



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) PI 0718658-4 A2**



(22) Data de Depósito: 08/11/2007  
(43) Data da Publicação: 19/11/2013  
(RPI 2237)

**(51) Int.Cl.:**  
A61K 9/00  
A61L 24/06  
A61F 9/00

**(54) Título:** TAMPÃO DE PONTOS  
COMPREENDENDO UMA MATRIZ POLIMÉRICA  
INSOLÚVEL EM ÁGUA.

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 09/11/2006 US 60/857,833

**(73) Titular(es):** Alcon Research, Ltd.

**(72) Inventor(es):** Bahram Asgharian, Masood A.Chowhan

**(74) Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler &  
Ipanema Moreira

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2007084018 de  
08/11/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/060929de  
22/05/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"TAMPÃO DE PONTOS COMPREENDENDO UMA MATRIZ POLIMÉRICA INSOLÚVEL EM ÁGUA"**.

Antecedentes da Invenção

5 **A. Campo da Invenção**

A presente invenção geralmente refere-se ao campo de composições oculares implantáveis. Mais particularmente, diz respeito a composições implantáveis líquidas que podem ser usadas para tratar doenças ou condições oculares. Em aspectos preferidos, a doença ou condição ocular a ser tratada é ceratoconjuntivite seca (isto é, olhos secos ou síndrome do olho seco).

**B. Antecedentes da Invenção**

A película de lágrima é uma estrutura complexa que serve para proteger a superfície do olho. A película de lágrima inclui três camadas básicas: uma camada de lipídio externa, uma camada de mucina interna, e uma camada aquosa entre as camadas de lipídio e mucina. Cada uma das camadas tem uma função particular. A camada de lipídio previne a evaporação das lágrimas da superfície do olho. A camada aquosa fornece oxigênio à córnea e contém componentes químicos adicionais que são importantes para um olho saudável. A camada de mucina fornece interação entre a camada de lipídio e a camada aquosa e previne as lágrimas de "formarem gotas" na córnea.

Aproximadamente 7,5 milhões de casos de síndrome de olho seco moderado ou grave ocorrem nos U.S. cada ano. Uns cinco milhões de pessoas adicionais não podem usar lentes de contato por causa de quantidades insuficientes de fluido lacrimal. Um "olho seco" é um que experimenta lubrificação insuficiente da córnea como resultado de um distúrbio na película de lágrima normal. A condição abrange uma ampla variedade de sinais e sintomas que variam de queimação e/ou arranhamento moderado, intermitente com sensação de corpo estranho, a uma falta grave de secreção de camada aquosa acompanhada por doença córnea e conjuntiva (ceratoconjuntivite seca (KCS)).

Olho seco pode ter uma variedade de causas específicas e fatores contribuintes, incluindo ambientes áridos, poluente ambientais no ar, certos medicamentos sistêmicos, distúrbios autoimunes, toxicidade de fármaco, deficiência ou mudanças de hormônio, e uso constante de lente de contato.

5 Porém, a maioria de casos de síndrome de olho seco está relacionada com duas causas básicas. Primeira, o tubo lacrimal da glândula lacrimal pode estar entupido ou pode estar funcionando mal de forma que uma quantidade insuficiente de lágrimas alcance o olho. Com respeito a esta causa, produtos de lágrima artificiais tais como TEARS NATURALE™ e BION™ TEARS,  
10 vendido por Alcon™ Laboratories, Inc. de Fort Worth, Tex., foram desenvolvidos. Segundo, embora a glândula lacrimal e tubo lacrimal possam liberar uma quantidade suficiente de lágrimas para o olho, as lágrimas podem ser drenadas muito depressa para longe do olho, criando uma situação de olho seco. Em resposta, vários métodos e aparatos para selar os pontos foram  
15 desenvolvidos.

Inicialmente, os pontos foram lacrados costurando-se ou por cauterização elétrica ou a laser. Embora tais procedimentos possam fornecer resultados aceitáveis, eles não são reversíveis sem cirurgia reconstrutiva. Como às vezes é difícil determinar se o olho seco é causado por muita  
20 drenagem ou pouca produção de lágrima, tais procedimentos podem expor o paciente a trauma desnecessário. Além disso, tais procedimentos podem resultar em epífora, uma condição onde as lágrimas se formam continuamente sobre o olho, desenvolvem-se, e escorrem pela face do paciente.

Os tampões insolúveis em água pré-formados para inserção em  
25 pontos ou canálculos foram desenvolvidos para fornecer um procedimento de selagem reversível. Os tampões de colágeno são solúveis em água e, quando inseridos nos pontos, tipicamente dissolvem em sete a quatorze dias. Os pontos de colágeno são desse modo eficazes como um procedimento de teste para determinar se é desejável mais permanentemente selar o pon-  
30 to.

Os tampões insolúveis em água pré-formados para inserção em pontos ou canálculos são descritos em uma variedade de Patentes U.S..

Por exemplo, a Patente U.S. Nº 3.949.750 de Freeman descreve um tal tampão que tem uma porção de topo que se estende para fora do ponto e uma porção de rebarba que se estende para dentro do ponto e/ou canalículo. Tais tampões podem ser vistos no canto do olho, às vezes podem ser incômodos, e são facilmente desacomodados . Além disso, tais tampões são um pouco difíceis de inserir, e ocasionalmente seu tamanho e forma causam dano no tecido durante a inserção. Se tais tampões se projetam para muito longe do ponto, eles podem causar irritação à esclera. Além disso, o tecido do ponto pode ser danificado devido à dilatação prolongada causada por tais tampões.

A Patente dos Estados Unidos Nº 5.283.063 de Freeman descreve um tampão similar feito de um material de hidrogel que tem um orifício de hidratação localizado dentro de sua porção de rebarba que permite o fluido canalicular entrar na rebarba e hidratar o tampão por um estado relativamente flexível, expandido. As Patentes U.S. Nºs 5.723.005 e 5.171.270 por Herrick descrevem tampões de pontos insolúveis em água que têm seções dilatadas dobráveis para ancoramento e selagem melhorados no canalículo. Alguns destes tampões também têm uma porção de retenção que se estende para fora do ponto para também ancorar o tampão e prevenir a migração do canalículo.

A Patente U.S. nº 5.469.867 de Schmitt descreve um método para obstruir os canalículos lacrimais e outros canais ou tubos de mamífero injetando um composto de polímero ou polímero aquecido, fluível de uma composição especificada através de pontos em canalículos, respectivamente. O polímero e o composto de polímero especificados são materiais não imunogênicos, biocompatíveis que são sólidos e/ou não fluíveis na temperatura corporal e fluíveis quando ligeiramente aquecidos acima da temperatura corporal. O polímero e composto de polímero são capazes de mudar rapidamente de um estado fluível para um estado não fluível se movendo através de somente alguns graus centígrados de temperatura. Depois da injeção, o polímero ou composto de polímero esfria e solidifica para formar um tampão que conforma exatamente à geometria dos canalículos. Porém, o

polímero aquecido e o dispositivo de liberação aquecido têm o potencial de causar queimaduras térmicas durante a inserção, que pode resultar em dano às estruturas de tecido delicadas. Outra preocupação é a temperatura de fusão do polímero. Se a temperatura de fusão for mais alta do que a temperatura corporal do paciente, há um risco significativo de queimaduras térmicas ao tecido delicado. Além disso, se a temperatura de fusão for abaixo de 45°C, o amolecimento não desejado pode ocorrer, tal como quando um paciente está com febre ou senta em frente a uma lareira. Isto pode resultar em perda do material do sistema lacrimal.

#### 10 Sumário da Invenção

A presente invenção supera as deficiências na técnica fornecendo uma matriz insolúvel em água biocompatível que pode ser formulada em uma composição injetável que pode ser usada para obstruir um canal em um paciente.

15 Mais particularmente, a presente invenção geralmente pertence às composições farmacêuticas que incluem uma matriz de polímero insolúvel em água que inclui um polímero de poliéster ou um polímero com base em ácido graxo, ou uma mistura de ambos os polímeros, em que a matriz de polímero tem um ponto de fusão menor do que 60°C, e em que a composição é líquida ou uma pasta em temperatura ambiente e é formulada para obstruir um canal em um paciente.

O termo "paciente" se refere a um humano ou não humano, tal como primatas, mamíferos, e vertebrados. Em modalidades particulares, o paciente é um humano.

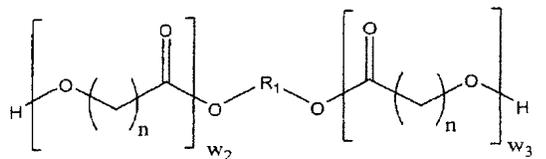
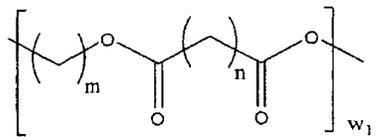
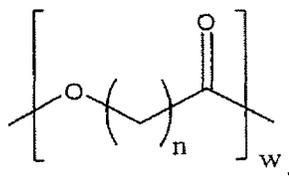
25 Um "canal" é definido aqui para se referir a uma passagem tubular em um paciente. Em modalidades particulares, o canal é um canal canalicular ou canal de ponto.

