el dispositivo en una posición más fija y es menos probable que gire fuera de posición o se mueva hacia la zona óptica del ojo. Además, la administración dirigida al fondo del saco puede permitir
65 una administración más eficaz de algunos medicamentos al sistema nasolagrimal además de la superficie ocular,

como en el caso de los medicamentos para la alergia nasal.

[0024] En las realizaciones descritas anteriormente, la primera estructura típicamente permanece de un tamaño y forma constantes, por ejemplo, una forma de anillo, o un anillo con hápticos que se anclan/unen a la esclerótica, 5 fórnix o fondo del saco del ojo.

[0025] En otras realizaciones, la primera estructura puede expandirse o cambiar de forma para mejorar su unión a la estructura anterior del ojo. Las figuras 5-1 a 5-3 muestran una realización serpentina 56 del sistema terapéutico 30 que muestra un inserto ocular expandible. La figura 5-1 muestra la realización 56 insertada en la 10 superficie del ojo. La figura 5-2 muestra la realización 56 antes de la inserción, y la figura 5-3 muestra la realización en su estado expandido. Se puede desarrollar o modificar una variedad de configuraciones serpentinas alternativas para aprovechar las técnicas de amortiguación y/o cambio de configuración descritas en esta solicitud, incluidas las de la patente de EE. UU. n.º 4.540.417, cuya descripción se incorpora en esta solicitud por referencia.

15 **[0026]** Con respecto a las realizaciones ya descritas, el miembro esquelético puede tener forma para ajustarse al radio de curvatura del ojo.

[0027] La primera estructura puede extenderse a través de un mecanismo de acción de resorte. Ejemplos de materiales que pueden extenderse a través de la acción del resorte incluyen aleaciones de platino, aleaciones de 20 titanio, todas las aleaciones y temples de acero inoxidable, varios metales revestidos y alambres aislados. La primera estructura puede comprender un material con memoria de forma, tal como nitinol, que le permitirá cambiar a una forma deseada usando activación térmica, magnética o electromagnética, de un estado martensítico a un estado austenítico. Otros ejemplos de materiales de memoria de forma incluyen poliuretanos con memoria de forma, caucho transpolioctileno reticulado, polímeros de polinorborneno, nitinol, polietileno, PMMA, poliuretano, polietileno reticulado, 25 poliisopreno reticulado, policicloocteno, policaprolactona, copolímeros de (oligo)caprolactona, PLLA, copolímeros de PD/DLA, copolímeros de PLLA PGA y otros materiales de memoria de forma conocidos por los expertos en la materia.

Segunda estructura

30 **[0028]** Las figuras 7-1 muestran un primer plano de un inserto ocular ejemplar 31 del sistema de dispositivo terapéutico 30 en el que la segunda estructura 34 está dispuesta a lo largo de la longitud circunferencial de la primera estructura 32. La segunda estructura 34 proporciona amortiguación para facilitar la implantación extendida o el desgaste del dispositivo, inhibiendo opcionalmente la irritación del ojo lo suficiente como para estimular a un paciente a usar el sistema terapéutico durante al menos treinta días. El efecto de amortiguación puede lograrse al menos en 35 parte por el material utilizado en la segunda estructura, así como por la forma de las superficies y/o bordes de la segunda estructura. En algunas realizaciones, la segunda estructura puede comprender un recubrimiento.

[0029] De forma deseable, el material de la segunda estructura puede ser blando, biocompatible y no irritante. Ejemplos de dicho material comprenden polímeros tales como hidrogel o silicona.

40 **[0030]** Independientemente de su forma y configuración general, los bordes de la segunda estructura a menudo tienen forma para inhibir la fricción entre ellos y la porción interior del párpado. La figura 7-2 muestra una sección transversal de un sistema de dispositivo terapéutico que comprende una segunda estructura 34 con un borde exterior y/o interno cónico 64. La figura 7-3 muestra una sección transversal de un sistema de dispositivo terapéutico que 45 comprende una segunda estructura 34 con un borde biselado 66. La figura 7-4 muestra una sección transversal de un sistema de dispositivo terapéutico que comprende una segunda estructura 34 con un borde redondeado 68. La figura 8-1 muestra un sistema de dispositivo terapéutico 30 con una segunda estructura 34 que puede tener una superficie anterior y/o posterior 70 que puede formarse también conforme al radio de curvatura del ojo 70.

50 **[0031]** En algunas realizaciones 72, la segunda estructura de amortiguación 74 se dispone solo sobre ciertas partes discretas a lo largo de la longitud de la primera estructura, de manera deseable en ubicaciones donde los bordes más afilados o las curvas pueden provocar irritación en el ojo. La figura 9-1 muestra la segunda estructura de amortiguación 74 dispuesta sobre porciones discretas de la longitud de la primera estructura de soporte 32.

55 **[0032]** La segunda estructura también puede comprender un recubrimiento, parcialmente dispuesto en la segunda estructura, que evita la expansión de la segunda estructura que se puede expandir o hidratar de forma deseable de otro modo. Las figuras 10-1 y 10-2 muestran una realización 76 donde el recubrimiento 78 está parcialmente disperso alrededor de la segunda estructura para permitir la expansión preferencial de la segunda estructura en determinadas áreas. La figura 10-1 muestra una realización donde el recubrimiento se dispersa 60 parcialmente alrededor de la segunda estructura 80, con la primera estructura 32 en un estado no hidratado. La figura 10-2 muestra la realización de la segunda estructura 80 de la figura 10-1 en un estado 76' hidratado, así expandido.

[0033] En una realización, la primera y segunda estructura pueden comprender composiciones o materiales similares que tienen diferentes durómetros y/u otras características, particularmente donde el material se puede 65 procesar para exhibir las propiedades deseadas tanto para la primera como para la segunda estructura.

Matriz de administración de fármacos

- [0034]** El fármaco utilizado en el sistema terapéutico a menudo se colocará, incluirá, encapsulará o incorporará de otro modo en una matriz de administración. La matriz de administración se puede incluir en la primera estructura esquelética o la segunda estructura de amortiguación o sobre estas, o ambas. La matriz de administración, a su vez, comprende un material biodegradable o no biodegradable. La matriz de administración puede incluir, aunque de modo no taxativo, un polímero. Ejemplos de polímeros biodegradables incluyen proteína, hidrogel, ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), poli(ácido L-láctico) (PLLA), poli(ácido L-glicólico) (PLGA), poliglicólido, poli-L-lactida, poli-D-lactida, poli(aminoácidos), polidioxanona, policaprolactona, poligluconato, copolímeros de ácido poliláctico-óxido de polietileno, celulosa modificada, colágeno, poliortoésteres, polihidroxibutirato, polianhídrido, polifosfoéster, poli(alfa-hidroxiácido) y combinaciones de los mismos. Los polímeros no biodegradables pueden comprender silicona, acrilatos, polietilenos, poliuretano, poliuretano, hidrogel, poliéster (p. ej., DACRON® de E. I. Du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Del.), polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE), PTFE expandido (ePTFE), poliéter éter cetona (PEEK), nailon, colágeno extruido, espuma de polímero, caucho de silicona, tereftalato de polietileno, polietileno de ultra alto peso molecular, policarbonato uretano, poliuretano, poliiimidaz, acero inoxidable, aleación de níquel-titanio (por ejemplo, Nitinol), titanio, acero inoxidable, aleación de cobalto-cromo (por ejemplo, ELGILOY® de Elgin Specialty Metals, Elgin, 111.; CONICHROME® de Carpenter Metals Corp., Wyomissing, Pa.).
- [0035]** Para evitar una posible reacción alérgica al inserto ocular en un paciente, el inserto ocular comprenderá de forma deseable un material hipoalergénico. De forma deseable, la primera y/o la segunda estructura, o ambas, pueden comprender materiales tales como hidrogeles, polietilenglicol (PEG) u óxido de polietileno (PEO) que impiden la adhesión de proteínas y, por lo tanto, minimizan la posibilidad de desarrollar una reacción alérgica. Alternativamente, la matriz de administración de fármacos del inserto ocular puede comprender un compuesto antialérgico y/o antihistamínico para impedir una reacción alérgica al inserto ocular. En ciertas realizaciones, la matriz de administración también puede incluir otros materiales conocidos en la técnica.

Fármacos del sistema terapéutico

- [0036]** Se puede administrar una variedad de fármacos al ojo utilizando el sistema terapéutico. Es deseable que estos fármacos incluyan medicamentos necesarios para el tratamiento a largo plazo en el ojo. Los ejemplos de afecciones que requieren tratamiento a largo plazo incluyen: ojo seco, glaucoma, alergias, infecciones, infecciones bacterianas, virales y otras, afecciones inflamatorias crónicas tales como queratitis por acné rosácea, ciclitis y blefaritis, afecciones retinianas seleccionadas tales como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y otras afecciones retinianas, poscirugía, ambliopía, etc.
- [0037]** Algunas familias de fármacos utilizados en el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente comprenden: esteroides, antiinflamatorios, antibióticos, compuestos de tratamiento de glaucoma, antihistamínicos, medicamentos para ojos secos, neuroprotectores, retinoides, antineovascuales, antioxidantes y biológicos.
- [0038]** Los ejemplos de esteroides incluyen glucocorticoides, aprogrestinas, amineralocorticoides o corticoides. Los corticosteroides ejemplares incluyen cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, fluorometalona, dexametasona, medrisona, betametasona, loteprednol, fluocinolona, flumetaasona, rimexolona o mometasona. Otros ejemplos de esteroides incluyen andrógenos, como testosterona, metantestosterona o danazol.
- [0039]** Los ejemplos de antiinflamatorios incluyen AINE tales como piroxicam, aspirina, salsalato (Amigesic), diflunisal (Dolobid), ibuprofeno (Motrin), ketoprofeno (Orudis), nabumetona (Relafen), piroxicam (Feldene), naproxeno (Aleve, Naprosyn), diclofenaco (Voltaren), indometacina (Indocin), sulindaco (Clinoril), tolmetina (Tolectin), etodolaco (Lodine), ketorolaco (Toradol), oxaprozina (Daypro) y celecoxib (Celebrex).
- [0040]** Los ejemplos de antibióticos incluyen amoxicilina, penicilina, fármacos de sulfa, eritromicina, estreptomicina, tetraciclina, claritromicina, terconazol, azitromicina, bacitracina, ciprofloxacina, evofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, aminoglucósidos, tobramicina, gentamicina, así como combinaciones de polimixina B que incluyen polimixina B/trimetoprim, polimixina B/bacitracina, polimixina B/neomicina/gramicidina.
- [0041]** Los medicamentos para el tratamiento del glaucoma incluyen betabloqueantes, como timolol, betaxolol, levobetaxolol y carteolol; mióticos, tales como pilocarpina; inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como brinzolamida y dorzolamida; prostaglandinas, tales como travoprost, bimatoprost y latanoprost; seretonérgicos; muscarínicos; agonistas dopaminérgicos; y agonistas adrenérgicos, tales como apraclonidina y brimonidina, y prostaglandinas o análogos de prostaglandinas tales como latanoprost, bimatoprost o travoprost.
- [0042]** Los antihistamínicos y estabilizadores de mastocitos incluyen olopatadina y epinastina, los productos antialérgicos de cuidado agudo ketorolaco trometamina, ketotifeno fumarato, loteprednol, epinastina HCl, difumarato

de emedastina, clorhidrato de azelastina, clorhidrato de olopatadina, ketotifeno fumarato; mientras que los productos antialérgicos para el cuidado crónico incluyen pemirolast potasio, nedocromilo sódico, lodoxamida trometamina, cromolina sódica.

