

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 727 203**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61F 2/02 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61L 31/06 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01)
A61F 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2012 E 17183171 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3290024**

(54) Título: **Administración por liberación sostenida de agentes activos para tratar glaucoma e hipertensión ocular**

(30) Prioridad:

29.08.2011 US 201161528736 P
08.05.2012 US 201261644397 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.10.2019

(73) Titular/es:

MATI THERAPEUTICS INC. (100.0%)
4317 Dunning Lane
Austin, TX 78746, US

(72) Inventor/es:

CADDEN, SUZANNE;
HAO, YONG;
UTKHEDE, DEEPANK;
RUBINCHIK, VALERY y
KJELLBOTN, CHARLES RICHARD

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 727 203 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 por liberación sostenida de agentes activos para tratar glaucoma e hipertensión ocular

Campo de la invención

Esta solicitud es pertinente en general a un kit que comprende un implante para la inserción en un canalículo lagrimal y una herramienta de inserción para insertar el implante en el canalículo lagrimal. Estos pueden ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades oculares, particularmente glaucoma.

Antecedentes de la invención

El glaucoma es un conjunto de trastornos caracterizado por pérdida de campo visual progresiva debido a deterioro en el nervio óptico. Es la causa principal de ceguera en los Estados Unidos, afectando 1-2% de individuos de 60 años de edad y más. Aunque hay muchos factores de riesgo asociados con el desarrollo del glaucoma (edad, raza, miopía, historia familiar y lesiones), la presión intraocular elevada, también conocida como hipertensión ocular, es el único factor de riesgo exitosamente manipulado y correlacionado con la reducción de la neuropatía óptica glaucomatosa. Las cifras de salud pública estiman que 2.5 millones de estadounidenses manifiestan hipertensión ocular.

En el glaucoma asociado con una elevación en la presión del ojo la fuente de resistencia al flujo de salida, está en la malla trabecular. El tejido de la malla trabecular permite que el "humor acuoso" entre al canal de Schlemm, el cual se vacía entonces en canales colectores de acuoso en la pared posterior del canal de Schlemm y luego en las venas acuosas. El acuoso o humor acuoso es un líquido transparente que llena la región entre la córnea y el frente del ojo y el cristalino. El humor acuoso es secretado constantemente por el cuerpo ciliar alrededor del cristalino, de tal manera que hay un flujo continuo del humor acuoso desde el cuerpo ciliar hasta la cámara anterior del ojo. La presión del ojo es determinada por un balance entre la producción de humor acuoso y su salida a través de la malla trabecular (ruta principal) o a través del flujo de salida esclerótico uveal (ruta menor). La malla trabecular está localizada entre el borde externo del iris y la periferia interna de la córnea.

La porción de la malla trabecular adyacente al canal de Schlemm produce la mayor parte de la resistencia a la salida de humor acuoso (malla yuxtaganilicular).

El glaucoma está clasificado de manera somera en dos categorías: glaucoma de ángulo cerrado y glaucoma de ángulo abierto. El glaucoma de ángulo cerrado es causado por el cierre del ángulo anterior por contacto entre el iris y la superficie interna de la malla trabecular. El cierre de este ángulo anatómico evita el drenaje normal de humor acuoso desde la cámara anterior del ojo. El glaucoma de ángulo abierto es un glaucoma en el cual el ángulo de la cámara abierta permanece abierto, pero la salida del humor acuoso a través de la malla trabecular disminuye. La causa exacta para la filtración disminuida es desconocida para la mayoría de los casos de glaucoma de ángulo abierto. Sin embargo, hay glaucomas de ángulo abierto secundarios que pueden incluir edema o hinchazón de las paredes trabeculares (por el uso de esteroides), dispersión anormal de pigmentos, o enfermedades tales como hipertiroidismo que producen congestión vascular.

Todas las terapias actuales para el glaucoma están dirigidas a hacer disminuir la presión intraocular. Esto se hace inicialmente mediante terapia médica con gotas o píldoras que reducen la producción de humor acuoso o incrementan el flujo de salida del humor acuoso. La terapia quirúrgica para el glaucoma de ángulo abierto consiste de una trabeculectomía con láser (trabeculoplastia), e implantes de derivación del humor acuoso después del fallo de la trabeculectomía o si la trabeculectomía tiene pocas probabilidades de resultar exitosa. La trabeculectomía es una cirugía mayor que es la más ampliamente usada y aumenta con los formatos anticáncer aplicados tópicamente tales como 5-fluorouracilo o mitomicina c para disminuir e incrementar el éxito quirúrgico.

Otros medios para tratar el glaucoma e hipertensión ocular, involucra administración de fármacos al ojo. Un método convencional para administración de fármacos es por la aplicación tópica de gotas en la superficie del ojo. Las gotas para ojo tópicas, aunque efectivas, pueden ser ineficientes. Por ejemplo, cuando se instila una gota de ojo dentro de un ojo, frecuentemente llena de más el saco conjuntivo (esto es, el espacio entre el ojo y los párpados) haciendo que una porción sustancial de la gota se pierda debido al sobreflujo del margen del párpado y el derrame sobre la mejilla. Además, una porción grande de la gota que permanece en la superficie ocular puede ser drenada hacia y a través de un canalículo lagrimal, diluyendo por lo tanto la concentración del fármaco antes de que pueda tratar el ojo. Adicionalmente, en muchos casos, las medicaciones aplicadas tópicamente tienen un efecto ocular pico al cabo de aproximadamente dos horas, después de lo cual deberían ejecutarse aplicaciones adicionales de las medicaciones para mantener el beneficio terapéutico. La Publicación PCT WO 06/014434 (Lazar) puede ser relevante para estos y otros problemas asociados con las gotas para ojos.

Agravando la dificultad del manejo ocular, los pacientes frecuentemente no utilizan sus gotas para ojos según la prescripción. Se reportan tasas de no cumplimiento de al menos 25%. Este cumplimiento pobre puede deberse a la incomodidad y al reflejo normal para proteger el ojo. Por lo tanto, una o más gotas pueden caer fuera del ojo. Los pacientes mayores pueden tener problemas adicionales al instilar las gotas debido a artritis, falta de equilibrio y visión disminuida. Las poblaciones pediátricas y psiquiátricas plantean también dificultades,

Los implantes lacrimales son dispositivos que son insertados en un punto lacrimal y un canalículo lacrimal asociado de un ojo, bien sea para bloquear el drenaje de lágrimas (para evitar condiciones tales como ojo seco) o para contener una cantidad de fármaco para liberación en el ojo. El documento WO 2010/096822 divulga implantes lacrimales y métodos relacionados para proveer una retención acuñable segura dentro de un punto lagrimal y un canalículo asociado de un ojo. Los implantes lagrimales divulgados en el documento WO 2010/096822 pueden comprender un cuerpo de implante configurado para al menos una inserción parcial a través del punto lagrimal y en el canalículo.

5 Las Figura 1-2 ilustran vistas de ejemplo de estructuras de tejido anatómico asociadas con un ojo 100. Algunas de las estructuras de tejido anatómico mostradas pueden ser adecuadas para tratamiento utilizando los diversos implantes lacrimales y métodos divulgados aquí. El ojo 100 es una estructura esférica que incluye una pared que tiene tres capas: una esclerótica 102 externa, una capa 104 coroide media y una retina 106 interna. La esclerótica 102 incluye una fibra fuerte de recubrimiento que protege las capas internas. Es fundamentalmente blanca excepto por el área transparente del frente, conocida comúnmente como la córnea 108, la cual permite que la luz entre al ojo 100.

10 15 La capa 104 coroide, situada dentro de la esclerótica 102, contiene muchos vasos sanguíneos y está modificada al frente del ojo 100 en forma de un iris 110 pigmentado. Un cristalino 112 biconvexo está situado justo por detrás de la pupila. Una cámara 114 por detrás del cristalino 112 está llena con humor vítreo, una sustancia gelatinosa. Las cámaras 116 anterior y posterior están situadas entre la córnea 108 y el iris 110, respectivamente y llenas con humor acuoso. En la parte posterior del ojo 100 está retina 106 para la detección de la luz.

20 La córnea 108 es un tejido ópticamente transparente que transporta las imágenes a la parte posterior del ojo 100. Incluye un tejido vascular al cual se suministran nutrientes y oxígeno a través del baño confluído lacrimal y humor acuoso así como desde vasos sanguíneos que recubren la unión entre la córnea 108 y la esclerótica 102. La córnea 108 incluye una ruta para la permeación de fármacos hacia el ojo 100.

25 Regresando a la figura 2, se muestran otras estructuras de tejido anatómico asociadas con el ojo 100 incluyendo el sistema de drenaje lacrimal, el cual incluye un sistema 230 secretor, un sistema distribuidor y un sistema excretor. El sistema 230 secretor comprende secretores que son estimulados por el parpadeo y el cambio de temperatura debido a la evaporación de lágrimas y secretores reflejos que tienen un nervio parasimpático eferente que suministra y secreta lágrimas en respuesta a la estimulación física o emocional. El sistema de distribución incluye los párpados 202 y sus meniscos lacrimales alrededor de los bordes del párpado de un ojo abierto, el cual distribuye las lágrimas sobre la superficie ocular mediante el parpadeo, reduciendo así el desarrollo de áreas secas.

30 35 40 El sistema excretor del sistema de drenaje lacrimal incluye, en orden de flujo, drenaje, los puntos lacrimales, los canalículos lacrimales, el saco 204 lacrimal y el ducto 206 lacrimal. Desde el ducto 206 lacrimal, las lágrimas y otros materiales fluidos drenan hacia un paso del sistema nasolacrimal. Los canalículos lacrimales incluyen un canalículo 208 superior (superior) y un canalículo 210 lacrimal inferior (inferior), el cual termina respectivamente en un punto lacrimal superior 212 e inferior 214. Los puntos lacrimales superior 212 e inferior 214 están ligeramente elevados en el extremo medio del margen de un párpado en la unión 216 de las porciones ciliar y lacrimal cerca de un saco 218 de la conjuntiva. Los puntos lacrimales 212 superior y 214 inferior son aberturas generalmente redondas o ligeramente ovoides rodeadas por un anillo conectivo de tejido. Cada uno de los puntos lacrimales 212, 214 lleva a una porción 220, 222 vertical de su canalículo respectivo antes de hacerse más horizontales en una curvatura 250 del canalículo para unir uno con otro a la entrada del saco 204 lacrimal. Los canalículos 208, 210 son en general tubulares en su forma y están recubiertos por un epitelio escamoso estratificado rodeado por tejido elástico, lo que permite que se dilaten. Como se muestra, existe una ampolla 252 del canalículo lacrimal cerca de un borde externo de cada curvatura 250 del canalículo.

45 Por numerosas razones (por ejemplo el tamaño, forma, posicionamiento y materiales de algunos implantes lacrimales convencionales, y la variabilidad en el tamaño y forma del punto lacrimal), la retención de los implantes en el punto lacrimal y el canalículo lacrimal asociado ha sido inconsistente. Los usuarios de implantes lacrimales pueden desalojar inadvertidamente el implante lacrimal al frotar sus ojos. Adicionalmente, algunas configuraciones de implantes lacrimales pueden desalojarse a sí mismas, e incluso cuando un usuario estornuda o llora excesivamente.

De acuerdo con lo anterior, es deseable tener un implante lacrimal que resuelva estos problemas y provea retención mejorada a través de diferentes tamaños de puntos lacrimales.

Resumen de la invención

50 55 En la medida en que los términos "invención" y/o "realización" se utilizan en lo que sigue, y/o se presentan características como opcionales, debe interpretarse de tal manera que la única protección buscada es la de la invención tal como se reivindica.

En el presente documento se proporcionan métodos para reducir la presión intraocular (IOP) en un ojo. Un ejemplo del método utiliza dos implantes para puntos lacrimales que eluyen latanoprost. Los métodos previos para administrar latanoprost al ojo utilizando un implante para punto lacrimal que eluye latanoprost se han encontrado con éxitos variados y mínimos. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 16, en un ojo implantado con un tapón para elusión de latanoprost individual, la reducción IOP es mínima, y es sustancialmente idéntica a través de un rango de carga de latanoprost: desde 3.5 µg a 95 µg, la IOP no disminuye incluso aunque se suministre más latanoprost mediante los

tapones con una carga más alta de latanoprost. Véase, Figura 17. Así, es sorprendente que los métodos en los cuales un ojo tiene un implante en el punto lacrimal para elisión de latanoprost tanto en el punto lacrimal superior como en el inferior se genera una reducción estadísticamente significativa en la IOP después de aproximadamente dos semanas.

- 5 Los métodos provistos aquí proporcionan una reducción de la IOP de al menos aproximadamente 5 mm de Hg, al menos aproximadamente 6 mm de Hg o al menos aproximadamente 7 mm de Hg a partir de la línea base durante el período de tratamiento durante el cual se implantan los dos tapones para el punto lacrimal.

El método provisto aquí incluye implantar un primer implante lacrimal a través de un primer punto lacrimal y en un primer canalículo lacrimal del ojo del paciente. El primer implante lacrimal está configurado para liberar un agente terapéutico reductor de la presión intraocular al ojo del paciente sobre una base sostenida. En una realización de ejemplo, el primer implante contiene aproximadamente 46 µg de latanoprost y el segundo implante contiene aproximadamente 95 µg de latanoprost. En una realización de ejemplo, el primer implante es instalado en el punto lacrimal superior y el segundo implante es instalado en el punto lacrimal inferior. En diversas realizaciones, la localización de los implantes está reversada.

- 10 15 El método provisto aquí puede incluir implantar más de un implante en más de un punto lacrimal de uno o más ojos. Ejemplos del método incluye implantar un segundo implante lacrimal a través de un segundo punto lacrimal y en un segundo canalículo lacrimal del ojo del paciente, estando configurado el segundo implante lacrimal para liberar el agente terapéutico reductor de la presión intraocular al ojo del paciente sobre una base sostenida.

20 En diversas realizaciones, el implante está configurado para liberar, sobre una base sostenida a lo largo de un tránscurso de tiempo seleccionado al ojo, una cantidad total del agente terapéutico reductor de la presión intraocular a partir de una combinación del primer implante lacrimal y el segundo implante lacrimal mayor que o igual a la dosis total diaria recomendada del agente terapéutico reductor de la presión intraocular en forma de gotas para ojo para reducir la presión intraocular del ojo en al menos 5 mm de Hg desde la línea base durante un período de tiempo continuo de al menos 2 semanas después de la implantación del primer implante lacrimal y el segundo implante lacrimal.

- 25 30 35 40 45 50 55 Se provee aquí un método para reducir la presión intraocular en un ojo de un sujeto que así lo requiere. Un método de ejemplo incluye implantar el primer implante lacrimal a través de un primer punto lacrimal y en un primer canalículo lacrimal de un ojo del sujeto. El primer implante lacrimal está configurado para liberar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico reductor de la presión intraocular al ojo del paciente sobre una base sostenida. En diversas realizaciones se instala un segundo implante en un segundo punto lacrimal o en un segundo ojo. Así, se provee un método tal como se definió más arriba, que comprende adicionalmente implantar un segundo implante lacrimal a través de un segundo punto lacrimal y dentro de un segundo canalículo lacrimal del ojo del sujeto. El segundo implante lacrimal está configurado para liberar el agente terapéutico que reduce la presión intraocular al ojo del paciente sobre una base sostenida. El método también incluye, una vez los dos implantes están instalados en un ojo, liberar, sobre una base sostenida durante un transcurso de tiempo seleccionado al ojo una cantidad total del agente terapéutico reductor de la presión intraocular a partir de una combinación del primer implante lacrimal y el segundo implante lacrimal. La cantidad total de agente terapéutico liberado es suficiente para reducir la presión intraocular.

La presente invención provee un kit que comprende un implante para la inserción en un canalículo lacrimal y una herramienta de inserción para insertar el implante en el que el implante comprende un primer miembro que define un primer eje y que tiene un primer extremo a lo largo del primer eje, en el que el primer miembro está configurado para extenderse en el canalículo, un segundo miembro que define un segundo eje y que tiene un segundo extremo a lo largo del segundo eje; en el que el segundo miembro está configurado para residir en la porción vertical del canalículo y para extenderse hasta la abertura de, o fuera de la abertura, del punto asociado; y un tercer miembro que conecta el primer extremo del primer miembro y el segundo extremo del segundo miembro en un primer ángulo para formar una intersección angulada, y comprendiendo el tercer miembro un orificio que está caracterizado por un tercer eje y un segundo ángulo, en el que el orificio está configurado para ser accesible a una herramienta de inserción para facilitar la inserción del implante; además, en el que el primer ángulo está definido por el primer eje con respecto al segundo eje y el segundo ángulo está definido por el primer eje con respecto al tercer eje; y además en el que el orificio se extiende desde una superficie superior hasta el tercer miembro, en el que la superficie superior se extiende más allá de la intersección con el segundo miembro; en donde el primer ángulo es de aproximadamente 30 grados a aproximadamente 150 grados; en donde el segundo ángulo es de aproximadamente 15 grados a aproximadamente 90 grados.

En general, el primer ángulo está definido por el primer eje con respecto al segundo eje, el segundo ángulo está definido por el primer eje con respecto al tercer eje, y el orificio está configurado para ser accesible a una herramienta de inserción para facilitar la inserción del implante.

También se proveen kits que incluyen al menos un implante. Un kit de ejemplo incluye uno o más implantes acoplados operativamente a una herramienta de implantación para uso en la implantación del dispositivo en el punto lacrimal del ojo de un sujeto.

Los dispositivos y métodos descritos aquí incluyen un implante lacrimal removible y opcionalmente con liberación de fármaco, el cual puede ser implantado en el canalículo lacrimal a través de un punto lacrimal. En diversas realizaciones, los implantes lacrimales descritos aquí utilizan las características del sistema de drenaje nasolacrimal (por ejemplo, imitando la forma del canalículo lacrimal) para proveer comodidad al paciente y retención del implante mejoradas en

- 5 la anatomía ocular. De esta manera, los implantes lacrimales de ejemplo descritos aquí superan las desventajas asociadas con los implantes actuales. Los implantes lacrimales descritos aquí se implantan y retiran fácilmente sin desviar demasiado el punto lacrimal o el canalículo asociados, y son retenidos con seguridad en el canalículo lacrimal después de la implantación, opcionalmente sin ser predimensionados a un diámetro particular de punto o canalículo lacrimal. En diversas realizaciones, los implantes son un sistema de liberación de fármaco, que provee liberación
- 10 sostenida localizada de uno o más fármacos u otros agentes terapéuticos a un nivel terapéutico deseado durante un período extendido de tiempo.

Estas y otras realizaciones, ventajas y aspectos de los kits divulgados en este documento se exponen en parte en la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

- 15 En los dibujos, numerales similares describen componentes similares a lo largo de las varias vistas. Los numerales similares que tienen diferentes sufijos en letra representan diferentes casos de componentes similares. Los dibujos ilustran en general, a manera de ejemplo, pero no a manera de limitación, diversas realizaciones divulgadas aquí.

La Figura 1 ilustra un ejemplo de estructuras de tejido anatómico asociadas con un ojo, proveyendo alguna de estas estructuras de tejido un ambiente adecuado en el cual puede utilizarse un implante lacrimal.

- 20 La figura 2 ilustra otro ejemplo de estructuras de tejido anatómico asociadas con un ojo, proveyendo algunas de estas estructuras de tejido un ambiente adecuado en el cual puede utilizarse un implante lacrimal.

La figura 3A provee una vista en perspectiva de un implante de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 3B es una vista lateral de un implante de acuerdo con una realización de la presente invención.

- 25 La Figura 3C es una vista lateral que ilustra el segundo miembro y el tercer miembro de un implante de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 3D es una vista posterior de un implante de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 3E es una vista en sección transversal tomada alrededor de la línea III(E)-III(E) de la figura 3D representando un implante con un orificio, de acuerdo con una realización de la presente invención.

- 30 La Figura 3F es una vista parcialmente agrandada de la Figura 3E tomada alrededor del círculo III(F) representando al segundo miembro, tercer miembro y un orificio formado en el tercer miembro de un implante, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 4A provee una vista en perspectiva de un implante de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 4B es una vista en sección transversal que representa un implante que tiene una cavidad formada en el segundo miembro, de acuerdo con una realización de la presente invención.

- 35 La Figura 4C es una vista parcialmente agrandada tomada alrededor del círculo IV(C) de la Figura 4B representando una cavidad del segundo miembro y un orificio en el tercer miembro de un implante, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 5 provee una vista en sección transversal parcial de un implante de acuerdo con una realización de la presente invención.

- 40 La Figura 6 provee una vista en sección transversal parcial de un implante de acuerdo con otra realización de la presente invención.

La Figura 7 representa el acoplamiento de una herramienta de inserción con un implante de acuerdo con una realización de la presente invención.

- 45 La Figura 8A provee datos de retención inicial para diversos implantes de ejemplo de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención.

La Figura 8B presenta una lista de datos de retención de diversos implantes de ejemplo a lo largo de un día, de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención.

La Figura 8C presenta datos de retención para diversos implantes de ejemplo a lo largo de una semana, de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención.

La Figura 8D presenta datos de retención para diversos implantes de ejemplo a lo largo de dos semanas, de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención.

La Figura 8E presenta datos de retención para diversos implantes de ejemplo a lo largo de cuatro semanas, de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención.

5 La Figura 8F presenta datos de retención para diversos implantes de ejemplo a lo largo de ocho semanas, de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención.

La Figura 8G presenta datos de retención para diversos implantes de ejemplo a lo largo de doce semanas, de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención.

10 La Figura 9 es una gráfica que compara ratas de retención de un implante de la invención (punto lacrimal inferior) con un implante comercial (punto lacrimal superior). Los dos implantes están implantados en el mismo ojo del paciente.

La Figura 10A ilustra una vista lateral de un implante comercial usado para los estudios de comparación presentes.

La Figura 10B ilustra una vista superior del implante comercial utilizado para los estudios de comparación presentes.

La Figura 10C es una vista en sección transversal tomada alrededor de la línea A-A de la Figura 10A que ilustra una cavidad modificada formada en el implante comercial para los estudios de comparación presentes.

15 La Figura 10D es una vista parcialmente agrandada tomada alrededor del círculo B de la Figura 10C que ilustra un labio en una abertura de la cavidad modificada en el implante comercial para los estudios de comparación presentes.

La Figura 11 provee los valores demográficos de la línea base para los estudios de comparación presentes.

La Figura 12 presenta datos de retención para diversos implantes de ejemplo a lo largo de cuatro semanas, de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención.

20 La Figura 13 ilustra los cambios en la presión intraocular media (IOP) desde la línea base durante el tratamiento con un sistema de administración de fármaco oftálmico de liberación sostenida de acuerdo con una realización de la presente invención durante un período de cuatro semanas.

La Figura 14 ilustra el porcentaje de sujetos que alcanzaron una reducción categórica absoluta de la presión intraocular (IOP) desde la línea base durante el tratamiento con el sistema de administración de fármaco oftálmico de acuerdo con una realización de la presente invención durante el período de cuatro semanas.

25 La Figura 15 ilustra el cambio en porcentaje en IOP desde la línea base durante el tratamiento con un sistema de administración de fármaco oftálmico de liberación sostenida de acuerdo con una realización de la presente invención durante un período de cuatro semanas.

30 La Figura 16 ilustra la carencia de dependencia en la dosis de la reducción de la presión intraocular cuando se administra latanoprost a partir de un implante de punto lacrimal individual.

La Figura 17 ilustra las dosificaciones de latanoprost administradas por los implantes de punto lacrimal de la Figura 16.

Descripción detallada de la invención

35 Se provee aquí un método para reducir la presión intraocular en un ojo de un paciente que así lo requiere. El método incluye liberar desde un dispositivo implantado en el ojo un agente terapéutico reductor de la presión intraocular en una manera de liberación sostenida. Los métodos son aplicables para usos tanto humano como veterinario.

Se proveen aquí métodos para reducir la presión intraocular (IOP) en un ojo. En una realización de ejemplo, el método de la invención utiliza dos implantes en el punto lacrimal para elución de latanoprost. Los métodos previos para administrar latanoprost al ojo utilizando un implante en el punto lacrimal para elución de latanoprost se han encontrado

40 con variado y mínimo éxito. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 16, en un ojo implantado con un tapón para elución de latanoprost individual, la reducción en la IOP es mínima, y es sustancialmente idéntica a lo largo de un rango de carga de latanoprost: desde 3.5 µg hasta 95 µg, la IOP no desciende incluso aunque se administre más latanoprost por parte de los tapones con carga de latanoprost más alta. Véase, la Figura 17. Así, es sorprendente que los métodos en los cuales un ojo tiene un implante en el punto lacrimal para elución de latanoprost tanto en el punto lacrimal superior como en el inferior generen una reducción estadísticamente significativa en la IOP después de aproximadamente dos semanas.

En una realización de ejemplo, los métodos proveen una reducción en IOP de al menos aproximadamente 5 mm de Hg, al menos aproximadamente 6 mm de Hg o al menos aproximadamente 7 mm de Hg a partir de la línea base durante el período de tratamiento durante el cual se implantan los dos tapones en los puntos lacrimales.

50 También se divultan aquí estructuras de ejemplo de implantes oculares para uso en los kits de la invención para tratar

diversas enfermedades y trastornos. Estructuras de ejemplo incluyen implantes lacrimales para al menos inserción parcial a través del punto lacrimal y en sus canalículos asociados. Los kits de la invención proveen adicionalmente una herramienta de inserción para colocar un implante lacrimal en un punto lacrimal. También se divultan aquí implantes de ejemplo que incluyen agentes terapéuticos incorporados a través del dispositivo, dentro de una o más secciones del dispositivo, o en un núcleo de agente terapéutico, por ejemplo, un núcleo de agente terapéutico localizado. Los kits de la invención son de uso para tratar diversas enfermedades.