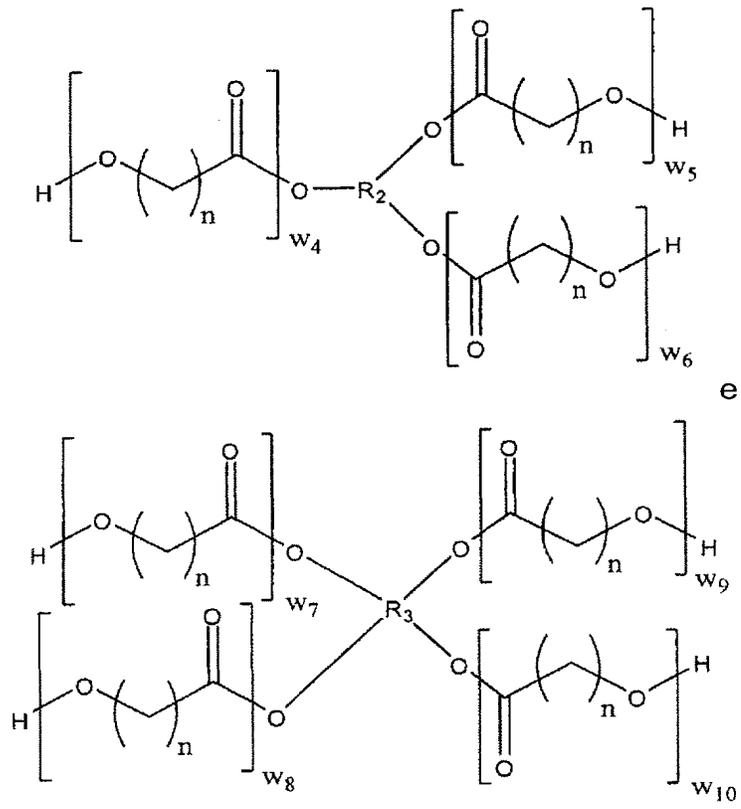
"Obstrução" ou "oclusão" como empregado no contexto da presente invenção se refere a impedir ou bloquear a passagem através do canal relativo à passagem na ausência da composição da presente invenção. Desse modo, "obstruir" como usado aqui se refere a ambas obstruções total e parcial de um canal.

A duração da oclusão pode ser permanente ou temporária. Pode durar durante qualquer período de tempo. Por exemplo, em modalidades particulares, a composição é formulada para obstruir um canal durante pelo menos um ano. Em outras modalidades, a composição é formulada para obstruir o canal durante menos de um ano.

A composição pode incluir qualquer componente adicional conhecido por aqueles de experiência ordinária na técnica. Por exemplo, em algumas modalidades, a composição inclui até 20% de um líquido orgânico miscível em água. O solvente orgânico miscível em água pode ou não ser miscível com a matriz de polímero. Em modalidades particulares, o líquido orgânico miscível em água é miscível na matriz de polímero.

O polímero de poliéster pode ser qualquer polímero de poliéster conhecido por aqueles versados ordinariamente na técnica. Por exemplo, a matriz de polímero pode incluir um polímero de poliéster selecionado a partir do grupo que consiste em: poli(caprolactona)s; adipato(s) de poli(etileno glicol); adipato(s) de poli(propileno glicol); adipato(s) de poli(butileno glicol); poli(hidroxibutarato)(s); poli(hidroxivalerato)(s); e misturas e copolímeros dos mesmos. Em modalidades particulares, a matriz de polímero compreende um polímero de poli(caprolactona). Por exemplo, a matriz de polímero pode incluir um polímero de poliéster selecionado a partir do grupo que consiste em:





em que

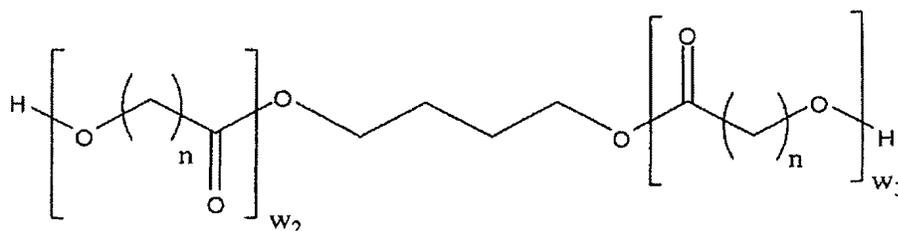
$R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila e dióis, trióis e tetraóis de alcoxila de 2 a 8 átomos de carbono;

5  $w$ ,  $w_1$  são independentemente um número inteiro de 4 a 12;  
 $w_2$ ,  $w_3$  são independentemente um número inteiro de 1 a 12;  
 $w_4$ ,  $w_5$ ,  $w_6$ ,  $w_7$ ,  $w_8$ ,  $w_9$  e  $w_{10}$  são independentemente um número inteiro de 0 a 12;

$n$  é um número inteiro de 4 a 9; e

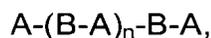
10  $m$  é um número inteiro de 2 a 8.

Os exemplos não-limitantes do alquila e dióis, trióis e tetraóis de alcóxi de  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  incluem butanodiol, hexanodiol, neopentila glicol, dietileno glicol, propano trimetilol e pentaeritritol de alcoxila. Um exemplo de um polioli de poliéster em que  $R_1$  é butanodiol é como segue:



O polímero com base em ácido graxo das composições farmacêuticas da presente invenção pode ser qualquer polímero com base em ácido graxo conhecido por aqueles de versados ordinariamente na técnica.

- 5 Por exemplo, a matriz de polímero pode incluir um polímero com base em ácido graxo que tem a seguinte estrutura:



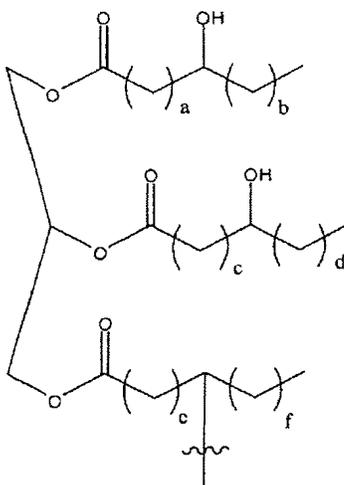
em que

- 10 A é um éster de ácido hidroxicarboxílico alifático de 6 a 60 átomos de carbono;

B é um dímero de diácido de ácidos graxos não-saturados de 8 a 40 átomos de carbono; e

n é um número inteiro de 0 a 3.

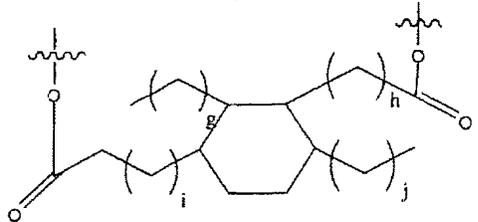
- 15 Um "éster de ácido hidroxicarboxílico alifático" é definido aqui para se referir a uma cadeia de hidrocarboneto alifática linear ramificada e/ou cíclica compreendendo um ou mais grupos hidróxi e um ou mais grupos éster. Por exemplo, em algumas modalidades, A tem a estrutura:



em que a, b, c, d, e e f são independentemente grupos alquila variando de 1-

15 ou mais carbonos lineares.

Um "dímero de diácido" é aqui definido para se referir a um dímero que compreende uma estrutura núcleo de hidrocarboneto cíclico alifático e/ou aromático de 5-8 carbonos compreendendo pelo menos dois substituintes de ácido carboxílico que são covalentemente ligados a pelo menos dois ésteres de ácido hidroxicarboxílico alifático. A estrutura núcleo pode compreender outros substituintes, tais como grupos H e/ou alquila de 1-15 carbonos. Em algumas modalidades, B tem a estrutura:



em que

10 g, h, i e j são independentemente grupos alquila variando de 1-15 ou mais carbonos lineares.

A matriz de polímero pode conter polímeros de qualquer peso molecular. Em algumas modalidades, a matriz de polímero contém polímeros que têm um peso molecular médio de 400 a 8000. Além disso, a matriz de polímero pode ser de qualquer viscosidade. Em modalidades particulares, a viscosidade da matriz de polímero é de 50 a 8000 cps a 55°C.

A matriz de polímero pode ou não ser bioerosível. Em modalidades particulares, a matriz de polímero ou a composição é bioerosível.

Em modalidades particulares, um ou mais agentes ativos são dispersos dentro da matriz de polímero. Os agentes ativos incluem, porém não estão limitados a, qualquer componente, composto, ou molécula pequena que possa ser usado para provocar um efeito desejado. Por exemplo, um efeito desejado pode incluir a diagnose, cura, mitigação, tratamento, ou prevenção de uma doença ou condição. Em modalidades particulares, o agente ativo é um fármaco.

Em algumas modalidades, a composição é formulada para liberar o agente ativo de modo controlado durante um período predeterminado

de tempo. As formulações de liberação controlada são bem conhecidas por aqueles versados ordinariamente na técnica, e são descritas em outro lugar nesta especificação.

5 O agente ativo pode ser qualquer agente ativo conhecido por aqueles versados ordinariamente na técnica. Para modalidades particulares, o agente ativo é um fármaco oftálmico. O agente ativo pode ou não estar em solução ou suspensão.

10 A composição pode ser formulada de qualquer maneira conhecida por aqueles versados ordinariamente na técnica. Em algumas modalidades, a composição é formulada em uma pasta ou líquido injetável.

Em algumas modalidades, a composição é compreendida em uma seringa ou outro dispositivo adequado para injeção da composição em um canal.

15 A presente invenção também geralmente pertence aos métodos para obstruir um canal em um paciente envolvendo administrar uma das composições farmacêuticas da presente invenção em um canal do paciente. A composição pode ou não requerer pré-aquecimento antes da administração. Em modalidades particulares, a composição farmacêutica não é pré-aquecida antes de administrar a composição no canal. Como apresentado  
20 acima, o canal pode ser qualquer canal. Um exemplo de um canal é um canal canalicular. Outro exemplo é um canal de ponto.

O canal pode ser formulado para obstruir o canal por qualquer duração de tempo. Em modalidades particulares, o canal é fechado durante pelo menos um ano. Em outras modalidades, o canal é fechado por dura-  
25 ções mais curtas de tempo, tal como uma semana, um mês, e assim sucessivamente.

Qualquer método que administra a composição, conhecido por aqueles versados ordinariamente na técnica é contemplado pela presente invenção. Por exemplo, em algumas modalidades, a composição farmacêutica é injetada no canal com uma agulha.  
30

A composição farmacêutica pode ser de qualquer viscosidade. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é não fluível. Em ou-

tras modalidades, a composição farmacêutica conforma à forma do canal.

A presente invenção também geralmente pertence aos métodos para tratar síndrome de olho seco em um paciente que envolve administrar uma composição farmacêutica da presente invenção em um canal canalicu-  
5 lar ou ponto do paciente, em que a composição reduz a drenagem de fluido lacrimal do olho através da abertura do canal canalicular ou ponto do paciente. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica não é pré-aquecida antes de administrar a composição no canal canalicular ou ponto.

A composição farmacêutica que é administrada ao paciente po-  
10 de ou não ser fluível. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica se transforma para a forma do canal canalicular ou de ponto. Em outras modalidades, a composição farmacêutica é formulada em uma pasta ou líquido injetável.