- 5 **[0043]** Los antineovasculares incluyen biologías, Ranibizumab (Lucentis) y Bevacizumab (Avastin). Los medicamentos para la ambliopía incluyen anestésicos y ciclopléjicos como la atropina. Los medicamentos para el ojo seco incluyen ciclosporina.

Control del proceso de elución de fármacos

10

[0044] La elución de fármacos se puede controlar ya sea a través de la concentración del fármaco presente, o mediante la incorporación o combinación del fármaco con varios otros compuestos. La característica de solubilidad particular del fármaco, ya sea hidrofóbica o hidrofílica, determinará los medios para controlar la tasa de elución para ese fármaco en particular. En algunas realizaciones donde la resistencia es hidrofoba, el fármaco puede molerse finamente y dispersarse en la segunda estructura de amortiguación que comprende silicona o un polímero tal como hidrogel que es altamente hidrófilo. Los fármacos hidrófilos pueden inmovilizarse en una primera estructura, por ejemplo, un plástico, o una segunda estructura tal como un hidrogel. La elección específica de los polímeros utilizados para la inmovilización depende del fármaco y sus características, la tasa de elución deseada y el espesor de pared del recubrimiento que contiene la resistencia que también puede alterar la velocidad de elución. Por ejemplo, si el fármaco está incrustado en un primer polímero, entonces el espesor de pared del segundo polímero puede controlar al menos en parte la tasa a la que pasa el fármaco. Por el contrario, el espesor de pared del recubrimiento se puede utilizar para controlar la liberación del fármaco si el fármaco está incluido en el elemento esquelético.

- 25 **[0045]** Otras consideraciones pueden incluir la elección del material de sustrato para el esqueleto y si el fármaco puede incorporarse en el esqueleto, a continuación fundirse en la forma esquelética específica y a continuación recubrirse con un hidrogel u otro polímero.

- 30 **[0046]** En el caso de los fármacos hidrofobos, se pueden agregar tensioactivos que comprenden sales biliares (por ejemplo, desoxicolato, taurodesoxicolato tardío y glicocolato) o quelantes de calcio, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), para aumentar su solubilidad.

- 35 **[0047]** Por el contrario, para disminuir la velocidad de elución, las partículas de fármaco se pueden recubrir, se puede producir una forma de sal menos soluble del fármaco o se puede incorporar un recubrimiento, polímero u otro material limitante de tasa en la matriz de administración o sobre esta, de modo que la distancia que recorre el fármaco para salir del dispositivo o la resistencia del material al pasaje del fármaco restrinja el flujo del fármaco desde el dispositivo.

- 40 **[0048]** Otras variables incluyen si el polímero absorbe suficiente fluido acuoso/lagrimal para forzar al fármaco a salir de la matriz, tal como un material similar a una esponja o naturalmente poroso o un material con poros creados artificialmente u otros materiales que se saturan de tal manera que se produce un efecto de bombeo osmótico.

- 45 **[0049]** El área superficial y la configuración geométrica del sistema terapéutico también se pueden utilizar para controlar la tasa de elución del fármaco. Por lo tanto, la configuración geométrica del dispositivo terapéutico se puede diseñar para maximizar o minimizar el flujo de fluido lagrimal sobre el sistema terapéutico, según la necesidad específica. Por ejemplo, un área superficial aumentada aumentará el área de contacto entre el fármaco y el fluido lagrimal. El dispositivo también podría construirse de manera que tenga más área de administración/área superficial en el fondo de saco inferior o superior, en función de si se desea una administración específica. Por el contrario, para disminuir la tasa de elución del fármaco, se debe disminuir el área de contacto entre el ojo y las partículas del fármaco.

50 Recubrimientos del sistema terapéutico

- 55 **[0050]** En algunas realizaciones, la segunda estructura también comprende un recubrimiento para calmar aún más el ojo del paciente. El recubrimiento puede comprender un material lubricante, por ejemplo, un recubrimiento a base de hialuronano Hydak® de Biocoat. Las ventajas de Hydak incluyen que es lubricante cuando está húmedo, biocompatible, altamente hidrófilo, se puede aplicar usando recubrimientos delgados y flexibles, y es un portador de sustancias bioactivas. Otros recubrimientos también podrían incluir recubrimientos hidrófilos o de administración de fármacos de SurModics (hidrófilos o de administración de fármacos) e Hydromer.

- 60 **[0051]** Para facilitar el proceso de inserción, algunas realizaciones se recubrirán de modo que los insertos oculares tengan una textura firme durante la inserción. Una vez que dichos insertos oculares estén en su lugar, el recubrimiento se disolverá para permitir que el inserto ocular se vuelva más cómodo para el uso diario.

Inserción y extracción del sistema terapéutico

- 65 **[0052]** El sistema terapéutico puede ser colocado primero en el ojo por un médico y a continuación, una vez

que se completa un período de tiempo de administración de fármaco deseado, posteriormente ser retirado de la superficie anterior del ojo por el mismo médico o un médico diferente. Opcionalmente, el médico puede enseñar al paciente cómo insertar y luego extraer el implante ocular por sí mismo.

5 **[0053]** Un desafío para la inserción y extracción del dispositivo proviene de mantener el fino equilibrio entre rigidez y flexibilidad. Un dispositivo que sea demasiado flexible será muy difícil de insertar; mientras que un dispositivo que sea demasiado rígido será incómodo de usar durante períodos prolongados de tiempo.

10 **[0054]** Una forma de mantener el fino equilibrio entre rigidez y flexibilidad es doblando o pellizcando el dispositivo en varias formas. Los pliegues en el dispositivo crean una estructura que mantiene su forma más eficazmente durante la inserción y, por lo tanto, es más «empujable» que una estructura de anillo que se deforma más fácilmente.

15 **[0055]** Una alternativa para mantener los pliegues en el dispositivo con fines de inserción es atar los pliegues con un material soluble hasta que el dispositivo se coloque en el ojo. El material soluble permite una liberación lenta de la forma en un anillo.

20 **[0056]** La figura 11-1 muestra un inserto ocular en forma de anillo 31 en el que las partes separadas y/u opuestas se aproximan o pellizcan hacia el centro para formar una forma de taco no plana 82. El dispositivo en forma de anillo pellizcado se puede ubicar de manera que un extremo se pueda deslizar debajo de la tapa inferior o superior, a continuación el otro extremo se puede ubicar debajo de la otra tapa. La figura 11-2 muestra dicho inserto ocular 31 después de la inserción en la superficie del ojo, antes de que un material soluble haya permitido una liberación lenta nuevamente en forma de anillo; la figura 11-7 muestra dicho dispositivo en la superficie del ojo, en su estado completamente expandido 94.

25 **[0057]** La figura 11-3 muestra una realización 84 donde la forma anular incluye una forma serpenteante o una serie de curvas de modo que las partes o protrusiones radialmente externas se intercalen con las porciones radialmente internas. Esta realización tiene cuatro protrusiones y se produce una forma de hoja de trébol de modo que cada una de las cuatro protrusiones 86 facilite la colocación en los párpados superior e inferior, así como los aspectos nasales y temporales del ojo. Las partes internas de esta forma también podrían mantenerse juntas (o cerca entre sí) con un material soluble, pero puede no ser necesario ya que se podría lograr una buena posición inicial. La figura 11-4 muestra dicha realización 84 tras la inserción en la superficie del ojo; la figura 11-7 muestra dicho dispositivo en la superficie del ojo, en su estado completamente expandido 94.

35 **[0058]** La figura 11-5 muestra una realización alternativa 88 donde se produce una forma de trébol de tres hojas 90. En este caso, la protrusión superior 92 se insertaría primero detrás del párpado superior y a continuación las dos protrusiones inferiores se insertarían detrás del párpado inferior. Al igual que en la realización anterior, esta forma también podría mantenerse en su lugar con un material soluble, pero puede no ser necesaria ya que se podría lograr una buena posición inicial. La figura 11-6 muestra dicho dispositivo tras la inserción en la superficie del ojo; la figura 40 11-7 muestra dicho dispositivo en la superficie del ojo, en su estado completamente expandido 94.

[0059] La inserción del dispositivo también se puede facilitar mediante el uso de instrumentos de administración, los instrumentos de administración no forman parte de la invención. Las figuras 12-1 y 12-2 muestran dos alternativas de una herramienta de agarre modificada 150 y 160, la herramienta de agarre tampoco forma parte de la invención, con una muesca o ranura 170 en el extremo para facilitar el agarre del dispositivo. De forma deseable, las mordazas tienen una superficie distal antramática con, por ejemplo, una capa superior que comprende silicona o teflón de modo que si entran en contacto con la superficie del ojo, no la rayarán. En la figura 12-2, se muestra un ejemplo de un instrumento de administración que puede alojar dos o más mordazas, preferentemente hay tres o cuatro mordazas 162 (el dibujo muestra dos mordazas para simplificar) que crean la forma de trébol de tres o cuatro hojas 50 cuando el dispositivo 160 se sujeta al anillo. Las tres o cuatro mordazas 162 se unen simultáneamente a través de un tubo externo que fuerza los dientes de las mordazas a comprimirse desde su posición más relajada hacia afuera.

[0060] Las figuras 12-3 a 12-5 muestran diferentes ejemplos de mordazas 162 de la herramienta de agarre (que no forma parte de la invención) modificadas para tener una forma específica en la muesca para ayudar a plegar 55 el dispositivo en una forma que coincida con la del ojo. La figura 12-3 muestra mordazas con una ranura 172 que se extiende horizontalmente a través de las mordazas. La figura 12-4 muestra mordazas con una ranura 175 que se curva para doblar el anillo en una forma que se ajusta más fácilmente a la forma del ojo.

60 **[0061]** La figura 12-5 muestra un ejemplo antramático alternativo de una mordaza con una ranura curva 176. En este ejemplo, la mordaza consiste en tres placas adyacentes con una ranura horizontal. Como se muestra en la figura 12-5, para agarrar el inserto ocular en forma de anillo 31, la placa central 178 se eleva ligeramente, para permitir la formación de una ranura curva para el material del anillo. Como se muestra en la figura 12-6, para liberar el inserto ocular 31, una vez que el pliegue sobresaliente del anillo ha tocado la superficie del ojo, la placa media se empuja hacia abajo de modo que todas las placas estén rasantes entre sí y la ranura que corre en el lado de las tres placas 65 ahora esté horizontal; el anillo ahora se liberará fácilmente de la herramienta de agarre.