La implantación de un implante lacrimal de la invención a través del punto lacrimal y en sus canalículos asociados, en diversas realizaciones, inhibe o bloquea el flujo de lágrimas a través de los mismos. En diversas realizaciones, un dispositivo que inhibe o bloquea el flujo de lágrimas es de uso para tratar un ojo seco. En una realización de ejemplo, la inserción del implante lacrimal permite la administración de un agente terapéutico. En diversas realizaciones, la administración es una administración sostenida. Agentes terapéuticos de ejemplo incorporados en los implantes descritos son de uso para tratar el ojo, o pueden ser de uso para terapias más ampliamente sistémicas. Por ejemplo, al utilizar un kit de la invención, el agente terapéutico puede ser administrado a un pasaje nasal, a un sistema del oído interno o a otros pasajes o sistemas para el tratamiento de diversas enfermedades incluyendo, pero no limitándose a, infecciones oculares, inflamación del ojo, glaucoma, otras enfermedades oculares, otro trastorno ocular, un trastorno del seno nasal o alergia, mareo o una migraña. Los kits de la invención son de uso para la administración sistémica de uno o más agentes terapéuticos en una cantidad que tiene eficacia terapéutica.

Las personas de experiencia normal en el arte entenderán que la siguiente descripción detallada de la presente invención es ilustrativa solamente. Otras realizaciones de la presente invención surgirán fácilmente para tales personas experimentadas con el beneficio de esta divulgación. Se hará referencia ahora en detalle a implementaciones de la presente invención como se ilustra en los dibujos acompañantes. Los mismos indicadores de referencia serán usados a través de los dibujos y la siguiente descripción detallada para referirse a las mismas o similares partes.

Definiciones

Tal como se utilizan aquí, los términos "un" o "una" se utilizan, como es común en los documentos de patente, para incluir uno o más de uno, independientemente de cualquier otro caso o usos de "al menos uno" o "uno o más".

Tal como se utiliza aquí, el término "o" se utiliza para referirse a un o no excluyente, tal como "A o B" incluye "A pero no B", "B pero no A" y "A y B", al menos que se indique otra cosa.

Tal como se utiliza aquí, el término "aproximadamente" se utiliza para referirse a una cantidad que es aproximadamente, cercanamente, casi o en la vecindad de ser igual a o es igual a una cantidad establecida. Por ejemplo, la cantidad establecida más/menos aproximadamente 5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 3%, aproximadamente 2% o aproximadamente 1%.

Tal como se utiliza aquí, un "eje" se refiere a una dirección general a lo largo de la cual se extiende un miembro. De acuerdo con esta definición, no se requiere que el miembro este completa o parcialmente simétrico con respecto al eje o sea recto a lo largo de la dirección del eje. Así, en el contexto de esa definición, cualquier miembro divulgado en la presente solicitud caracterizado por un eje no está limitado a una estructura simétrica o recta.

En este documento, el término "proximal" se refiere a una localización relativamente cercana a la córnea de un ojo, y el término "distal" se refiere a una localización relativamente alejada de la córnea e insertada de manera más profunda en un canalículo lacrimal.

En las reivindicaciones anexas, los términos "que incluye" y "en el cual" son utilizados como los equivalentes en idioma plano de los términos respectivos "que comprende" y "en donde". También, en las siguientes reivindicaciones, los términos "que incluyen" y "que comprende" son abiertos, esto es, un sistema, ensamblaje, dispositivo, artículo o proceso que incluye elementos además de los listados después de tal término en una reivindicación se consideran todavía que caben dentro del alcance de esa reivindicación. Además, en las reivindicaciones siguientes, los términos "primero", "segundo" y "tercero", etc., se utilizan solamente como marcaciones, y no pretenden imponer requerimientos numéricos sobre sus objetos.

Tal como se utiliza aquí, el término "evento adverso" se refiere a cualquier evento clínico indeseable experimentado por un paciente que sufre un tratamiento terapéutico que incluye un fármaco y/o un dispositivo médico, bien sea en un ensayo clínico o en una práctica clínica. Los eventos adversos incluyen un cambio en la condición o resultados de laboratorio del paciente, los cuales tienen o podrían tener un efecto nocivo sobre la salud o bienestar del paciente. Por ejemplo, los eventos adversos incluyen pero no se limitan a: mal funcionamiento del dispositivo identificado antes de la colocación, mala posición del dispositivo, mal funcionamiento del dispositivo después de la colocación, inflamación persistente, endoftalmitis, complicaciones de la córnea (edema de la córnea, opacificación o descompensación del injerto), dolor crónico, cambios en la pigmentación del iris, hiperemia de la conjuntiva, crecimiento de las pestañas (longitud, espesor, pigmentación incrementada, y numero de pestañas), oscurecimiento de la piel del párpado, inflamación intraocular (iritis/uveítis), edema macular incluyendo edema macular cistoide, visión borrosa, ardor y picazón, sensación de cuerpos extraños, irritación, queratopatía epitelial puntual, ojo seco, presencia excesiva de lágrimas, dolor en el ojo, endurecimiento del párpado, incomodidad/dolor en el párpado, edema en el párpado, eritema en el párpado, fotofobia, disminución de VA, conjuntivitis, diplopía, descarga desde el ojo, embolia de la arteria retinal,

- desprendimiento de retina, hemorragia del vítreo por retinopatía diabética, infección del tracto respiratorio superior/resfriado/catarro, dolor de pecho/angina pectoris, dolor en músculos/articulaciones/espalda, y reacción en la piel irritada/alérgica, prurito del ojo, incremento en la lagrimación, hiperemia ocular y queratitis puntual. En una realización de ejemplo, el uso del kit de la invención da como resultado uno o más de: (i) ocurrencia de menos eventos adversos; o (ii) eventos adversos de menor severidad, que los que ocurren con el uso de un agente terapéutico en forma de gotas, por ejemplo, cuando el agente terapéutico es administrado a través de gotas en esencialmente la misma dosificación unitaria que se administra por un dispositivo como el definido aquí.
- Tal como se utiliza aquí, la expresión “que consiste esencialmente de” limita una composición a los materiales o etapas especificados y aquellos componentes adicionales indefinidos que no afectan materialmente las características básicas y novedosas de la composición.
- Tal como se usa aquí, el término “continuos” o “continuamente” significa esencialmente sin detección o ininterrumpido. Por ejemplo, agentes activos administrados continuamente son administrados durante un período de tiempo esencialmente sin interrupción.
- Tal como se utiliza aquí, el término “diámetro” abarca un significado amplio. Por ejemplo, con respecto a un miembro que tiene una sección transversal circular, el término “diámetro” tiene el significado convencional y se refiere a una línea recta a través del centro del círculo que conecta dos puntos sobre la circunferencia. Cuando la sección transversal no es un círculo, el término “diámetro” en la presente divulgación se refiere al diámetro característico de la sección transversal. El “diámetro característico” se refiere al diámetro de un círculo que tiene la misma área superficial que la sección transversal del elemento. En la presente solicitud, “diámetro” es intercambiable con “diámetro característico”.
- Tal como se utiliza aquí, el término “ojo” se refiere a cualquiera y todos los tejidos y estructuras anatómicos asociados con un ojo. El ojo es una estructura esférica con una pared que tiene tres capas: La esclerótica externa, la capa coroide media y la retina interna. La esclerótica incluye un recubrimiento fibroso resistente que protege las capas internas. Es fundamentalmente blanco excepto por el área transparente en el frente, la córnea, que permite que la luz entre al ojo. La capa coroide, situada dentro de la esclerótica, contiene muchos vasos sanguíneos y está modificada en el frente del ojo como iris pigmentado. El cristalino biconvexo está situado justo por detrás de la pupila. La cámara por detrás del cristalino está llena por humor vítreo, una sustancia gelatinosa. Las cámaras anterior y posterior están situadas entre la córnea y el iris, respectivamente y llenas con humor acuoso. En la parte posterior del ojo está la retina para protección de la luz. La córnea es un tejido ópticamente transparente que transporta las imágenes a la parte posterior del ojo. Incluye tejido avascular al cual se suministran nutrientes y oxígeno a través del baño con fluido lacrimal y el humor acuoso así como de vasos sanguíneos que recubren la unión entre la córnea y la esclerótica. La córnea incluye una ruta para la permeación de fármacos en el ojo. Otras estructuras de tejido anatómico asociadas con el ojo incluyen el sistema de drenaje lacrimal, el cual incluye un sistema secretor, un sistema de distribución y un sistema excretor. El sistema excretor comprende secretores que son estimulados por el parpadeo y el cambio de temperatura debido a la evaporación de las lágrimas y secretores reflejos que tienen un nervio parasimpático eferente para suministrar y secretar lágrimas en respuesta a estimulación física o emocional. El sistema de distribución incluye los párpados y el menisco lacrimal alrededor de los bordes del párpado de un ojo abierto, el cual esparce las lágrimas sobre la superficie ocular al parpadear, reduciendo así el desarrollo de áreas secas.
- Tal como se utiliza aquí, el término “implante” se refiere a una estructura que puede ser configurada para contener o ser impregnada con un fármaco, por ejemplo a través de un núcleo de fármaco o una matriz de fármaco, tales como las divulgadas en este documento de patente y en la WO 07/115,26, que es capaz de liberar una cantidad de agente activo, tal como latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular, en el fluido lacrimal durante un período de liberación sostenido de tiempo cuando la estructura está implantada en una localización objetivo a lo largo de la ruta del fluido lacrimal en el paciente. Los términos “implante”, “tapón”, “tapón del punto lacrimal” e “ímpalte del punto lacrimal” se entienden aquí como referencia a estructuras similares. De la misma manera, los términos “cuerpo de implante” y “cuerpo de tapón”, se entienden aquí como referencia a estructuras similares. Los implantes descritos aquí pueden ser insertados en el punto lacrimal de un sujeto, o a través del punto lacrimal en los canalículos. El implante puede ser también el núcleo de fármaco o matriz de fármaco mismos, que están configurados para inserción en el punto lacrimal sin ser alojados en un portador tal como un oclusor del implante en el punto lacrimal, por ejemplo con un componente polimérico y un latanoprost u otros componentes de agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular sin estructuras adicionales que rodeen el componente polimérico y el latanoprost u otros componentes de agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular.
- Tal como se utiliza en realizaciones de ejemplo aquí, “pérdida de eficacia” (LoE) se definen como un incremento en IOP con respecto a la línea base (postlavado) IOP en cualquiera o en ambos ojos mientras portan un sistema de administración por tapón del punto lacrimal de latanoprost (L-PPDS) continuamente desde el día 0. Los sujetos fueron seguidos durante al menos 4 semanas antes de que el sujeto pudiese completar el estudio debido a LoE y el LoE fue confirmado en 2 visitas secuenciales.
- Tal como se utiliza aquí, un “vehículo farmacéuticamente aceptable” es un vehículo fisiológicamente aceptable conocido por los experimentados en el arte útil en la formulación de composiciones farmacéuticas. Vehículos adecuados incluyen matrices poliméricas, agua destilada o purificada estéril, soluciones isotónicas tales como soluciones isotónicas de cloruro de sodio o ácido bórico, solución salina regulada con fosfato (PBS), propilen glicol y

5 butilen glicol. Otros constituyentes vehiculares adecuados incluyen nitrato fenil mercúrico, sulfato de sodio, sulfito de sodio, fosfato de sodio y fosfato monosódico. Ejemplos adicionales de otros ingredientes vehiculares adecuados incluyen alcoholes, grasas y aceites, polímeros, surfactantes, ácidos gramos, aceites de silicona, humectantes, humidificadores, modificadores de la viscosidad, emulsificantes y estabilizadores. Las composiciones también pueden
10 10 contener sustancias auxiliares, esto es, agentes antimicrobianos, tales como clorobutanol, parabenos o compuestos de mercurio orgánicos; agentes para el ajuste de pH tales como hidróxido de sodio, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; y agentes para el incremento de la viscosidad tales como metil celulosa. Una composición final de ejemplo es estéril, esencialmente libre de partículas extrañas y tiene un pH que permite la comodidad del paciente y una aceptabilidad balanceado con un pH que es deseable para la estabilidad óptima del fármaco. Un "vehículo farmacéuticamente acceptable" es un "vehículo oftálmicamente aceptable" tal como se utiliza aquí refiriéndose a cualquier sustancia o combinación de sustancias que son no reactivas con los compuestos y adecuados para la administración a un paciente. En una realización de ejemplo, el vehículo es un vehículo acuoso adecuado para aplicación tópica a los ojos del paciente. En diversas realizaciones, el vehículo incluye adicionalmente otros ingredientes que pueden ser deseables para uso en las composiciones oftálmicas de la presente invención incluyendo antimicrobianos, conservantes, cosolventes, surfactantes y agentes constructores de viscosidad.

15 En diversas realizaciones, el "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye más de un agente terapéutico.

Tal como se utiliza aquí, el término "punto lacrimal" se refiere al orificio en el extremo del canalículo lacrimal, vistos sobre los márgenes de los párpados del ojo en la extremidad lateral del lacus lacrimalis. Los puntos lacrimales (plural de punto lacrimal) funcionan para reabsorber las lágrimas producidas por las glándulas lacrimales. La parte excretora del sistema de drenaje lacrimal incluye, en orden de flujo de drenaje, los puntos lacrimales, los canalículos lacrimales, el saco lacrimal y el ducto lacrimal. Desde el ducto lacrimal, las lágrimas y otros materiales fluidos se drenan hacia un pasaje del sistema nasal. Los canalículos lacrimales incluyen un canalículo lacrimal superior (superior) y un canalículo lacrimal inferior (inferior), el cual termina respectivamente en un punto lacrimal superior e inferior. Los puntos lacrimales superior e inferior están ligeramente elevados en el extremo medio de un margen del párpado en la unión de las porciones ciliar y lacrimal cerca a un saco conjuntivo. Los puntos lacrimales superior e inferior son aberturas generalmente redondas o ligeramente ovoides rodeadas por un anillo conectivo de tejido. Cada uno de los puntos lacrimales conduce a una porción vertical de sus canalículos respectivos antes de hacerse más horizontales en una curvatura del canalículo para unirse uno a otro a la entrada del saco lacrimal. Los canalículos son en general tubular en su forma y están recubiertos por un epitelio escamoso estratificado rodeado por tejido elástico, el cual les permite dilatarse.

30 Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitándose a, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En muchas realizaciones, el sujeto o paciente es un humano.

35 Un "agente terapéutico reductor de la presión intraocular" puede comprender un fármaco que puede ser cualquiera de los siguientes o sus equivalentes, derivados o análogos, incluyendo medicaciones antiglaucoma (por ejemplo, agonistas adrenérgicos, antagonistas adrenérgicos (bloqueadores beta), inhibidores de la anhidrasa carbónica (CAIs, sistémico y tópico), agentes terapéuticos tales como prostaglandinas, antiprostaglandinas, precursores de prostaglandina, incluyendo fármacos antiglaucoma que incluyen bloqueadores beta tales como timolol, betaxolol, levobunolol, atenolol (véase Patente de los Estados Unidos No. 4,952,581); agonistas adrenérgicos que incluyen derivados de la clonidina, tales como apraclonidina o brimonidina (véase Patente de los Estados Unidos No. 5,811,443); y análogos de la prostaglandina tales como bimatoprost, travoprost, tafluprost, latanoprost, etc. En una realización de ejemplo, el agente terapéutico ya está comercializado para el glaucoma, y pueden utilizarse preparaciones comercialmente disponibles de los mismos. Agentes terapéuticos adicionales incluyen inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, dorzolamida, brinzolamida, metazolamida, diclorfenamida, diamox; y similares.

40 El término "tópico" se refiere a cualquier superficie de un tejido u órgano del cuerpo. Una formulación tópica es aquella que es aplicada a una superficie del cuerpo, tal como un ojo, para tratar la superficie u órgano. Las formulaciones tópicas tales como se utilizan aquí, incluyen también formulaciones que pueden liberar agentes terapéuticos en las lágrimas para dar como resultado una administración tópica al ojo.

45 50 Tal como se utiliza aquí, el término "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad, estado, trastorno, lesión o condición tal como se utiliza aquí se entiende con el significado de uno o más de (1) prevenir o retardar la aparición de síntomas clínicos del estado, enfermedad, trastorno, lesión o condición que se desarrolla en un mamífero que puede estar afligido con o predispuesto al estado, enfermedad, trastorno, lesión o condición, pero que no experimenta o presenta aún síntomas clínicos o subclínicos del estado, enfermedad, trastorno, lesión o condición, (2) inhibir el estado, enfermedad, trastorno, lesión o condición, esto es, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos un síntoma clínico o subclínico del mismo, o (3) aliviar el estado, enfermedad, trastorno, lesión o condición, esto es, causar la regresión del estado, enfermedad, trastorno, lesión o condición o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos. En una realización de ejemplo, la presente invención provee un kit para uso en el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular incluyendo poner en contacto una cantidad que reduce la presión intraocular efectiva de una composición con un ojo con el fin de reducir la presión ocular y para mantener la presión a un nivel reducido durante un período sostenido, por ejemplo, al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas.

El término “administrar” tal como se utiliza aquí, debe entenderse con el significado de proveer una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente farmacéuticamente activo a una localización particular dentro de un huésped produciendo una concentración terapéuticamente efectiva del agente farmacéuticamente activo en la localización particular.

- 5 Tal como se utiliza aquí, el término “diámetro” abarca un significado amplio. Por ejemplo, con respecto a un miembro que tiene una sección trasversal circular, el término “diámetro” tiene el significado convencional y hace referencia a una línea recta a través del centro de un círculo que conecta dos puntos sobre la circunferencia. Cuando la sección trasversal no es un círculo, el término “diámetro” en la presente divulgación se refiere al diámetro característico de la sección transversal. El “diámetro característico” se refiere al diámetro de un círculo que tiene la misma área superficial que la sección trasversal del elemento. En la presente solicitud, “diámetro” es intercambiable con “diámetro característico”.

Algunas realizaciones de la invención proveen el uso de latanoprost u otro agente o agentes activos para el tratamiento de retinopatía diabética, uveítis o inflamación intraocular, queratitis, ojos secos, edema macular incluyendo edema macular cistoide, infección, degeneración macular, visión borrosa, conjuntivitis herpética, blefaritis, neovascularización de la retina o coroidal, y otras enfermedades proliferativas del ojo. En algunas realizaciones, la invención provee el uso de un fármaco antiglaucoma, para el tratamiento de las enfermedades anteriores. En ciertas realizaciones, se provee el uso de una prostaglandina o un análogo de la prostaglandina para el tratamiento de las enfermedades anteriores.

20 “Derivados de prostaglandina”, tal como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que tienen la estructura básica de la prostaglandina de 20 átomos de carbono y un anillo de 5 carbonos. Derivados de prostaglandina de ejemplo para uso en la presente invención son de los tipos PG_{I2}, PGE₂ y PGE_{2α}. La estructura puede ser aumentada incorporando o eliminando grupos funcionales (por ejemplo, HO, carbonilo, éter, éster, ácido carboxílico, haluro), o agregando radicales basados en átomos de carbono (por ejemplo, Me, Et, i-Pr, etc.). Véase por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 7,910,767. En algunas realizaciones, el derivado de prostaglandina es un derivado de PGA, PGB, PGD, 25 PGE y PGF, en los cuales la cadena omega ha sido modificada con la característica común de contener una estructura de anillo. Véase, la Patente de los Estados Unidos No. 5,296,504. Los derivados de prostaglandina de uso en la invención son sintetizados de novo o derivados a partir de la modificación de prostaglandinas de origen natural.

Implantes lacrimales

30 Las Figuras 3-6 ilustran realizaciones de ejemplo de implantes lacrimales de uso en los kits de la invención. Los implantes de ejemplo son insertables a través de un punto 212, 214 lacrimal y en sus canalículos 208, 210 asociados. Implantes lacrimales de ejemplo de uso en la presente invención comprenden un primer miembro, un segundo miembro y un talón, tal como el primer miembro 305, el segundo miembro 310 y el tercer miembro o talón 330 representados en la Figura 3A. Implantes lacrimales de ejemplo comprenden adicionalmente un orificio que se forma en el talón, por ejemplo, el orificio 385 formado en el tercer miembro o talón 330 en la Figura 3A. En algunas 35 realizaciones, los implantes lacrimales de ejemplo incluyen adicionalmente una cavidad 458 (por ejemplo, los implantes lacrimales ilustrados en la Figura 4A).

Con referencia a la Figura 3A, donde se representa una vista en perspectiva de un implante 300 lacrimal de ejemplo, el primer miembro 305 está caracterizado por un primer eje A y el segundo miembro 310 está caracterizado por un segundo eje B.

40 El tercer miembro o talón 330 está configurado para conectar el primer miembro 305 y el segundo miembro 310 a un primer ángulo θ_1 , en donde θ_1 está definido por el primer eje A con respecto al segundo eje B. Por ejemplo, en la Figura 3A, el primer ángulo θ_1 se refiere al ángulo que se origina en el primer eje A y que gira en el sentido horario desde el eje A al segundo eje B. En algunas realizaciones, el primer eje A y el segundo eje B están en el mismo plano y se interceptan uno con otro. En algunas realizaciones, el primer eje A es un plano diferente al plano del segundo eje 45 B, y el primer eje A y el segundo eje B no se interceptan. En tales realizaciones, el primer ángulo θ_1 se refiere al ángulo definido por una línea paralela del primer eje A con respecto al segundo eje B. La línea paralela del primer eje A cae en el mismo plano que el segundo eje y se intercepta con el segundo eje.

50 El primer ángulo θ_1 va desde aproximadamente 30 grados hasta aproximadamente 150 grados, desde aproximadamente 45 grados hasta aproximadamente 135 grados, o desde aproximadamente 75 grados hasta aproximadamente 105 grados. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el primer ángulo θ_1 es aproximadamente de 90 grados.

55 En algunas realizaciones, la dimensión global del implante a lo largo del primer eje va desde aproximadamente 4 mm hasta aproximadamente 8 mm. En una realización de ejemplo, la dimensión global a lo largo del primer eje es aproximadamente 5 mm hasta aproximadamente 7 mm. En diversas realizaciones, la dimensión global a lo largo del primer eje es aproximadamente 6.3 mm.

En diversas realizaciones, la dimensión global a lo largo del segundo eje B va desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 3 mm, por ejemplo, desde aproximadamente 1.2 mm hasta aproximadamente 1.9 mm.

En algunas realizaciones, la dimensión global a lo largo del primer eje es aproximadamente 6.3 mm y la dimensión global a lo largo del segundo eje es aproximadamente 1.2 mm. En diversas realizaciones, la dimensión global a lo largo del primer eje es aproximadamente 6.3 mm y la dimensión global a lo largo del segundo eje es aproximadamente 1.9 mm. En algunas realizaciones, la dimensión global a lo largo del primer eje es aproximadamente 4.8 mm y la dimensión global a lo largo del segundo eje es aproximadamente 1.9 mm.

5

Primer miembro 305

El primer miembro 305 está configurado para extenderse en un canalículo, mientras que el segundo miembro 310 está configurado para recibir en la porción 220, 222 vertical del canalículo y para extenderse hasta la abertura de, o fuera de la abertura de, los puntos lacrimales asociados. Cuando un implante 300 lacrimal de tal configuración es insertado en un canalículo, la intersección del primer eje A y el segundo eje B reside generalmente en una curvatura del canalículo, tal como la curvatura 250 de canalículo en la Figura 2. En algunas realizaciones, el primer miembro 305 y el segundo miembro 310 están conectados al primer ángulo, y ese ángulo es al menos 45 grados, formándose por lo tanto una intersección angulada entre el primer miembro y el segundo miembro. En diversas realizaciones, cuando el implante 300 lacrimal está posicionado en el canalículo lacrimal, al menos una porción de la intersección angulada es desplazada hacia una curvatura de canalículo del canalículo lacrimal. En esta realización, el implante lacrimal 300 utiliza estructuras anatómicas para facilitar la retención del implante 300 lacrimal implantado.

10

15

La Figura 3B representa una vista lateral de un implante 300 lacrimal de ejemplo de la invención. En algunas realizaciones, el primer miembro 305 incluye un segmento 315 intermedio, un segmento de punta o punta 325, y un segmento 320 de avance entre el segmento de avance y el segmento de punta. Mientras que el segmento 315 de intermedio está configurado para ser conectado al segundo miembro 310 por el tercer miembro o talón 330, el segmento de punta o punta 325 está configurado para ser insertado a través de un punto lacrimal antes de los otros dos segmentos del primer miembro 305 y antes de los otros miembros del implante 300 lacrimal.

20

25

En algunas realizaciones, el segmento 315 intermedio, el segmento 320 de avance y el segmento de punta o punta 325 son distinguibles uno de otro en general por sus formas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el segmento 315 intermedio tiene una forma en general cilíndrica con un diámetro que es mayor que el diámetro del segmento de punta o punta 325. En diversas realizaciones, el segmento 320 de avance está ahusado y tiene una forma cónica, de tal forma que el segmento 320 de avance se conecta con el segmento 315 intermedio en un extremo y el segmento de punta o punta 325 en el otro extremo. En algunas realizaciones, la transición desde el segmento 315 intermedio al segmento 320 de avance o a la transición desde el segmento 320 de avance al segmento de punta o punta 325 es gradual y suave de tal manera que no existen bordes distinguibles en la transición.

30

En algunas realizaciones, el segmento 315 intermedio tiene una forma cilíndrica. En diversas realizaciones, el segmento intermedio tiene una sección transversal circular, una sección transversal elíptica, o una sección transversal poligonal. El segmento 315 intermedio es de cualquier combinación útil de longitud y diámetro.

35

En algunas realizaciones, el segmento 315 intermedio tiene un diámetro que va desde aproximadamente 0.4 mm hasta aproximadamente 0.8 mm. Por ejemplo, en algunas realizaciones el diámetro del segmento 315 intermedio va desde aproximadamente 0.53 mm hasta aproximadamente 0.63 mm. En algunas realizaciones, el segmento 315 intermedio tiene una longitud a lo largo del primer eje A que va desde aproximadamente 0.5 mm hasta aproximadamente 3.5 mm. Por ejemplo, en algunas realizaciones la longitud del segmento 315 intermedio va desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 2.8 mm.