A presente invenção também pertence a *kits* que incluem uma  
15 composição farmacêutica da presente invenção e um dispositivo para administrar a composição farmacêutica a um paciente. Os *kits* são descritos em maior detalhe na especificação abaixo. O dispositivo para administrar a composição farmacêutica pode ser qualquer dispositivo conhecido por aqueles versados ordinariamente na técnica. Por exemplo, o dispositivo pode in-  
20 cluir uma seringa. Ele também pode incluir uma agulha.

É contemplado que qualquer modalidade descrita nesta especificação possa ser implementado com respeito a qualquer método ou composição da invenção, e vice-versa. Além disso, as composições da invenção podem ser usadas para alcançar métodos da invenção.

25 "Temperatura ambiente" inclui a temperatura ambiente de um determinado ambiente (por exemplo, um laboratório, consultórios, banheiros, etc.), e na maioria dos casos normais, isto abrangeria uma temperatura de cerca de 15°C a cerca de 25°C.

30 As frases "obstruindo um canal" ou "bloqueando um canal" ou qualquer variação destas frases quando empregadas nas reivindicações e/ou na especificação se referem a um processo de parcialmente e/ou completamente encher pelo menos uma porção ou seção de um canal, passa-

gem, abertura, cavidade ou espaço de uma substância que impede e/ou completamente previne o transporte ou movimento de outra substância através do canal. Esta "outra substância" poderia ser biológica em origem tal como espermatozoides, óvulos, lágrimas ou sangue ou poderia ser um dispositivo protético tal como uma vara de metal ou alfinete. Em modalidades preferidas o canal é completamente bloqueado e previne todo o fluxo através.

5 O termo "bioerosível" inclui a degradação, separação, ou digestão das composições e/ou polímeros da presente invenção por ação de um estímulo ambiental biológico (por exemplo, acidez, temperatura, ou umidade do sítio alvo, a existência de enzimas, proteínas, ou outras moléculas no sítio alvo).

O termo "matriz" pertence à estrutura física dos polímeros da presente invenção. Em certas modalidades, um agente ativo pode ser incorporado com a matriz de polímero.

15 O termo "paciente" se refere a um humano ou não humano, tal como primatas, mamíferos, e vertebrados. Em modalidades particulares, o paciente é um humano.

O termo "cerca de" ou "aproximadamente" é definido como estando próximo como entendido por alguém versado ordinariamente na técnica, e em uma modalidade não-limitante os termos são definidos estarem dentro de 10%, preferivelmente dentro de 5%, mais preferivelmente dentro de 1%, e preferivelmente dentro de 0,5%.

25 O termo "inibição", "redução", ou "prevenção" ou qualquer variação destes termos, quando empregado nas reivindicações e/ou na especificação inclui qualquer diminuição mensurável ou inibição completa para alcançar um resultado desejado.

O termo "eficaz", quando tal termo é empregado na especificação e/ou reivindicações, significa adequar para obter um resultado desejado, esperado, ou planejado.

30 O uso da palavra "um" ou "uma" quando empregado junto com o termo "compreendendo" nas reivindicações e/ou na especificação pode significar "um", porém também está de acordo com o significado de "um ou

mais", "pelo menos um", e "um ou mais que um".

O uso do termo "ou" nas reivindicações é usado para significar "e/ou" a menos que explicitamente indicado para se referir a alternativas somente ou as alternativas são mutuamente exclusivas, embora a descrição apóie uma definição que se refira somente a alternativas e "e/ou".

Como empregado nesta especificação e reivindicações, as palavras "compreendendo" (e qualquer forma de compreender, tal como "compreender" e "compreende"), "tendo" (e qualquer forma de tendo, tal como "ter" e "tem"), "incluindo" (e qualquer forma de incluindo, tal como "incluir" e "inclui") ou "contendo" (e qualquer forma de contendo, tal como "conter" "contém") são inclusivos ou ilimitados e não excluem elementos adicionais, não recitados ou etapas de método.

Outros objetivos, características e vantagens da presente invenção se tornarão evidentes a partir da seguinte descrição detalhada. Deveria ser entendido, porém, que a descrição detalhada e os exemplos, ao mesmo tempo em que indicando modalidades específicas da invenção, são determinados por via de ilustração somente. Adicionalmente, é contemplado que mudanças e modificações dentro do espírito e escopo da invenção se tornarão evidentes para aqueles versados na técnica desta descrição detalhada.

#### 20 Breve Descrição dos Desenhos

Os seguintes desenhos formam parte desta especificação, e são incluídos para também demonstrar certos aspectos não-limitantes da presente invenção. A invenção pode ser entendida melhor através de referência a um ou mais destes desenhos em combinação com a descrição detalhada de modalidades específicas apresentadas nesta especificação.

Figura 1 é uma vista esquemática de corte transversal mostrando o sistema de tubo lacrimal de um olho de mamífero;

Figura 2 é uma vista esquemática de corte transversal dos canais canaliculares bloqueados com a composição da presente invenção.

#### 30 Descrição de Modalidades Ilustrativas

A menos que de outro modo declarado, todas as quantidades de ingrediente apresentadas como um percentual, estão em termos de percen-

tual em peso/peso (% em peso).

Como indicado acima, aproximadamente 7,5 milhões de casos de síndrome de olho seco moderado ou grave ocorrem nos U.S. todos os anos. A condição abrange uma ampla variedade de sinais e sintomas que variam de queimação e/ou arranhamento moderado, intermitente com sensação de corpo estranho, a uma falta grave de secreção de camada aquosa acompanhada por doença corneana e conjuntiva (ceratoconjuntivite seca (KCS)). As opções de tratamento atuais são geralmente ineficazes e podem ser incômodas. Por exemplo, os tampões insolúveis em água pré-formados para inserção em pontos ou canaliculos às vezes são incômodos, e são facilmente desacomodados. Além disso, as composições injetáveis que requerem pré-aquecimento podem ser incômodas e podem requerer equipamento especializado.

A presente invenção supera estas deficiências na técnica fornecendo uma matriz insolúvel em água biocompatível que pode ser formulada em uma composição líquida injetável ou pasta que pode ser usada para obstruir um canal em um paciente. A matriz insolúvel água pode incluir um polímero de poliéster bioerosível ou um polímero de poliéster com base em ácido graxo não bioerosível, ou uma mistura dos mesmos. Em certos aspectos, a composição pode ser usada para tratar síndrome de olho seco administrando-se a composição nos canais canaliculares ou de ponto de um olho de mamífero.

Estes e outros aspectos não-limitantes da invenção são descritos em detalhes adicionais nas seguintes seções.

## **A. Aplicações de Tratamento**

Em geral, as composições da presente invenção podem ser usadas para bloquear qualquer tipo de canal (por exemplo, canais de bloco em seres vivos e não vivos de qualquer tipo de canais e dispositivos tubulares mesmo fora de sistemas biológicos). O bloqueio de canais pode prevenir ou reduzir o movimento de uma substância dentro ou fora de um canal naquele hospedeiro usando as composições da presente invenção.

Tipicamente, as composições da presente invenção podem ser

inseridas nos canais por um dispositivo de injeção (por exemplo, qualquer dispositivo capaz de manter ou conter a composição da presente invenção em sua câmara e injetar ou extrusar a composição daquele recipiente no tubo ou canal a ser bloqueado). Os exemplos não-limitantes de dispositivos de injeção que podem ser usados incluem aplicadores de ponta de plástico pontiagudos, cateteres, reservatórios, êmbolos, sistemas de liberação, tubos plásticos, cânula fina, cânula afunilada e vários tipos de seringas e agulhas hipodérmicas que geralmente são conhecidas e disponíveis por aqueles na profissão médica. A quantidade do material polimérico fornecida no dispositivo de injeção pode variar, dependendo do canal particular a ser bloqueado e da quantidade e tipo de bloqueio desejado. É contemplado que aqueles versados ordinariamente na técnica entenderão que a quantidade de composição a ser incluída dentro do dispositivo de injeção pode depender do tamanho do canal sendo bloqueado. Adicionalmente, o tamanho da ponta ou bocal do dispositivo de injeção pode estar relacionado ao diâmetro interno do canal no qual ele é colocado. Por exemplo, uma agulha de 24 gauge facilmente se ajusta dentro da abertura do ponto que leva ao canalículo.

### **1. Síndrome do Olho Seco**

Em certas modalidades, as composições da presente invenção podem ser usadas para tratar síndrome de olho seco. Figura 1 fornece uma ilustração do sistema de tubo lacrimal de um olho de mamífero 10. O sistema inclui um ponto inferior 12 conectado a um canalículo lacrimal inferior 14, e um ponto superior 16 conectado a um canalículo lacrimal superior 18. Os canalículos 14 e 18 são conectados a um saco lacrimal 20 e um tubo nasolacrimal 22. Uma glândula lacrimal 24 é conectada ao olho 10 por um tubo lacrimal 26. Em geral, as lágrimas são produzidas através da lacrimal glândula 24 e são fornecidas ao olho 10 pelo tubo lacrimal 26, e as lágrimas são drenadas do olho 10 pelo ponto 12 e canalículo 14, ponto 16 e canalículo 18, e tubo nasolacrimal 22.

Como descrito acima, os efeitos de síndrome de olho seco podem ser tratados obstruindo os canais canaliculares 14, 18 ou de ponto 12, 16 do olho de mamífero 10 que pode reduzir ou prevenir a drenagem de flui-

do lacrimal do olho através dos canais canaliculares e de ponto. Por exemplo, o bocal do dispositivo de injeção pode ser inserido dentro através das aberturas de ponto inferiores ou superiores e nos canais de ponto **12**, **16** e/ou canaliculares **14**, **18**. A composição pode ser injetada fora do bocal e nos canais. A injeção é continuada até que a quantidade desejada de bloqueio seja obtida. Em alguns casos, pode ser desejável bloquear somente a parte do canal (isto é, permitir o fluxo parcial) ou o canal inteiro. Em certos aspectos, a composição pode ser injetada no canal para encher o canal e permitir o material polímero conformar às paredes de superfície interna do canal sendo bloqueado. Depois disso, o bocal do dispositivo de injeção é retirado.