[0062] Las figuras 13-1 a 13-4 muestran una manera alternativa de liberar el anillo de la herramienta de agarre. La figura 13-1 muestra una herramienta de agarre modificada 160 (que no forma parte de la invención) que comprende cuatro mordazas 162, cada mordaza comprende una ranura 170 ubicada en el extremo anterior de cada mordaza y orientada hacia el centro de la herramienta de agarre. La figura 13-2 muestra una herramienta de agarre modificada 160 que ha agarrado un inserto ocular 31 en las ranuras 170, ha apretado las mordazas 162 en el inserto, creando cuatro protrusiones para facilitar la inserción del inserto ocular detrás de los párpados de un paciente. Una vez que los pliegues sobresalientes del dispositivo en forma de anillo se han colocado en el ojo, los brazos con las mordazas giran 180° para que la ranura no se ubique a lo largo de la circunferencia externa de la herramienta de agarre; el anillo plegado ahora se puede deslizar fácilmente, ya que ya no se mantiene en la ranura. La figura 13-3 muestra la herramienta de agarre modificada 160 donde cada mordaza se ha girado aproximadamente 180° de modo que cada ranura 170 ahora está orientada hacia afuera del centro de la herramienta de agarre. El giro de 180° de las ranuras ha dado como resultado una liberación del inserto ocular 31. La figura 13-4 muestra el inserto ocular 131 liberado de la herramienta de agarre modificada 160.

[0063] Las figuras 14-1 a 14-5 muestran un dispositivo alternativo (que no forma parte de la invención), junto con un procedimiento (que no forma parte de la invención) para insertar el dispositivo en forma de anillo. La figura 14-1 muestra un dispositivo en forma de jeringa 180 que comprende un cilindro 182 con una punta plana 184 a través de la cual se puede empujar el inserto ocular 31, y un émbolo 186. Para insertar el dispositivo en forma de anillo en la jeringa, se extrae el émbolo de la jeringa, el dispositivo en forma de anillo se pliega e inserta en el cuerpo de la jeringa y el émbolo se vuelve a colocar en la jeringa. La figura 14-2 muestra un dispositivo en forma de jeringa 180 donde el inserto ocular 31 se ha doblado plano y se ha insertado en el cilindro 182. El émbolo 186 se ha insertado en el cilindro, donde el cilindro comprende un lumen y la punta abierta comprende un puerto a través del cual se puede empujar el inserto 31. Para insertar el dispositivo en forma de anillo en el ojo, el émbolo empuja hacia el cuerpo de la jeringa para permitir que el dispositivo en forma de anillo apriete lentamente a través de la punta plana de la jeringa. La figura 14-3 muestra el bucle del inserto ocular 31 sustancialmente extruido de la punta 184 del dispositivo en forma de jeringa 180 y listo para su colocación en la esclerótica del ojo. La figura 14-4 muestra el bucle del inserto ocular 31 parcialmente colocado en la esclerótica del ojo; el resto del inserto ocular se empujará a través de la punta 184 del dispositivo en forma de jeringa 180 y se liberará en el ojo. La figura 14-5 muestra el inserto ocular 31 colocado en la esclerótica del ojo.

[0064] Las figuras 15-1 a 15-3 muestran otro dispositivo de inserción de inserto ocular alternativo (que no forma parte de la invención) que se asemeja a una bocina de bicicleta clásica. La figura 15-1 muestra un dispositivo de inserción en forma de bocina de bicicleta 180 que comprende dos partes: una trompeta 182 y una bombilla de compresión 184. La figura 15-2 muestra un primer plano de la trompeta 182. La trompeta comprende un material blando 182 con canales 188 que conectan la bombilla de compresión al borde exterior del dispositivo de inserción. El borde exterior de la trompeta comprende una ranura 186 que está dimensionada para ajustarse a un dispositivo en forma de anillo. La figura 15-3 muestra una sección transversal del dispositivo de inserción en forma de bocina de bicicleta que comprende una trompeta y una bombilla de compresión. La bombilla de compresión comprende una fuente de vacío y un depósito para líquido 190, preferentemente salino. La bombilla de compresión está unida a la trompeta.

[0065] Para recoger un dispositivo en forma de anillo para su inserción en la superficie del ojo, se aprieta la bombilla de compresión, creando así un sello de vacío que recoge y sostiene el dispositivo en forma de anillo en la ranura del borde exterior de la trompeta. Para colocar el dispositivo en forma de anillo en la superficie anterior del ojo, la trompeta se inserta suavemente debajo de ambos párpados de un ojo y la bombilla de compresión se aprieta suavemente, haciendo que el líquido del depósito de la bombilla apretada fluya a través de los canales de la trompeta, rompiendo el sello de vacío entre el dispositivo en forma de anillo y el borde exterior de la trompeta. La trompeta se saca suavemente de debajo de los párpados.

[0066] Las figuras 16-1 a 16-6 muestran un dispositivo de inserción alternativo 192 (que no forma parte de la invención). La figura 16-1 muestra un dispositivo de inserción alternativo 192 que comprende un cono flexible suave 194 que soporta el dispositivo en forma de anillo a lo largo de su borde exterior 196 y un procedimiento para usarlo para colocar un inserto ocular en la esclerótica 8 del ojo 2. La figura 16-2 muestra una vista en primer plano del borde exterior del dispositivo de administración 196. El borde externo comprende una ranura 198 diseñada para ajustarse al inserto ocular en forma de anillo 31. La figura 16-3 muestra una vista frontal del dispositivo de inserción 192 que comprende un cono flexible blando. El cono flexible blando comprende dos rendijas 198, para permitir que el diámetro del cono sea modificable. Las figuras 16-4 a 16-6 muestran un procedimiento para usar el dispositivo de inserción 192 para insertar el inserto ocular 31. La figura 16-4 muestra el dispositivo de inserción 192 cargado con la inserción ocular en forma de anillo 31 que se coloca suavemente debajo de la parte superior 202 y el párpado inferior 204. La figura 16-5 muestra el cono flexible suave 194 que se pellizca o tira, para bajar la circunferencia del cono y liberar el inserto ocular en forma de anillo 31 del borde exterior 196 del cono. La figura 16-6 muestra el inserto ocular en forma de anillo 31 que queda en el ojo, mientras que el cono 194 se aleja de debajo de los párpados.

[0067] Las figuras 17-1 a 17-2 muestran un dispositivo de inserción alternativo (que no forma parte de la

invención). La figura 17-1 muestra el dispositivo de inserción 206 que comprende una banda curva flexible 208. Como se muestra en la figura 17-2, la banda curva comprende una ranura curva que puede sostener el inserto ocular 31, mientras que el inserto ocular se desliza suavemente detrás de al menos uno de los párpados. Ejemplo 1: Cálculo de la dosis terapéuticamente eficaz de un fármaco para un inserto ocular - olopatadina

5 **[0068]** El fármaco olopatadina, para el tratamiento de afecciones alérgicas, demostrará un procedimiento que se puede utilizar en el cálculo de la dosificación administrada en planta terapéuticamente eficaz de un fármaco en función de un régimen de tratamiento administrado por goteo para ese fármaco. El procedimiento de cálculo implica las siguientes etapas: 1.) determinar el número de gotas deseadas por aplicación; 2.) multiplicar el número de gotas
10 por 30 uL (el volumen de una gota); 3.) determinar la cantidad de fármaco sólido por uL; 4.) multiplicar los resultados de la etapa 2 por el resultado de la etapa 3, para averiguar la cantidad de fármaco sólido que se aplicará al ojo diariamente; 5.) multiplicar el resultado en la etapa 4 por el número de días de tratamiento deseado para el fármaco particular; y 6.) multiplicar por la eficiencia de la administración de fármacos. Esta cantidad final se dispersará preferentemente a partir de un inserto ocular.

15 **[0069]** La olopatadina es un antihistamínico oftálmico (receptor H₁) y un estabilizador de mastocitos. La dosis habitual para adultos de olopatadina puede ser, por ejemplo, una gota en cada ojo afectado dos veces al día, cuando se usa la solución al 0,1% y una gota por día en cada ojo afectado, cuando se usa la solución al 0,2%.

20 **[0070]** Estimando el uso de la solución de olopatadina al 0,1%, 1 mL del fármaco corresponde a 1 mg del fármaco. Una gota es 30 uL, que corresponde a 0,03 mL de la solución y 30 ug de olopatadina. Dado que la solución al 0,1% se aplica dos veces al día, la dosis diaria de olopatadina es de 60 ug. Debido a la ineficiencia de las gotas oftálmicas en la administración de fármacos, se lava el 90-95% de la olopatadina aplicada al ojo. Esto deja solo de 3-6 ug de olopatadina en el ojo. 3-6 ug por día durante 30 días equivale a aproximadamente 90-180 ug de olopatadina
25 que puede administrarse a un ojo en un período de un mes. Ejemplo 2: Procedimiento de administración de fármacos y control de la tasa de elución para un fármaco hidrófilo-clorhidrato de olopatadina

[0071] El clorhidrato de olopatadina (OH) para aplicaciones oftálmicas se puede formular como una solución al 0,2% (2 mg/ml). Una sola gota de 50 uL que contiene 100 ug de OH se puede infundir en el ojo una vez al día
30 durante 2 semanas. Estimando la disponibilidad del 5%, esto da una dosis de 5 ug/día administrada a la córnea, para un total de 70 ug en el transcurso del tratamiento de 2 semanas. Al menos 70 ug en forma seca podrían cargarse en el implante y liberarse en la película lagrimal al dividir el depósito de fármaco con una membrana (por ejemplo, HEMA, PVA, PVP, GMA, tubo de diálisis de celulosa, etc.) o incluir el fármaco dentro del implante. La tasa de liberación podría controlarse alterando el área superficial expuesta a la película lagrimal para adaptar los 5 ug/día (0,21 ug/hora)
35 deseados, alterando una membrana de control de liberación de fármaco o similares. Nuevamente se asume en este cálculo que el 100% de la dosis objetivo llega a su ubicación objetivo sin lavarse con película lagrimal, y se pueden realizar cálculos más precisos utilizando datos de lavado.

[0072] Para ambos ejemplos, el exterior del implante podría estar recubierto, por ejemplo, con un bolo del fármaco para su dosificación inmediata mientras se realiza el proceso de hidratación y, por lo tanto, puede producirse el flujo del fármaco a través de la membrana o a través del depósito. Estos recubrimientos podrían estar en forma de fármaco sólido con una capa fácilmente soluble (por ejemplo, almidón, azúcar) para mantener la colocación del fármaco sólido sobre el exterior del implante. Ejemplo 3: Procedimiento de administración de fármacos y control de la
40 tasa de elución para un fármaco hidrófobo - acetato de prednisolona

45 **[0073]** En general, se administran 2 gotas de una suspensión de acetato de prednisolona al 1% (10 mg/ml) (volumen total de aproximadamente 100 uL) 4 veces al día durante una semana. Trabajando con la estimación de que el 5% de una dosis está realmente a disposición para su absorción en la córnea, esto asciende a 20 ug/día de acetato de prednisolona. La dosis disponible de una semana es de 140 ug. La solubilidad del acetato de prednisolona en soluciones acuosas es de aproximadamente 240 ug/ml. Al menos 140 ug de acetato de prednisolona sólida podrían cargarse en el implante, permitiendo que el acetato de prednisolona se disuelva en la capa lagrimal a una velocidad de aproximadamente 0,83 ug/hora. La tasa podría controlarse por la porosidad del implante, así como por el área superficial expuesta a la película lagrimal.

55 **[0074]** Para estos cálculos simplificados, se ha asumido que el 100% de la dosis alcanza el objetivo (la córnea) y se absorbe completamente y no se pierde por el flujo de la capa lagrimal lejos de la córnea. Los ajustes se pueden realizar en función de los datos de prueba, el modelado o similares.