40

En algunas realizaciones, el segmento de punta o punta 325 es sustancialmente una semiesfera, o una porción de una semiesfera. En realizaciones de ejemplo, la semiesfera, o una terapia de porción tiene un radio que va desde aproximadamente 0.05 mm hasta aproximadamente 0.3 mm. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el radio del segmento de punta o punta 325 es de aproximadamente 0.20 mm.

45

En algunas realizaciones, el segmento 320 de avance tiene una configuración cónica, que se ahúsa desde el diámetro del segmento 315 intermedio a medida que se aproxima el segmento de punta o punta 325. En algunas realizaciones, el segmento 320 de avance es corto y está ahusado paso a paso, formando así un ángulo agudo más amplio. El segmento 320 de avance también puede ser largo y ahusado más gradualmente, formando así un ángulo agudo más estrecho. El ángulo agudo θ_3 está ilustrado en la Figura 3E. En algunas realizaciones, el ángulo agudo θ_3 va desde aproximadamente 2° hasta aproximadamente 10° . Por ejemplo en algunas realizaciones el ángulo agudo θ_3 va desde aproximadamente 3.8° hasta aproximadamente 7.8° . En algunas realizaciones, θ_3 es aproximadamente 7.8° . En algunas realizaciones, el segmento 320 de avance tiene una longitud a lo largo del primer eje A que va desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 5 mm. Por ejemplo en algunas realizaciones la longitud del segmento 320 de avance va desde aproximadamente 1.7 mm hasta aproximadamente 3.5 mm.

50

55

Segundo miembro 310

Con referencia a la Figura 3B, en algunas realizaciones de implantes para uso en la presente invención, el segundo miembro 310 incluye un segmento 335 vertical, que se extiende desde el tercer miembro o talón 330 en general a lo largo de la dirección del segundo eje B. En diversas realizaciones, el segundo miembro 310 incluye adicionalmente un segmento 340 de cabeza que se une al segmento 335 vertical en un extremo opuesto al tercer miembro o talón

330. En algunas realizaciones, el segundo miembro 310 está configurado de tal manera que el segmento 335 vertical reside en la porción vertical del canalículo mientras que el segmento 340 de cabeza entra en contacto con el tejido que circunda el exterior del punto lacrimal cuando el implante 330 lacrimal es posicionado en el canalículo lacrimal. En una realización de ejemplo, ilustrada en las Figuras 3A-3E, el segmento 335 vertical tiene una forma cilíndrica y el segmento 340 de cabeza tiene una configuración oval u oblonga. Por ejemplo, en diversas realizaciones, el segmento 335 vertical está configurado para ser cónico; el segmento 340 de cabeza está configurado para tener una sección transversal circular, elíptica o poligonal.

En algunas realizaciones, el segmento 335 vertical tiene un diámetro característico que va desde aproximadamente 0.7 mm hasta aproximadamente 0.9 mm. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el diámetro característico del segmento 335 vertical es aproximadamente 0.8 mm.

En algunas realizaciones, el segmento 335 vertical tiene una longitud en la dirección del segundo eje B que va desde aproximadamente 0.7 mm hasta aproximadamente 1.5 mm. Por ejemplo, en algunas realizaciones la longitud del segmento 335 vertical a lo largo de la dirección del segundo eje B es aproximadamente 0.9 mm.

En general, el segmento 340 de cabeza tiene una sección transversal caracterizada por un eje menor y un eje principal. El eje menor y el eje principal se refieren al diámetro característico más corto y al diámetro característico más largo de la sección transversal, respectivamente. Como tal, el eje menor es igual o inferior al eje principal. Por ejemplo, en algunas realizaciones donde el segmento 340 de cabeza tiene una sección transversal circular, el eje menor y el eje principal son de igual longitud. En diversas realizaciones, el segmento 340 de cabeza tiene una sección transversal oval u oblonga, y el eje menor es más corto que el eje principal. En algunas realizaciones, el segmento 340 de cabeza

está elongado en una dirección que es paralela al primer eje A. El eje principal indica la extensión del primer miembro 305 y facilita el posicionamiento del implante 300 lacrimal en el punto lacrimal y el canalículo. En algunas realizaciones, el eje principal va desde aproximadamente 1.5 mm hasta aproximadamente 2.5 mm. En diversas realizaciones, el eje menor va desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 1.5 mm. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el eje principal y el eje menor del segmento 340 de cabeza son de aproximadamente 1.9 mm y 1.3 mm respectivamente.

En algunas realizaciones, el segmento 340 de cabeza tiene un espesor en la dirección del segundo eje que va desde aproximadamente 0.2 mm hasta aproximadamente 0.4 mm. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el espesor del segmento 340 de cabeza en la dirección del segundo eje es aproximadamente 0.3 mm.

Con referencia todavía a la Figura 3B, el segmento 340 de cabeza de ejemplo comprende una subsuperficie 350 que se enfrenta hacia el tercer miembro o talón 330 y una superficie 355 externa que mira desde el tercer miembro o talón 330. El segmento 340 de cabeza de ejemplo comprende una superficie 345 de borde que se acopla a la subsuperficie 350 y a la superficie 355 externa. La distancia entre la subsuperficie 350 y la superficie 355 externa puede variarse fácilmente. En algunas realizaciones, la distancia va desde aproximadamente 0.2 mm hasta aproximadamente 0.4 mm.

En algunas realizaciones, la superficie 355 externa es más pequeña que la subsuperficie 350 y es sustancialmente plana. En diversas realizaciones, la superficie 345 de borde es ahusada, curvada, angular o de caras múltiples. En algunas realizaciones, la superficie 345 de borde tiene un radio de curvatura que va desde aproximadamente 0.2 mm hasta aproximadamente 0.7 mm. En algunas realizaciones, la subsuperficie 350 es en general plana y está configurada para entrar en contacto con el tejido exterior que circunda el punto lacrimal cuando el implante 300 lacrimal está posicionado en el canalículo lacrimal.

40 Tercer miembro o talón 330

En algunas realizaciones, el tercer miembro o talón 330 incluye una superficie 360 superior, una superficie 365 inferior y superficies 370 laterales. En las realizaciones ilustradas, el orificio 385 se extiende desde la superficie 360 superior hacia el tercer miembro o talón 330. En algunas realizaciones, la superficie 360 superior y la superficie 365 inferior son sustancialmente planas y están separadas una de otra por una distancia. Tal distancia es fácilmente variable y típicamente va desde aproximadamente 0.3 mm hasta aproximadamente 0.7 mm. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la superficie 360 superior y la superficie 365 inferior están separadas por una distancia que va desde aproximadamente 0.4 mm a 0.6 mm (por ejemplo, aproximadamente 0.53 mm). En algunas realizaciones, la superficie 360 superior se extiende más allá de la intersección con el segundo miembro 310. En algunas realizaciones, la superficie 360 superior se extiende más allá de la intersección con el segundo miembro 310 a una distancia que va desde aproximadamente 0.3 hasta aproximadamente 0.6 mm. La superficie 360 superior también puede ser unida con las superficies 370 laterales. En diversas realizaciones, la superficie 360 superior y las superficies 370 laterales están unidas por una intersección 380 curvada. En algunas realizaciones, la intersección 380 curvada tiene un radio de curvatura que va desde aproximadamente 0.04 mm hasta aproximadamente 0.08 mm.

Con referencia ahora a las Figuras 3D y 3F, en algunas realizaciones, el tercer miembro o talón 330 incluye un segmento 375 de conexión de talón configurado para acoplar el tercer miembro o talón 330 con el primer miembro 305, o con el segmento 315 intermedio del primer miembro 305. El segmento 375 de conexión de talón es de forma fácilmente variable, incluyendo estructuras planas o curvadas. En la Figura 3F, una anchura del segmento 375 de conexión de talón en la dirección del segundo eje B varía a lo largo de la dirección del primer eje A. Por ejemplo, el segmento 375 de conexión de talón tiene una anchura similar o cercana a la de las superficies 370 laterales el diámetro

5 del segmento 315 intermedio del primer miembro 305. En algunas realizaciones, en o cerca de la intersección con el segmento 315 intermedio, el segmento 375 de conexión de talón incrementa la anchura y así forma una muesca como se representa en la Figura 3F. Será evidente que la muesca puede ser más profunda o más somera a lo largo de tanto del primer eje A como del segundo eje B antes de que se encuentre con el primer miembro 305 o el segundo miembro 310.

10 Una muesca no es una característica requerida en los implantes de la presente invención. En algunas realizaciones, el segmento 375 de conexión de talón tiene la misma dimensión que el diámetro del segmento 315 intermedio. Por ejemplo, el espesor del tercer miembro o talón 330 a lo largo del segundo eje B es igual al diámetro del segmento 315 intermedio del primer miembro 305. Por ejemplo, en algunas realizaciones, tanto el espesor del tercer miembro o talón 330 en la dirección del segundo eje B como el diámetro del segmento 315 intermedio van de aproximadamente 0.53 mm hasta aproximadamente 0.63 mm. En tales configuraciones, el tercer miembro o talón 330 se acopla con el segmento 315 intermedio sin formar una muesca, como se ilustra mediante el segmento 675 de conexión de talón alternativo de la Figura 6.

15 A manera de ilustración, el tercer miembro o talón 330 representados en las Figuras 3A-3F es sustancialmente paralelo al primer eje A del primer miembro 305. Será evidente que esto es innecesario. En algunas realizaciones, el tercer miembro o talón 330 puede formar un ángulo con relación al primer eje A.

Orificio 385

20 Estructuras de ejemplo del orificio 385 se detallan en las Figura 3E y 3F donde una vista en sección transversal y una vista en sección transversal alargada parcial del implante lacrimal 300 se proveen. El orificio 385 está configurado para recibir una punta u otra protrusión de una herramienta de inserción externa para facilitar la inserción del implante 300 lacrimal en un punto lacrimal. La configuración, incluyendo tamaño, forma, ángulo (θ_2) y posición del orificio en el talón son ajustables fácilmente para facilitar el apareamiento de la herramienta de inserción con el orificio, la flexibilidad del talón, o la retención de los implantes lacrimales. Dependiendo del propósito o uso del implante y los materiales usados para hacer el talón, las características del orificio anotadas más arriba son variadas fácilmente. Las configuraciones 25 del orificio 385 divulgadas aquí son ilustrativas y cualquier otra configuración adecuada está dentro del alcance de la presente invención.

30 En la Figura 3F, un orificio 385 de ejemplo está caracterizado por un tercer eje C y un segundo ángulo θ_2 que está definido por el primer eje con respecto al tercer eje C de manera similar al primer ángulo θ_1 . El segundo ángulo θ_2 va desde aproximadamente 15° hasta aproximadamente 90°. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el segundo ángulo θ_2 es aproximadamente 45°.

35 En algunas realizaciones, el orificio 385 tiene una profundidad a lo largo de la dirección del tercer eje C que va desde aproximadamente 0.3 mm hasta aproximadamente 0.7 mm. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la profundidad del orificio 385 es aproximadamente 0.4 mm y en algunas realizaciones es aproximadamente 0.6 mm. El orificio 385 puede incluir un eje 390 de orificio que es en general cilíndrico, con una sección transversal circular, elíptica, oval o poligonal. El orificio 385 puede incluir adicionalmente una punta 395 de orificio en la cual termina el eje 390 de orificio. Una punta 395 de orificio de ejemplo tiene una configuración semiesférica. En algunas realizaciones, el eje 390 de orificio tiene un diámetro característico que va desde aproximadamente 0.1 mm hasta aproximadamente 0.3 mm. En algunas realizaciones, el diámetro característico del orificio es aproximadamente 0.17 mm. Tal como será evidente, las formas, 40 tamaños, orientaciones divulgadas en la presente solicitud son ilustrativas. Además, será evidente que la abertura del orificio puede ser posicionada más cercana al segundo miembro o más cercana al borde del talón.

Cavidad 458

45 Las Figuras 4A-DC ilustran un implante 400 lacrimal de ejemplo que es insertable a través de un punto 212, 214 lacrimal y en sus canalículos 208, 210 asociados. En la Figura 4A, el implante 400 lacrimal comprende una cavidad 458 que está configurada para alojar un núcleo de agente terapéutico u otros materiales para liberación en un ojo o tejido circundantes para el tratamiento de diversas enfermedades oculares, del seno nasal u otras.

50 En la realización de ejemplo ilustrada, la cavidad 458 está formada en el segmento 340 de cabeza y tiene una abertura a través de la superficie 355 externa. La cavidad 458 puede ser somera de manera que permanece dentro del segmento 340 de cabeza. La cavidad 458 también puede ser más profunda y extenderse más allá del segmento 340 de cabeza y hacia el segmento 335 vertical. La cavidad 458 de ejemplo ilustrada es en general sustancialmente cilíndrica con una sección transversal circular. Cualquier otra configuración adecuada cabe dentro del alcance de la presente solicitud. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cavidad 458 tiene una configuración esférica truncada, o tiene una configuración cilíndrica con una sección transversal oblonga o poligonal.

55 En algunas realizaciones, la cavidad 458 tiene una profundidad en la dirección del segundo eje B que va desde aproximadamente 0.2 mm hasta aproximadamente 1.4 mm. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la profundidad en la cavidad 458 es de aproximadamente 1.2 mm. En algunas realizaciones, la cavidad 458 tiene un diámetro que va desde aproximadamente 0.3 mm hasta aproximadamente 0.7 mm. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el diámetro de la cavidad 458 va desde aproximadamente 0.42 mm hasta aproximadamente 0.55 mm. En una realización de ejemplo, la cavidad 458 se extiende hacia el segmento 335 vertical, y el diámetro de la cavidad 458 es más pequeño

que el diámetro del segmento 335 vertical.

Con referencia a la Figura 4C, la cavidad 458 incluye un fondo 482. En diversas realizaciones, el fondo 482 es redondeado. En diversas realizaciones, el fondo redondeado tiene un radio de curvatura que va desde aproximadamente 0.03 mm hasta aproximadamente 0.07 mm.

- 5 La Figura 5 representa configuraciones de ejemplo de la cavidad 458. En la Figura 5, la cavidad 458 incluye un labio 584 u otra estructura de retención posicionada en la abertura de la cavidad 458. El labio 584 u otra estructura de retención están configurados opcionalmente para cerrar parcialmente la cavidad 458, por ejemplo, evitando que un núcleo de agente terapéutico u otros materiales se mueva hacia afuera de la cavidad 458. En algunas realizaciones, el labio 584 es un anillo de sección transversal cuadrada que se extiende hacia debajo de la superficie 355 externa
- 10 hacia la cavidad 458 y se extiende hacia adentro hacia el centro de la abertura de la cavidad 458. En algunas realizaciones, el labio 584 es de una configuración de pestaña que incluye una pluralidad de labios espaciados que se extienden hacia adentro hacia la abertura de la cavidad 458. El labio 584 puede extenderse hacia abajo desde aproximadamente 0.02 mm hasta aproximadamente 0.1 mm y hacia adentro desde aproximadamente 0.02 mm hasta aproximadamente 0.1 mm. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el labio 584 se extiende aproximadamente 0.05 mm
- 15 hacia abajo o hacia adentro.

Formación de implantes lacrimales

Los implantes lacrimales de ejemplo de uso en kits de la presente invención son hechos a partir de diversos materiales incluyendo plástico, goma, polímero o composiciones. Los implantes lacrimales de ejemplo de la presente invención son formados a partir de uno o más materiales que incluyen plástico, goma, polímeros, compuestos u otros materiales apropiados. En algunas realizaciones, los implantes lacrimales están formados a partir de goma de silicona líquida.

- 20 Por ejemplo, en realizaciones de ejemplo, los implantes lacrimales se forman a partir de un material comercializado como goma de silicona líquida NuSil 4840, NuSil 4870, o una mezcla que incluye tal goma de silicona líquida. Ejemplos de tal mezcla incluyen un material comercializado como 6-4800, el cual comprende NuSil 4840 con aproximadamente 1% hasta aproximadamente 5%, por ejemplo, desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 4% de 6-4800.

- 25 En algunas realizaciones, el implante lacrimal está formado a partir de materiales biodegradables, por ejemplo, materiales elásticos biodegradables que incluyen polímeros entrecruzados, tales como poli (alcohol vinílico). En algunas realizaciones, el implante lacrimal puede comprender un copolímero tal como un copolímero de silicona/poliuretano, silicona/uretano, silicona/poli (etilen glicol) (PEG), y silicona/2-hidroxietilmacrilato (HEMA). Tal como se discute en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos, de propiedad común de Utkhede et al., Serie No. 30 12/231.986, titulada "Núcleos de fármacos para liberación sostenida de agentes terapéuticos", presentada el 5 de septiembre de 2008, materiales poliméricos y copoliméricos basados en uretano que permiten una variedad de métodos de procesamiento y buena unión de uno con otro.

- 35 La dureza del material se selecciona para facilitar o alterar la retención del implante lacrimal dentro del punto lacrimal y su canalículo asociado. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, un material que tiene una calificación de durómetro desde aproximadamente 20D hasta aproximadamente 80D, por ejemplo aproximadamente 30D a aproximadamente 70D, por ejemplo de aproximadamente 40D a aproximadamente 60D es útil para ajustar parámetros tales como comodidad del paciente y retención. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la calificación de durómetro del material utilizado para formar los implantes lacrimales es de aproximadamente 40D. También se pueden utilizar materiales diferentes a los ejemplificados más arriba proveyendo una calificación de durómetro para los implantes lacrimales dentro de los rangos seleccionados, y particularmente que sean de aproximadamente 40D. En algunas realizaciones, se utiliza un material más duro o un material más blando para el implante lacrimal completo o para porciones del mismo. En tal caso, los implantes lacrimales se forman a partir de materiales que proveen una calificación de durómetro de aproximadamente 70D.

- 45 En algunas realizaciones, los implantes lacrimales de uso en los presentes kits se forman a partir de materiales múltiples, en donde ciertos miembro o porciones de los implantes lacrimales están formados por materiales que tienen propiedades diferentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el primer miembro 305 es formado a partir de un material con calificación de durómetro más dura, mientras que el segundo miembro 310 está formado a partir de un material con calificación de durómetro más blanda. En algunas realizaciones, el primer miembro 305 está formado a partir de un material con calificación de durómetro más blando mientras que el segundo miembro 310 está formado a partir de un material con calificación de durómetro más duro. En algunas realizaciones el tercer miembro o talón 330 está formado a partir de un material con calificación de durómetro más duro que una o más partes del resto del segundo miembro 310. En diversas realizaciones, el tercer miembro o talón 330 está formado a partir de un material con calificación de durómetro más blando que el resto del segundo miembro 310.
- 50
- 55

También pueden formarse implantes de ejemplo de uso en la invención mediante métodos conocidos en el arte, incluyendo, pero no limitándose a, maquinación de un blanco hasta la forma y tamaño deseados y moldeo del material que forma el implante.

El implante puede ser uno de cualquier número de diseños diferentes que libera latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular durante un período sostenido de tiempo. Las divulgaciones de los

siguientes documentos de patente, que describen ejemplos de estructuras de implantes o realizaciones de procesamiento para uso en realizaciones de la presente invención y métodos para hacer esos implantes: Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 60/871,864 (presentada en diciembre 26, 2006 y titulada Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Therapy); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 11/695,537 (presentada en abril 2, 2007 y titulada Drug Delivery Methods, Structures, and Compositions for Nasolacrimal System); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 12/332,219 (presentada en diciembre 10, 2008 y titulada Drug Delivery Methods, Structures, and Compositions for Nasolacrimal System); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 60/787,775 (presentada en marzo 31, 2006 y titulada Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Therapy); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 11/695,545 (presentada en abril 2, 2007 y titulada Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Therapy);
5 Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 60/585,287 (presentada en julio 2, 2004 y titulada Treatment Medium Delivery Device and Methods for Delivery of Such Treatment Mediums to the Eye Using Such a Delivery Device); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 11/571,147 (presentada en diciembre 21, 2006 y titulada Treatment Medium Delivery Device and Methods for Delivery of Such Treatment Mediums to the Eye Using Such a Delivery Device); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 60/970,696 (presentada en septiembre 7, 2007 y titulada Expandable
10 Nasolacrimal Drainage System Implants); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 60/974,367 (presentada en septiembre 21, 2007 y titulada Expandable Nasolacrimal Drainage System Implants); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 60/970,699 (presentada en septiembre 7, 2007 y titulada Manufacture of Drug Cores for Sustained Release of Therapeutic Agents); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 60/970,709 (presentada en septiembre 7, 2007 y titulada Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Delivery); Solicitud de los Estados Unidos Serie No.
15 20 60/970,720 (presentada en septiembre 7, 2007 y titulada Manufacture of Expandable Nasolacrimal Drainage System Implants); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 60/970,755 (presentada en septiembre 7, 2007 y titulada Prostaglandin Analogues for Implant Devices and Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 60/970,820 (presentada en septiembre 7, 2007 y titulada Multiple Drug Delivery Systems and Combinations of Drugs with Punctal
25 Implants); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/066,223 (presentada en febrero 18, 2008 y titulada Lacrimal Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/049,347 (presentada en abril 30, 2008 y titulada Lacrimal Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/033,211 (presentada en marzo 3, 2008 y titulada Lacrimal Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/049,360 (presentada en abril 30, 2008 y titulada Lacrimal Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/052,595 (presentada en mayo 12, 2008 y titulada Lacrimal Implants and Related Methods);
30 Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/075,309 (presentada en junio 24, 2008 y titulada Lacrimal Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/154,693 (presentada en febrero 23, 2009 y titulada Lacrimal Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/209,036 (presentada en marzo 2, 2009 y titulada Lacrimal Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/209,630 (presentada en marzo 9, 2009 y titulada Lacrimal Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/036,816 (presentada en marzo 14, 2008 y titulada Lacrimal Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/271,862 (presentada en julio 27, 2009 y titulada Lacrimal Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/252,057 (presentada en octubre 15, 2009 y titulada Lacrimal
35 Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 12/710,855 (presentada en febrero 23, 2010 y titulada Lacrimal Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 60/871,867 (presentada en diciembre 26, 2006 y titulada Drug Delivery Implants for Inhibition of Optical Defects); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 12/521,543 (presentada en diciembre 31, 2009 y titulada Drug Delivery Implants for Inhibition of Optical Defects); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/052,068 (presentada en mayo 9, 2008 y titulada Sustained Release Delivery of Latanoprost to Treat Glaucoma); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/052,113 (presentada en mayo 9, 2008 y titulada Sustained Release Delivery of Latanoprost to Treat Glaucoma); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/108,777 (presentada en octubre 27, 2008 y titulada Sustained Release Delivery of Latanoprost to Treat Glaucoma); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 12/463,279 (presentada en mayo 8, 2009 y titulada Sustained Release Delivery of Active Agents to Treat Glaucoma and Ocular Hypertension); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/049,337 (presentada en abril 30, 2008 y titulada Lacrimal Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 12/432,553 (presentada en abril 29, 2009 y titulada Composite Lacrimal
40 Insert and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/049,317 (presentada en abril 30, 2008 y titulada Drug-Releasing Polyurethane Lacrimal Insert); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 12/378,710 (presentada en febrero 17, 2009 y titulada Lacrimal Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/075,284 (presentada en junio 24, 2008 y titulada Combination Treatment of Glaucoma); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 12/490,923 (presentada en junio 24, 2009 y titulada Combination Treatment of Glaucoma); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/134,271 (presentada en julio 8, 2008 y titulada Lacrimal Implant Body Including Comforting Agent); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 12/499,605 (presentada en julio 8, 2009 y titulada Lacrimal Implant Body Including Comforting Agent); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/057,246 (presentada en mayo 30, 2008 y titulada Surface Treatment of Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/132,927 (presentada en junio 24, 2008 y titulada Surface Treated Implantable Articles and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 12/283,002 (presentada en septiembre 5, 2008 y titulada Surface Treated Implantable Articles and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 12/231,989 (presentada en septiembre 5, 2008 y titulada Lacrimal Implants and Related Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/049,317 (presentada en abril 30, 2008 y titulada Drug-Releasing Polyurethane Lacrimal Insert); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 12/231,986 (presentada en septiembre 5, 2008 y titulada Drug Cores for Sustained Release of Therapeutic Agents); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/050,901 (presentada en mayo 6, 2008 y titulada Punctum Plug Detection); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 12/231,987 (presentada en septiembre 5, 2008 y titulada Punctum Plug Detection);

titulada Lacrimal Implant Detection); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/146,860 (presentada en enero 23, 2009 y titulada Sustained Release Delivery of One or More Anti-Glaucoma Agents); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/152,909 (presentada en febrero 16, 2009 y titulada Sustained Release Delivery of One or More Anti-Glaucoma Agents); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/228,894 (presentada en julio 27, 2009 y titulada Sustained Release Delivery of One or More Anti-Glaucoma Agents); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/277,000 (presentada en septiembre 18, 2009 y titulada Drug Cores for Sustained Ocular Release of Therapeutic Agents); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 12/692,452 (presentada en enero 22, 2010 y titulada Sustained Release Delivery of One or More Agents); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/283,100 (presentada en noviembre 27, 2009 y titulada Lacrimal Implants Including Split and Insertable Drug Core); Solicitud Internacional serie No. PCT/US2010/058129 (presentada en noviembre 26, 2010, publicada como WO 2011/066479 y titulada Lacrimal Implants Including Split and Insertable Drug Core); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 61/139,456 (presentada en diciembre 19, 2008 y titulada Substance Delivering Punctum Implants and Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 12/643,502 (presentada en diciembre 21, 2009 y titulada Substance Delivering Punctum Implants and Methods); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 10/825,047 (presentada en abril 15, 2004 y titulada Drug Delivery via Punctal Plug); Solicitud de los Estados Unidos Serie No. 12/604,202 (presentada en octubre 22, 2009 y titulada Drug Delivery via Ocular Implant); Solicitud Internacional serie No. PCT/US2005/023848 (presentada en julio 1, 2005, publicada como WO 2006/014434 y titulada Treatment Medium Delivery Device and Methods for Delivery); Solicitud Internacional serie No. PCT/US2007/065792 (presentada en abril 2, 2007, publicada como WO 2007/115261 y titulada Drug Delivery Methods, Structures, and Compositions for Nasolacrimal System); y Solicitud Internacional serie No. PCT/US2007/065789 (presentada en abril 2, 2007, publicada como WO 2007/115259 y titulada Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Therapy).