Figura 2 ilustram os canalículos lacrimais **14** e **18** bloqueados ou obstruídos pela composição da presente invenção **30** e **32**, respectivamente. Embora a composição **30** e **32** como mostrado na figura 2 completamente bloqueia os canalículos **14** e **18**, a composição pode ser formulada e/ou inserida de uma maneira para somente parcialmente bloquear os canalículos **14** e **18**, se desejado. Adicionalmente, as composições **30** e **32** também podem ser formadas para se estender para dentro das ampolas **19** e **21**, se desejou, ou qualquer outra parte dos canais mostrados nas FIGs 1 e 2.

## **2. Exemplos Não-limitantes de Outros Canais que podem ser Obstruídos**

Os exemplos não-limitantes de outros canais que podem ser bloqueados pela presente invenção incluem trompas de falópio, um vaso deferente, uma artéria, um vaso sanguíneo, e um lúmen de um osso. Portanto, é contemplado que as composições da presente invenção possam ser usadas em outras aplicações de tratamento que implementam a oclusão de um canal particular. Por exemplo, a Patente dos U.S. Nº 5.469.867 de Schmitt, que está incorporada por referência, descreve os métodos para obstruir canais reprodutivos, fechamento de fornecimento de sangue, correção de anormalidades vasculares, fechamento de um canal temporário feito para uma punção craniana, e fixação de um alfinete no lúmen de um osso inserindo-se uma composição injetável nos canais correspondentes. É contemplado que

as composições da presente invenção também possam ser usadas de uma maneira similar (isto é, injetando a composição em um canal correspondente para parcialmente ou completamente bloquear o canal).

### **B. Matriz de Polímero Insolúvel em Água**

5 As matrizes de polímero insolúveis em água da presente invenção podem ser formuladas em uma pasta ou líquido injetável que pode usado para obstruir um canal em um paciente. Em certos aspectos, as matrizes de polímero têm um ponto de fusão menor do que 60°C. As matrizes preferi-  
10 400 a 8000 e/ou uma viscosidade de 50 a 8000 cps a 55°C.

#### **1. Polímeros de Poliéster Bioerosíveis**

As matrizes da presente invenção podem incluir polímeros de poliéster. Os exemplos não-limitantes de polímeros de poliéster bioerosíveis que podem ser usados incluem poli( $\epsilon$ - caprolactona)s, adipato(s) de poli-  
15 li(alquilenoglicol), tais como adipato de poli(etileno glicol), adipato de poli(propileno glicol), adipato de poli(butileno glicol), e misturas e copolímeros dos mesmos. Os polímeros de poli(caprolactona) são um polímero de poliéster preferido e estão comercialmente disponíveis de Dow Chemical Company (situado em Midland Michigan) e Solvay Chemicals, Inc. (situado em Hous-  
20 ton, Texas) sob os nomes comerciais TONE™ Polyol e CAPA™ Polyol, respectivamente.

Tabela 1 abaixo inclui os exemplos não-limitantes de matrizes de polímero de poliéster insolúvel em água que podem ser usadas no contexto da presente invenção. Estes polímeros são com base em policaprolactona.  
25 As propriedades físicas destes polímeros e sua disponibilidade comercial são listadas na Tabela 1:

Tabela 1

	<b>PCL-900</b>	<b>Tone 310</b>	<b>CAPA 3091</b>	<b>CAPA 2101A</b>	<b>Tone 2221</b>	<b>CAPA PL-1000</b>	<b>Tone 1231</b>	<b>CAPA 4101</b>
<b>Fornecedor</b>	Sigma	Dow	Solvay	Solvay	Dow	Solvay	Dow	Solvay

Continuação...

<b>Poliol</b>	TMP	TMP	TMP	2-NPG	2-NPG	none	BDO	4-PENA
<b>MW</b>	900	900	900	1000	1000	1000	1250	1000
<b>Ponto de Fusão/°C</b>	Ponto de amolecimento 30 °C	27-32	0-10	30-40	15-40	10-20	20-45	10-20
<b>Forma Física em Temperatura Ambiente</b>	pasta	pasta	Líquido claro	pasta	pasta	pasta	cera	Líquido claro
<b>Viscosidade/cps</b>	272 @ 55 °C	270 @ 55 °C	165 @ 60 °C	150 @ 60 °C	180 @55 °C	150 @ 60 °C	200 @55 °C	260 @ 60 °C

PCL-900 = Tone 310 = CAPA 3091 = Policaprolactona triol com TMP como triol  
 CAPA 2101A = Tone 2221 = Policaprolactona diol com NPG como o diol  
 CAPA PL-1000 = Policaprolactona com mw de 1000 sem polióis

5 Tone 1232 = Policaprolactona diol com butano diol (BDO) como o diol

TMP = Propano de trimetilol

NPG = Neopantil glicol

BDO = Butano diol

PENTA = Pentaeritritol

10 As taxas de erosão dos polímeros na Tabela 1 foram determinadas monitorando-se a perda de peso depois do armazenamento em salina tamponada de fosfato (PBS) em pH 7,4. A perda de peso foi determinada após expor o polímero à salina de PBS a 37°C. A salina foi removida e o frasco foi secado e a perda de peso foi determinada. A taxa de erosão após

15 2 semanas e 4 semanas é mostrada abaixo na Tabela 2. O pH da solução salina (originalmente em pH 7,4) também é informado abaixo.

	PCL-900	Tone 310	CAPA 3901	CAPA 2101A	Tone 2221	CAPA PL-1000	Tone 1231	CAPA 4101
Fornecedor	Sigma	Dow	Solvay	Solvay	Dow	Solvay	Dow	Solvay
poliol	TMP	TMP	TMP	2-NPG	2-NPG	nenhum		4-PENA
MW	900	900	900	1000	1000	1000	1250	1000
Mp/°C	Ponto de Amolecimento 30°C	27-32	0-10	30-40	15-40	10-20	20-45	10-20
Forma Física em temperatura ambiente	Pasta	Pasta	Líquido Claro	Pasta	Pasta	Pasta	Cera	Líquido Claro
Viscosidade de cps	272 @ 55°C	270 @ 55°C	165 @ 60°C	150@60°C	180@55°C	150@60°C	200 @ 55°C	260 @ 60°C

Continuação...		3,9		2,8		0,3		2,0		1,1		3,5		3,4		1,2	
Impurezas Voláteis % (5 horas/80°C)																	
Erosão	% **Perda em peso	pH de solução salina	% **Perda em peso	pH de solução salina	% **Perda em peso	pH de solução salina	% **Perda em peso	pH de solução salina	% **Perda em peso	pH de solução salina	% **Perda em peso	pH de solução salina	% **Perda em peso	pH de solução salina	% **Perda em peso	pH de solução salina	
@ 2 semanas	5	NT	9,8	7,01	7,7	7,24	4,3	7,23	6,6	7,20	8,7	7,21	2,9	7,10	9,7	7,24	
@ 4 semanas	4,5	6,87	8,9	6,87	8,0	7,12	4,0	7,23	3,0	7,20	3,8	7,21	3,5	7,10	8,0	7,24	

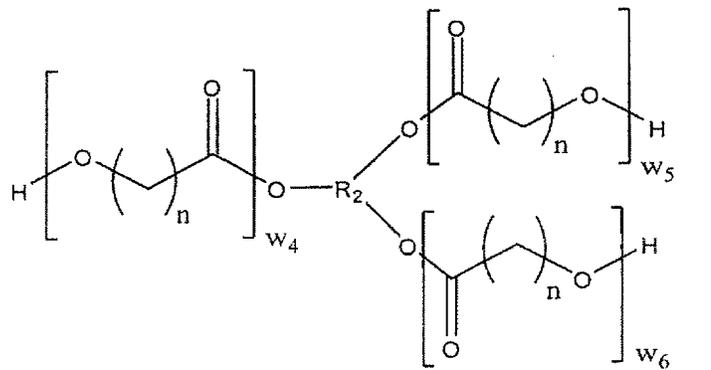
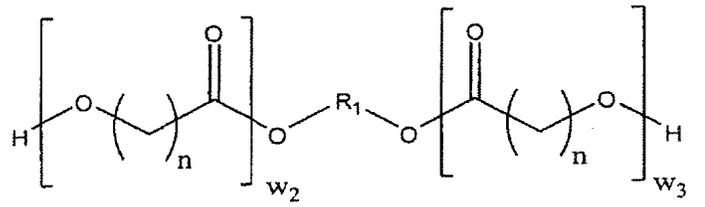
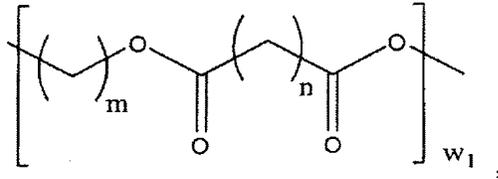
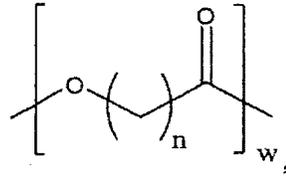
\* 1 g de polímero em 10 ml de PBS em pH 7,4 @ 37°C

\*\* 1 g de polímero em 20 ml de PBS em pH 7,4 @ 37°C

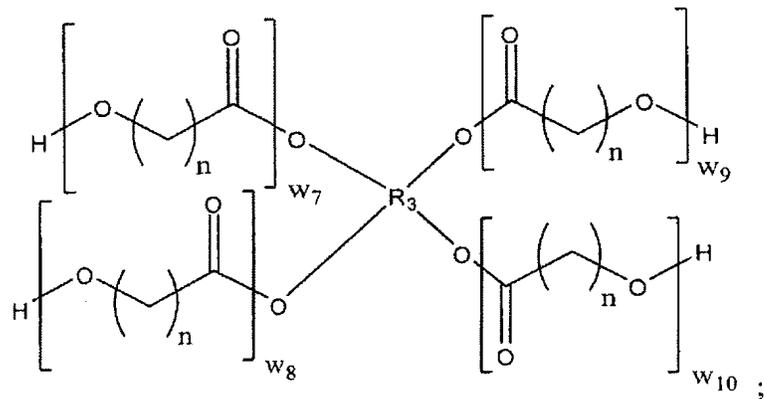
\*\*\* 0,5 g de polímero em 20 ml de PBS em pH 7,4 @ 37°C

5 NT = Não Testado Em outros aspectos não-limitantes, os polímeros de poliéster da presente invenção podem ser selecionados

a partir do grupo que consiste em:



e



em que

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  e  $\text{R}_3$  são independentemente selecionados a partir do

grupo que consiste em alquila e dióis, trióis e tetraóis de alcoxila de 2 a 8 átomos de carbono;

$w, w_1$  é independentemente um número inteiro de 4 a 12;

$w_2, w_3$  são independentemente um número inteiro de 1 a 12;

5  $w_4, w_5, w_6, w_7, w_8, w_9$  e  $w_{10}$  são independentemente um número inteiro a partir de 0 a 12;

$n$  é um número inteiro a partir de 4 a 9; e

$m$  é um número inteiro a partir de 2 a 8.