[0075] Si bien las realizaciones ejemplares se han descrito con cierto detalle, a modo de ejemplo y para mayor
60 claridad de comprensión, los expertos en la técnica reconocerán que se pueden emplear una diversidad de modificaciones, adaptaciones y cambios. Por lo tanto, el alcance de la presente invención debe limitarse únicamente por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un inserto ocular (31) para su uso en un ojo (2), donde el ojo (2) tiene párpados superior e inferior que se pueden extender a lo largo de una superficie ocular anterior con una zona óptica entre estos, donde el inserto ocular (31) comprende:
una primera estructura (32) que comprende un anillo que tiene una longitud circunferencial y desechable a lo largo de la superficie anterior del ojo (2) de un paciente, donde el anillo tiene un diámetro de al menos 8 mm y está dimensionado para ajustarse y permanecer fuera de la zona óptica, la primera estructura (32) es una estructura esquelética configurada para ayudar a mantener el inserto ocular (31) en contacto con el ojo (2) durante una pluralidad de días;
una segunda estructura (34) formada de un material, donde la segunda estructura (34) está sostenida por la primera estructura (32) con respecto a la parte anterior del ojo (2) y dispuesta a lo largo de al menos parte de la longitud circunferencial de la primera estructura (32), donde la segunda estructura (34) está configurada para amortiguar el acoplamiento entre la primera estructura (32) y el ojo (2) para inhibir la irritación del ojo (2);
al menos un fármaco dispersado en la segunda estructura (34) o sobre esta para liberar una cantidad segura y terapéuticamente eficaz del fármaco al ojo (2) durante cada uno de la pluralidad de días; y
donde la primera estructura (32) del inserto ocular (31) comprende un material con memoria de forma o un alambre metálico delgado o un plástico duro y/o un polímero, polipropileno o material de sutura sintético que es capaz de proporcionar el soporte estructural para mantener la unión del inserto ocular (31) a la superficie anterior del ojo (2).
2. El inserto ocular de la reivindicación 1, donde el inserto ocular (31) tiene una forma que inhibe la expulsión anular con una superficie posterior para acoplarse con la superficie anterior del ojo (2), una superficie anterior y bordes radialmente internos y externos que se extienden entre ellos, la primera estructura (32) se extiende a lo largo de una circunferencia de la forma anular para mantener la forma del anillo lo suficiente para capturar el inserto ocular (31) entre el párpado superior y la superficie anterior del ojo (2), y entre el párpado inferior y la superficie anterior del ojo (2), la segunda estructura (34) dispuesta entre la primera estructura (32) y un tejido ocular, donde el tejido ocular comprende la esclerótica (8) o al menos uno de los párpados.
3. El inserto ocular de la reivindicación 1, donde la segunda estructura (34) libera el fármaco al ojo (2) durante al menos 30 días.
4. El inserto ocular de la reivindicación 1, donde el fármaco comprende uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en:
esteroides, antiinflamatorios, antibióticos, compuestos de tratamiento del glaucoma, antihistamínicos o compuestos para tratar el ojo seco.
5. El inserto ocular de la reivindicación 1, donde el fármaco comprende uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en:
un esteroide, que incluye glucocorticoides, progestinas, mineralocorticoides, corticosteroides, corticosteroides que incluyen cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisona, triamcinolona, fluorometalona, dexametasona, medrisona, betametasona, loteprednol, fluocinolona, flumetasona, rimexolona, mometasona, andrógenos, testosterona, metiltestosterona o danazol;
un AINE que incluye piroxicam, aspirina, salsalato, diflunisal, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, piroxicam, naproxeno, diclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, etodolaco, ketorolaco, oxaprozina o celecoxib;
un antibiótico que incluye amoxicilina, penicilina, fármacos de sulfa, eritromicina, estreptomicina, tetraciclina, claritromicina, terconazol, azitromicina, bacitracina, ciprofloxacina, evofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, aminoglucósidos, tobramicina, gentamicina, combinaciones de polimixina B, polimixina B/trimetoprima, polimixina B/bacitracina o polimixina B/neoximicina/ gramicidina;
un medicamento para el tratamiento del glaucoma que incluye betabloqueantes, timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, mióticos, pilocarpina; inhibidores de la anhidrasa carbónica, brinzolamida, dorzolamida; prostaglandinas, travoprost, bimatoprost, latano-prost; serotoninérgicos; muscarínicos; agonistas dopaminérgicos; agonistas adrenérgicos, apraclonidina, brimonidina, prostaglandinas, análogos de prostaglandinas, latanoprost, bimatoprost o travoprost; antihistamínicos y estabilizadores de mastocitos que incluyen olopatadina y epinastina, productos antialérgicos de cuidado agudo, ketorolaco trometamina, ketotifeno fumarato, loteprednol, epinastina HCl, difumarato de emedastina, clorhidrato de azelastina, clorhidrato de olopatadina, ketotifeno fumarato; productos antialérgicos para el cuidado crónico, pemirolast potásico, nedocromilo sódico, lodoxamida trometamina, cromolina sódica; o compuestos para tratar el ojo seco, incluida la ciclosporina.
6. El inserto ocular de la reivindicación 1, donde el fármaco es hidrófilo y donde el fármaco se dispersa en un polímero hidrófilo.
7. El inserto ocular de la reivindicación 1, donde el fármaco es hidrófobo y donde el inserto comprende tensioactivos para aumentar la solubilidad del fármaco.

8. El inserto ocular de la reivindicación 1, donde el fármaco es hidrófobo, y donde el inserto ocular (31) comprende un material de disminución de la tasa de elución, donde el material de disminución de la tasa de elución comprende un recubrimiento sobre el fármaco, un componente de una matriz de administración o un recubrimiento sobre la matriz de administración.
9. El inserto ocular de la reivindicación 1, donde el anillo tiene un miembro que se selecciona del grupo que consiste en:
- 10 dos proyecciones radiales (42) que se extienden radialmente hacia fuera desde el anillo para acoplar los párpados y colocar el inserto alrededor de la zona óptica cuando el ojo parpadea;
 - un engrosamiento local a lo largo de al menos una parte del anillo;
 - una pluralidad de hápticos (46) que se extienden radialmente desde el anillo;
 - al menos un arco desplazado radialmente desde el anillo, y una pluralidad de miembros radiales que se extienden entre el al menos un arco y el anillo; o
 - 15 un anillo serpentina que tiene partes radialmente hacia adentro intercaladas con partes radialmente hacia afuera.
10. El inserto ocular de la reivindicación 1, donde el anillo tiene bordes internos y externos, donde al menos uno de los bordes tiene forma atraumática para evitar la irritación de borde afilado del ojo.
11. El inserto ocular según la reivindicación 1, donde el anillo tiene una superficie de acoplamiento ocular no plana.
12. El inserto ocular de la reivindicación 1, donde la segunda estructura (34) se hincha cuando se hidrata, y comprende además una serie separada de bandas inhibidoras de hinchazón dispuestas sobre la primera y la segunda estructura.
13. El inserto ocular de la reivindicación 1, donde el anillo tiene una forma que se acopla de forma restrictiva al ojo (2) para retener el inserto ocular (31) a lo largo de la superficie anterior del ojo (2).
14. El inserto ocular de la reivindicación 1, donde la primera estructura (32) tiene una configuración serpentina para expandirse o cambiar de forma para mejorar su unión a la superficie anterior del ojo (2).
15. El inserto ocular de la reivindicación 1, donde el fármaco comprende un compuesto de tratamiento contra la blefaritis.