Regresando a la Figura 7, se muestra una herramienta de inserción de ejemplo acoplada con un implante de la invención a través del empalme del pasador 760 y la inserción de los implantes lacrimales en un punto lacrimal. Los implantes lacrimales incluyen las realizaciones de ejemplo divulgadas más arriba, variaciones de las mismas, o cualesquiera estructuras similares.

Retención

En diversas realizaciones de los kits de la invención, se emplea un implante que incluye una estructura de retención para retener el implante en el punto lacrimal o canalículo. La estructura de retención está unida o está integrada con el cuerpo del implante. La estructura de retención comprende un material apropiado que está dimensionado y conformado de tal manera que el implante puede ser posicionado fácilmente en la localización de tejido deseada, por ejemplo, el punto lacrimal o canalículo. En algunas realizaciones, el núcleo de fármaco puede estar unido a la estructura de retención a través de, al menos en parte, de la funda. En algunas realizaciones, la estructura de retención comprende un hidrogel configurado para expandirse cuando la estructura de retención está colocada en el punto lacrimal. La estructura de retención puede comprender un miembro de unión que tiene una superficie orientada axialmente. En algunas realizaciones, la expansión del hidrogel puede presionar contra la superficie orientada axialmente para retener el hidrogel mientras que el hidrogel está hidratado. En algunas realizaciones, el miembro de unión puede comprender al menos uno de una protusión, una lengüeta, un reborde o una abertura a través de una porción de la estructura de retención. En algunas realizaciones, la estructura de retención incluye un tamaño y forma de la porción de cuerpo de implante para coincidir sustancialmente con la anatomía del punto lacrimal y el canalículo.

La estructura de retención puede tener un tamaño adecuado para acoplarse apenas parcialmente con el lumen canicular. La estructura de retención puede ser expandible entre una configuración de perfil pequeño adecuada para la inserción y una configuración de perfil grande para anclar la estructura de retención en el lumen, y la estructura de retención puede ser unida cerca del extremo distal del núcleo de fármaco. En realizaciones específicas, la estructura de retención puede deslizarse a lo largo del núcleo de fármaco cerca al extremo proximal cuando la estructura de retención se expande desde la configuración de perfil pequeño a la configuración de perfil grande. Una longitud de la estructura de retención a lo largo del núcleo de fármaco puede ser más corta en la configuración de perfil grande que la configuración de perfil pequeño.

En algunas realizaciones, la estructura de retención es expandible de manera flexible. El perfil pequeño puede tener una sección transversal de no más de aproximadamente 0.2 mm y el perfil grande puede tener una sección transversal de no más de aproximadamente 2.0 mm. La estructura de retención puede comprender un cuerpo tubular que tiene brazos separados por ranuras. La estructura de retención puede estar dispuesta al menos parcialmente sobre el núcleo del fármaco.

En algunas realizaciones, la estructura de retención es desplegable mecánicamente y se expande típicamente hasta una forma de sección transversal deseada, por ejemplo comprendiendo la estructura de retención una aleación con memoria de forma superelástica tal como Nitinol™. Puede utilizarse otros materiales además de Nitinol™, por ejemplo, metales o polímeros resilientes, metales o polímeros deformables plásticamente, polímeros con memoria y forma, y similares, para proveer la expansión deseada. En algunas realizaciones pueden utilizarse polímeros y fibras recubiertas disponibles de Biogeneral, Inc. de San Diego, CA. Muchos metales tales como aceros inoxidables y aleaciones sin memoria de forma pueden utilizarse y proveen la expansión deseada. Esta capacidad de expansión permite que el implante se ajuste en las estructuras de tejido huecas de tamaños variables, por ejemplo canalículos que varían desde 0.3 mm hasta 1.2 mm (esto es un tamaño que se ajusta a todas). Aunque puede hacerse una

- estructura de retención individual para ajustarse a canalículos desde 0.3 a 1.2 mm de sección transversal, puede utilizarse una pluralidad de estructuras de retención seleccionables alternativamente para ajustarse con este rango si se desea, por ejemplo, una primera estructura de retención para canalículos desde 0.3 hasta aproximadamente 0.9 mm y una segunda estructura de retención para canalículos desde aproximadamente 0.9 hasta 1.2 mm. La estructura de retención tiene una longitud apropiada para la estructura anatómica a la cual se une la estructura de retención, por ejemplo una longitud de aproximadamente 3 mm para una estructura de retención posicionada cerca del punto lacrimal del canalículo. Para diferentes estructuras anatómicas, la longitud puede ser apropiada para proveer una fuerza de retención adecuada, por ejemplo, longitudes de 1 mm a 15 mm según sea apropiado.
- Aunque el cuerpo de implante puede estar unido a un extremo de la estructura de retención como se describió más arriba, en muchas realizaciones el otro extremo de la estructura de retención no está unido al cuerpo de implante de tal manera que la estructura de retención puede deslizarse sobre el cuerpo del implante incluyendo el cuerpo de la funda y el núcleo de fármaco mientras que la estructura de retención se expande. Esta capacidad de deslizamiento sobre un extremo es deseable puesto que la estructura de retención puede encogerse en longitud a medida que la estructura de retención se expande en anchura para asumir la anchura en la sección transversal deseada. Sin embargo, debe anotarse que muchas realizaciones pueden emplear un cuerpo de funda que no se desliza con respecto al núcleo.
- En muchas realizaciones la estructura de retención puede ser retirada del tejido. Una proyección, por ejemplo un gancho, un bucle o un anillo, pueden extenderse desde una porción del cuerpo de implante para facilitar la remoción de la estructura de retención.
- En algunas realizaciones la funda y la estructura de retención pueden comprender dos partes.
- Los implantes lacrimales de la presente invención tienen propiedades de retención excepcionales, y son retenidos en el punto lacrimal y canalículo durante un período que está mejorado con respecto a los tapones comercialmente disponibles (Figura 9) con base en el porcentaje de ojos en los cuales un implante fue implantado reteniendo el implante durante un período de tiempo seleccionado.
- En una realización de ejemplo, los kits de la invención comprenden un implante lacrimal configurado para permanecer implantado en un punto lacrimal durante al menos aproximadamente 1 semanas, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, o al menos aproximadamente 12 semanas o más. En una realización de ejemplo, el implante lacrimal está configurado para ser retenido por los puntos lacrimales durante la duración de la liberación sostenida prevista del agente terapéutico. En diversas realizaciones, el tiempo de liberación sostenida previsto para el agente terapéutico es de al menos aproximadamente 1 semanas, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, o al menos aproximadamente 12 semanas o más. En diversas realizaciones al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 80% de los implantes implantados son retenidos durante la duración de la liberación controlada prevista del agente terapéutico. En una realización de ejemplo, el implante es retenido por los puntos lacrimales durante una longitud de tiempo para mostrar eficacia terapéutica.
- En diversas realizaciones, la presente invención provee kits que comprenden implantes que tienen características estructurales que mejoran la retención del implante en un punto. Entre otras características, el talón del presente implante (por ejemplo, 330) está configurado para apoyarse en la ampolla del canalículo lacrimal (por ejemplo, 252), asegurando efectivamente el implante en su lugar. Sin embargo, los inventores han reconocido que para evitar la rotación y el movimiento relativo del dispositivo implantado, lo cual juega un papel importante en el desplazamiento del dispositivo, se requirió de un primer miembro para mantener el talón en la ampolla. Así, el primer miembro, por ejemplo 305, está configurado para estabilizar el tapón del punto lacrimal dentro del canalículo lacrimal, evitar la rotación y mantener el posicionamiento del tapón cuando el tejido circundante se mueve.
- Elemento de oclusión
- En una realización de ejemplo, los kits de la invención comprenden un implante que tiene un elemento de oclusión. Un elemento de oclusión puede ser montado a y expandible con la estructura de retención para inhibir el flujo de lágrimas. Un elemento de oclusión puede inhibir el flujo de lágrimas a través del lumen, y el elemento de oclusión puede cubrir al menos una porción de la estructura de retención para proteger el lumen de la estructura de retención.
- El elemento de oclusión comprende un material apropiado que está dimensionado y configurado de tal manera que el implante puede inhibir al menos parcialmente, incluso bloquear, el flujo de fluido a través de la estructura de tejido hueca, por ejemplo el fluido lacrimal a través del canalículo. El material de oclusión puede ser una membrana de pared delgada de un material biocompatible, por ejemplo silicona, que puede expandirse y contraerse con la estructura de retención. El elemento de oclusión está formado como un tubo delgado separado de material que se desliza sobre el extremo de la estructura de retención y se ancla a un extremo de la estructura de retención como se describió más arriba. Alternativamente, el elemento de oclusión puede ser formado por recubrimiento por inmersión de la estructura de retención en un polímero biocompatible, por ejemplo un polímero de silicona. El espesor del elemento de oclusión puede estar en el rango de aproximadamente 0.01 mm hasta aproximadamente 0.15 mm, y frecuentemente desde aproximadamente 0.05 mm a 0.1 mm.

Herramientas de inserción

La instalación del implante lacrimal de uso en la invención puede ser facilitada mediante el uso de una herramienta de inserción. Por ejemplo, en algunas realizaciones los implantes lacrimales y/o la herramienta de inserción pueden incluir características o componentes que se encuentran en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No.

- 5 2009/0104248, Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2010/0274204, Publicación de Solicitud de Potente de los Estados Unidos No. 2009/0105749 y Publicación de Solicitud Internacional de Patente No. WO 2011/066479.

Agentes terapéuticos y núcleos de agentes terapéuticos

10 La administración de fármacos convencional que involucra la dosificación periódica frecuente no es ideal o práctica en dichos casos. Por ejemplo, con fármacos más tóxicos, la dosificación periódica convencional puede dar como resultado niveles de fármaco iniciales desfavorablemente altos en el momento de la dosificación, seguidos por niveles bajos de fármaco entre dosis con niveles varias veces por debajo del valor terapéutico. De la misma forma, la dosificación

- 15 periódica convencional puede no ser práctica o terapéuticamente efectiva en ciertos casos tales como en terapias farmacéuticas que apuntan a áreas del ojo interno o el cerebro que requieren un tratamiento tal como la retina. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, el implante lacrimal incluye adicionalmente uno o más agentes terapéuticos dentro de su estructura. En diversas realizaciones, el agente es dispersado a través del dispositivo. En algunas realizaciones, el agente está localizado en una o más localizaciones o zonas distintas del dispositivo. En una realización de ejemplo, el agente terapéutico está localizado en una cavidad del dispositivo y el componente que sostiene el agente se denomina como núcleo.

- 20 En diversas realizaciones, en las cuales el agente está dispersado a través del dispositivo, la rata y localización de la liberación del agente es controlada recubriendo al menos un componente del dispositivo con un material que es impermeable al fármaco. En una realización de ejemplo, esencialmente el dispositivo completo está recubierto con el material con la excepción de una o más brechas en el material a través de las cuales el agente puede eluir hacia el ojo o tejido circundante. Un recubrimiento de ejemplo es un recubrimiento de Parylene (véase, 2008/0181930).

- 25 En una realización de ejemplo, el implante lacrimal de la invención está configurado como un dispositivo de liberación sostenida, liberando el agente terapéutico incorporado en una manera terapéuticamente efectiva, por ejemplo, a una rata que provee una dosificación terapéuticamente efectiva de al menos aproximadamente 1 semanas, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, o al menos aproximadamente 12 semanas o más. En una realización de ejemplo, el implante lacrimal está configurado para ser retenido por los puntos lacrimales durante la duración de la liberación controlada prevista del agente terapéutico. En diversas realizaciones, la duración de la liberación controlada prevista del agente terapéutico es al menos aproximadamente 1 semanas, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, o al menos aproximadamente 12 semanas o más. En diversas realizaciones al menos el 95% de los implantes implantados son retenidos durante la duración de la liberación controlada prevista del agente terapéutico. En una realización de ejemplo, el implante es retenido por los puntos lacrimales durante una longitud de tiempo para mostrar eficacia terapéutica.

En una realización de ejemplo, el implante está formateado como una dosificación unitaria del agente terapéutico. En diversas realizaciones, el implante está formateado como una dosificación unitaria de un agente antiglaucoma. En una realización de ejemplo, el agente antiglaucoma es una prostaglandina.

- 40 Presión intraocular elevada

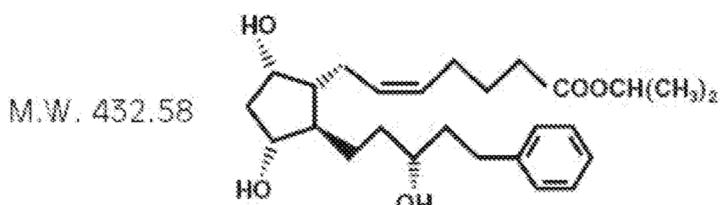
La hipertensión ocular (OH) y el glaucoma de ángulo abierto primario (POAG) son causados por una acumulación de humor acuoso en la cámara anterior debida primariamente a la incapacidad del ojo para drenar apropiadamente el fluido acuoso. El cuerpo ciliar, situado en la raíz del iris, produce continuamente humor acuoso. Fluye hacia la cámara anterior y luego se drena a través del ángulo entre la córnea y el iris a través de la malla trabecular y hacia un canal en la esclerótica. En el ojo normal, la cantidad de humor acuso que está siendo producida es igual a la cantidad que es drenada hacia afuera. Sin embargo, en un ojo en el cuales este mecanismo está comprometido, la presión intraocular (IOP) se eleva. Las IOP elevadas representan un factor de riesgo principal para la pérdida glaucomatosa de campo. Los resultados de diversos estudios indican que una intervención temprana dirigida a disminuir la presión intraocular retarda la progresión del daño en el nervio óptico y la pérdida de campos visuales que llevan a visión disminuida y ceguera.

Latanoprost

55 Las prostaglandinas son vistas como hipertensivos oculares potentes; sin embargo, la evidencia acumulada en la última década muestra que algunas prostaglandinas son agentes hipotensivos oculares altamente efectivos y están adecuados idealmente para el manejo médico a largo plazo del glaucoma (véase, por ejemplo, Bito, L. Z. Biological Protection with Prostaglandins Cohen, M. M., ed., Boca Raton, Fla., CRC Press Inc., 1985, pp. 231-252; and Bito, L. Z., Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas Drance, S. M. and Neufeld, A. H. eds., New York, Grune & Stratton, 1984, pp. 477-505). Tales prostaglandinas incluyen PGF_{2α}, PGF_{1α}, PGE₂, y ciertos ésteres solubles en lípidos, tales como ésteres de alquilo C₁ a C₅ por ejemplo, 1-isopropil éster, de tales compuestos.

Así, en una realización de ejemplo, el agente terapéutico es una prostaglandina, que incluye derivados de la misma. Las prostaglandinas son derivadas del ácido prostanoico. Se conocen diversos tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y sustituyentes soportados en el anillo alicíclico del esqueleto del ácido prostanoico. La clasificación adicional está basada en el número de enlaces insaturados en las cadenas laterales indicados por los subíndices numéricos después del tipo genérico de prostaglandina (por ejemplo, prostaglandina E₁ (PGE₁), prostaglandina E₂ (PGE₂)), y la configuración de los sustituyentes sobre el anillo alicíclico indicada por α o β (por ejemplo prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α})). Cualesquiera de estas prostaglandinas son útiles en la presente invención.

Un agente terapéutico de ejemplo para uso en los kits descritos aquí es latanoprost. El latanoprost es un análogo de la prostaglandina F_{2α}. Su nombre químico es isopropil-(Z)-7 [(1R,2R,3R,5S)3,5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentilo]-5-heptenoato. Su fórmula molecular es C₂₆H₄₀O₅ y su estructura química es:



Latanoprost es un aceite incoloro originalmente amarillo muy soluble en acetonitrilo y libremente soluble en acetona, etanol, acetato de etilo, isopropanol, metanol y octanol. Es prácticamente insoluble en agua.

Se considera que latanoprost reduce la presión intraocular (IOP) incrementando el flujo hacia afuera del humor acuoso. Estudios en animales y hombres sugieren que el mecanismo principal de la acción es el flujo hacia afuera uveoesclerótico incrementado del fluido acuoso de los ojos. Latanoprost es absorbido a través de la córnea en donde el profármaco de éster isopropilo es hidrolizado a la forma ácida para hacerse biológicamente activo. Los estudios en el hombre indican que la concentración pico del humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica.

La solución oftálmica de latanoprost Xalatan® es un producto comercialmente disponible indicado para la reducción de la IOP elevada en pacientes con un glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. La cantidad de latanoprost en el producto Xalatan® comercialmente disponible es aproximadamente 1.5 microgramos/gota, el cual es la dosis total diaria recomendada de latanoprost para un ojo. Tal como se describió más arriba, las gotas para ojos, aunque efectivas, pueden ser ineficientes y requieren de aplicaciones múltiples para mantener el beneficio terapéutico. El bajo cumplimiento por parte de los pacientes compromete estos efectos.

En diversas realizaciones, la prostaglandina es latanoprost. En una realización ilustrativa, el formato de dosificación unitaria incluye desde 40 µg a 100 µg del agente terapéutico. En una realización de ejemplo, el implante incluye aproximadamente 46 µg o aproximadamente 95 µg de latanoprost.

En una realización de ejemplo, el implante de la invención es un miembro de un par de implantes. En diversas realizaciones, el par de implantes está configurado como una dosificación unitaria. En diversas realizaciones, el implante está formateado como una dosificación unitaria de un agente antiglaucoma. En una realización de ejemplo, el agente antiglaucoma es una prostaglandina. En diversas realizaciones, la prostaglandina es latanoprost. En una realización ilustrativa, el formato de dosificación unitaria incluye de 40 µg a 100 µg del agente terapéutico. En una realización de ejemplo, la dosificación unitaria es de 141 µg de latanoprost. En una realización de ejemplo, un implante incluye aproximadamente 46 µg de latanoprost y el otro incluye aproximadamente 95 µg de latanoprost. En una realización de ejemplo, la dosificación unitaria es una dosificación unitaria para ambos ojos, incluyendo cuatro implantes, como se describió aquí.

En una realización de ejemplo, el implante de la invención es un miembro de un par de implantes. En diversas realizaciones, el par de implantes está configurado como una dosificación unitaria. En diversas realizaciones, el implante está formateado como una dosificación unitaria de un agente antiglaucoma. En una realización de ejemplo, el agente antiglaucoma es una prostaglandina. En diversas realizaciones, la prostaglandina es latanoprost. En una realización ilustrativa, el formato de dosificación unitaria incluye de 40 µg a 100 µg del agente terapéutico. En una realización de ejemplo, la dosificación unitaria es 190 µg de latanoprost. En una realización de ejemplo, cada implante incluye aproximadamente 95 µg de latanoprost. En una realización de ejemplo, la dosificación unitaria es una dosificación unitaria para ambos ojos, incluyendo cuatro implantes tal como se describe aquí.

Núcleo de agente terapéutico

En una realización de ejemplo, los kits de la invención utilizaron un implante que incluye un núcleo de agente terapéutico distinto o un fármaco integrado u otro agente dispuesto en al menos uno del primer miembro 305 o el segundo miembro 310 del cuerpo de implante, para proveer una liberación sostenida de un agente terapéutico. Por ejemplo, el núcleo de fármaco o fármaco integrado u otro agente dispuesto puede estar dispuesto en la cavidad 458 del implante lacrimal 400 para sostener una liberación sostenida de fármaco u otro agente terapéutico.

Un implante de ejemplo para uso en los kits de la invención está configurado para administrar un agente terapéutico a uno o más de un ojo, pasaje nasal o sistema del oído interno. En diversas realizaciones, el fármaco es administrado por vía sistémica al sujeto a través del ojo. Un núcleo de agente terapéutico puede comprender uno o más agentes terapéuticos, y en algunos ejemplos, uno o más materiales de matriz para proveer liberación sostenida del fármaco u otros agentes.

En diversas realizaciones, el núcleo de agente terapéutico es insertado en la cavidad 458.

En diversos ejemplos, el núcleo de fármaco distinto o fármaco integrado u otro agente incluye al menos aproximadamente 20 microgramos, al menos aproximadamente 40 microgramos, al menos aproximadamente 45 microgramos, al menos aproximadamente 80 microgramos, o al menos aproximadamente 95 microgramos de un fármaco (por ejemplo latanoprost), tal como se discute adicionalmente en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de propiedad común de Butuner et al., Serie No. 12/463,279, titulada "ADMINISTRACIÓN DE LIBERACION SOSTENIDA DE AGENTES ACTIVOS PARA TRATAR GLAUCOMA E HIPERTENSIÓN OCULAR", presentada el 8 de mayo de 2009 y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de propiedad común de Utkhede, No. 61/277,000, titulada "NÚCLEOS DE FÁRMACOS MEJORADOS PARA LIBERACIÓN OCULAR SOSTENIDA DE AGENTES TERAPÉUTICOS", presentada el 18 de septiembre de 2009, incluyendo sus descripciones de concentración de fármacos u otros agentes.

El núcleo del fármaco puede comprender uno o más materiales biocompatibles capaces de proveer liberación sostenida del uno o más fármacos o agentes. El núcleo de fármaco puede comprender una matriz que incluye una matriz de silicona sustancialmente no biodegradable con inclusiones solubles de los fármacos o agentes localizados en la misma. El núcleo de fármaco puede incluir otras estructuras que proveen liberación sostenida de los fármacos o agentes, por ejemplo una matriz biodegradable, un núcleo de fármaco poroso, un núcleo de fármaco líquido o un núcleo de fármaco sólido. Una matriz que incluye los fármacos o agentes puede formarse a partir de polímeros biodegradables o no biodegradables. En algunos ejemplos, un núcleo de fármaco no biodegradable puede incluir silicona, acrilatos, polietilenos, poliuretano, hidrogel, poliéster (por ejemplo DACRON™ de E.I. Du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Del.), polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE), PTFE expandido (ePTFE), poliéter éter cetona (PEEK), nílon, colágeno extrudido, espuma de polímero, goma de silicona, tereftalato de polietileno, polietileno de peso molecular ultraalto, policarbonato de uretano, poliuretano, poliimida, acero inoxidable, aleación de níquel-titanio (por ejemplo, Nitinol), titanio, acero inoxidable, aleación de cobalto-cromo (por ejemplo, ELGILOY™ de Elgin Specialty Metals, Elgin, Ill.; CONICHROME™ de Carpenter Metals Corp., Wyomissing, Pa.). En algunos ejemplos, un núcleo de fármaco biodegradable puede comprender uno o más polímeros biodegradables, tales como proteína, hidrogel, ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), poli (ácido L-láctico) (PLLA), poli (ácido L-glicólico) (PLGA), poliglicólido, poli-L-láctido, 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. En algunos ejemplos, el núcleo de fármaco puede comprender un polímero de hidrogel.

La Tabla 1 muestra siliconas de insertos de fármaco que pueden ser utilizadas y propiedades de cura asociadas, de acuerdo con realizaciones de la presente invención. El material de la matriz de inserto del núcleo de fármaco puede incluir un polímero de base que comprende dimetil siloxano, tal como MED-4011, MED 6385 y MED 6380, cada una de las cuales está disponible comercialmente en NuSil. El polímero de base puede ser curado con un sistema de curado tal como un sistema de curado de platino-hidruro de vinilo o un sistema de curado de estaño-alcoxi, ambos comercialmente disponibles de NuSil. En muchas realizaciones, el sistema de curado puede comprender un sistema de curado conocido disponible comercialmente para un material conocido, por ejemplo, un sistema de curado conocido de platino hidruro de vinilo con MED-4011 conocido. En una realización específica mostrada en la Tabla 1, 90 partes de MED-4011 pueden ser combinadas con 10 partes del agente de entrecruzamiento, de tal manera que el agente de entrecruzamiento comprende 10% de la mezcla. Una mezcla con MED-6385 puede comprender 2.5% del agente de entrecruzamiento, y mezclas de MED-6380 puede comprender 2.5% o 5% del agente de entrecruzamiento.

Tabla 1. Selecciones de silicona para inserto de fármaco

Material	Polímero base	Sistema de curado	Porcentaje de entrecruzamiento
MED-4011	Dimetil siloxano material de relleno de sílica	Sistema de platino hidruro de vinilo al 10%	10%
MED-6385	Dimetil siloxano material de relleno de tierra de diatomáceas	Estaño-alcoxi 2.5%	2.5%
MED-6380	Dimetil siloxano sin material de relleno	Estaño-alcoxi	2.5 a 5%

Se ha determinado de acuerdo con la presente invención que el sistema de curado y el tipo de material de silicona pueden afectar las propiedades de curado del inserto de núcleo de fármaco sólido, y puede afectar potencialmente un rendimiento de agente terapéutico desde el material de matriz de núcleo de fármaco. En realizaciones específicas, el curado de MED-4011 con el sistema de platino hidruro de vinilo puede inhibirse con altas concentraciones de fármaco/profármaco, por ejemplo por encima de 20% en fármaco, de manera que puede no formarse un núcleo de fármaco sólido. En realizaciones específicas el curado de MED-6385 o MED-6380 con el sistema estaño alcoxi puede ser ligeramente inhibido con altas concentraciones, por ejemplo, 20% de fármaco/profármaco. Esta ligera inhibición del curado puede compensarse incrementando el tiempo o temperatura del proceso de curado. Por ejemplo, las realizaciones de la presente invención pueden hacer núcleos de fármaco que comprenden 40% de fármaco y 60% de MED-6385 utilizando el sistema de estaño alcoxi tiempos de curado y temperaturas apropiados. Pueden obtenerse resultados similares con el sistema MED-6380 de estaño-alcoxi y un tiempo o temperatura de curado apropiados. Incluso con los excelentes resultados para el sistema de curado con estaño alcoxi, se ha determinado de acuerdo con la presente invención que puede haber un límite superior, por ejemplo 50% de fármaco/profármaco o más, en el cual el sistema de curado de estaño-alcoxi no produce un núcleo de fármaco sólido. En muchas realizaciones, el latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular en el núcleo de fármaco sólido puede ser al menos aproximadamente 5%, por ejemplo un rango desde aproximadamente 5% hasta 50%, y puede ir desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 40% en peso del núcleo de fármaco.