Os exemplos não-limitantes da alquila e dióis, trióis e tetraóis de alcoxila de  $R_1, R_2$  e  $R_3$  incluem butanodiol, hexanodiol, neopentil glicol, dietileno glicol, propano de trimetilol e pentaeritritol.

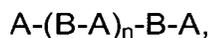
As matrizes de polímero de poliéster da presente invenção podem ser preparadas por vários processos diferentes conhecidos por aqueles versados ordinariamente na técnica. Por exemplo, as matrizes de polímero de poliéster podem ser preparadas por aquecimento para reduzir a viscosidade e filtração estéril tal como usando um filtro de membrana de 0,22  $\mu$ m. Além disso, as matrizes de polímero podem ser esterilizadas por vários processos diferentes conhecidos por aqueles versados ordinariamente na técnica. Por exemplo, as matrizes de polímero podem ser esterilizadas por calor seco, irradiação de gama, ou outros métodos comuns de esterilização.

As matrizes de polímero de poliéster da presente invenção geralmente compreendem um polímero de poliéster em uma quantidade de pelo menos 50%, preferivelmente pelo menos 70%, e mais preferivelmente pelo menos 80%. Em algumas modalidades, as composições compreendem um polímero de poliéster em uma quantidade de pelo menos 85%. Em outras modalidades, as composições da presente invenção compreendem um polímero de poliéster em uma quantidade de pelo menos 95%. Em ainda outra modalidade, as composições compreendem um polímero de poliéster em uma quantidade de pelo menos 99%.

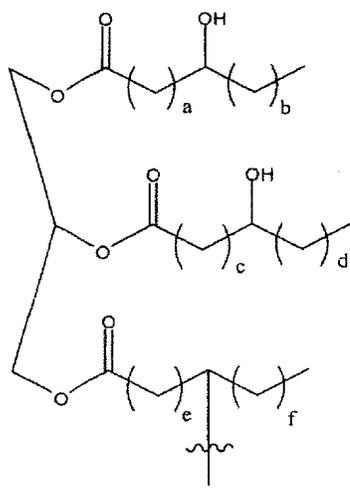
## 30 **2. Polímeros de Poliéster com base em Ácidos graxos**

As matrizes da presente invenção podem incluir um polímero com base em ácido graxo. Os poliésteres com base em ácido graxo são atu-

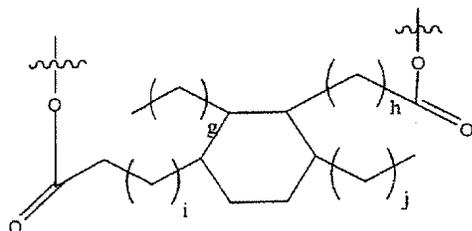
almente empregados em uma ampla variedade de produtos, tal como camadas, adesivos, seladores, elastômeros e espumas, e também encontram uso em produtos cosméticos e de cuidado pessoal. Certos polímeros com base em ácidos graxos são dímeros, e exemplos não-limitantes de tais dímeros incluem estruturas tais como:



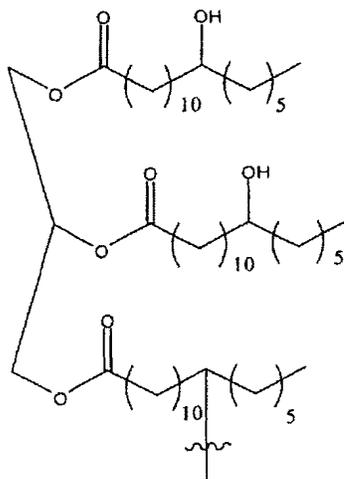
em que A é um éster de ácido hidroxicarboxílico alifático de 6 a 60 átomos de carbono; B é um dímero de diácido de ácidos graxos não-saturados de 8 a 40 átomos de carbono; e n é um número inteiro de 0 a 3. Em certas modalidades, o éster de ácido hidroxicarboxílico alifático de A tem a estrutura:



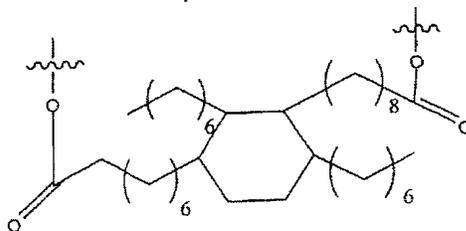
em que a, b, c, d, e e f são independentemente cada grupos alquila variando de 1-15 ou mais carbonos lineares. Em certas modalidades, o dímero de diácido de ácidos graxos não-saturados de B tem a estrutura:



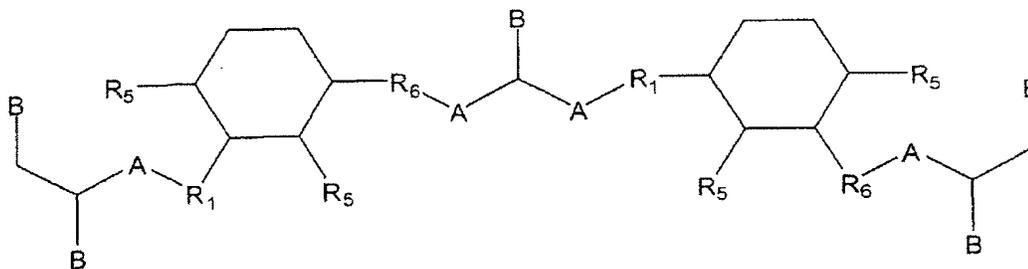
em que g, h, i e j são independentemente cada grupos alquila variando de 1-15 ou mais carbonos lineares. Em certas modalidades particulares, A é



Em certas modalidades particulares, B é



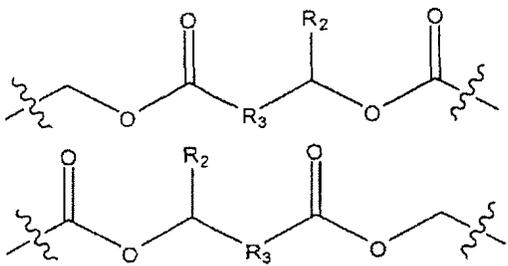
Os polímeros com base em ácido graxo da presente invenção também podem ser representados pela seguinte estrutura:



em que

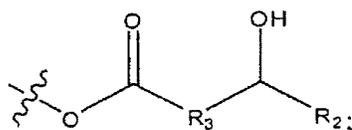
5

A é



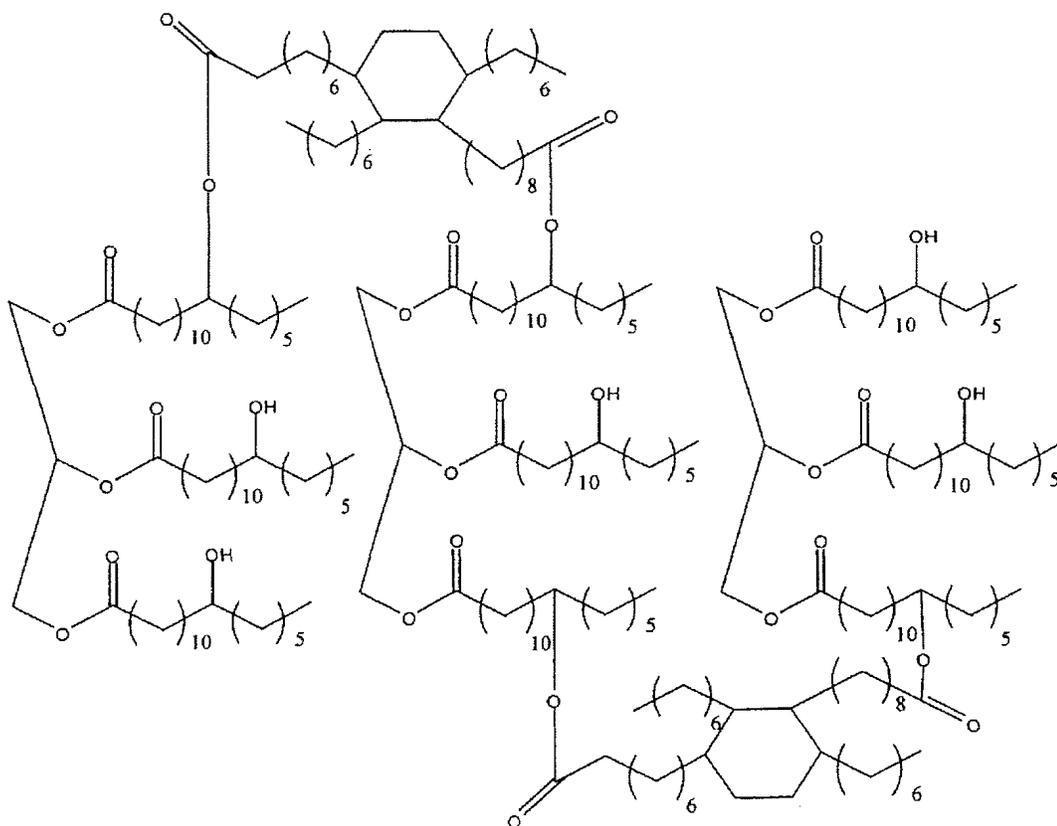
B é

ou



e  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  e  $R_6$  são independentemente cada grupos alquila variando de 1-30 ou mais carbonos lineares.