Fig. 1-1

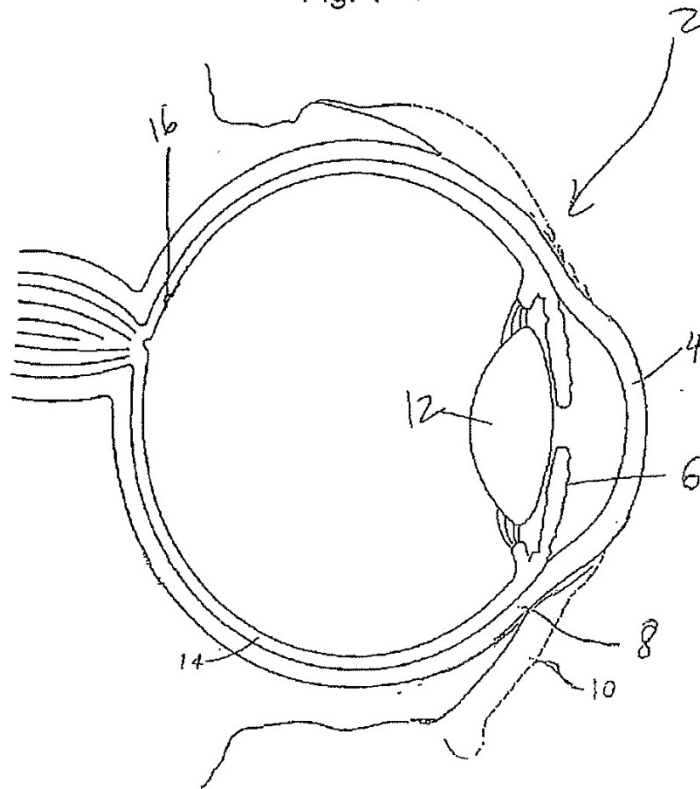


Fig. 1-1

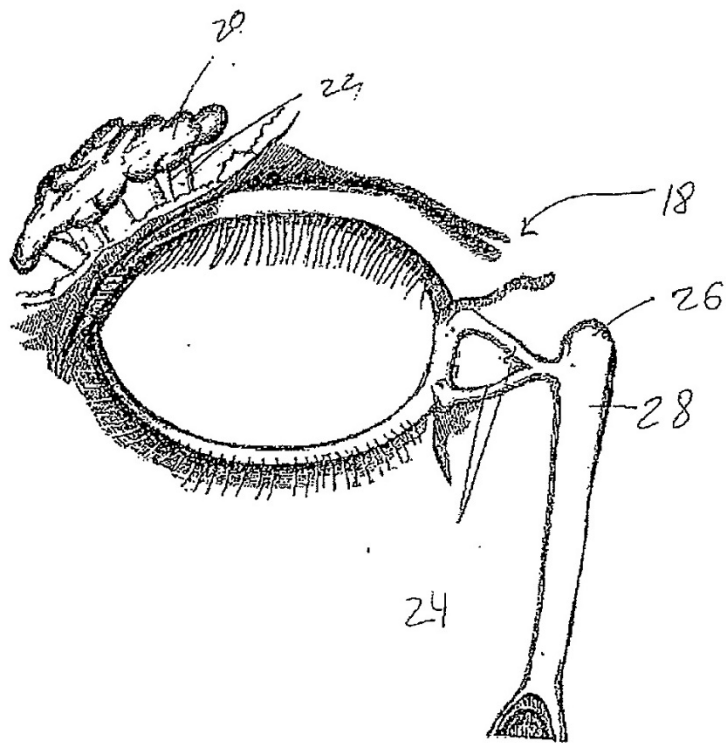


Fig. 1-2

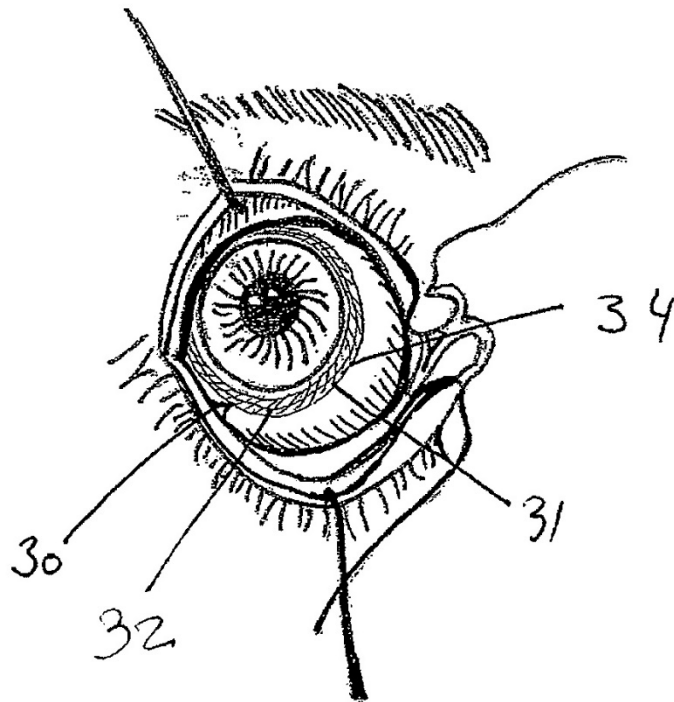


Fig. 2-1

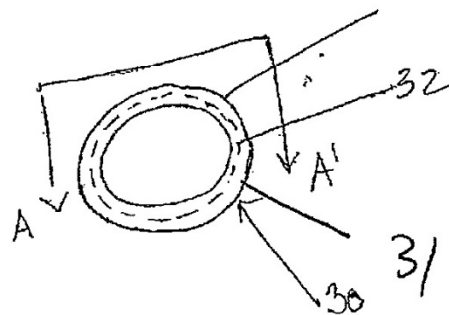


Fig. 2-2

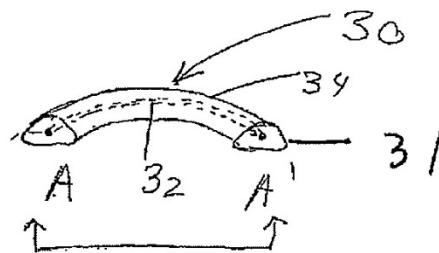


Fig. 2-3

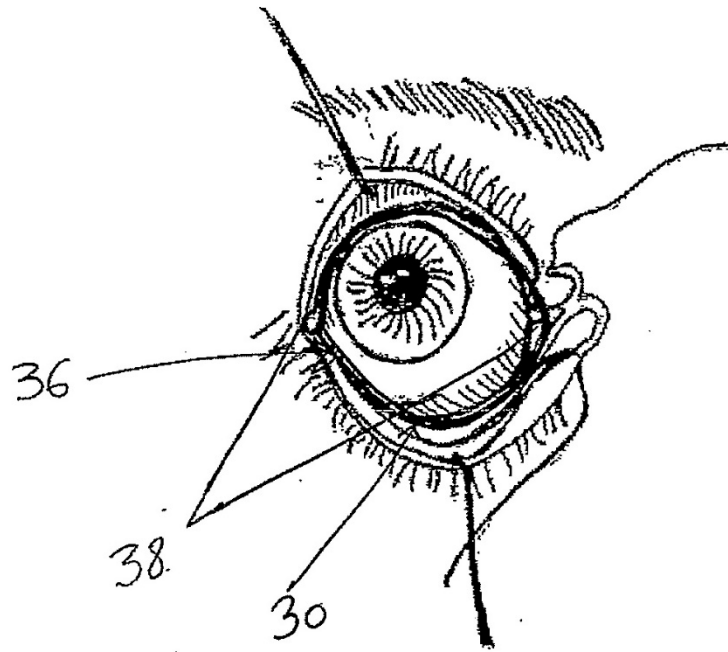


Fig. 2-4

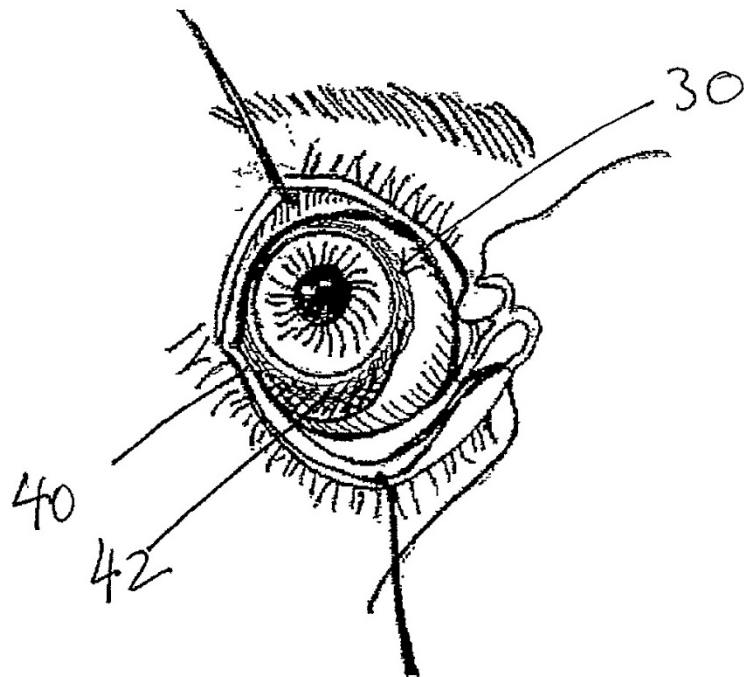


Fig. 2-5

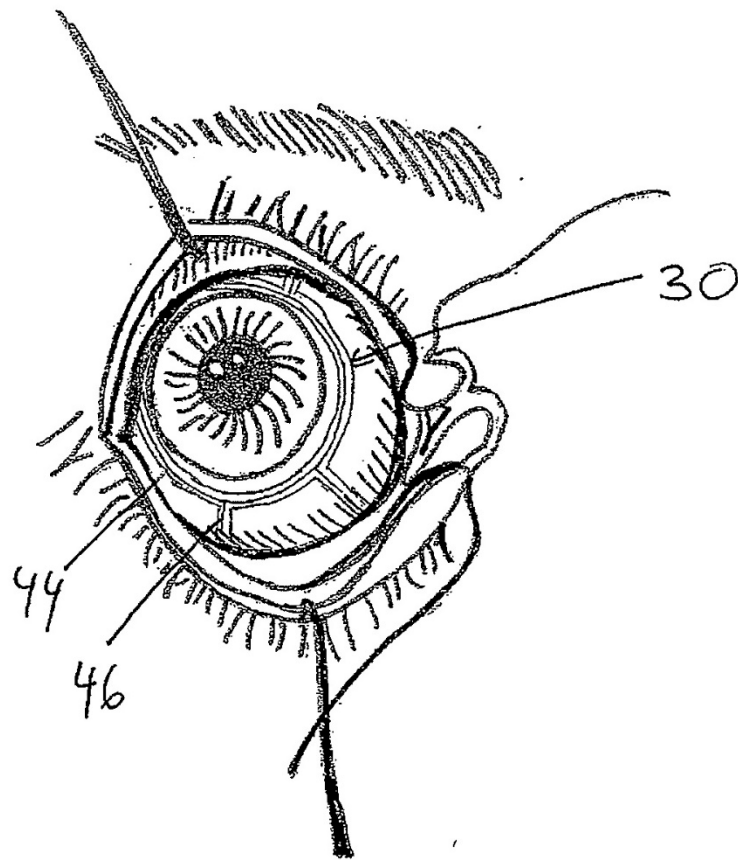


Fig. 3-1

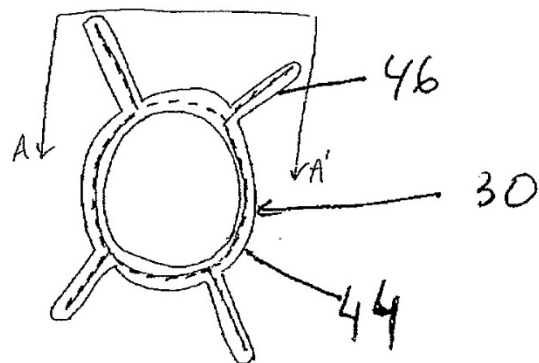