- En una realización específica, los núcleos de fármaco con dos concentraciones diferentes de latanoprost se utilizan en el método de la invención.
- 20 En una realización de los kits de la invención un implante con un núcleo de fármaco con 46 µg de latanoprost fue insertado en un implante para punto lacrimal, véase Tabla A.

Tabla A: Composición de un sistema de administración de tapón en punto lacrimal de latanoprost (PPDS) (46 µg)

Material	Formulación específica o ID	Descripción	L-PPDS, 46 µg con DMPC
Latanoprost	Chirogate International Everlight Chemical Corporation Industrial	Grado GMP, aceite puro	46.0 µg
Silicona	NuSil MED-6385 (MAF 970)	Formulación grado médico de dos partes Parte A – Formulación de silicona exclusiva Parte B – Octoato estannoso	60.1 µg 0.70 nL
Agente de entrecruzamiento	NuSil MED5-6382 (MAF 1289)	Solo se utiliza agente de entrecruzamiento del kit	2.1 nL
Dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC)	Nippon Fine Chemical	Grado GMP, sólido blanco	8.6 µg
Tubería	Políimida	Longitud de tubo de políimida (0.0155" de diámetro interno, con 0.0010" de pared grado médico)	0.95 mm
Adhesivo de cianoacrilato	Loctite® 4305™	Cianoacrilato de etilo grado médico con fotoiniciador	~0.3 µg

- 25 En otra realización se hizo un núcleo de fármaco con 95 µg de Latanoprost y se insertó en un tapón para punto lacrimal, véase Tabla B.

Tabla B: Composición de sistema de administración de tapón en punto lacrimal de latanoprost (PPDS) (95 µG)

Material	Formulación específica o ID	Descripción	L-PPDS, 95 µg con DMPC

Latanoprost	Everlight Chemical Industrial Corporation	Grado GMP, aceite puro	95.0 µg
Silicona	NuSil MED-6385 (MAF 970)	Formulación grado médico de dos partes Parte A – Formulación de silicona exclusiva Parte B – Octoato estannoso	124.7 µg 0.70 nL
	NuSil MED5-6382 (MAF 1289)	Solo se utiliza agente de entrecruzamiento del kit	4.8 nL
	Nippon Fine Chemical	Grado GMP, sólido blanco	17.8 µg
	Poliimida	Longitud de tubo de poliimida (0.0220" de diámetro interno, con 0.0010" de pared grado médico)	0.95 mm
	Loctite® 4305™	Cianoacrilato de etilo grado médico con fotoiniciador	~0.3 µg

Puede encontrarse una discusión adicional sobre los núcleos de fármaco para liberación de fármaco o para liberación de otros agentes en la Solicitud de Patente de propiedad común de Utkhede et al., de los Estados Unidos Serie No. 12/231,986, titulada "NÚCLEOS DE FÁRMACOS PARA LIBERACIÓN SOSTENIDA DE AGENTES TERAPÉUTICOS", presentada el 5 de septiembre de 2008.

5 Cuerpo de funda

En una realización de ejemplo, el implante de uso en los kits de la invención incluye un núcleo de agente terapéutico el cual está incorporado dentro de un cuerpo de funda. El cuerpo de funda puede comprender formas y materiales apropiados para controlar la migración de latanoprost u otro agente antiglaucoma desde el núcleo de fármaco. En algunas realizaciones, el cuerpo de funda aloja el núcleo de fármaco y puede ajustarse apretadamente contra el núcleo. El cuerpo de funda está hecho de un material que es sustancialmente impermeable a latanoprost o a otros agentes antiglaucoma de tal forma que la tasa de migración del agente puede ser controlada grandemente por el área superficial expuesta del núcleo de fármaco que no está cubierta por el cuerpo de funda. En muchas realizaciones, la migración de latanoprost u otro agente antiglaucoma a través del cuerpo de funda puede ser aproximadamente un décimo de la migración de latanoprost u otro agente antiglaucoma a través de la superficie expuesta del núcleo de fármaco, o menos, siendo frecuentemente un centésimo o menos. En otras palabras, la migración de latanoprost u otro agente antiglaucoma a través del cuerpo de funda es al menos aproximadamente un orden de magnitud menor que la migración de latanoprost u otro agente antiglaucoma a través de la superficie expuesta del núcleo de fármaco. Los materiales para cuerpo de funda adecuados incluyen poliimida, tereftalato de polietileno (de aquí en adelante "PET"). El cuerpo de funda tiene un espesor, tal como se define de la superficie de funda adyacente al núcleo de la superficie de funda opuesta lejana del núcleo, desde aproximadamente 0.00025" hasta aproximadamente 0.0015". El diámetro total de la funda que se extiende a través desde el núcleo varía desde aproximadamente 0.2 mm hasta aproximadamente 1.2 mm. El núcleo puede ser formado por recubrimiento por inmersión del núcleo en el material de la funda. Alternativamente o en combinación, el cuerpo de funda puede comprender un tubo y el núcleo introducido en la funda, por ejemplo como un líquido o sólido que pueda ser deslizado, inyectado o extrudido dentro del tubo de funda. El cuerpo de funda puede también ser recubierto por inmersión alrededor del núcleo, por ejemplo, recubierto por inmersión alrededor de un núcleo preformado.

El cuerpo de funda puede estar provisto con características adicionales para facilitar el uso clínico del implante. Por ejemplo, la funda puede recibir un núcleo de fármaco que es intercambiable con el cuerpo de implante, la estructura de retención y el cuerpo de funda permanece implantado en el sujeto. El cuerpo de funda está unido a menudo rígidamente a la estructura de retención como se describió más arriba, y el núcleo es intercambiable mientras que la estructura de retención retiene el cuerpo de funda. En realizaciones específicas, el cuerpo de funda puede ser provisto con protrusiones externas que aplican fuerza al cuerpo de funda cuando se oprime y eyectan el núcleo desde el cuerpo de funda. Otro núcleo de fármaco puede ser posicionado en el cuerpo de funda. En muchas realizaciones, el cuerpo de funda o estructura de retención puede tener una característica distintiva, por ejemplo, un color distintivo, para mostrar la colocación de tal manera que la colocación del cuerpo de funda o estructura de retención en el canalículo u otra estructura de tejido corporal pueda ser detectada fácilmente por el sujeto. El elemento de retención o cuerpo de funda puede comprender al menos una marca para indicar la profundidad de la colocación en el canalículo de tal

manera que el elemento de retención o cuerpo de funda pueda ser posicionada hasta una profundidad deseada en el canalículo con base en la al menos una marca.

Agentes terapéuticos

En general, los agentes o fármacos farmacéuticamente activos útiles en los kits de la presente invención pueden ser cualquier compuesto, composición de materia o mezclas de los mismos que puedan ser suministrados desde un implante, tal como los descritos aquí, para producir un resultado beneficioso y útil, por ejemplo, el ojo, especialmente un agente efectivo en la obtención de un efecto fisiológico o farmacológico local o sistémico deseado.

Ejemplos de tales agentes incluyen, pero no se limitan a, agentes anestésicos y de control del dolor tales como lidocaína y compuestos relacionados, benzodiacepan y compuestos relacionados y similares; agentes anticáncer tales como 5-fluorouracilo, adriamicina y compuestos relacionados y similares; agentes antifúngicos tales como fluconazol y compuestos relacionados y similares; agentes antivirales tales como fosfomonoformato de trisodio, trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir, DDI, AZT y similares; agentes que amenazan el transporte/movilidad celular tales como colchicina, vincristina, citocalasina B y compuestos relacionados y similares; fármacos antiglaucoma (por ejemplo, agonistas adrenérgicos, antagonistas adrenérgicos (bloqueadores beta), inhibidores de la anhidrasa carbónica (CAI, sistémicos y tópicos), parasympatomiméticos, prostaglandinas y lípidos hipotensores, y combinaciones de los mismos), agentes antimicrobianos (por ejemplo, antibióticos, antivirales, antiparasitarios, antifúngicos, etc.) un corticosteroide u otro agente antiinflamatorio (por ejemplo, un NSAID u otro analgésico y compuestos para el manejo del dolor), un descongestionante (por ejemplo, vasoconstrictor), un agente que evita o modifica una respuesta alérgica (por ejemplo, una antihistamina, un inhibidor de citoquina, un inhibidor de leucotrieno, un inhibidor de IgE, un inmunomodulador), un estabilizador de mastocitos, ciclopéjicos, midriáticos, o similares.

Otros agentes que pueden ser incorporados en dispositivos de uso de la invención incluyen antihipertensivos; descongestionantes tales como fenilefrina, nafasolina, tetrahidrazolina y similares; modificadores de la respuesta inmunológica tales como muramil dipéptido y compuestos relacionados y similares; péptidos y proteínas tales como ciclosporina, insulina, hormonas de crecimiento, factor de crecimiento relacionado con insulina, proteínas de choque cardiaco y compuestos relacionados y similares; compuestos esteroidales tales como dexametasona, prednisolona y compuestos relacionados y similares; esteroides de baja solubilidad tales como fluocinolona acetona y compuestos relacionados y similares; inhibidores de la anhidrasa carbónica; agentes diagnósticos; agentes antiapoptosis; agentes para terapia genética; agentes secuestrantes; reductores tales como glutationa y similares; agentes antipermeabilidad, compuestos antisentido; agentes antiproliferativos; conjugados de anticuerpos; antidepresivos; potenciadores del flujo sanguíneo; fármacos antiasmáticos; agentes antiparasíticos; agentes antiinflamatorios no esteroidales tales como ibuprofeno y similares; nutrientes y vitaminas; inhibidores de enzimas; antioxidantes; fármacos anticataratas; inhibidores de la aldosa reductasa; citoprotectores; citoquinas; inhibidores de citoquina y protectores de citoquina; bloqueadores de UV; estabilizadores de mastocitos; agentes antineovasculares tales como agentes antiangiogénicos, por ejemplo, inhibidores con matriz de metaloproteasa y similares.

Ejemplos representativos de agentes farmacéuticamente activos adicionales para uso aquí incluyen, pero no se limitan a, neuroprotectores tales como nimodipina y compuestos relacionados y similares; antibióticos tales como tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, oxitetraciclina, cloranfenicol, gentamicina, eritromicina y similares; antiinfecciosos; antibacterianos tales como sulfonamidas, sulfacetamida, sulfametizol, sulfisoxazol, nitrofurazona, propionato de sodio y similares; antialergénicos tales como antazolina, metapirlina, clorfeniramina, pirilamina, profenpiridamina y similares; antiinflamatorios tales como hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, dexametazona 21-fosfato, fluocinolona, medrisona, metilprednisolona, prednisolona 21-fosfato, acetato de prednisolona, fluorometalona, betametasona, trimisolona y similares; micóticos; anticolinesterasa tal como pilocarpina, salicilato de eserina, carbacol, fluorofosfato de diisopropilo, fosfolína yodo, bromuro de demecario y similares; agentes mióticos; midriáticos tales como sulfato de atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina, hidroxianfetamina y similares; simpatomiméticos tales como epinefrina y similares; y profármacos tales como, por ejemplo, los descritos en *Design of Prodrugs*, edited by Hans Bundgaard, Elsevier Scientific Publishing Co., Ámsterdam, 1985. Además de los agentes anteriores, otros agentes adecuados para el tratamiento, manejo o condiciones de diagnóstico en un organismo mamífero pueden ser atrapados en el copolímero y administrados utilizando los sistemas de administración de fármaco de la presente invención. Una vez más, puede hacerse referencia a cualquier texto farmacéutico estándar tal como, por ejemplo, Remington Pharmaceutical Sciences en cuanto a agentes farmacéuticamente activos.

Cualquier forma farmacéuticamente aceptable del agente terapéuticamente activo anterior puede emplearse en la práctica de la presente invención, por ejemplo, la base libre; ácido libre; sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos, sales de adición ácida tales como sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, bisulfato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, mesilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, ascorbato, glucoheptonato, lactobionato y lauril sulfato y similares; sales de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como sales de sodio, calcio, potasio y magnesio y similares; hidratos; enantiómeros; isómeros; estereoisómeros; diastereoisómeros; tautómeros, polimorfos; mezclas de los mismos, profármacos de los mismos o racematos o mezclas racémicas de los mismos.

Agentes adicionales que pueden ser usados con los presentes kits que utilizan implantes lacrimales incluyen, pero no

se limitan a, fármacos que han sido probados bajo la sección 505 de la United States Federal Food, Drug, and Cosmetic Act or under the Public Health Service Act, algunos de los cuales pueden encontrarse en el sitio web de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>. Los presentes

5 implantes lacrimales también pueden ser utilizados con fármacos listados en el Orange Book, bien sea en papel o en forma electrónica, el cual puede encontrarse en el FDA Orange Book (<http://www.fda.gov/cder/ob/>), que tiene o registran la misma fecha, fecha más temprana, o fecha posterior, de los datos de presentación de este documento de patente. Por ejemplo, estos fármacos pueden incluir, entre otros, dorzolamida, olopatadina, travoprost, bimatoprost,

10 ciclosporina, brimonidina, moxifloxacina, tobramicina, brinzolamida, aciclovir timolol maleato, ketorolac trometamina, prednisolona acetato, hialuronato de sodio, nepafenac, bromfenac, diclofenac, flurbiprofeno, suprofenac, binoxan, patanol, combinación de dexametasona/tobramicina, moxifloxacina, o aciclovir.

Puede encontrarse una discusión adicional, sobre fármacos u otros agentes en la Publicación de Patente de los Estados Unidos de propiedad común No. 2009/0104248, la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2010/0274204, y la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2009/0105749.

15 Los niveles de dosificación real de los agentes farmacéuticamente activos en los sistemas de liberación de fármacos para uso en la presente invención pueden variarse para obtener una cantidad del agente farmacéuticamente activo que sea efectiva para obtener una respuesta terapéutica deseada para un sistema y método de administración particular. El nivel de dosificación seleccionado depende por lo tanto de factores tales como, por ejemplo, el efecto terapéutico deseado, la ruta de administración, la duración deseada del tratamiento y otros factores. La dosis diaria total de los agentes farmacéuticamente activos administrados a un huésped en dosis sencillas o divididas puede variar

20 ampliamente dependiendo de una variedad de factores que incluyen, por ejemplo, el peso corporal, la salud general, sexo, dieta, hora y ruta de administración, ratas de asociación y excreción, combinación con otros fármacos, la severidad de la condición particular que está siendo tratada, etc. En general, las cantidades de agentes farmacéuticamente activos presentes en los sistemas de administración de fármacos de la presente invención pueden variar desde aproximadamente 0.1% p/p hasta aproximadamente 60% p/p y preferiblemente desde aproximadamente 25 1% p/p hasta aproximadamente 50% p/p.

Ejemplos de enfermedades o trastornos que puedan ser tratados usando kits de la invención con los agentes listados anteriormente, son pero no se limitan a, glaucoma, tratamientos oculares pre y postcirugía, ojo seco, alergia antiojo, 30 trastornos antiinfecciosos, de inflamación o dolor postquirúrgicos, relacionados con la respiración, tales como alergias, trastornos del oído interno, tales como mareo o migrañas, u otros trastornos sistémicos tales como hipertensión, manejo de colesterol, trastornos pulmonares o trastornos inmunológicos. En algunos ejemplos, el agente terapéutico 35 puede incluir un lubricante o un surfactante, por ejemplo un lubricante para tratar un ojo seco. En otros ejemplos, el agente terapéutico puede incluir un absorbente capaz de absorber lágrimas de un ojo.

Enfermedades adicionales tratables que usan un kit de la invención, incluyen sistemas de administración de fármacos por difusión controlada por matriz de la presente invención que pueden ser utilizados en un amplio rango de aplicaciones terapéuticas. Los sistemas de administración de fármaco por difusión controlada por matriz de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos y/o lesiones oftálmicas. Ejemplos representativos de tales enfermedades, trastornos o lesiones oftálmicas incluyen, pero no se limitan a, retinopatía diabética, glaucoma, degeneración macular, retinitis pigmentosa, desgarros u orificios en retina, desprendimiento de retina, isquemia de retina, retinopatías agudas asociadas con trauma, degeneración mediada por inflamación, complicaciones postquirúrgicas, daños asociados con terapia con láser incluyendo terapia fotodinámica (PDT), retinopatía iatrogénica inducida por la luz quirúrgica, retinopatías inducidas por fármacos, atrofia óptica dominante autosómica, amilofibias tóxicas/nutricionales; neuropatía óptica hereditaria de leber (LHOP), otras enfermedades mitocondriales con manifestaciones o complicaciones oftálmicas, angiogénesis; RP atípico; síndrome de Bardet-Biedl; monocromía monocromacidad azul-cono; cataratas; distrofia coroidal areolar central; cloroideremia; distrofia de cono; 40 distrofia de bastones; distrofia de conos-bastones; distrofia de bastones-cono; ceguera nocturna estacionaria congénita; retinitis por citomegalovirus; edema macular diabético; drusas dominantes; arteritis de células gigantes (CGA); distrofia de Goldman-Favre; oftalmopatía de Grave; atrofia giratoria; hidroxichloroquina; iritis; retinosquisis juvenil; síndrome de Kearns-Sayre; síndromes de Lawrence-luna Bardet-Biedl; amaurosis congénita de leber; manchas de lana de algodón inducidas por lupus; degeneración macular, forma seca; degeneración macular, forma 45 húmeda; drusas maculares; distrofia macular; malattia leventinese; síndrome de histoplasmosis ocular; enfermedad de Oguchi; daño oxidativo; vitreoretinopatía proliferativa; enfermedad de Refsum; retinitis de punctata albescens; retinopatía de premadurez; monocromatismo de bastones; RP y síndrome de Usher; escleritis; sector RP; síndrome de Sjogren-Larsson; distrofia de fondo de Sorsby; enfermedad de Stargardt y otras enfermedades retinales.

50 Los kits de la presente invención pueden ser usados para tratar un mamífero que requiere tratamiento por medio de una variedad de rutas. Por ejemplo, los sistemas de administración de fármacos pueden ser utilizados por implantación dentro de una porción del cuerpo cuando se requiere una administración localizada del fármaco, por ejemplo, la porción interior de un ojo. Sin embargo, los sistemas de administración de fármacos por difusión controlada en matriz de ejemplo pueden de la misma forma ser utilizados de acuerdo con otros procedimientos quirúrgicos conocidos para los experimentados en el campo de la oftalmología. Por ejemplo, los sistemas de administración de fármaco pueden ser administrados a la región del ojo que requiere tratamiento empleando instrumentos conocidos en el arte, por ejemplo, un sistema de microcatéter flexible o cánula divulgados en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2002/002362, o los sistemas de administración y extracción intrarretinales divulgados en las Patentes de

los Estados Unidos Nos. 5,273,530 y 5,409,457. El agente farmacéuticamente activo puede ser liberado desde el dispositivo de administración de fármaco durante un período sostenido y extendido de tiempo. Opcionalmente, la rata de liberación de fármaco también puede ser controlada a través de la unión de una barrera de difusión inerte mediante, por ejemplo, tratamiento en superficie del dispositivo de administración de fármaco. El tratamiento en superficie puede ser aplicado a través de una variedad de técnicas de tratamiento de superficie conocidas en el arte, por ejemplo, técnicas de plasma oxidativo, deposición evaporativa, recubrimiento por inmersión o extrusión.

El agente terapéutico puede estar presente en el dispositivo en una formulación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, excipientes, agentes de suspensión, diluyentes, agentes de relleno, sales, reguladores, estabilizadores, solubilizantes, solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y otros materiales conocidos en el arte. La formulación farmacéutica incluye opcionalmente potenciadores, agentes de complejación, agentes de direcciónamiento, agentes estabilizadores, cosolventes, agentes presurizados o conjugados de solubilización.

Los excipientes de ejemplo incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, y/o polivinil pirrolidona (PVP). Excipientes preferidos incluyen lactosa, gelatina, carboximetil celulosa de sodio y productos de almidón de bajo peso molecular.

Agentes de suspensión de ejemplo que pueden servir como lubricantes de válvula en sistemas para inhalación en paquetes presurizados, son deseables. Tales agentes incluyen ácido oleico, derivados de ácidos carboxílicos simples y trioleato de sorbitano.

Diluyentes de ejemplo incluyen agua, solución salina, citrato o solución salina regulados con fosfato y preparaciones mucolíticas. Otros diluyentes que pueden ser considerados incluyen alcohol, propilen glicol y etanol; estos solventes o diluyentes son más comunes en formulaciones para aerosoles orales. Son deseables diluyentes aceptables fisiológicamente que tienen una tonicidad y un pH compatibles con el aparato alveolar. Diluyentes preferidos incluyen solución salina isotónica, soluciones isotónicas reguladas con fosfato cuya tonicidad ha sido ajustada con cloruro de sodio o sacarosa o dextrosa o manitol.

Agentes de relleno de ejemplo incluyen glicerina, propilen glicol, etanol en preparaciones líquidas o fluidas. Los agentes de relleno adecuado para sistemas de inhalación de polvo en seco incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, aminoácidos adecuados, y derivados de lactosa. Agentes de relleno preferidos incluyen glicerina, propilen glicol, lactosa y ciertos aminoácidos.

Sales de ejemplo incluyen aquellas que son fisiológicamente compatibles y proveen el ajuste de tonicidad deseado. Son deseables sales monovalentes y bivalentes de ácidos fuertes o débiles. Sales preferidas incluyen cloruro de sodio, citrato de sodio, ascorbatos, fosfatos de sodio.

Reguladores de ejemplo incluyen reguladores de fosfato o citrato o sistemas reguladores mixtos de baja capacidad de regulación. Reguladores preferidos incluyen reguladores de fosfato o citrato.

Confección del implante

Los experimentados en el arte estarán familiarizados con diversos métodos utilizados para hacer los implantes descritos tal como es de uso en los kits divulgados aquí. Se describen métodos particulares en los documentos de patente identificados más arriba.

Por ejemplo, los núcleos de fármaco tal como se describieron más arriba pueden ser fabricados con diferentes tamaños de sección transversal de 0.1524 mm (0.006 pulgadas), 0.348 mm (0.012 pulgadas), 0.635 mm (0.025 pulgadas). Las concentraciones de fármaco en el núcleo pueden ser 5%, 10%, 20%, 30% en una matriz de silicona. Estos núcleos de fármaco pueden hacerse con un ensamblaje de tubo de jeringa y cartucho, mezclando latanoprost u otros agentes terapéuticos para la reducción de la presión intraocular con silicona, e inyectando la mezcla en un tubo de poliimida el cual es cortado a longitudes deseadas y sellado. La longitud de los núcleos de fármaco puede ser de aproximadamente 0.80 a 0.95 mm, los cuales para un diámetro de 0.012 pulgadas (0.32 mm) corresponde a un contenido total de latanoprost o de otro agente terapéutico reductor de la presión intraocular en los núcleos de fármaco de aproximadamente 3.5 microgramos, 7 microgramos, 14 microgramos y 21 microgramos para concentraciones de 5%, 10%, 20% y 30%, respectivamente.

Ensamblaje de tubo de jeringa y cartucho: 1. Tubería de poliimida de diversos diámetros (por ejemplo, 0.1524 mm (0.006 pulgadas), 0.3048 mm (0.0125 pulgadas), 0.635 mm (0.025 pulgadas)) pueden ser cortados a una longitud de 15 cm. 2. Los tubos de poliimida pueden ser insertados en un adaptador de jeringa. 3. El tubo de poliimida puede ser unido con adhesivo en un adaptador luer (Loctite, baja viscosidad curado UV). 4. El extremo del ensamblaje puede ser recortado entonces. 5. El ensamblaje de cartucho puede ser limpiado utilizando agua destilada y luego con metanol y secado en un horno a 60 grados centígrados.

El latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular pueden ser mezclados con silicona.

Latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular pueden ser provistos como una solución al 1% en acetato de metilo. La cantidad apropiada de solución puede ser colocada en una placa y utilizando una corriente de nitrógeno, la solución puede ser evaporada hasta que solo permanezcan el latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular. La placa con el latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores

- 5 de la presión intraocular oleosos pueden ser colocados bajo vacío durante 30 minutos. Este latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular pueden ser combinados con silicona, con tres concentraciones diferentes de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular (5%, 10% y 20%) en silicona NuSil 6385 siendo inyectados en tuberías de diferentes diámetros (0.1524 mm (0.006 pulgadas), 0.3048 mm (0.0125 pulgadas), 0.635 mm (0.025 pulgadas)) para generar matrices de 3x3. El porcentaje de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular con respecto a silicona es determinado por el peso total de la matriz de fármaco. Calculo: peso de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular/(peso de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular + peso de silicona) x 100 = porcentaje de fármaco.

El tubo puede ser entonces inyectado: 1. El ensamblaje de cartucho y tubos de poliimida puede ser insertado en una jeringa de 1 ml. 2. Puede agregarse una gota de catalizador (Agente de Curado MED-6385) en la jeringa. 3. El exceso de catalizador puede ser forzado hacia afuera del tubo de poliimida con aire limpio. 4. La jeringa puede ser llenada con la matriz de fármaco en silicona. 5. El tubo puede ser inyectado entonces con la matriz de fármaco hasta que el tubo está lleno o el émbolo de la jeringa se hace demasiado difícil de empujar. 6. El extremo distal del tubo de poliimida puede ser cerrado y puede mantenerse la presión hasta que la silicona comienza a solidificarse. 7. Se permite el curado a temperatura ambiente durante 12 horas. 8. Se coloca bajo vacío durante 30 minutos. 9. El tubo puede ser colocado entonces en su lugar en la configuración de recorte de tamaño correcto (preparado internamente para mantener tuberías de diferente tamaño) y los insertos de fármaco pueden ser cortados hasta la longitud (0.80-0.95 mm).