Tais poliésteres com base em ácido graxo são preparados por reação de esterificação de dióis ou polióis tais como ácidos hidroxicarboxílicos alifáticos com um dímero de ácido graxo. Um exemplo de um dímero com base em ácido graxo é o dilinoleato de dímero de óleo de rícino hidrogenado, que está disponível de Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd, (situado em Tóquio, Japão) (por exemplo, RISCOCAST, 3900 e 6800 g/mol de peso molecular):



10

Os polímeros com base em ácido graxo tais como os dímeros descritos acima têm muitas vantagens sobre outros polímeros, tais como os poliésteres e poliuretanos. Por exemplo, os polímeros com base em ácido

graxo sofrem somente biodegradação lenta e são relativamente estáveis a calor, oxidação e luz ultravioleta (UV). Além disso, o ambiente hidrofóbico que cerca as ligações de éster relativamente poucas oferece ambos compatibilidade com compostos orgânicos e estabilidade hidrolítica relativamente elevada quando comparado a outros polióis de poliéster. A estabilidade hidrolítica destes ésteres também oferece resistência a ácidos, álcalis e álcoois.

Outras características de polímeros com base em ácido graxo incluem retenção boa de resistência à tração e alongamento comparados a certos polióis e poliéteres (por exemplo, 1,4-butanodiol-adipato (BDO-adipato), polipropileno glicol (PPG) e polibutadieno-diol (PB-diol), flexibilidade com boa resistência ao impacto e adesão às superfícies de baixa energia. Por exemplo, os dímeros de polioliol de poliéster com base em ácido graxo vendidos por Uniqema (situado em Gouda, Países Baixos) sob o nome comercial PRIPLAST (1300-3200 g/mol de faixa de peso molecular) exibem estas características. Os polímeros de PRIPLAST também podem ser convertidos facilmente para poliuretanas que caracterizam características tais como alongamento bom, resistência à tração e firmeza de Suporte A. Quando empregado no contexto da presente invenção, os polímeros com base em ácido graxo tais como PRIPLAST e/ou RISCOCAST podem dar propriedades favoráveis como descrito acima.

### **C. Agentes Ativos**

Em certos aspectos não-limitantes, as matrizes de polímero insolúveis em água da presente invenção podem incluir um agente ativo. Os agentes ativos incluem, porém não estão limitados a, qualquer componente, composto, ou molécula pequena que possa ser usado para provocar um efeito desejado. Os exemplos não-limitantes de efeitos desejados da presente invenção incluem efeitos terapêuticos. Por exemplo, um efeito desejado pode incluir a diagnose, cura, mitigação, tratamento, ou prevenção de uma doença ou condição. Um agente ativo também pode afetar a estrutura ou função de parte de corpo ou órgão em um paciente.

Em certas modalidades, o agente ativo é um fármaco hidrofóbi-

co. Um agente ativo hidrofóbico inclui um agente que é raramente solúvel em meio aquoso (por exemplo, não completamente dissolvido nos meios na concentração na qual ele é administrado em uma composição aquosa). Desse modo, dependendo do uso e concentração, um agente ativo pode ser considerado insolúvel em água em uma situação porém não insolúvel em água em outra situação. Porém, uma pessoa versada ordinariamente na técnica reconheceria que o agente ativo não precisa ser um fármaco hidrofóbico no contexto da presente invenção.

Uma classe preferida de agentes ativos inclui fármacos oftálmicos. Os exemplos não-limitantes incluem: os agentes antiglaucoma, agentes antiangiogênese; agentes anti-infecciosos; agentes anti-inflamatórios; fatores de crescimento; agentes imunossupressores; e agentes antialérgicos. Os agentes antiglaucoma incluem beta-bloqueadores, tais como timolol, betaxolol, levobetaxolol, e carteolol; mióticos, tais como pilocarpina; inibidores de anidrase carbônicos, tal como brinzolamida e dorzolamida; prostaglandinas, tal como travoprost, bimatoprost, e latanoprost; seretonérgicos; muscarínicos; agonistas dopaminérgicos; e agonistas adrenérgicos, tais como apraclonidina e brimonidina. Os agentes antiangiogênese incluem acetato de *anecortave* (RETAANE<sup>®</sup>, Alcon<sup>®</sup> Laboratories, Inc. de Fort Worth, Tex.) e inibidores de tirosina cinase receptora. Os agentes anti-infecciosos incluem quinolonas, tal como ciprofloxacino, moxifloxacino, e gatifloxacino, e aminoglicosídeos, tais como tobramicina e gentamicina. Os agentes anti-inflamatórios incluem agentes anti-inflamatórios não-esteroidais e esteroidais, tais como suprofen, diclofenaco, cetorolaco, nepafenaco, rimexolona, e tetrahydrocortisol. Os fatores de crescimento incluem EGF. Os agentes antialérgicos incluem olopatadina e epinastina. O fármaco oftálmico pode estar presente na forma de um sal farmacologicamente aceitável, tal como maleato de timolol, tartarato de brimonidina ou diclofenaco de sódio.

Em uma modalidade, o fármaco oftálmico é selecionado do grupo que consiste em classes conhecidas de fármacos hipotensivos oculares, tais como inibidores de anidrase carbônicos, beta-bloqueadores, prostaglandinas, agonistas de bradicinina, inibidores de rho-cinase, agonistas recepto-

res de CNP, e ativadores guanilato ciclase.

Embora os fármacos oftálmicos sejam agentes ativos preferidos da presente invenção, os inventores contemplam que outros agentes ativos podem ser usados. O seguinte inclui exemplos não-limitantes destes outros  
5 agentes ativos, e deve ser reconhecido que alguns destes agentes ativos podem ser genéricos para ou idêntico aos fármacos oftálmicos identificados acima. Uma razão para isto é que alguns fármacos oftálmicos podem ser usados para tratar ou prevenir outras doenças ou condições. Além disso, também é possível que alguns dos seguintes agentes ativos que não são  
10 identificados na seção anterior possam ser usados para tratar doenças ou condições oftálmicas. Os agentes ativos tais como ácidos nucleicos, proteínas e peptídeos, hormônios e esteroides, quimioterápicos, NSAIDs, componentes de vacina, analgésicos, antibióticos, antidepressivos, etc. são contemplados como sendo úteis no contexto da presente invenção.

#### 15 **D. Composições Farmacêuticas**

Em aspectos preferidos, as composições farmacêuticas da presente invenção são líquidas em temperatura ambiente. Em certos aspectos, um agente ativo é disperso ao longo da matriz. A frase "farmacêutico ou farmacologicamente aceitável" pode incluir, porém, não está limitada às en-  
20 tidades moleculares e composições que não produzem uma reação adversa, alérgica ou outra reação desfavorável quando administradas a um paciente, tal como, por exemplo, um humano. A preparação de uma composição farmacêutica geralmente é conhecida por aqueles versados na técnica. Remington's Pharmaceutical Science, 18<sup>o</sup> Ed. Mack Printing Company, 1990.  
25 Além disso, para administração ao animal (por exemplo, humano), é preferido que as preparações reúnam esterilidade, pirogenicidade, padrões de pureza e segurança geral como requerido por FDA Office de Biological Standards.

"Quantidades terapeuticamente eficazes" são aquelas quantida-  
30 des eficazes para produzir resultados benéficos no recipiente. Tais quantidades podem ser determinadas inicialmente revisando a literatura publicada, por condução em testes *in vitro* ou conduzindo-se estudos metabólicos em

animais experimentais saudáveis. Antes do uso em uma colocação clínica, pode ser benéfico conduzir estudos confirmatórios em um modelo animal, preferivelmente um modelo animal amplamente aceito da doença particular a ser tratada. Os modelos animais preferidos para uso em certas modalidades  
5 são modelos de roedores, que são preferidos porque eles são econômicos para usar e, particularmente, porque os resultados ganhos são aceitos amplamente como preditivo de valor clínico.

"Veículo farmacologicamente aceitável" inclui qualquer e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, tensoativos, antioxidantes, conservantes (por exemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos),  
10 agentes isotônicos, agentes retardantes de absorção, sais, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, géis, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegração, lubrificantes, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, tinturas, tais do tipo de materiais e combinações dos mesmos, como  
15 seria conhecido por alguém de experiência ordinária na técnica (Remington's, 1990).

A quantidade de dosagem atual de uma composição da presente invenção administrada a um paciente pode ser determinada através de fatores físicos e fisiológicos tais como peso corporal, severidade de condição, o  
20 tipo de doença sendo tratada, intervenções terapêuticas prévias ou simultâneas, idiopatia do paciente e na rotina de administração. O médico responsável pela administração, em todo caso, determina a concentração de ingrediente(s) ativo em uma composição e dose(s) apropriada para o paciente individual.

As composições que contêm matriz de polímero bioerosível podem adicionalmente conter até 20% de líquidos orgânicos miscíveis em água que são miscíveis em polímeros de poliéster acima. Em algumas modalidades, a quantidade de líquido orgânico miscível em água é 10% ou menos. Os exemplos de líquidos orgânicos miscíveis são propileno glicol e polietileno glicóis. Estes líquidos também são solúveis em água e desse modo modificarão o perfil de liberação de fármaco e taxa de erosão de matriz de polímero de poliéster *in vivo*. Adicionalmente, estes líquidos orgânicos reduzem  
25  
30

a viscosidade da matriz carregada por fármaco.

A composição deveria ser estável sob as condições de fabricação e armazenamento, e preservada contra a ação contaminante de microorganismos, tais como bactérias e fungos. Será apreciado que a contaminação de exotoxina deveria ser mantida minimamente em um nível seguro, por exemplo, menos que 0,5 ng/mg de proteína.

Uma pessoa versada ordinariamente reconhecerá que as composições da presente invenção podem incluir qualquer número de combinações de ingredientes (por exemplo, agente ativo, polímeros, excipientes, etc.) também é contemplado que as concentrações destes ingredientes podem variar. Em certas modalidades não-limitantes, as composições farmacêuticas podem compreender, por exemplo, pelo menos cerca de 0,001%, em peso, de um ingrediente ativo. Em outras modalidades, o ingrediente ativo pode compreender de cerca de 0,002% a cerca de 50% do peso das composições, e qualquer faixa derivável desta. Em ainda outras modalidades, o ingrediente ativo pode compreender de cerca de 0,5% a cerca de 5% das composições. Em outras modalidades, a concentração de agente ativo é cerca de 5% a cerca de 30%. Em ainda outras modalidades, a concentração de agente ativo no dispositivo é cerca de 10% a cerca de 20% em peso. Uma pessoa versada ordinariamente na técnica entenderia que as concentrações podem variar, dependendo da adição, substituição, e/ou subtração de ingredientes em uma determinada composição.