Fig. 3-2

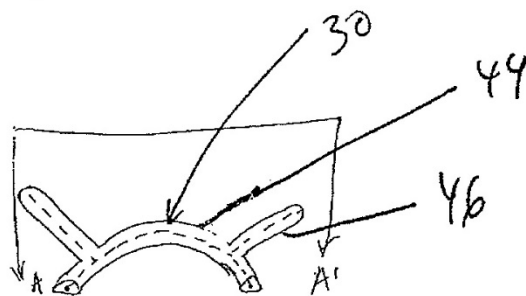


Fig. 3-3

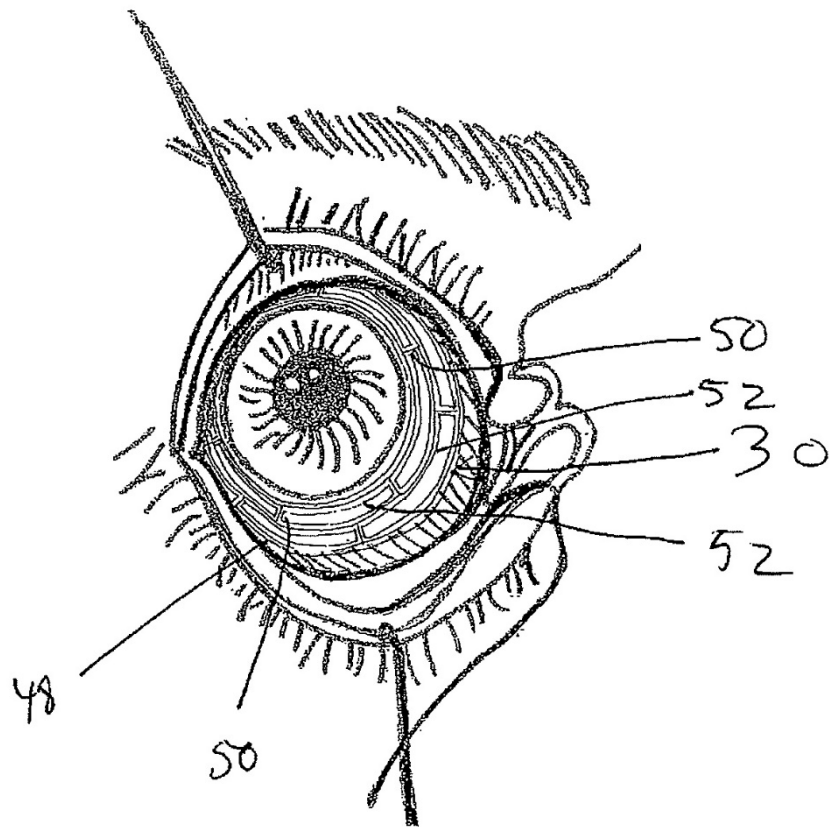


Fig. 4-1

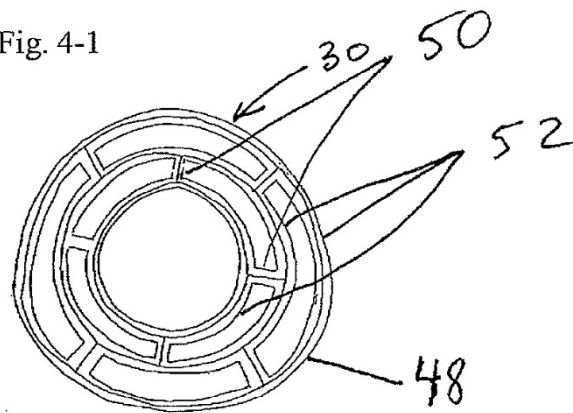


Fig. 4-2

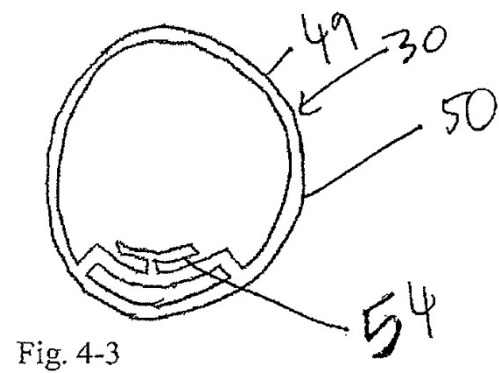


Fig. 4-3

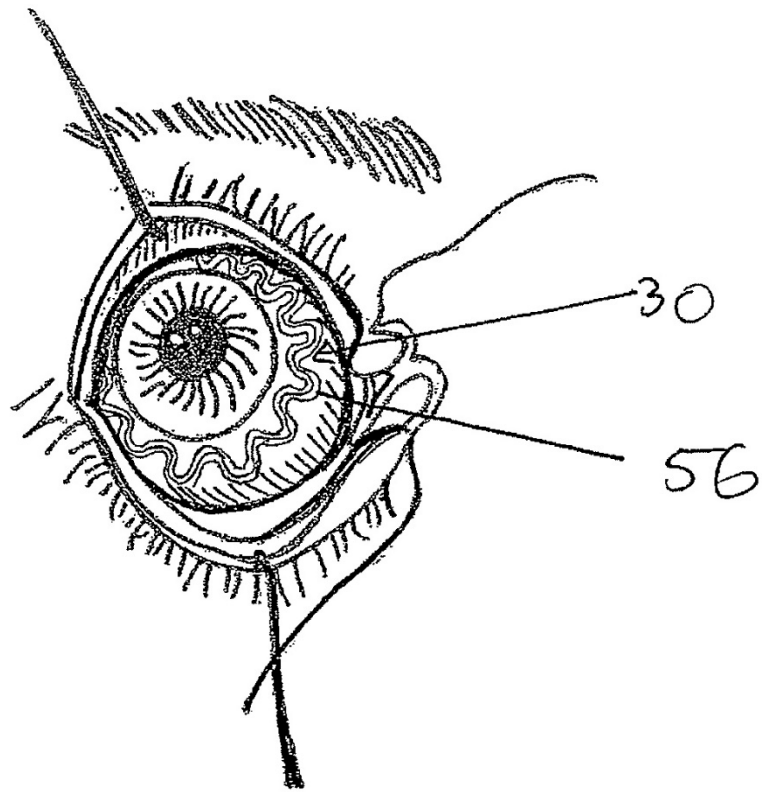


Fig. 5-1

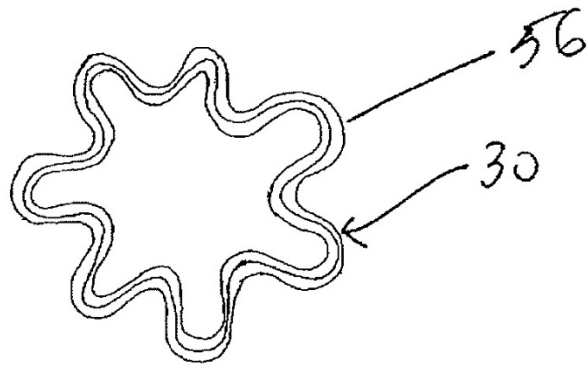


Fig. 5-2

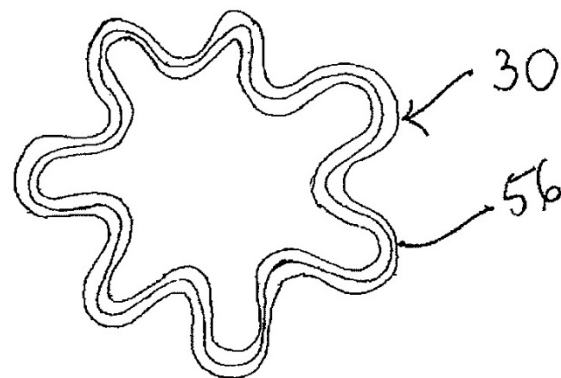


Fig. 5-3

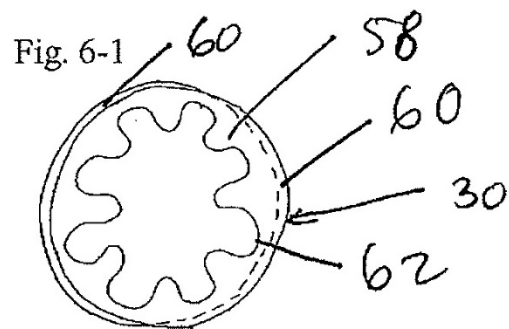
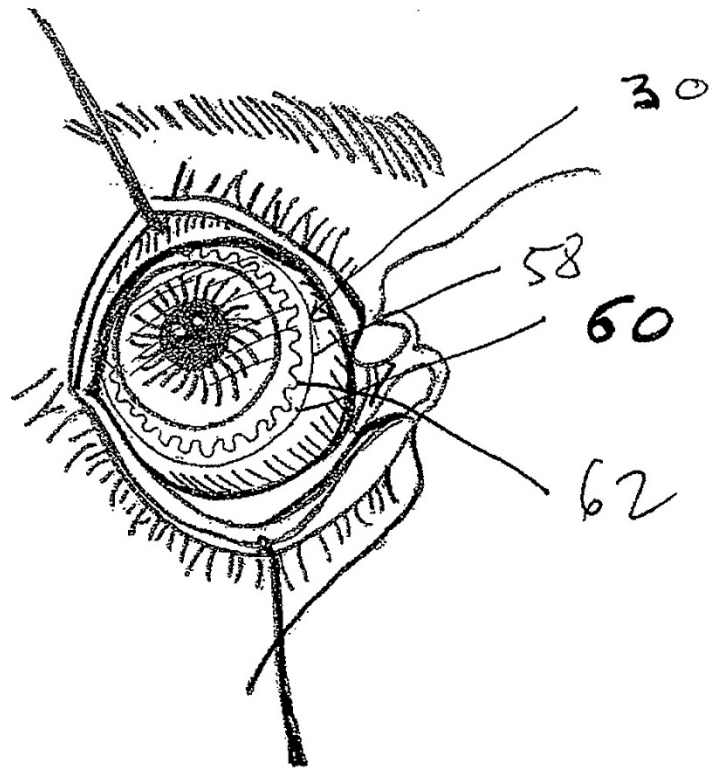