Liberación de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular a niveles efectivos

- 25 La tasa de liberación de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular puede relacionarse con la concentración de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular disueltos en el núcleo de fármaco. En algunas realizaciones, el núcleo de fármaco comprende agentes no terapéuticos que son seleccionados para proveer una solubilidad deseada de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular. El agente no terapéutico del núcleo de fármaco puede comprender polímeros tal como se describe aquí, y aditivos. Un polímero del núcleo puede ser seleccionado para proveer la solubilidad deseada del latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular en la matriz. Por ejemplo el núcleo puede comprender hidrogel que puede promover la solubilidad del agente de tratamiento hidrofílico. En algunas realizaciones, pueden agregarse grupos funcionales al polímero para proveer la solubilidad deseada del latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular en la matriz. Por ejemplo, pueden unirse grupos funcionales al polímero de silicona.

Pueden usarse aditivos para controlar la concentración de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular incrementando o haciendo disminuir la solubilidad de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular en el núcleo de fármaco de tal manera que se controle la cinética de liberación del latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular. La solubilidad puede ser controlada proveyendo moléculas o sustancias apropiadas que incrementan o hacen disminuir el contenido de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular en la matriz. El latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular pueden estar relacionados con las propiedades hidrófobas o hidrofílicas de la matriz y el latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular. Por ejemplo, pueden agregarse surfactantes y sales a la matriz y puede incrementarse el contenido de latanoprost hidrófobo en la matriz. 45 Además, pueden agregarse aceites y moléculas hidrófobas a la matriz y puede incrementarse la solubilidad del agente de tratamiento hidrófobo en la matriz.

En vez de o además de controlar la tasa de migración con base en la concentración de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular disueltos en la matriz, el área superficial del núcleo de fármaco también puede ser controlada para alcanzar la tasa deseada de migración de fármaco desde el núcleo al sitio diana. 50 Por ejemplo, un área superficial expuesta más grande del núcleo incrementará la tasa de migración del agente de tratamiento desde el núcleo de fármaco al sitio objetivo, y un área superficial expuesta más pequeña del núcleo de fármaco hará disminuir la tasa de migración de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular desde el núcleo de fármaco al sitio diana. El área superficial expuesta del núcleo de fármaco puede ser incrementada de cualquier número de maneras, por ejemplo, por cualquiera de almenado de la superficie expuesta, 55 una superficie porosa que tiene canales expuestos conectados con la película desprendible, indentación de la superficie expuesta, protrusión de la superficie expuesta. La superficie expuesta puede hacerse porosa mediante la adición de sales que se disuelven y dejan una cavidad porosa una vez que la sal se disuelve. Pueden usarse hidrogeles, y pueden hincharse en su tamaño para proveer un área de superficie expuesta. Tales hidrogeles pueden hacerse también porosos para incrementar adicionalmente la tasa de migración del latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular.

Adicionalmente, puede utilizarse un implante que incluye la capacidad de liberar dos o más fármacos en combinación,

tal como la estructura divulgada en la Patente de los Estados Unidos No. 4,281,654. Por ejemplo, en el caso del tratamiento de glaucoma, puede ser deseable tratar un paciente con múltiples prostaglandinas o una prostaglandina y un agente colinérgico o un antagonista adrenérgico (bloqueador beta), tal como Alphagan® o latanoprost y el inhibidor de la anhidrasa carbónica.

5 Además, las mallas impregnadas con fármaco pueden ser utilizadas como las divulgadas en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2002/0055701 o la deposición de polímeros bioestables como se describe en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2005/0129731. Pueden usarse ciertos procesos poliméricos para incorporar latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular en los dispositivos de la presente invención; tal como el llamado "Autoadministración de drogas" o PolymerDrugs (Polymerix Corporation, Piscataway, 10 N.J.), están diseñados para degradarse y solamente dentro de compuestos terapéuticamente útiles y moléculas de enlazamiento fisiológicamente inertes, detalladas en más detalle en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2005/0048121.

Tales polímeros de administración pueden ser empleados en los dispositivos de la presente invención para proveer 15 una rata de liberación que es igual a la rata de la erosión y degradación del polímero y es constante a lo largo del transcurso de la terapia. Tales polímeros de administración pueden ser utilizados como recubrimientos de dispositivo o en la forma de microesferas para un depósito de fármaco inyectable (tal como un reservorio de la presente invención). También puede configurarse una tecnología de administración de polímeros adicional a los dispositivos de la presente invención tales como las descritas en la publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2004/ 0170685, y técnicas disponibles de Medivas (San Diego, CA).

20 En realizaciones específicas, la matriz de núcleo de fármaco comprende un material sólido, por ejemplo, silicona que encapsula inclusiones de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular. El fármaco comprende moléculas que son muy insolubles en agua y ligeramente solubles en la matriz del núcleo del fármaco de encapsulamiento. Las inclusiones encapsuladas por el núcleo de fármaco pueden ser micropartículas que tienen dimensiones que van desde aproximadamente 1 micrómetro hasta aproximadamente 100 micrómetros en sección.

25 Las inclusiones de fármaco pueden comprender góticas de aceite, por ejemplo, aceite de latanoprost. Las inclusiones de fármaco pueden disolverse en la matriz de núcleo de fármaco sólida y saturar sustancialmente la matriz de núcleo de fármaco con el fármaco, por ejemplo, la disolución de aceite de latanoprost en la matriz de núcleo de fármaco sólida. El fármaco disuelto en la matriz de núcleo sólida es transportado, frecuentemente por difusión, desde la superficie expuesta del núcleo de fármaco hacia la película desprendible. A medida que el núcleo de fármaco está 30 saturado sustancialmente con el fármaco, en muchas realizaciones la etapa de limitación de la rata de administración del fármaco es el transporte del fármaco desde la superficie de la matriz del núcleo de fármaco expuesta a la película desprendible. A medida que la matriz de núcleo de fármaco es sustancialmente saturada con el fármaco, los gradientes en la concentración de fármaco dentro de la matriz son mínimos y no hace ninguna contribución significativa a la rata de administración de fármaco. Como el área superficial del núcleo de fármaco expuesto a la película desprendible es 35 casi constante, la rata de transporte de fármaco desde el núcleo de fármaco hacia la película desprendible puede ser sustancialmente constante. Los surfactantes de origen natural pueden afectar la solubilidad de latanoprost u otros agentes terapéuticos traductores de la presión intraocular en agua y el peso molecular del fármaco puede afectar el 40 transporte del fármaco desde la matriz sólida a la lágrima. En muchas realizaciones, el latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular es casi insoluble en agua y tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 0.03% a 0.002% en peso y un peso molecular que va desde aproximadamente 400 gramos/mol a aproximadamente 1200 gramos/mol.

En muchas realizaciones el latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular tienen una solubilidad baja en agua, por ejemplo desde aproximadamente 0.03% en peso hasta aproximadamente 0.002% en peso, un peso molecular desde aproximadamente 400 gramos por mol (g/mol) hasta aproximadamente 1200 g/mol, y 45 es fácilmente soluble en un solvente orgánico. El latanoprost es un aceite líquido a temperatura ambiente, y tiene una solubilidad acuosa de 50 microgramos/mL en agua a 25 grados centígrados, o aproximadamente 0.005% en peso y un peso molecular de 432.6 g/mol.

Los surfactantes de origen natural en la película desprendible, por ejemplo surfactante D y fosfolípidos, pueden 50 efectuar el trasporte del fármaco disuelto en la matriz sólida del núcleo a la película desprendible. En algunas realizaciones, el núcleo de fármaco puede estar configurado en respuesta a surfactante en la película desprendible para proveer liberación sostenida de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular en la película de lágrima a niveles terapéuticos. Por ejemplo, pueden generarse datos empíricos a partir de una población de pacientes, por ejemplo 10 pacientes cuyas lágrimas se recolectan y analizan en cuanto al contenido de surfactante. Los perfiles de elución en las lágrimas recolectadas para un fármaco que es ligeramente soluble en agua pueden ser 55 medidos también y comparados con perfiles de elución en reguladores surfactantes de tal manera que se desarrolle un modelo de surfactante para lágrimas *in vitro*. Una solución *in vitro* basada en surfactantes sobre estos datos empíricos puede utilizarse para ajustar el núcleo de fármaco en respuesta al surfactante de la película de lágrima.

Los núcleos de fármaco también pueden ser modificados para utilizar vehículos portadores tales como nanopartículas o micropartículas dependiendo del tamaño de la molécula que va a ser administrada tal como composiciones de nanofibra latentes-reactivas para composiciones y superficies nanotexturizadas (Innovative Surface Technologies, LLC, St. Paul, Minn.), silicio poroso nanoestructurado, conocido como BioSilicon®, incluyendo partículas de tamaño de 60

micrones, membranas, fibras tejidas y dispositivos de implante micromaquinados (pSividia, Limited, Reino Unido) y sistemas de nanojaulas de proteína que dirigen las células selectivas para administrar un fármaco (Chimeracore).

En muchas realizaciones, el inserto de fármaco comprende una funda de tubo de poliimida de pared delgada con un núcleo de fármaco que comprende latanoprost dispersado en Nusil 6385 (MAF 970), una silicona sólida de grado

5 médico que sirve como la matriz para la administración de fármaco. El extremo distal del inserto de fármaco es sellado con una película curada del adhesivo Loctite 4305 sólido de grado médico. El inserto de fármaco puede ser colocado dentro del orificio del implante para punto lacrimal, el adhesivo Loctite 4305 no entra en contacto con el tejido ni con la película para lágrima. El diámetro interno del inserto de fármaco puede ser de 0.32 mm; y la longitud puede ser de 0.95 mm. Pueden emplearse al menos cuatro concentraciones de latanoprost en el producto de fármaco terminado: los núcleos de fármaco pueden comprender 3.5, 7, 14 o 21 microgramos de latanoprost, con concentraciones en porcentaje en peso de 5, 10, 20 o 30% respectivamente. Asumiendo una tasa de elución global de aproximadamente 100 ng/día, el núcleo de fármaco que comprende 14 microgramos de latanoprost está configurado para administrar fármaco durante aproximadamente al menos 100 días, por ejemplo 120 días. El peso global del núcleo de fármaco, incluyendo latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular, puede ser aproximadamente 15 70 microgramos. El peso del inserto de fármaco incluyendo el manguito de poliimida puede ser de aproximadamente 100 microgramos. En una realización, el núcleo de fármaco puede comprender 46 microgramos de latanoprost, y en otra realización, el núcleo de fármaco puede comprender 95 microgramos de latanoprost.

En muchas realizaciones, el núcleo de fármaco puede eluir con un nivel elevado inicial de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular seguido por una elución sustancialmente constante de latanoprost u

20 otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular. En muchos casos, una cantidad de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular liberados diariamente desde el núcleo pueden estar por debajo de los niveles terapéuticos y todavía proveer un beneficio al paciente. Un nivel elevado de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular eluidos puede dar como resultado una cantidad residual de 25 latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular o un efecto residual de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular que se combina con una cantidad subterapéutica de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular para proveer alivio al paciente. En realizaciones en donde el nivel terapéutico es aproximadamente 80 ng por día, el dispositivo puede administrar 30 aproximadamente 100 ng por día para un período de administración inicial. Los 20 ng extra administrados por día pueden tener un efecto beneficioso cuando latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular se liberan a niveles por debajo del nivel terapéutico, por ejemplo, a 60 ng por día. Puesto que la cantidad de fármaco administrado puede ser controlada con precisión, una dosis inicial elevada puede no dar como resultado complicaciones o eventos adversos al paciente.

En ciertas realizaciones, los kits de la invención pueden ser usados para dar como resultado una reducción porcentual

35 en la presión intraocular de aproximadamente 24% a partir de la línea base. En algunas realizaciones, los kits de la invención pueden ser usados para dar como resultado una reducción en porcentaje o descenso en la presión intraocular de aproximadamente 23%, aproximadamente 22%, aproximadamente 21% o aproximadamente 20% a partir de la línea base. En ciertas realizaciones, los kits de la invención pueden ser usados para dar como resultado una reducción en porcentaje o descenso en la presión intraocular de al menos 24%, al menos 23%, al menos 22%, al menos 21%, al menos 20%, al menos 15%, o al menos 10% a partir de la línea base.

40 En ciertas realizaciones, los kits de la invención pueden ser usados para dar como resultado una reducción en la presión intraocular a partir de la línea base durante un período de tratamiento de aproximadamente 2 mm de Hg, aproximadamente 3 mm de Hg, aproximadamente 4 mm de Hg, aproximadamente 5 mm de Hg, aproximadamente 6 mm de Hg, o aproximadamente 7 mm de Hg. En ciertas realizaciones, los kits de la invención pueden ser usados para dar como resultado una reducción en la presión intraocular a partir de la línea base de al menos 2 mm de Hg, al menos 45 3 mm de Hg, al menos 4 mm de Hg, al menos 5 mm de Hg, al menos 6 mm de Hg, o al menos 7 mm de Hg. En algunas realizaciones, la presión intraocular es reducida a menos de o igual a 24 mm de Hg, menos de o igual a 23 mm de Hg, menos de o igual a 22 mm de Hg, menos de o igual a 21 mm de Hg, menos de o igual a 20 mm de Hg, menos de o igual a 19 mm de Hg, menos de o igual a 18 mm de Hg, o menos de o igual a 17 mm de Hg, o menos de o igual a 16 mm de Hg, menos de o igual a 15 mm de Hg, menos de o igual a 14 mm de Hg, o menos de o igual a 13 mm de Hg.

50 En una realización, kits de la invención proveen un lapso de tratamiento de 90 días. En otras realizaciones, los kits de la invención proveen un lapso de tratamiento de 60 días. En todavía otras realizaciones, los kits de la invención proveen un lapso de tratamiento de 45 días. En todavía otras realizaciones, los kits de la invención proveen un lapso de tratamiento de 30 días, dependiendo de la enfermedad que va a ser tratada y del agente terapéutico que va a ser administrado. Otras realizaciones incluyen una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, 55 seis semanas, siete semanas, ocho semanas, nueve semanas, diez semanas, once semanas o doce semanas de tratamiento. En algunas realizaciones, los niveles efectivos de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular se liberan durante el lapso completo del tratamiento. En una realización adicional, la variabilidad en presión intraocular durante el lapso del tratamiento es menos de aproximadamente 1 mm de Hg. En otras realizaciones la variabilidad en la presión intraocular durante el transcurso del tratamiento es menor de 60 aproximadamente 2 mm de Hg. En otras realizaciones, la variabilidad en la presión intraocular durante el transcurso del tratamiento es menor de aproximadamente 3 mm de Hg.

Los implantes descritos aquí pueden ser insertados en el punto lacrimal superior, el punto lacrimal inferior, o ambos, y pueden insertados en uno o ambos ojos del sujeto.

Las realizaciones de la invención pueden ser descritas mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Incumplimiento por parte de los pacientes

- 5 Se han publicado numerosos estudios que muestran un alto incumplimiento por parte de los pacientes que utilizan gotas para ojos para el tratamiento de diversos trastornos oculares. Un estudio demostró que solamente el 64% de los pacientes utilizaron las gotas de ojo según indicación (Winfield AJ, et al. A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops. Br J Ophthalmol. 1990 Aug;74(8):477-80). Otro estudio demostró que el 41% de los pacientes que utilizan gotas para ojos para el glaucoma omitieron seis o más dosis durante un período de 30 días (Norell SE, Granström PA. Self-medication with pilocarpine among outpatients in a glaucoma clinic. Br J Ophthalmol. 1980 Feb;64(2):137-41).

10 En una realización de ejemplo, la invención descrita aquí provee kits que pueden ser usados para tratar glaucoma que evita el problema de incumplimiento asociado con la administración de gotas para ojos. En algunas realizaciones, los kits de la invención pueden ser usados para reducir el incumplimiento del paciente significativamente en comparación con la administración de gotas en el ojo, por ejemplo, en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 90%. En algunas realizaciones, el incumplimiento global de los pacientes con los kits descritos aquí es aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, o aproximadamente 25%.

15 20 El incumplimiento del paciente puede ocurrir si un implante de la invención es retirado intencionalmente por un paciente o si el paciente no pide la reinserción del implante después de que tal implante ha sido perdido de manera no intencional del punto lacrimal del paciente. El cumplimiento por parte del paciente se considera satisfecho si el implante es retirado intencionalmente y el paciente solicita la reinserción menos de 48 horas después. El cumplimiento del paciente también se considera satisfecho si el implante es retirado intencionalmente y el paciente solicita la reinserción menos de 24 horas después de la remoción o pérdida del implante.

Métodos de tratamiento

25 30 Se describen aquí métodos para tratar glaucoma, presión intraocular elevada, y presión intraocular elevada asociada con glaucoma con un agente terapéutico. Ejemplos de glaucomas tratables incluyen glaucoma de ángulo abierto primario, glaucoma por tensión intraocular normal, glaucoma con hipersecreción, hipertensión ocular, glaucoma de cierre de ángulo agudo, glaucoma con ángulo cerrado crónico, glaucoma de mecanismo combinado, glaucoma por corticosteroides, glaucoma amiloide, glaucoma neovascular, glaucoma maligno, glaucoma capsular, síndrome de iris aplanado y similares.

35 En una realización de ejemplo, la condición tratada es glaucoma de ángulo abierto primario (POAG) e hipertensión ocular (OH) con un tapón de punto lacrimal que suministra un agente terapéutico efectivo contra estas condiciones en una forma de liberación sostenida. La liberación ocurre a una rata y en una cantidad suficiente para ser terapéuticamente útil. En diversas realizaciones, el agente terapéutico es una prostaglandina, por ejemplo, latanoprost.

40 45 En una realización de ejemplo, la condición tratada es glaucoma de ángulo abierto primario (POAG) e hipertensión ocular (OH) con un tapón de punto lacrimal de la divulgación en el cual se provee una formulación de liberación sostenida de un derivado de prostaglandina. En este método pueden insertarse de uno a cuatro tapones para punto lacrimal por paciente. Los tapones para punto lacrimal son formulados con aproximadamente 40 µg hasta aproximadamente 115 µg de prostaglandina. En diversas realizaciones, la prostaglandina es latanoprost. En diversas realizaciones, los tapones se formulan bien con 46 µg o con 95 µg de latanoprost de tal manera que se administra una dosificación que es un miembro seleccionado de 46 µg, 92 µg, 95 µg, 141 µg o 190 µg a cada ojo. En una realización se administraron 141 µg de latanoprost a un ojo individual. En otra realización, se administraron 190 µg de latanoprost a un ojo individual. Un paciente puede tener la misma cantidad de latanoprost administrada a cada ojo o el paciente puede tener una cantidad diferente administrada a cada ojo.

50 55 En algunas realizaciones, el agente terapéutico es liberado al ojo durante un período sostenido de tiempo. En una realización, el período sostenido de tiempo es de al menos aproximadamente 14 días, aproximadamente 21 días, aproximadamente 28 días, aproximadamente 45 días, aproximadamente 60 días y más aproximadamente 90 días. En algunas realizaciones, el método comprende insertar a través de un punto lacrimal un implante que tiene un cuerpo y un núcleo de fármaco de tal manera que el núcleo de fármaco es retenido cerca al punto lacrimal. En algunas realizaciones, el método comprende insertar a través de un punto lacrimal un implante que tiene un cuerpo dispersado dentro del mismo con un agente terapéutico. En algunas realizaciones, una superficie expuesta del núcleo de fármaco o cuerpo dispersado de agente localizado cerca del extremo proximal del implante entra en contacto con el fluido lacrimal o de película de lágrima y el latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular migran desde la superficie expuesta al ojo durante un período sostenido de tiempo mientras que el núcleo de fármaco y el cuerpo son retenidas al menos parcialmente dentro del punto lacrimal. En una realización de ejemplo, se provee

un método para tratar un ojo con latanoprost u otro agente terapéutico reductor de la presión intraocular, comprendiendo el método insertar a través de un punto lacrimal en un lumen canalicular un implante que tiene una estructura de retención opcional de tal forma que el cuerpo del implante es anclado a una pared del lumen mediante la estructura de retención. El implante libera cantidades efectivas de latanoprost u otros agentes terapéuticos 5 reductores de la presión intraocular a partir de un núcleo de fármaco u otro suministro de agente en un fluido lacrimal o de película de fluido del ojo. En algunas realizaciones, el núcleo de fármaco puede ser retirado de la estructura de retención mientras que la estructura de retención permanece anclada dentro del lumen. Puede acoplarse entonces un núcleo de fármaco de reemplazo a la estructura de retención mientras que la estructura de retención permanece anclada. Al menos una superficie expuesta del núcleo de fármaco de reemplazo libera latanoprost u otro agente 10 terapéutico reductor de la presión intraocular a niveles terapéuticos durante un período sostenido.

Un implante de reemplazo, o en otras realizaciones, un núcleo de fármaco de reemplazo el cual en algunas realizaciones puede estar unido a o incluir su propia estructura de retención, puede ser unido a la estructura de retención aproximadamente cada 30 días, aproximadamente cada 60 días o aproximadamente cada 90 días para dar como resultado una liberación continua del fármaco al ojo durante un período de tiempo de aproximadamente 180 15 días, aproximadamente 270 días, aproximadamente 360 días, aproximadamente 450 días, aproximadamente 540 días, aproximadamente 630 días, aproximadamente 720 días, aproximadamente 810 días o aproximadamente 900 días. En algunas realizaciones, puede insertarse un implante de reemplazo en el punto lacrimal aproximadamente cada 30 días, aproximadamente cada 60 días o aproximadamente cada 90 días para alcanzar la liberación del fármaco 20 al ojo durante períodos extendidos de tiempo, incluyendo hasta aproximadamente 180 días, aproximadamente 270 días, aproximadamente 360 días, aproximadamente 450 días, aproximadamente 540 días, aproximadamente 630 días, aproximadamente 720 días, aproximadamente 810 días o aproximadamente 900 días.

En otras realizaciones, se provee un método para tratar un ojo con latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular, comprendiendo el método insertar un núcleo de fármaco u otro cuerpo de implante al menos parcialmente en al menos un punto lacrimal del ojo. El núcleo de fármaco puede o puede no estar asociado con una 25 estructura de cuerpo de implantes separada. El núcleo de fármaco o cuerpo de implante impregnado con agente provee liberación sostenida de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular a niveles terapéuticos. En algunas realizaciones, la administración por liberación sostenida de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular continúa durante hasta 90 días.

En realizaciones de ejemplo, se provee un método para tratar un ojo con latanoprost u otros agentes terapéuticos 30 reductores de la presión intraocular, comprendiendo el método de insertar un extremo distal de un implante en al menos un punto lacrimal y en al menos un canalículo lacrimal del ojo. En alguna realización, se ajusta a una estructura de retención del implante de tal manera que inhiba la expulsión del implante. La expansión de la estructura de retención puede ayudar a ocultar un flujo del fluido lacrimal a través del punto lacrimal. En algunas realizaciones, el implante está configurado de tal manera que, cuando se implanta, existe una intersección angulada en al menos 45 grados entre un 35 primer eje, definida por un extremo proximal del implante, y un segundo eje, definido por el extremo distal del implante, para inhibir la expulsión del implante. El latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular son administrados desde un extremo proximal del implante al fluido lacrimal adyacente al ojo. La administración de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular se inhibe distalmente del extremo proximal.

40 Los métodos de la divulgación proveen liberación sostenida de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular. En algunas realizaciones, el agente activo es liberado del implante durante al menos una semana, al menos dos semanas, al menos tres semanas, al menos cuatro semanas, al menos cinco semanas, al menos seis semanas, al menos siete semanas, al menos ocho semanas, al menos nueve semanas, al menos diez semanas, al menos once semanas, al menos doce semanas, al menos trece semanas, al menos catorce semanas, al 45 menos quince semanas, o al menos diecisésis semanas. En algunas realizaciones el agente activo es latanoprost. En una realización, el latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular son liberados durante al menos doce semanas. En una realización de ejemplo, los métodos de tratamiento de acuerdo con la presente divulgación comprenden una terapia adjunta con una solución de gotas para ojos con suministro de latanoprost, por ejemplo Xalatan®.

50 La cantidad de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular asociada con el implante puede variar dependiendo del beneficio terapéutico deseado y del tiempo durante el cual el dispositivo está previsto para administrar la terapia. Puesto que los dispositivos de la presente invención presentan una variedad de formas, tamaños y mecanismos de administración, la cantidad de fármaco asociada con el dispositivo dependerá de la enfermedad o condición particular que va a ser tratada, y de la dosificación y duración con la que se desea alcanzar el efecto terapéutico. En general, la cantidad de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular es al menos la cantidad de fármaco que, por liberación desde el dispositivo, es efectiva para alcanzar los 55 efectos fisiológicos o farmacológicos locales o sistémicos.

Ciertas realizaciones de los implantes de la presente invención pueden ser configurados para proveer, en combinación 60 una con otra o separadamente, la administración de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular a ratas diarias que son mayores que o equivalentes a la forma en gotas terapéuticamente efectiva de tratamiento. Otras realizaciones de los implantes de la presente invención pueden ser configuradas para proveer, en

combinación una con otra o separadamente, la administración de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular a ratas diarias que permiten resultados clínicos comparables a los de las gotas para ojos administradas diariamente. Otras realizaciones de los implantes de la presente invención pueden ser configuradas para proveer la administración de latanoprost u otros agentes terapéuticos reductores de la presión intraocular a ratas diarias que exceden la forma efectiva terapéuticamente de tratamiento.

Para propósitos de comparación, un tratamiento estándar, esto es, la dosis total diaria recomendada, con gotas, tal como gotas de Xalatan®, administra aproximadamente 1.5 microgramos de latanoprost al ojo de una vez, asumiendo un volumen de gota de 35 microlitros. En realizaciones de la presente invención, la liberación sostenida de al menos 1.5 microgramos de latanoprost por día puede ser administrada. Por ejemplo, en una realización, un sistema de administración de fármaco oftálmico de liberación sostenida es configurado para liberar, en una base sostenida durante el trascurso de 24 horas al ojo, una cantidad total de latanoprost a partir de una combinación de un primer implante lacrimal, localizado en un punto lacrimal inferior del ojo, y un segundo implante lacrimal, localizado en un punto lacrimal superior del mismo ojo, que es mayor que o igual a la dosis total diaria recomendada de latanoprost que está en las gotas de Xalatan® (esto es, en la forma de gotas para ojos). En otras realizaciones, al menos dos veces la dosis total diaria recomendada de latanoprost que está en gotas de Xalatan® puede ser liberada por una combinación del primer implante lacrimal y el segundo implante lacrimal que están en el punto lacrimal inferior y el punto lacrimal superior, respectivamente, del mismo ojo. En una realización, ambos ojos del paciente pueden ser tratados con dos implantes lacrimales al mismo tiempo.