#### **E. Fonte de Ingredientes**

Os ingredientes e componentes das composições da presente invenção que são descritos nas reivindicações e especificação, podem ser obtidos por qualquer meio conhecido por uma pessoa versada ordinariamente na técnica. Em uma modalidade não-limitante, por exemplo, estes ingredientes podem ser isolados obtendo a fonte de tais compostos, agentes, e ingredientes ativos. Em muitos exemplos, os ingredientes estão comercialmente disponíveis.

#### **F. Modificações e Derivados**

As modificações ou derivados de ingredientes descritos ao longo

desta especificação são contemplados como sendo úteis com os métodos e composições da presente invenção. Os derivados podem ser preparados e as propriedades de tais derivados podem ser analisadas quanto às suas propriedades desejadas por qualquer método conhecido por aqueles de experiência na técnica.

Em certos aspectos, "derivado" refere-se a um composto quimicamente modificado que ainda retém os efeitos desejados do composto antes da modificação química. Tais derivados podem ter a adição, remoção, ou substituição de uma ou mais porções químicas na molécula origem. Os exemplos não-limitantes de tipos de modificações que podem ser feitas aos compostos e estruturas descritos ao longo deste documento incluem a adição ou remoção de alcanos inferiores tais como metila, etila, propila, ou alcanos inferiores substituídos tais como grupos hidroximetila ou aminometila; grupos carboxila e grupos carbonila; grupos hidroxilas; nitro, amino, amida, e azo; sulfato, sulfonato, sulfono, sulfidrina, sulfonila, sulfóxido, fosfato, fosfono, grupos fosforila, e substituintes de haleto. As modificações adicionais podem incluir uma adição ou uma deleção de um ou mais átomos da estrutura atômica, por exemplo, substituição de uma etila por uma propila; a substituição de uma fenila por um grupo aromático maior ou menor. Alternativamente, em uma estrutura cíclica ou bicíclica, os heteroátomos tais como N, S, ou O podem ser substituído na estrutura em vez de um átomo de carbono.

### **G. Equivalentes**

Os equivalentes conhecidos e desconhecidos aos ingredientes descritos ao longo desta especificação podem ser usados com as composições e métodos da presente invenção. Em alguns exemplos, por exemplo, os equivalentes podem ser usados como substitutos. Os equivalentes também podem ser usados para adicionar aos métodos e composições da presente invenção. Uma pessoa versada ordinariamente na técnica poderia reconhecer e identificar os equivalentes conhecidos e desconhecidos aceitáveis aos ingredientes sem experimentação imprópria.

### **H. Kits**

Em outras modalidades da invenção, é fornecido um *kit*. O *kit*

pode incluir, em aspectos não-limitantes, as composições farmacêuticas da presente invenção e outros ingredientes descritos nas reivindicações e especificação. Os recipientes dos *kits* podem incluir uma garrafa, distribuidor, pacote, compartimento, seringa, agulha (por exemplo, gauge de 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33, etc.) ou outros tipos de recipientes. O recipiente  
5 pode incluir indícios em sua superfície. Por exemplo, os indícios podem ser uma palavra, uma frase, uma abreviação, uma figura, ou um símbolo.

Os recipientes podem dispensar uma quantidade predeterminada do componente (por exemplo, composições da presente invenção). A  
10 composição pode ser dispensada em um *spray*, um aerossol, ou em uma forma líquida ou forma semissólida. Os recipientes podem ter mecanismos de *spray*, bomba, ou compressores. Em certos aspectos, o *kit* pode incluir uma seringa para administrar as composições da presente invenção.

Onde há mais de um componente no *kit* (eles podem ser embalados juntos), o *kit* também conterá geralmente um segundo, terceiro ou outros recipientes adicionais nos quais os componentes adicionais podem ser separadamente colocados. Os *kits* da presente invenção também podem incluir um recipiente alojando os componentes em confinamento íntimo para  
15 venda comercial. Tais recipientes podem incluir recipientes de plástico moldados por injeção ou sopro nos quais as garrafas, distribuidores, ou pacotes desejados são retidos.

Um *kit* também pode incluir instruções para empregar os componentes de *kit* bem como o uso de qualquer outra composição, compostos, agentes, ingredientes ativos, ou objetos não incluídos no *kit*. As instruções  
25 podem incluir variações que podem ser implementadas. As instruções podem incluir uma explicação de como aplicar, usar, e manter os produtos ou composições, por exemplo.

Todas as composições e/ou métodos descritos e reivindicados nesta especificação podem ser feitos e executados sem experimentação  
30 imprópria levando em conta a presente descrição. Ao mesmo tempo em que as composições e métodos desta invenção foram descritos em termos de modalidades preferidas, será evidente para aqueles versados na técnica que

variações podem ser aplicadas às composições e/ou métodos e nas etapas ou na sequência de etapas do método descrito aqui sem afastar-se do conceito, espírito e escopo da invenção. Mais especificamente, será evidente que certos agentes que são ambos quimicamente e fisiologicamente relacionados podem ser substituídos pelos agentes descritos aqui ao mesmo tempo em que os mesmos ou similares resultados seriam obtidos. Todos tais substitutos similares e modificações evidentes para aqueles versados na técnica são julgados estarem dentro do espírito, escopo e conceito da invenção como definido pelas reivindicações anexas.

10 Referências

As seguintes referências, na medida em que elas fornecem detalhes processuais ou outros detalhes exemplares adicionais àqueles apresentados nesta especificação, são especificamente incorporadas por referência.

Patente U.S. 3.949.750

15 Patente U.S. 5.283.063

Patente U.S. 5.723.005

Patente U.S. 5.171.270

Patente U.S. 5.469.867

Patente U.S. 5.469.867

20 Patente U.S. 6.995.186

Publicação de Patente U.S. 2003/0055102

Publicação de Patente U.S. 2005/0158387.

Remington's Pharmaceuticals Science, 18<sup>o</sup> Ed. Mack Printing Company, 1990,

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica que compreende:

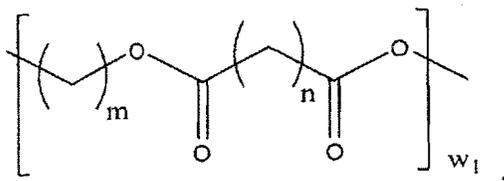
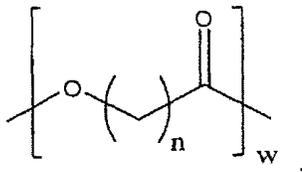
uma matriz de polímero insolúvel em água que compreende um polímero de poliéster ou um polímero com base em ácido graxo, ou uma  
5 mistura de ambos os polímeros, em que a matriz de polímero tem um ponto de fusão menor do que 60°C, e em que a composição é líquida ou pasta em temperatura ambiente e é formulada para obstruir um canal em um paciente.

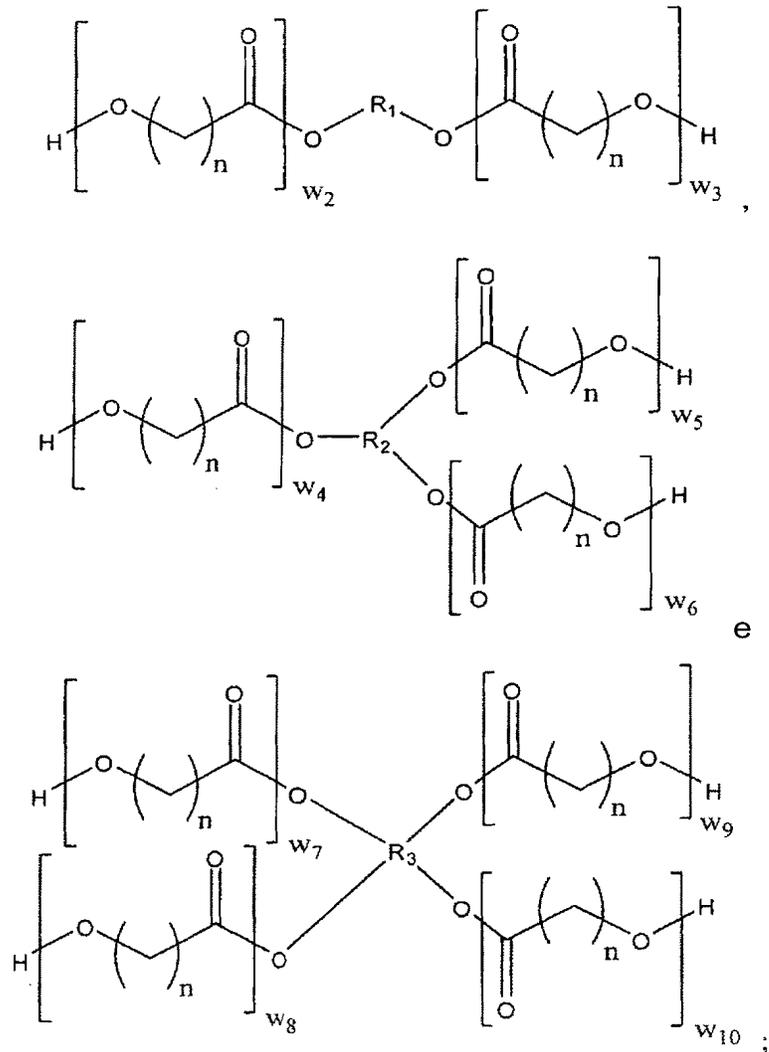
2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende até 50% (peso/peso) de um líquido orgânico miscível em água.  
10

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, em que a matriz de polímero compreende um polímero de poliéster selecionado do grupo que consiste em: poli(caprolactona)s; adipato(s) de poli(etileno glicol); adipato(s) de poli(propileno glicol); adipato(s) de poli(butileno glicol); poli(hidroxibutarato)(s); poli(hidroxicvalerato)(s); e misturas e copolímeros dos mesmos.  
15

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, em que a matriz de polímero compreende um polímero de poli(ε-caprolactona).  
20

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, em que a matriz de polímero compreende um polímero de poliéster selecionado do grupo que consiste em:





em que  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em alquila e dióis, trióis e tetraóis de alcoxila de 2 a 8 átomos de carbono;  $w$ ,  $w_1$  são independentemente um número inteiro de 4 a 12;

5  $w_2$ ,  $w_3$  são independentemente um número inteiro de 1 a 12;

$w_4$ ,  $w_5$ ,  $w_6$ ,  $w_7$ ,  $w_8$ ,  $w_9$  e  $w_{10}$  são independentemente um número inteiro de 0 a 12;

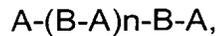
$n$  é um número inteiro de 4 a 9; e

$m$  é um número inteiro de 2 a 8.