Fig. 6-2

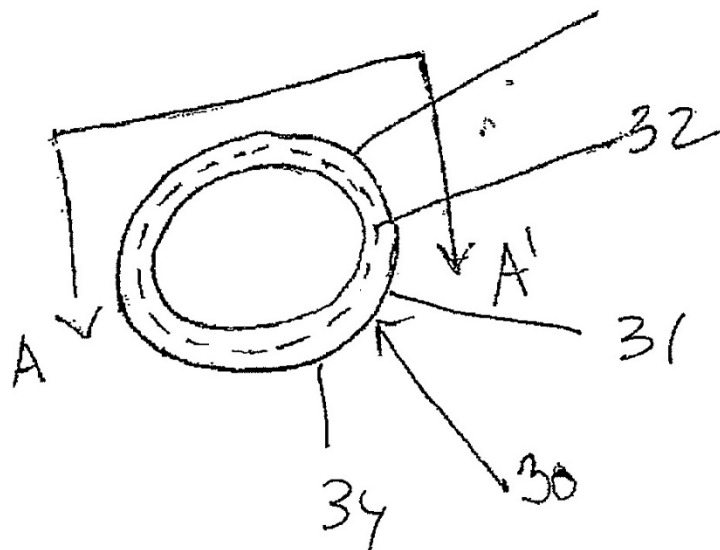


Fig. 7-1

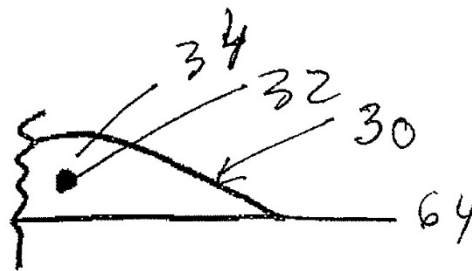


Fig. 7-2

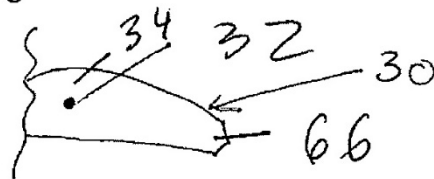


Fig. 7-3

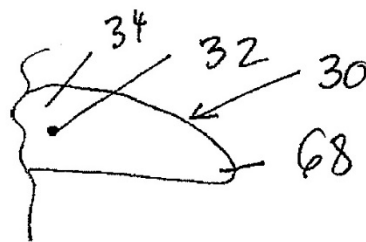


Fig. 7-4

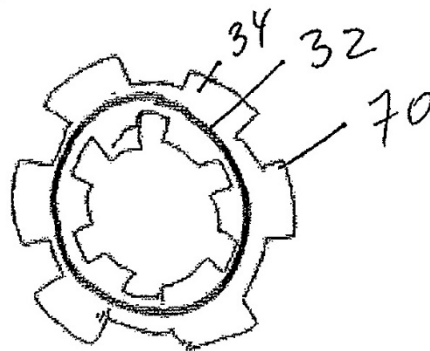


Fig. 8-1

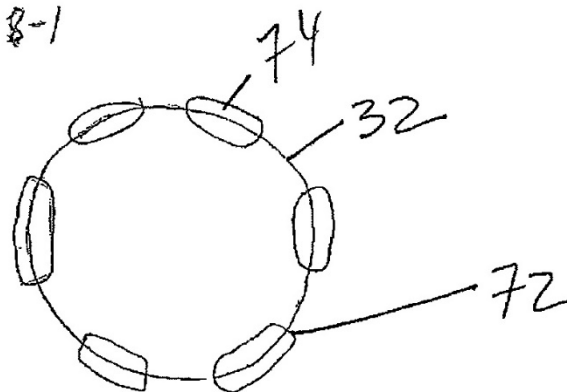


Fig. 9-1

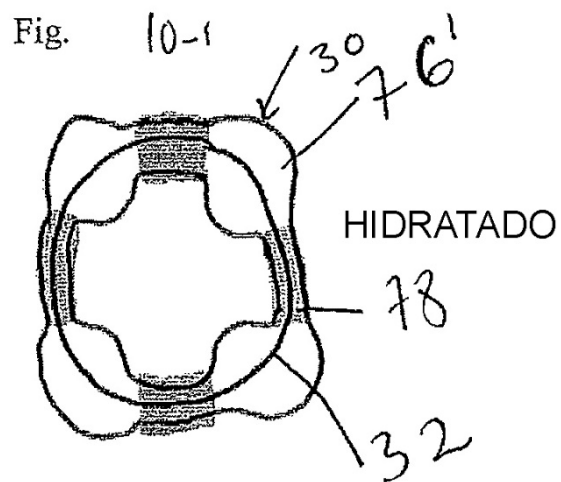
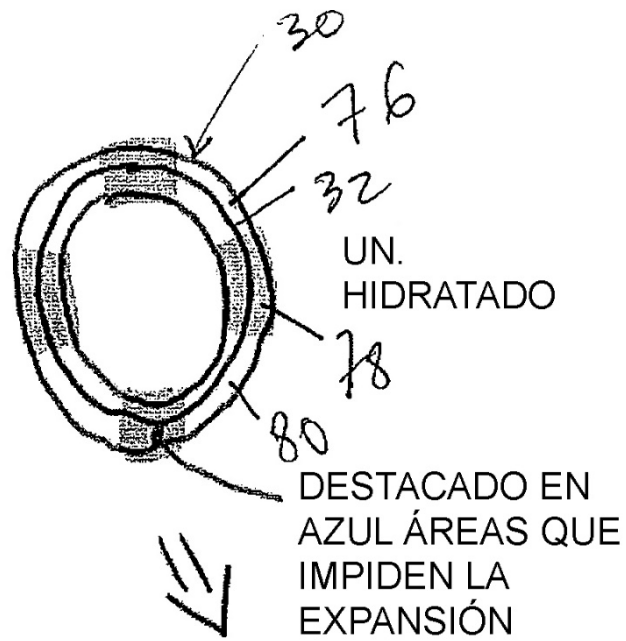


Fig. 10-2

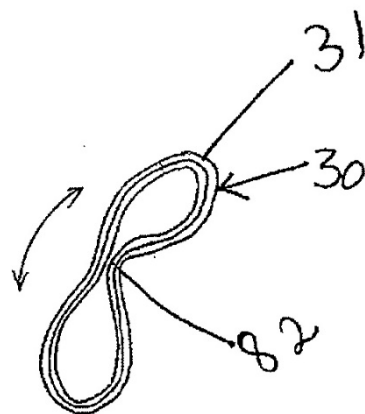


Fig. 11-1

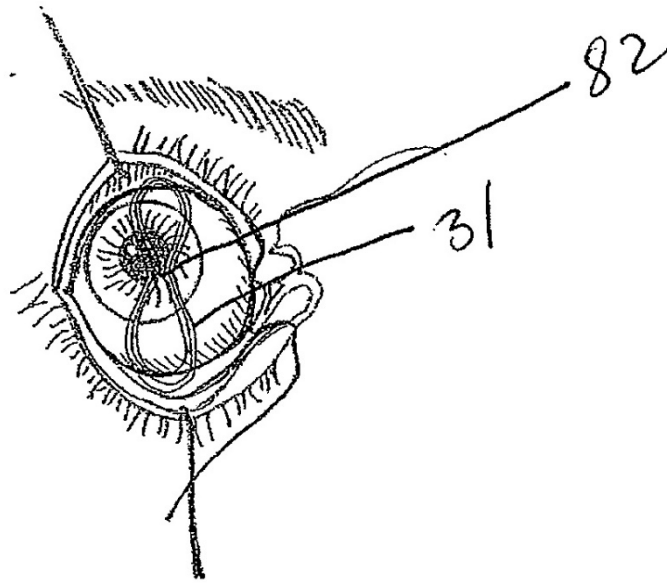


Fig. 11-2

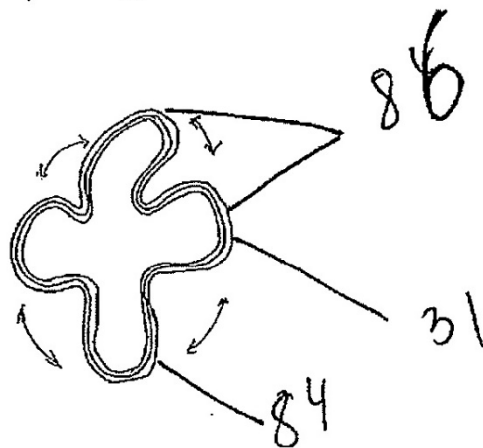


Fig. 11-3

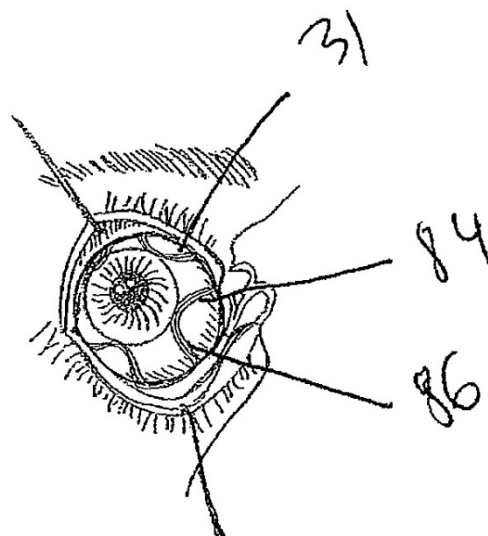
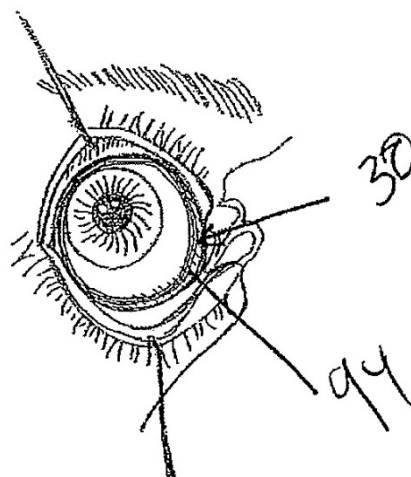
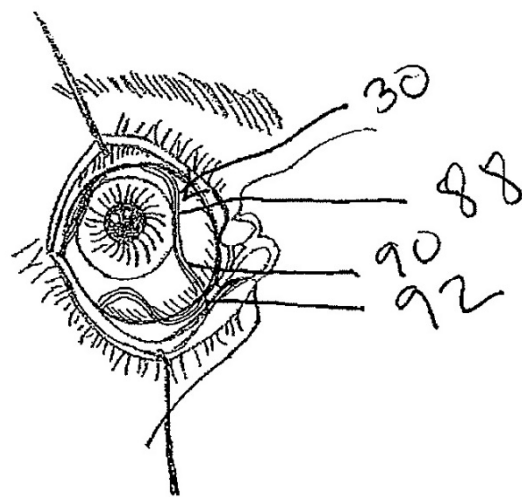
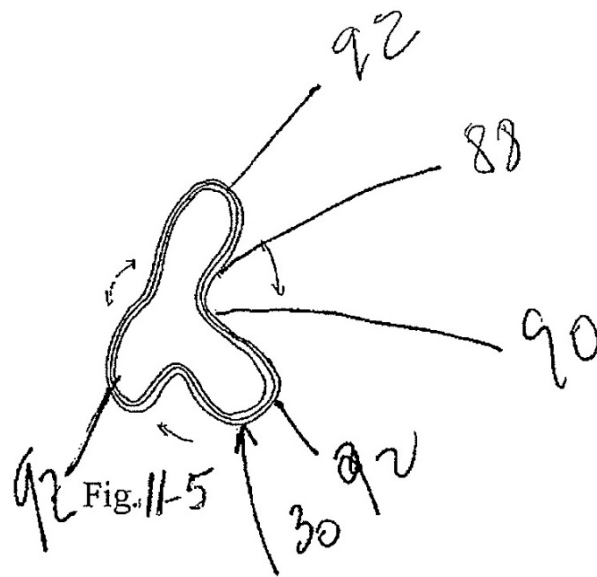