Los métodos para insertar y remover el implante son conocidos para los experimentados en el arte. Por ejemplo, las herramientas para la inserción y remoción/extracción de implantes están descritos en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 60/970.840 (presentada el 7 de septiembre de 2007 y titulada Herramientas de inserción y extracción para implantes de punto lacrimal). En general, para la colocación, el tamaño del implante para punto lacrimal que va a ser utilizado puede estar determinado utilizando una magnificación adecuada o, si se provee, utilizando una herramienta de dimensionamiento que acompaña el implante para punto lacrimal. El punto lacrimal del paciente puede ser dilatado si es necesario para ajustarse al implante para punto lacrimal. Puede aplicarse si es necesario una gota de lubricante para facilitar la colocación del implante en el punto lacrimal. Utilizando un instrumento de colocación apropiado, el implante puede ser insertado en el punto lacrimal superior o inferior del ojo. Después de la colocación, la tapa del implante puede ser visible. Este proceso puede ser repetido para el otro ojo del paciente. Para remover el implante, pueden utilizarse pequeños fórceps quirúrgicos para sujetar con seguridad el implante y la sección de tubo por debajo de la tapa. Utilizando un movimiento de halado suave, el implante puede ser retirado con suavidad.

Kits

La presente invención también provee kits que, en una realización de ejemplo, incluyen uno, dos, tres o cuatro implantes. En una realización de ejemplo, los implantes están esterilizados. También se provee una herramienta de inserción. Una herramienta de inserción de ejemplo está definida aquí. En diversas realizaciones, al menos un implante es acoplado con la herramienta de inserción acoplando el pasador (760) de la herramienta con el orificio del implante (385).

En diversas realizaciones, la herramienta está esterilizada. En una realización de ejemplo, los elementos del kit están empacados juntos con uno o más de un conjunto de instrucciones para instalar el implante en el punto lacrimal, un anestésico tópico, un dispositivo de administración para el anestésico tópico u otro componente de uso en la instalación del implante en el punto lacrimal.

Se proveen los siguientes ejemplos para ilustrar realizaciones de ejemplo de la invención y no deben considerarse como limitantes del alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 – Evaluación de seguridad y eficacia del sistema de administración de tapón en punto lacrimal de latanoprost (L-PPDS) que contiene latanoprost

Se llevó a cabo un estudio clínico de etiqueta abierta, Fase II en sujetos humanos con hipertensión ocular (OH) o glaucoma de ángulo abierto (OAG) para evaluar la seguridad y eficacia del sistema de administración por tapón en punto lacrimal de latanoprost (L-PPDS).

El ensayo en Fase II presentó la colocación simultanea de tapones en el punto lacrimal tanto en los puntos lacrimales superior e inferior para administración de una carga diaria de fármaco con el propósito de permitir resultados químicos comparable a los de las gotas para ojos Xalatan® administradas diariamente. El objetivo global fue una reducción media en la IOP de 5 mm de Hg o mayor. El punto final primario de este estudio en Fase II fue un cambio medio en IOP desde la línea base (medido como mm de Hg) a las 2 semanas. Los puntos finales secundarios fueron el cambio medio en IOP desde la línea base a las 4 semanas y el cambio en porcentaje medio en IOP a las 2 semanas y 4 semanas. Se incluyó un total de 95 sujetos ITT (Previstos para Tratar) en los tratamiento L-PPDS en este estudio. La IOP media como línea base fue de 25.8 mm de Hg para este grupo (con un rango de línea base de 22.5 mm de Hg a 33 mm de Hg).

Después de 2 semanas de tratamiento de L-PPDS, la IOP mostró un cambio medio significativo estadísticamente desde la línea base de -6.2 mm de Hg (95% C.I. -6.8, -5.6). Al final de la semana 2, el 73% de los sujetos mostró una reducción en IOP versus línea base de 5 mm de Hg o mayor y el 51% de los sujetos mostró una reducción de 6 mm de Hg o mayor. El cambio porcentual medio en la IOP desde la línea base a las 2 semanas fue -24.3%, lo cual es estadísticamente significativo (95% C.I. -26.7, -21.9).

Después de 4 semanas de tratamiento L-PPDS, la IOP mostró un cambio medio significativo estadísticamente desde la línea base de -5.7 mm de Hg (95% C.I. -6.5, -4.9). Al final de 4 semanas, el 60% de los sujetos mostró una reducción en IOP versus línea base de 5 mm de Hg o mayor y 47% de los sujetos mostró una reducción de 6 mm o mayor. El cambio porcentual medio en IOP desde la línea base a las 4 semanas también fue significativo estadísticamente a 22.3% (95% C.I. -25.4, -19.2).

Los sujetos fueron ajustados con L-PPDS que contenía concentraciones de latanoprost especificadas en el L-PPDS superior (46 µg) y el L-PPDS inferior (95 µg).

Procedimientos de estudio

Durante la visita de criba, los sujetos fueron provistos con los tapones para puntos lacrimales de ensayo durante aproximadamente 15 minutos hasta 2 horas para establecer el ajuste y elegibilidad. Se determinaron mediciones de IOP prelavado en cada ojo del paciente, y también se monitorizaron eventos adversos del dispositivo (ADEs). Después del ajuste del ensayo, los sujetos comenzaron el período de lavado en el cual los sujetos dejaron de recibir la terapia con prostaglandina tópica para establecer la elegibilidad de la IOP durante un mínimo de 4 semanas y hasta un máximo de 6 semanas.

Después del lavado, la IOP de línea base fue medida en cada ojo del paciente en dos visitas separadas con un lapso de 2 a 4 días (visitas de estudio en el Día -2 y en el Día 0), después el paciente recibió el lavado de la terapia con prostaglandina tópica previa.

Al comienzo del estudio (Día 0), cada paciente tuvo un L-PPDS insertado bilateralmente en cada punto lacrimal de cada ojo y fue inspeccionado después de esto en cada visita. Si se extrudió un L-PPDS espontáneamente, se permitió un L-PPDS de reemplazo por paciente. El L-PPDS fue retirado en la visita de la semana 4.

Después de la colocación del L-PPDS, los sujetos fueron monitorizados para cualquier tratamiento emergente o efectos adversos (Aes) durante el período del tratamiento de 4 semanas. Los sujetos tuvieron visitas de seguimiento semanales con la última visita de estudio a la semana 4. Se midió el volumen de lágrimas mediante una prueba de Schirmer con anestesia durante 5 minutos en el día 0 y en la última visita. La agudeza visual fue medida con mejor corrección utilizando un cartel de Snellen en cada visita. Se llevaron a cabo exámenes por biomicroscopía en cada ojo en cada visita, incluyendo una inspección de la colocación del L-PPDS. La emergencia en tratamiento ocular y los Aes sistémicos y las medicaciones concomitantes fueron monitorizados en cada visita con técnicas de interrogación estandarizadas. La perimetria automatizada fue llevada a cabo para medir los campos visuales en la última visita. Se llevó a cabo un examen de fundoscopia en la última visita.

Las mediciones de IOP según Goldmann (el promedio de 3 mediciones) fueron tomadas en cada ojo en cada visita. Se tomó la línea base IOP en dos días separados, con una separación de al menos 48 horas. Se tomaron específicamente mediciones de IOP a las 8:30 am (\pm 30 minutos) en cada visita.

L-PPDS

Cada L-PPDS para el punto lacrimal superior fue un diseño de tapón para punto lacrimal exclusivo y tenía una concentración de latanoprost de 46 µg. Los componentes inactivos fueron silicona de grado médico, tubería de poliimida, DMPC, adhesivo de cianoacrilato grado médico, y colorante verde al 2%. Cada L-PPDS fue suministrado en una bolsa de lámina Mylar separada esterilizada.

Cada L-PPDS para el punto lacrimal inferior fue un diseño de tapón para punto lacrimal exclusivo y tenía una concentración de latanoprost de 95 µg. Los componentes inactivos son silicona de grado médico, tubería de poliimida, DMPC, adhesivo de cianoacrilato de grado médico, y colorante verde al 2%. El L-PPDS para el punto lacrimal inferior fue precargado en una herramienta de inserción. Cada L-PPDS y la herramienta de inserción fueron suministrados en una bandeja contenida en una bolsa de lámina Mylar esterilizada.

La Figura 13 muestra la reducción media en la presión intraocular (IOP) desde la línea base en semanas durante el período de tratamiento. La Figura 14 muestra el porcentaje de sujetos que registran una reducción en IOP de \geq 5 mm de Hg desde la línea base, \geq 6 mm de Hg desde la línea base, y \geq 7 mm de Hg desde la línea base, en semanas.

Un punto final secundario en el estudio fue el cambio porcentual en la IOP promedio de la línea base a las 2 semanas y a las 4 semanas para el tratamiento con L-PPDS. La Figura 15 muestra la reducción media en IOP desde la línea base en semanas durante el período de tratamiento. A las 2 semanas, el cambio porcentual desde la línea base de -24.3% (95% C.I. -26.7, -21.9) fue significativo estadísticamente, y a las 4 semanas, el cambio porcentual desde la línea base de -22.3% (95% C.I. -25.4, -19.2) fue también significativo estadísticamente.

Los resultados de reducción en IOP se resumen en la Tabla 2:

Tabla 2: Cambio medio y cambio en % en IOP en semanas para L-PPDS que contiene concentración de latanoprost de 141 µg

	Cambio medio en IOP desde la línea base (95% C.I.)	% cambio en IOP desde línea base (95% C.I.)
2 semanas (n=70)	-6.2 (-6.8, -5.6)	-24.3% (-26.7%, -21.9%)
4 semanas (n=53)	-5.7 (-6.5, -4.9)	-22.3% (-25.4%, -19.2%)

5 Resultados de retención de tapón

El tapón para punto lacrimal inferior alcanzó 94% o más de retención por sujeto a través de la duración del estudio de 4 semanas. El tapón para punto lacrimal superior mostró una tasa de retención de 40% por sujeto a través de la duración del estudio.

Establecimiento de la seguridad y tolerabilidad del tratamiento

10 El L-PPDS fue bien tolerado durante el período de prueba. La mayoría de los Aes fueron oculares en su naturaleza, sin embargo, ninguno fue un Aes serio. El AE reportado con mayor frecuencia fue desprendimiento de lágrimas suave a moderado. Pocos sujetos experimentaron incomodidad alguna relacionada con los tapones en el punto lacrimal no teniendo la mayoría de los sujetos percepción o percepción suave de los tapones en el punto lacrimal hacia la semana 4.

15 Ejemplo 2 – Comparación de estudios clínicos del L-PPDS a diferentes dosificaciones

Se ha llevado a cabo una serie de estudios clínicos para establecer la seguridad, eficacia y dosificación para el tratamiento con L-PPDS en más de 300 sujetos humanos con OH u OAG. Estos estudios han investigado la seguridad y eficacia preliminar de L-PPDS a lo largo del rango de dosis de 3.5 a 95 µg por ojo, suministrados primariamente a través de un L-PPDS posicionado en el punto lacrimal inferior. Véase, por ejemplo, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00967811, "An Open-Label, Phase 2 Study of Different Formulations (E1 and E2) of the Latanoprost Punctal Plug Delivery System (L-PPDS) in Subjects With Ocular Hypertension (OH) or Open-Angle Glaucoma (OAG)," Study Start Date: August 2009, (other study ID number: PPL GLAU 07); and ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01037036, "An Open-Label, Phase 2 Study of the Latanoprost Punctal Plug Delivery System (L-PPDS) With Adjunctive Xalatan® Eye Drops in Subjects With Ocular Hypertension (OH) or Open-Angle Glaucoma (OAG)," Study Start Date: December 17, 2009, (otro número ID de estudio: PPL GLAU 08). Con base en los resultados clínicos publicados para la reducción de IOP asociada con gotas para ojos Xalatan®, las reducciones en IOP medias han sido menores que las esperadas. Sin embargo, los resultados para L-PPDS muestran que algunos sujetos tuvieron reducciones en IOP que se esperarían con Xalatan®. Todos los estudios tuvieron ocluido solamente un punto lacrimal por ojo. La reducción en IOP media global para el L-PPDS fue similar entre la mayoría de los estudios (rango de -3 a -5 mm de Hg), independientemente de la concentración de latanoprost desde 3.5 µg a 95 µg por ojo. Específicamente, la reducción en IOP media de acuerdo con el estudio clínico descrito en el Ejemplo 1 y los estudios clínicos del L-PPDS que contenían concentraciones de Latanoprost de 44 µg y 81 µg, véase ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00820300, "An Open-Label, Phase 2 Study of the Latanoprost Punctal Plug Delivery System (L-PPDS) in Subjects With Ocular Hypertension (OH) or Open Angle Glaucoma (OAG)," Study Start Date: January 2009, (otro número ID de estudio: PPL GLAU 03), y dos formulaciones diferentes de 95 µg fueron comparados, en donde las dos formulaciones de 95 µg (E1 y E2) fueron desarrolladas para administrar diferentes dosis diarias promedio, véase ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00967811, "An Open-Label, Phase 2 Study of Different Formulations (E1 and E2) of the Latanoprost Punctal Plug Delivery System (L-PPDS) in Subjects With Ocular Hypertension (OH) or Open-Angle Glaucoma (OAG)," Study Start Date: August 2009, (otro número ID de estudio: PPL GLAU 07). La Tabla 3 resume el rango de cambio medio en IOP desde la línea base durante el período de las primeras 4 semanas de los tratamientos con L-PPDS en los estudios clínicos. La Tabla 4 resume los cambios en IOP (mm de Hg) en número (porcentual) de sujetos en las semanas 2 y 4.

Tabla 3. Cambio medio en IOP de línea base en estudios clínicos

ID de estudio	GLAU 03		GLAU 07		GLAU 11 (Ejemplo 1)
Formulación L-PPDS	44 µg (N=57)	81 µg (N=53)	95 µG E1 (N=42)	95 µg E2 (N=41)	141 µg (N=95)
Rango de cambio medio en IOP desde	-3.5 a -3.6	-3.0 a -3.4	-3.5 a 4.2	-3.9 a 4.7	-5.7 a 6.8

línea base: Semanas 1 a 4 (mm de Hg)					
--	--	--	--	--	--

Tabla 4. Cambios en IOP en % de sujetos

ID del estudio		GLAU 03		GLAU 07		GLAU 11
Formulación L-PPDS		44 µg (N=57)	81 µg (N=53)	95 µG E1 (N=42)	95 µg E2 (N=41)	141 µg (N=95)
Semana 2	≥ 5	31%	25%	31%	22%	73%
	≥ 6	24%	16%	17%	17%	51%
	≥ 7	16%	4%	12%	15%	36%
Semana 4	≥ 5	35%	29%	38%	31%	60%
	≥ 6	23%	22%	15%	21%	47%
	≥ 7	8%	12%	13%	10%	28%

- 5 No se observó cambio medio en IOP de ≥5 mm de Hg durante las 4 semanas de duración de los tratamientos de L-PPDS que contenían concentraciones de latanoprost de 44 µg, 81 µg y 95 µg. Las reducciones medias en IOP fueron significativamente mayores con L-PPDS que contenía una concentración combinada de latanoprost de 141 µg registrada en el estudio clínico descrito en el Ejemplo 1, en comparación con L-PPDS que contenía dosis inferiores de latanoprost. El cambio en IOP medio desde la línea base para L-PPDS con una concentración combinada de latanoprost de 141 µg fue sustancial, desde -5.7 mm de Hg a -6.8 mm de Hg.
- 10 Ejemplo 3 – Método de preparación de los núcleos de L-PPDS (95 µg)
- Se agitó NuSil Silicona MED6385 parte A durante un mínimo de 5 minutos, y 63 mg de la misma fue pesada y transferida a una lámina de vidrio. A la misma lámina de vidrio se agregó latanoprost (obtenido de Everlight Chemical, Taipei, Taiwan) (48 mg), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) (9 mg) y agente de entrecruzamiento NuSil Med6382 (2.4 mL). Utilizando una jeringa Hamilton de 0.5 µL, se transfirió NuSil MED6385 parte B (0.348 µL) directamente sobre una miniespátula. El latanoprost, el agente de entrecruzamiento NuSil MED6382, el NuSil Silicona MED-6385 parte B y el DMPC fueron mezclados entre sí durante 2-5 minutos para formar una mezcla homogénea. La mezcla resultante fue combinada con NuSil Silicona MED6385 parte A y fue mezclada durante otros 2 minutos para formar una mezcla homogénea, la cual fue transferida inmediatamente hacia un ensamblaje de jeringa preparado previamente. La jeringa fue conectada entonces a una tubería de poliimida (0.024" OD) mediante un adaptador. La tubería de poliimida fue mantenida a una temperatura de 4°C por medio de una camisa de enfriamiento. Después de 2 minutos, la mezcla fue inyectada en la tubería de poliimida incrementando la presión del sistema a 40 psi durante 2.5 minutos. Una vez que la mezcla había extrudido a través de la tubería de poliimida hasta el final, la tubería fue cortada y ambos extremos fueron pinzados. El tubo fue colocado en una cámara de humedad a 40°C y 80% de humedad relativa durante 24-96 horas para curar la silicona, y la tubería fue cortada en longitudes de 1.0 mm. Se aplicó Loctite 4305 (Henkel Adhesives Technologies, Ltd.) al extremo inferior de la tubería cortada y se curó durante 20 segundos en una cámara de curado con 100W UV. Estos núcleos fueron insertados entonces en la cavidad de los tapones de punto lacrimal con el extremo engomado posicionado en la parte inferior de la cavidad.

Ejemplo 4 – PP DEV 05: Un estudio de evaluación de dispositivo para establecer adicionalmente las características físicas y clínicas de las iteraciones de diseño del tapón para punto lacrimal prototipo

30 Objetivo del estudio

Evaluar las características de rendimiento físico y clínico de iteraciones de diseño de tapón para punto lacrimal.

Diseño del estudio

Este es un estudio de factibilidad, para establecimiento de diseño, multicentro para establecer las características de rendimiento físico y clínico de tapones para punto lacrimal prototipo. Hasta aproximadamente 500 sujetos fueron

enrolados en 5-15 sitios en los Estados Unidos. No se administró tratamiento con fármaco. El estudio evaluará las características físicas (manipulación) y clínicas (comodidad, generación de lágrimas, retención) de prototipos de tapón para punto lacrimal. El estudio será iterativo, con datos monitorizados sobre una base de avance y modificaciones en diseño a los tapones para punto lacrimal y se indican las modificaciones en diseño a los tapones para punto lacrimal hechas en mejoras posteriores. Una ayuda para la detección de tapón de investigación también puede ser evaluada.

5 Los sujetos serán enrolados en 1 o 2 grupos. El grupo 1 experimentará dos períodos de colocación de tapón de 12 semanas. El grupo 2 experimentará dos períodos de colocación de tapón de 2 semanas seguido por un período de colocación de tapón de 12 semanas. La colocación de los tapones se intentará en los puntos lacrimales superior e inferior de ambos ojos. La colocación debe ser exitosa tanto en el punto lacrimal superior como en el inferior de al menos un ojo para que el sujeto sea elegible para el estudio. El Patrocinador informará a los sitios con anticipación por escrito cuales iteraciones de tapón utilizará para cada sujeto para cada período de colocación. Para el Grupo 1, las visitas para el estudio ocurrirán el Día 0, y Semanas 4, 8, 12, 16, 20 y 24, con colocación del tapón en las visitas del Día 0 y Semana 12. Para el Grupo 2, las visitas de estudio ocurrirán el Día 0 y Semanas 1, 2, 3, 4, 8, 12 y 16, con colocación del tapón en el Día 0, Semana 2 y Semana 4.

10 15 Un sujeto que complete o se retire de la programación de tratamiento de Grupo 1 o Grupo 2 puede ser reenrolado en el estudio (a cualquiera de Grupo 1 o Grupo 2). Un sujeto reenrolado recibirá la asignación de un nuevo número de sujeto y experimentará de nuevo procedimientos de criba.

La seguridad será establecida a lo largo del estudio.

Población de estudio

20 25 30 Los sujetos serán voluntarios masculinos y femeninos, con 50 años o más de edad. Los criterios principales de exclusión incluirán:

- Historia de, o enfermedad de párpados que requiere frotación de los párpados (esto es blefaritis moderada o severa, dacriocistitis, meibomianitis)
- Anormalidades estructurales en el párpado (esto es. Ectropión, entropión)
- Enfermedad inflamatoria del segmento anterior activa
- Alergias oculares
- Frotación habitual del ojo
- Intolerancia previa de tapones para puntos lacrimales (esto es, reacción inflamatoria, granuloma, dacriocistitis, etc., debidos al uso de tapones para punto lacrimal)
- Cirugía ocular con láser durante los últimos 3 meses o cirugía de ojo con incisión durante los últimos 6 meses.

Dispositivos de estudio

Los tapones para punto lacrimal serán colocados bilateralmente en los puntos lacrimales superior e inferior utilizando una herramienta de inserción en investigación provista con el tapón o fórceps oftálmicos. Las técnicas de inserción y remoción son similares a los procedimientos para otros tapones para punto lacrimal comerciales.

35 Variables del estudio

Rendimiento del dispositivo

- Ratas de retención
- Éxito en la inserción
- Facilidad de uso

40 45 Tolerabilidad

- Comodidad
- Presencia de lágrimas

Seguridad

- Eventos y dispositivos adversos (ADEs)
- Biomicroscopía

Procedimientos y definiciones del estudio:

Rendimiento del dispositivo:

- Para sujetos que proveen consentimiento adicional, pueden tomarse fotografías de los tapones en punto lacrimal después de su colocación para observar su localización en el margen del párpado; pueden llevarse a cabo videografías de la colocación del tapón en el punto lacrimal y de los procedimientos de remoción para

entrenamiento de futuros médicos. También puede presentarse el entrenamiento de médicos observadores en persona de la colocación del tapón en el punto lacrimal y los procedimientos de remoción.

Tolerabilidad:

- 5 • Los sujetos calificarán la aceptabilidad de la generación de lágrimas y comodidad de acuerdo con una escala análoga visual en cada visita.

Seguridad:

- Se llevará a cabo biomicroscopía en cada ojo y se recolectarán los ADEs en cada visita de estudio.

Tamaño de muestra y análisis estadístico:

- 10 • El tamaño de muestra está basado en el juicio clínico y se considera como suficiente para satisfacer los objetivos del estudio. Todas las variables del estudio serán resumidas de manera descriptiva. Los ADEs serán codificados utilizando el Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) y se resumirán de manera descriptiva mediante el sistema de clase de órgano y los términos preferidos.

Ejemplo 5 – Estudio clínico de retención del tapón en punto lacrimal

Estudio de retención

- 15 Se llevó a cabo un estudio clínico para evaluar las modalidades de ejemplo de la presente invención en comparación con un implante comercial modificado. El implante 1000 comercial está ilustrado en las Figuras 10A y 10B, donde una vista lateral y una vista superior están representadas respectivamente a lo largo con dimensiones principales correspondientes. El implante 1000 comercial no tiene cavidad. Para propósito del estudio de comparación, el implante 1000 comercial está modificado construyendo una cavidad 1002 en el implante 1000, como se muestra en las Figuras 20 10C y 10D. La cavidad 1002 está configurada de tal manera que tiene esencialmente la misma forma, y el mismo tamaño de la cavidad 458 en las realizaciones de ejemplo de la presente solicitud seleccionada para el estudio de comparación.

El estudio de comparación involucra noventa y seis sujetos, cuya demografía de línea base se provee en la Figura 11. Cada sujeto está provisto con dos implantes comerciales modificados indicados y dos realizaciones de ejemplo 25 seleccionadas de la solicitud presente. Los implantes comerciales modificados se denominan como implantes superiores y las realizaciones de ejemplo seleccionadas de las presentes solicitudes son implantes inferiores. El implante superior contiene 46 µg de latanoprost y el implante inferior contiene 95 µg de latanoprost para una dosis total de 141 µg de latanoprost total. Los 141 µg del fármaco latanoprost totales son consistentes con tres meses de gotas de Xalatan®.

- 30 El estudio fue llevado a cabo durante cuatro semanas. Durante el estudio, los sujetos fueron examinados y la presión intraocular fue verificada semanalmente. La tasa de retención observada se representó gráficamente y se ilustra en la Figura 9. En el estudio, así como en la solicitud presente, la tasa de retención se define como el porcentaje de ojos que retienen los implantes durante un cierto período de tiempo. Como se indica en la gráfica en la Figura 9, las realizaciones de ejemplo seleccionadas de la presente solicitud alcanzan tasas de retención más altas que los 35 implantes comerciales modificados. Por ejemplo, mientras que la tasa de retención de los implantes comerciales modificados declina a una tasa por debajo de 60% en la semana tres, la tasa de retención de las realizaciones de ejemplo seleccionadas de la presente solicitud se mantiene a una tasa relativamente más alta, aproximadamente 95% o más a lo largo del ensayo clínico completo. El tener una tasa de retención superior durante un período más largo de tiempo es una de las diversas ventajas de las realizaciones de la presente solicitud.

- 40 La descripción antes detallada pretende ser ilustrativa, y no restrictiva. Por ejemplo, los ejemplos anteriormente descritos (o una o más características de los mismos) pueden ser utilizados en combinación uno con otro. Como ejemplo, una o más dimensiones de las diversas realizaciones de implante mostradas o descritas pueden ser agrupadas entre sí para formar una realización de implante capaz de proveer una concentración de fármaco deseada. Pueden utilizarse otras realizaciones, tales como las que hará una persona experimentada en el arte al revisar la 45 descripción anterior. También, en la descripción detallada anterior, pueden agruparse diversas características entre sí para dinamizar la divulgación. Esto no debe interpretarse como un entendimiento de que una característica divulgada no reivindicada es esencial para cualquier reivindicación. Al contrario, la materia objeto de la invención puede estar en menos que todas las características de una realización divulgada particular. Así, las reivindicaciones siguientes se incorporan aquí en la descripción detallada, representando cada reivindicación por sí misma una realización separada.