10 6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, em que  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são independentemente selecionados a partir do grupo

que consiste em butanodiol, hexanodiol, neopentil glicol, dietileno glicol, propano de trimetilol e pentaeritritol.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, em que a matriz de polímero compreende um polímero com base em ácido graxo que tem a seguinte estrutura:



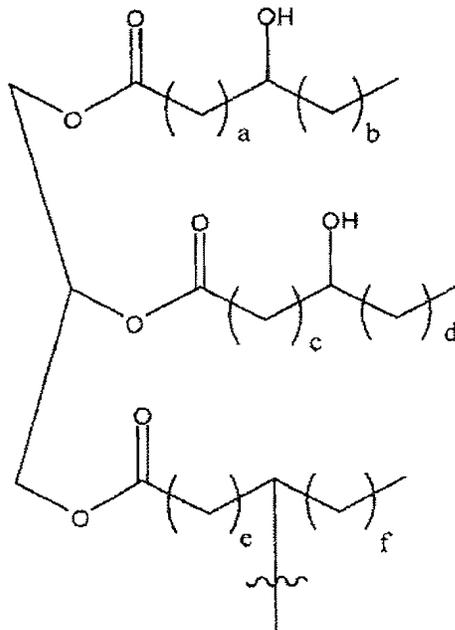
em que

A é um éster de ácido hidroxicarboxílico alifático de 6 a 60 átomos de carbono;

10 B é um dímero de diácido de ácidos graxo não-saturados de 8 a 40 átomos de carbono; e

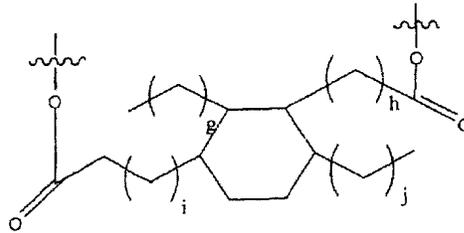
n é um número inteiro de 0 a 3.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, em que A tem a estrutura:



15 em que a, b, c, d, e e f são independentemente grupos alquila variando de 1-15 ou mais carbonos lineares.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, em que B tem a estrutura:



em que g, h, i e j são independentemente grupos alquila variando de 1-15 ou mais carbonos lineares.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, em que a matriz de polímero compreende um polímero de poliéster que tem um peso molecular médio de 400 a 8000.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, em que a composição tem uma viscosidade de 50 a 8000 cps a 55°C.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, em que a matriz de polímero ou a composição é bioerosível.

10 13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, em que um agente ativo é disperso dentro da matriz de polímero.

14. Método para obstruir um canal canalicular ou canal de ponto em um paciente compreendendo administrar a composição farmacêutica no canal, como definida em reivindicação 1.

15 15. Método, de acordo com a reivindicação 14, em que a composição farmacêutica não é pré-aquecida antes de administrar a composição no canal.

16. Método, de acordo com a reivindicação 14, em que a composição farmacêutica é injetada no canal com uma agulha.

20 17. Método para tratar síndrome de olho seco em um paciente compreendendo administrar a composição farmacêutica, como definida na reivindicação 1, em um canal canalicular ou de ponto do paciente, em que a composição reduz a drenagem de fluido lacrimal do olho através da abertura do canal canalicular ou de ponto do paciente.

25 18. Método, de acordo com a reivindicação 17, em que a composição farmacêutica conforma à forma do canal canalicular ou de ponto.

19. Método, de acordo com a reivindicação 17, em que a com-

- posição farmacêutica é formulada em uma pasta ou líquido injetável.

- 20. *Kit* que compreende composição farmacêutica, como definido na reivindicação 1 e uma seringa.

-  
-  
-

1/1

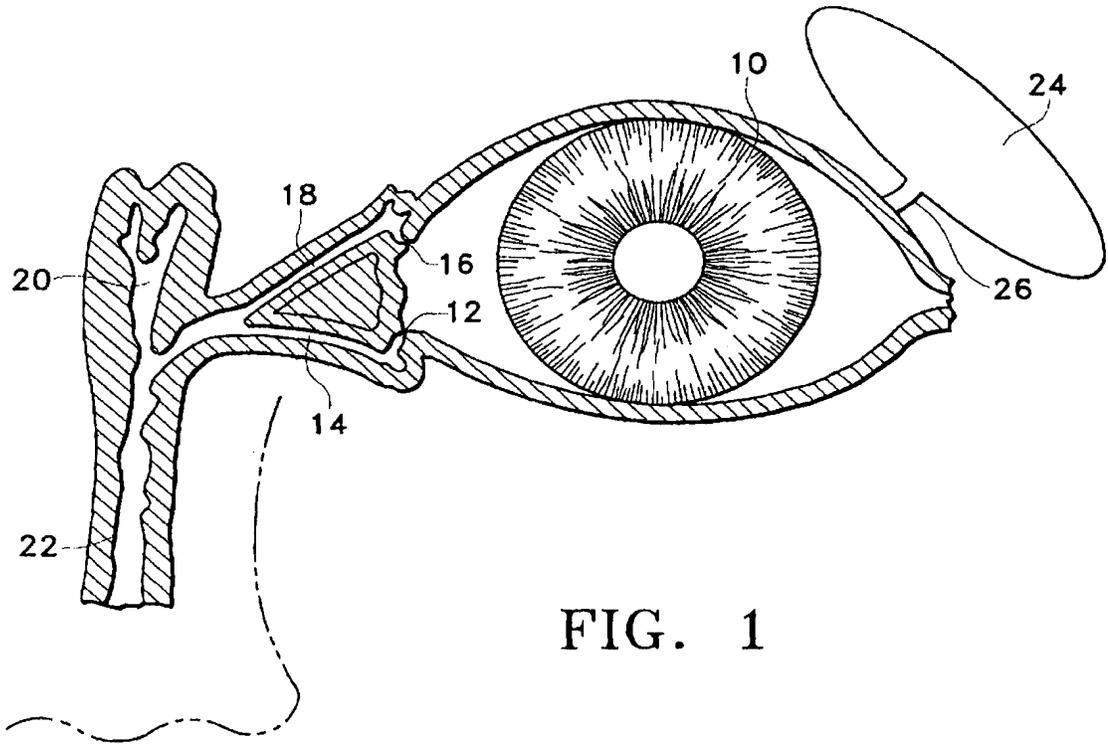


FIG. 1

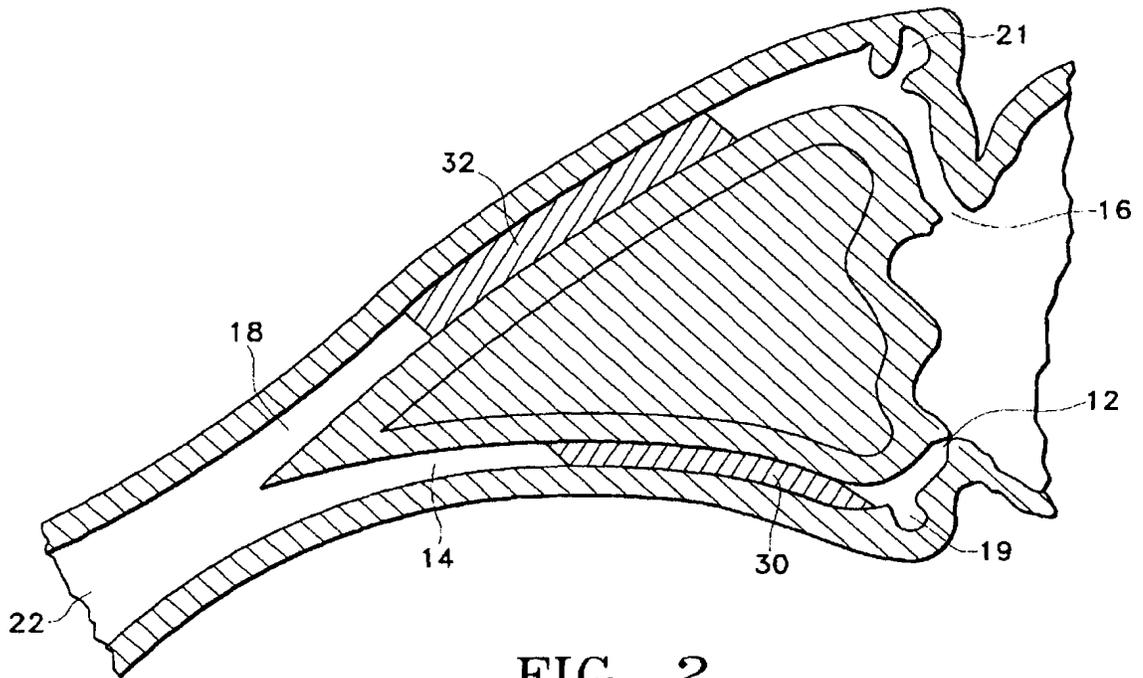


FIG. 2

## RESUMO

Patente da Invenção: **"TAMPÃO DE PONTOS COMPREENDENDO UMA MATRIZ POLIMÉRICA INSOLÚVEL EM ÁGUA"**.

5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende uma matriz de polímero insolúvel em água que compreende um polímero de poliéster bioerosível ou um polímero de poliéster com base em ácido graxo, ou uma mistura de ambos os polímeros, em que a matriz de polímero tem um ponto de fusão menor de 60°C, e em que a composição é líquida ou pasta em temperatura ambiente e é formulada para obs-  
10 truir um canal de ponto em um paciente e amolda-se à forma do canal canalicular ou de ponto.