Fig. 11-4



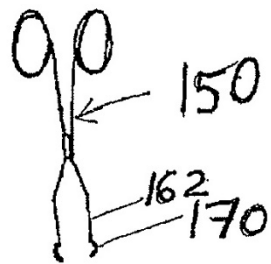


Fig. 12-1

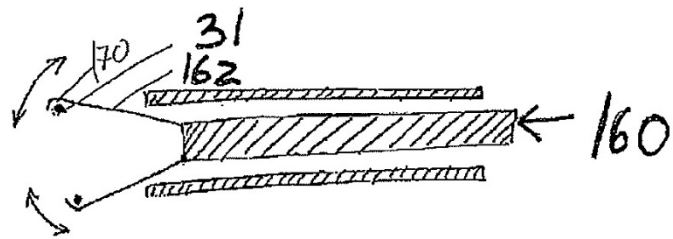


Fig. 12-2



Fig. 12-3

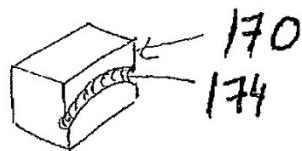


Fig. 12-4

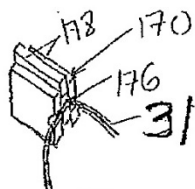


Fig. 12-5

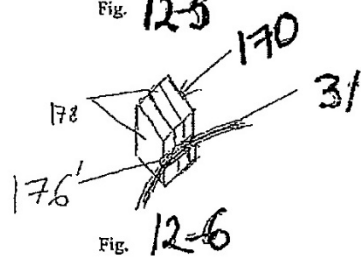


Fig. 12-6

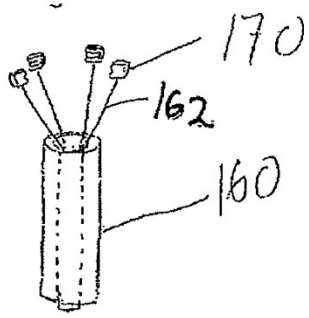


Fig. 13-1

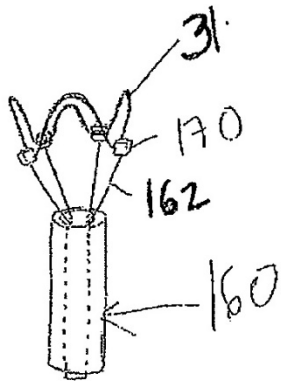


Fig. 13-2

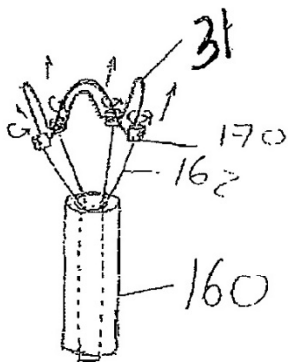


Fig. 13-3

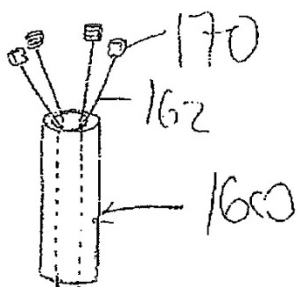


Fig. 13-4

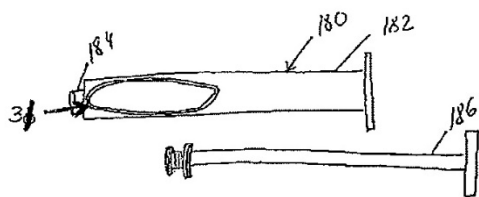


Fig 14-1

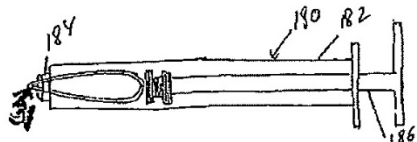


Fig 14-2



Fig 14-3

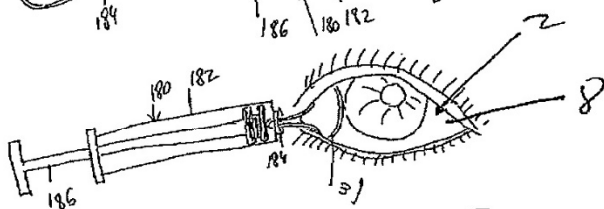


Fig 14-4

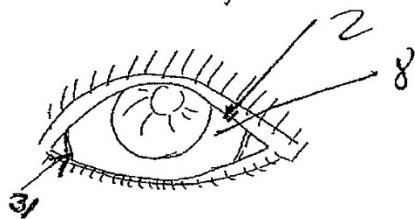


Fig 14-5

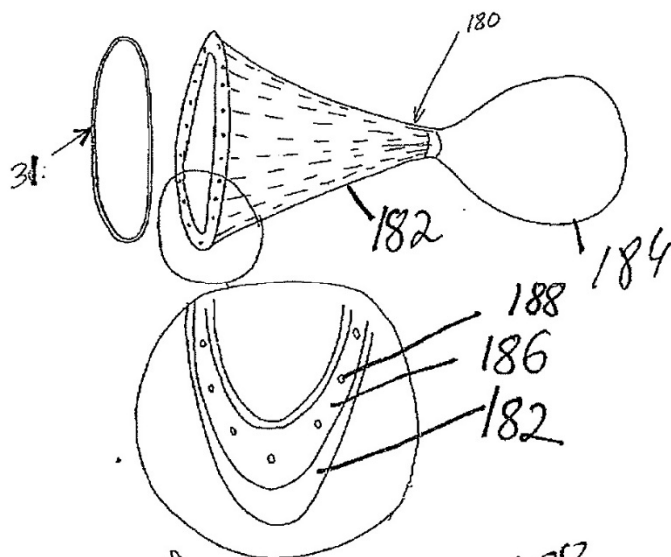


Fig. 15-1

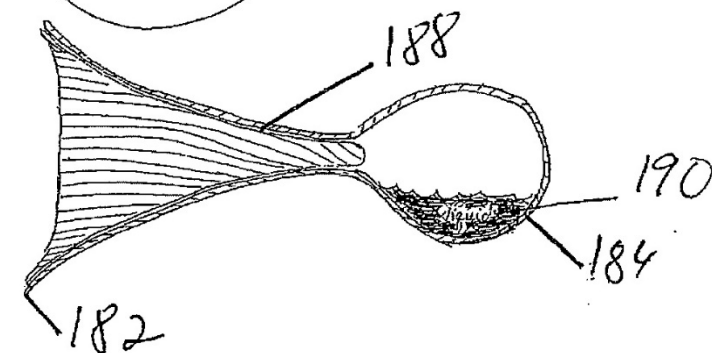


Fig. 15-3

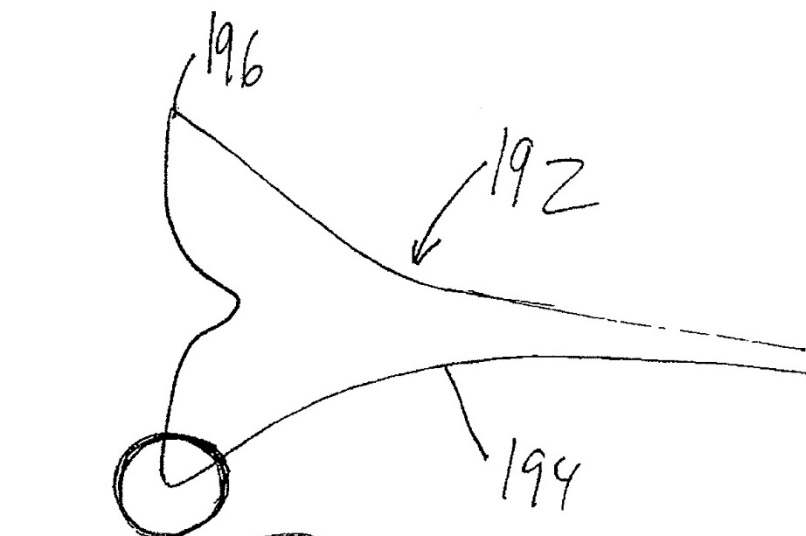


Fig 16-1

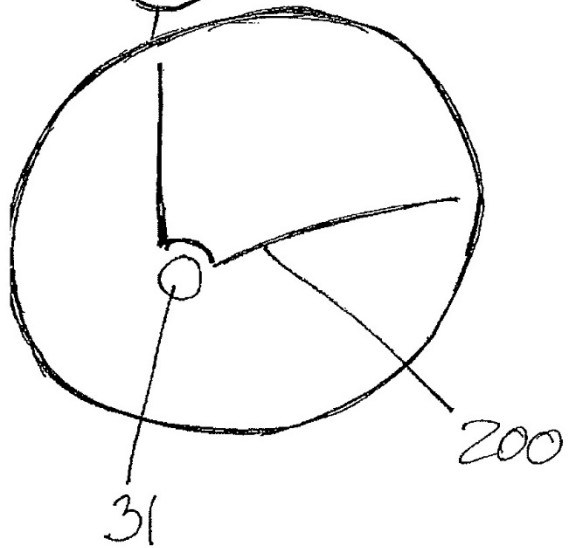


Fig 16-2

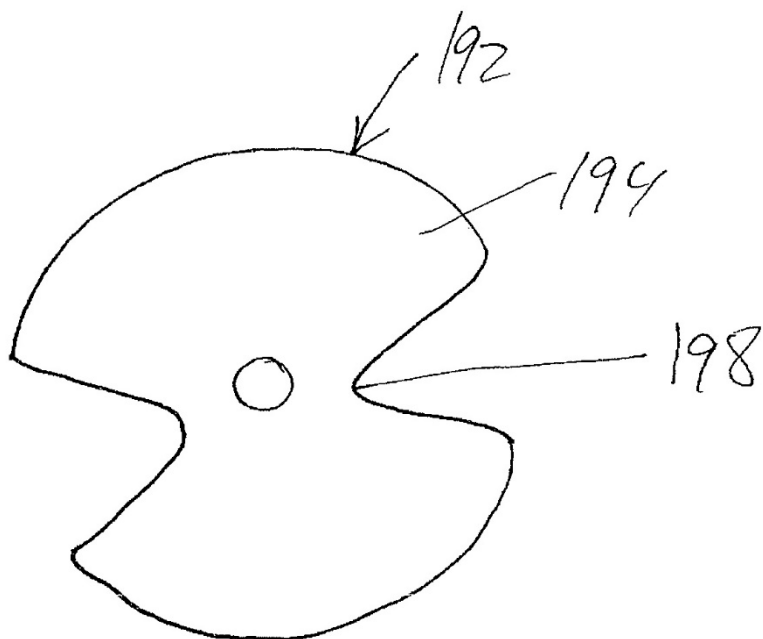


Fig 16-3

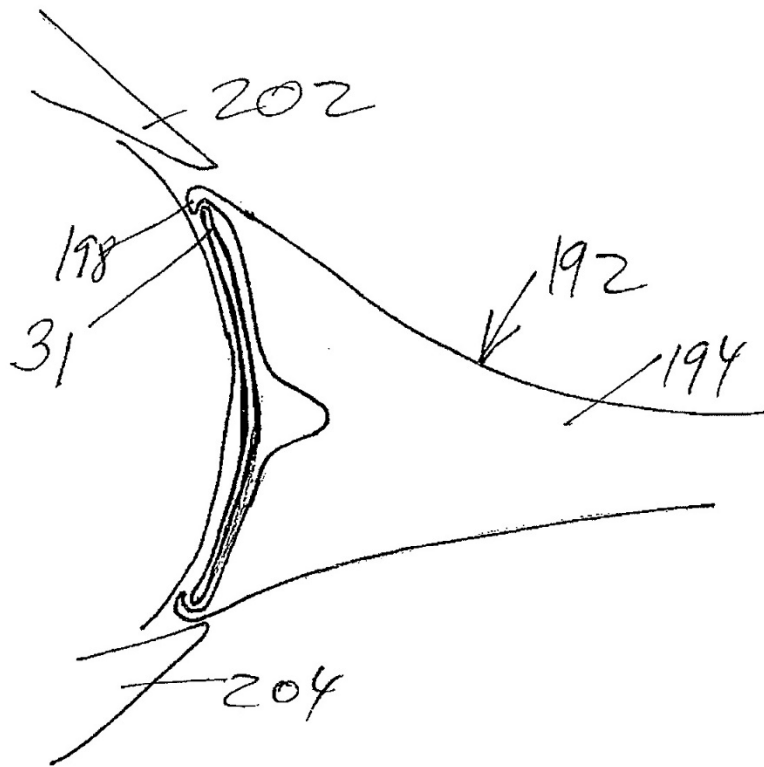


Fig 16-4

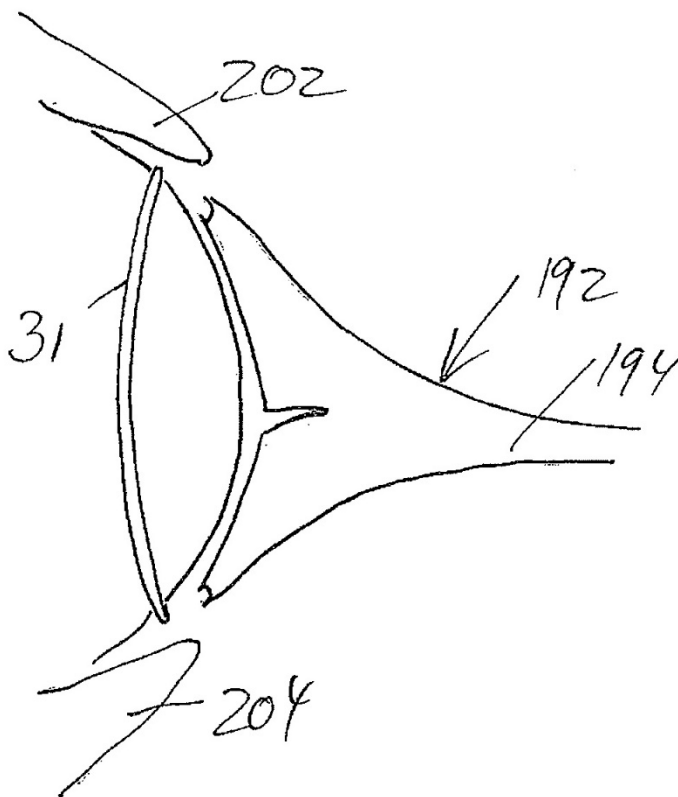


Fig 16-5