REIVINDICACIONES

1. Un kit que comprende un implante para inserción en un canalículo lagral, y una herramienta de inserción para insertar el implante en el canalículo lagral, en el que el implante comprende:
 - 5 un primer miembro (305) que define un primer eje y que tiene un primer extremo a lo largo del primer eje, en donde el primer miembro (305) está configurado para extenderse en el canalículo;
 - 10 un segundo miembro (310) que define un segundo eje y tiene un segundo extremo a lo largo del segundo eje, en el que el segundo miembro (310) está configurado para residir en la porción (220, 222) vertical del canalículo y para extenderse a la abertura de, o hacia afuera de la abertura de, los puntos lacrimales asociados;
 - 15 un tercer miembro (330) que conecta el primer extremo del primer miembro y el segundo extremo del segundo miembro a un primer ángulo para formar una intersección angulada;
 - el tercer miembro comprende un orificio (385) que está caracterizado por un tercer eje y un segundo ángulo; en el que el orificio (385) está configurado para ser accesible a una herramienta de inserción para facilitar la inserción del implante; en el que adicionalmente el primer ángulo está definido por el primer eje con respecto al segundo eje y el segundo ángulo está definido por el primer eje con respecto al tercer eje; y
 - 20 adicionalmente en el que el orificio (385) se extiende desde una superficie (360) superior en el tercer miembro (330), en donde la superficie superior se extiende más allá de la intersección con el segundo miembro (310);
 - en el que el primer ángulo va desde aproximadamente 30 grados hasta aproximadamente 150 grados;
 - 25 en el que el segundo ángulo va desde aproximadamente 15 grados hasta aproximadamente 90 grados.
 - 20 2. El kit de la reivindicación 1, en el que implante está hecho de un material seleccionado del grupo consistente de: plástico, goma, polímero y una composición.
 3. El kit de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el primer ángulo es aproximadamente 90 grados.
 4. El kit de cualquier reivindicación precedente en donde el primer miembro (305) comprende un segmento (315) intermedio, un segmento (325) de punta y un segmento (320) de avance entre el segmento (315) intermedio y el segmento (325) de punta.
 - 25 5. El kit de la reivindicación 4, en donde el segmento (320) de avance está ahusado y tiene una forma cónica, de tal manera que el segmento (320) de avance conecta al segmento (315) intermedio en un extremo y el segmento (325) de punta en el otro extremo.
 6. El kit de la reivindicación 4 o reivindicación 5, en donde el segmento (315) intermedio tiene una forma cilíndrica.
 - 30 7. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el segmento (325) de punta es sustancialmente una semiesfera o una porción de una semiesfera.
 8. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en donde la longitud del segmento (315) intermedio va desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 2.8 m; el radio del segmento de punta o punta (325) es aproximadamente 0.20 mm; y la longitud del segmento (320) de avance va de aproximadamente 1.7 mm hasta aproximadamente 3.5 mm.
 - 35 9. El kit de cualquier reivindicación precedente, en donde el tercer miembro (330) incluye un segmento (375) de conexión de talón configurado para acoplar el tercer miembro (330) con el primer miembro (305), en donde una anchura del segmento (375) de conexión de talón en la dirección de un segundo eje varía a lo largo de la dirección del primer eje.
 10. El kit de cualquier reivindicación precedente, en donde el segundo ángulo es aproximadamente 45 grados.
 - 40 11. El kit de cualquier reivindicación precedente, en donde el orificio (385) tiene una profundidad a lo largo de la dirección del tercer eje que va desde aproximadamente 0.3 mm hasta aproximadamente 0.7 mm.
 12. El kit de cualquier reivindicación precedente, que comprende adicionalmente una cavidad (458) que está configurada para alojar un núcleo de agente terapéutico.
 - 45 13. El kit de la reivindicación 12, en donde el implante está formateado como una dosificación unitaria de un agente antiglaucoma.
 14. El kit de cualquier reivindicación precedente, en el que la herramienta de inserción se acopla con el implante mediante el encuentro de un pasador (760) de la herramienta de inserción y el orificio (385).

ES 2 727 203 T3

15. El kit de la reivindicación 14, en el que el orificio (385) tiene una profundidad a lo largo del tercer eje que es de aproximadamente 0.3 mm hasta aproximadamente 0.7 mm.

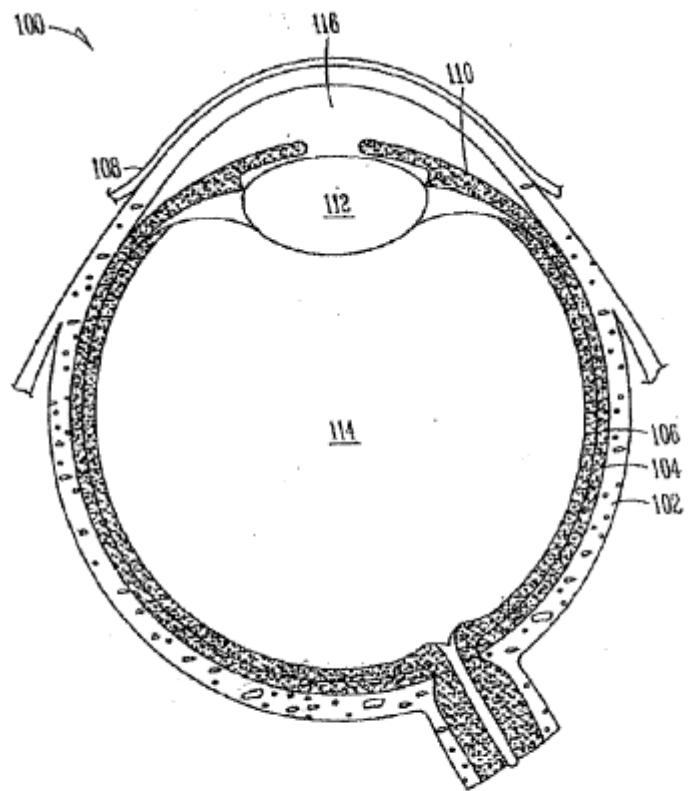


FIG. 1

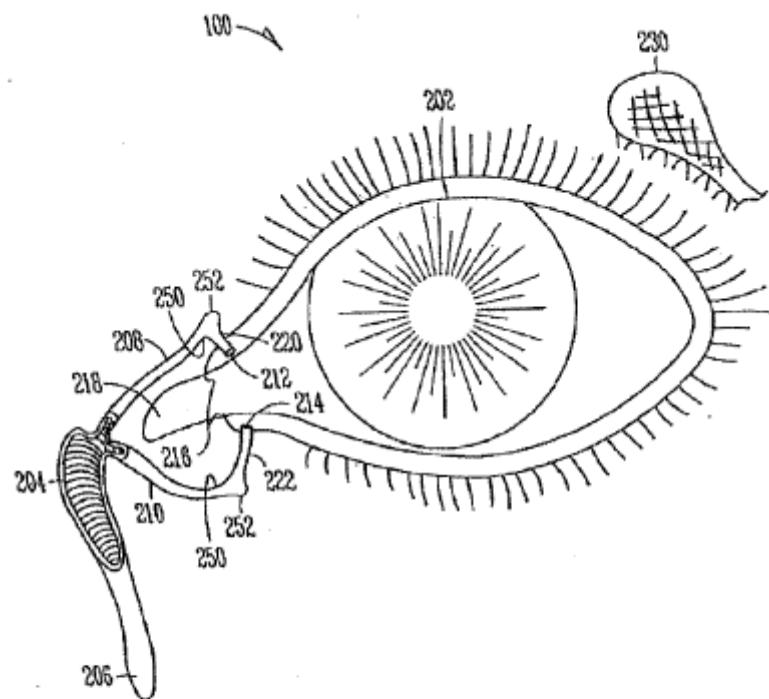


FIG. 2

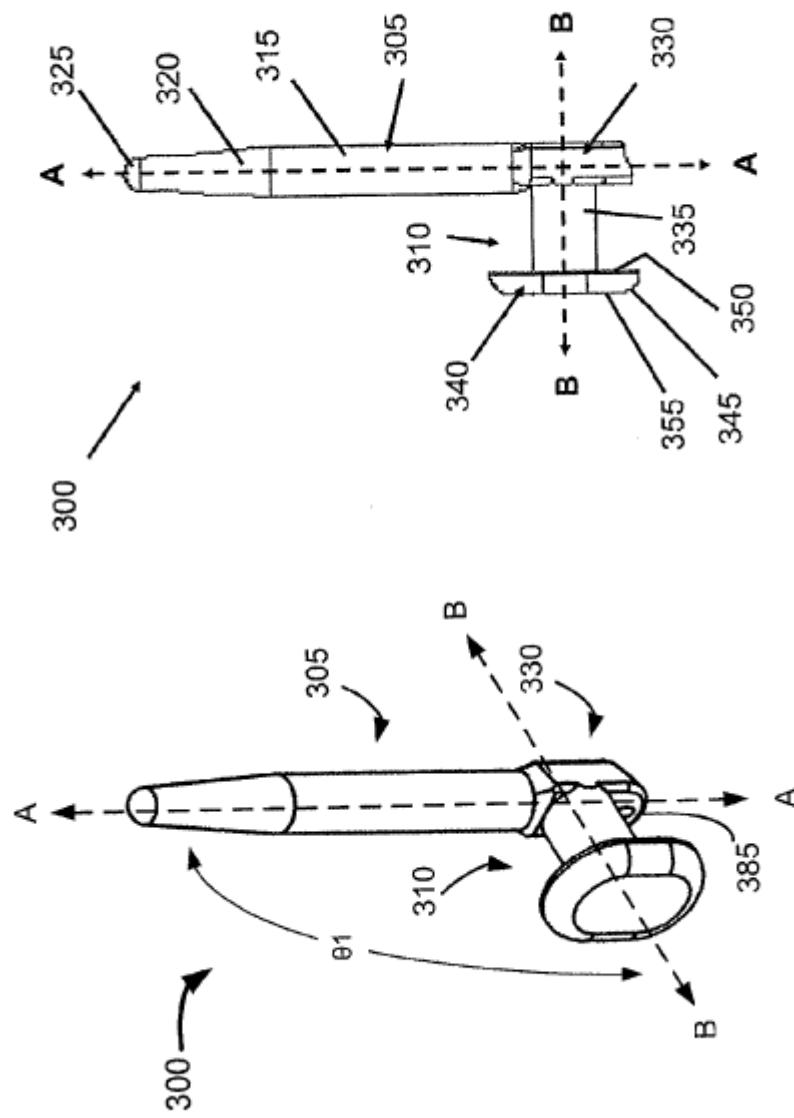


FIG. 3A

FIG. 3B

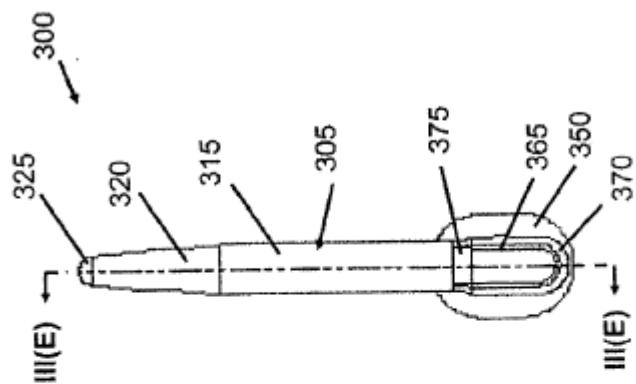


FIG. 3D

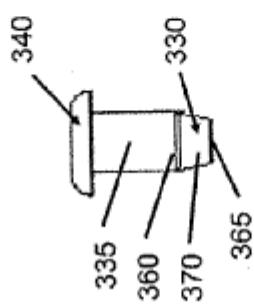


FIG. 3C

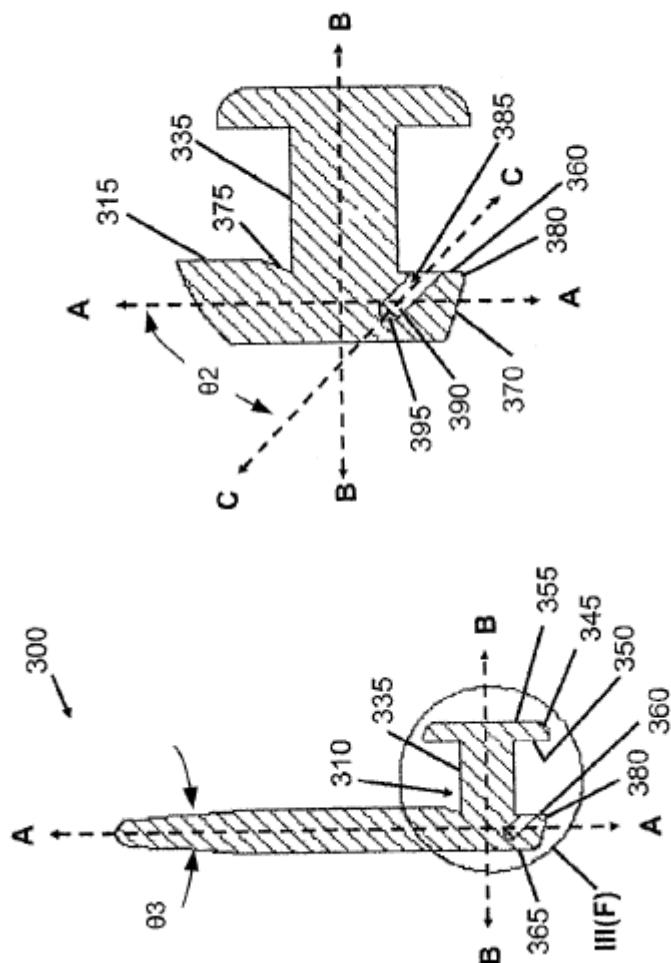


FIG. 3F

FIG. 3E

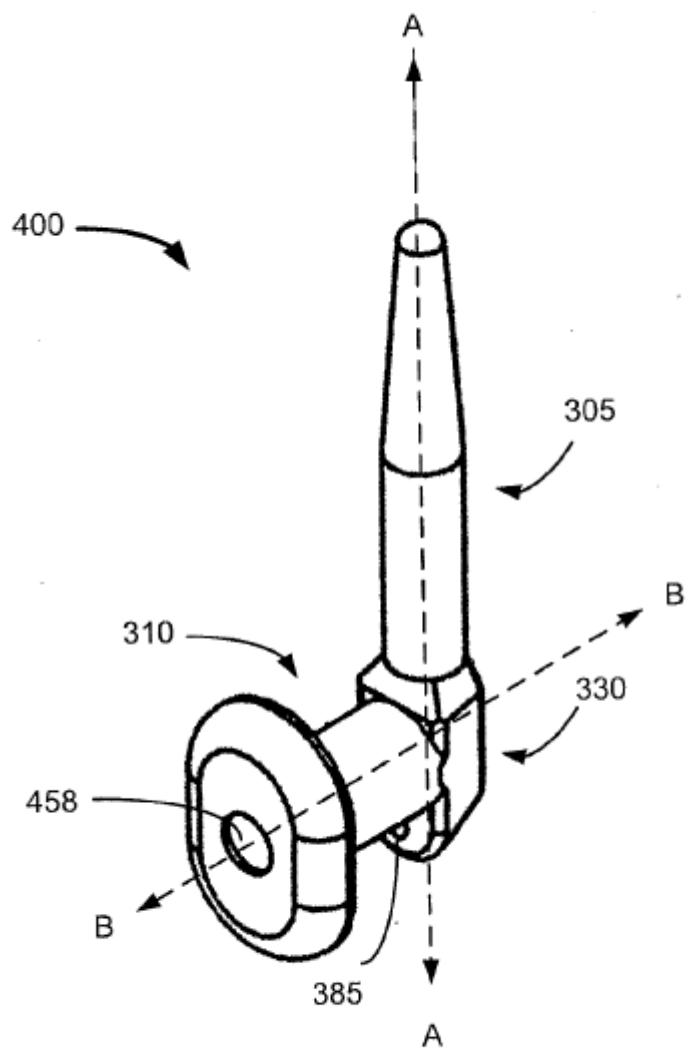


FIG. 4A

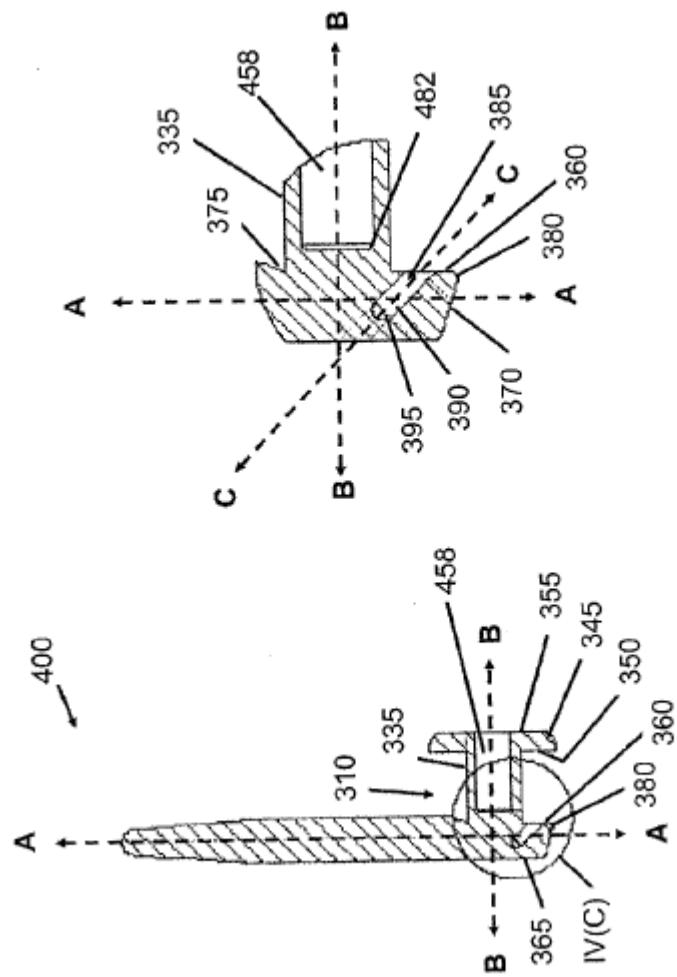


FIG. 4B

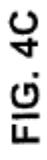


FIG. 4C

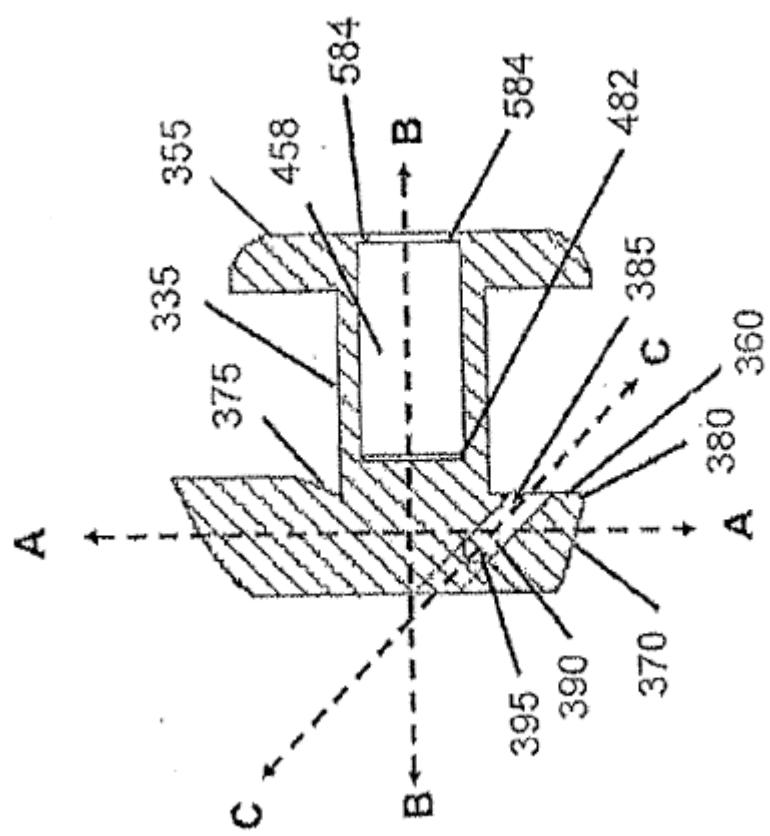


FIG. 5

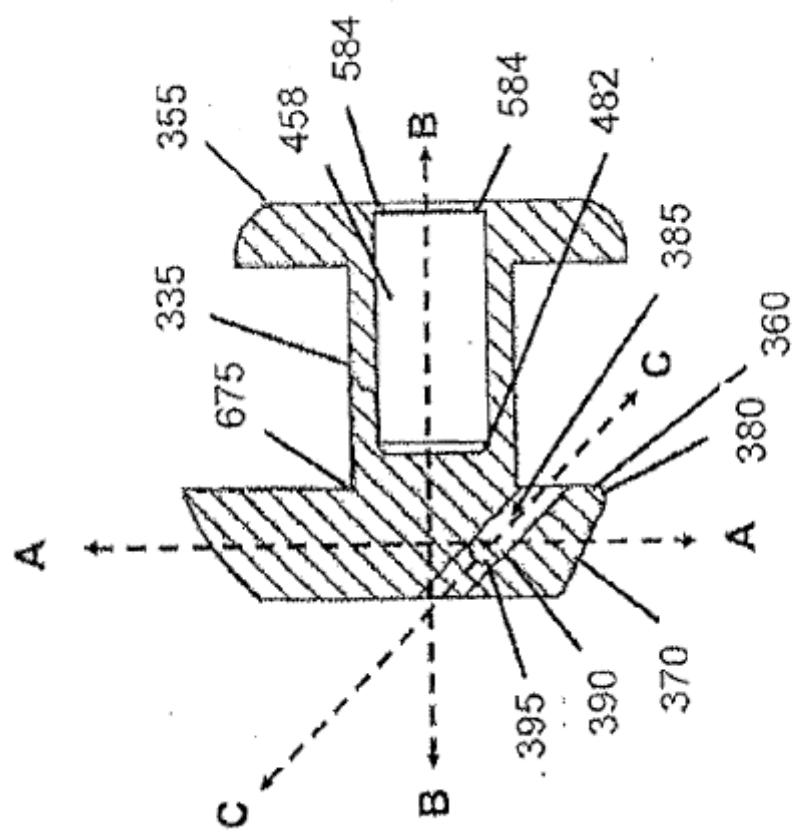


FIG. 6

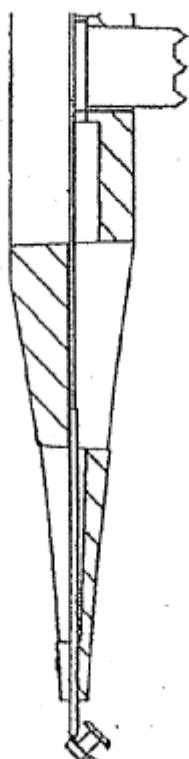


FIG. 7

Tamaño del punto hermético		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
Día 0		Implante 300 (1.68)	Implante 400 (1.65)	Implante 500 (L67)	Implante 600 (L60)	Implante 600 (L63)	Implante 700 (L66)	Implante 800 (L61)	Implante 900 (L64)	Implante 1000 (L69)	Implante 1100 (L75)	Implante 1200 (L72)
-0.5 mm	n	0	0	0	5	2	4	2	4	2	0	11
	Si	0	0	0	5 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	0 (100%)	0 (100%)	0 (100%)	0 (100%)	0 (100%)
	No	0	0	0	0 (100%)	0 (100%)	0 (100%)	0 (100%)	0 (100%)	0 (100%)	0 (100%)	0 (100%)
0.6 mm	n	3	14	14	21	4	4	7	7	7	7	7
	Si	3 (100%)	14 (100%)	14 (100%)	21 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)
	No	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
0.7 mm	n	11	12	9	6	6	6	6	6	6	12	12
	Si	11 (100%)	12 (100%)	9 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
	No	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
-0.8 mm	n	10	38	35	12	12	10	10	10	10	10	10
	Si	10 (100%)	38 (100%)	35 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
	No	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	n	24	69	67	26	26	31	31	31	31	31	31
	Si	24 (100%)	69 (100%)	67 (100%)	26 (100%)	26 (100%)	31 (100%)	31 (100%)	31 (100%)	31 (100%)	31 (100%)	31 (100%)
	No	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 1

FIG. 8A

Tamaño del punto terminal		Ejemplo 1		Ejemplo 2		Ejemplo 3		Ejemplo 4		Ejemplo 5		Ejemplo 6		Ejemplo 7		Ejemplo 8		Ejemplo 9		Ejemplo 10		Ejemplo 11	
Día 1	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	
-0.5 mm	n	0	0	5	2	4	7	8	9	7	8	9	10	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
	Si	0	0	5	2	4	7	8	9	7	8	9	10	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0.6 mm	n	3	14	14	21	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Si	3 (100%)	14 (100%)	14 (100%)	21 (100%)	4 (100%)																	
	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0.7 mm	n	11	12	9	6	6	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Si	11 (100%)	12 (100%)	9 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	12 (100%)																
	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
-0.8 mm	n	10	38	35	35	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Si	10 (100%)	38 (97%)	35 (100%)	35 (100%)	12 (100%)																	
	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Total	n	24	69	67	67	26	26	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31
	Si	24 (100%)	68 (99%)	67 (100%)	67 (100%)	26 (100%)	26 (100%)	31 (100%)															
	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tabla 2

FIG. 8B

Tamaño del punto letal		Ejemplo 1		Ejemplo 2		Ejemplo 3		Ejemplo 4		Ejemplo 5		Ejemplo 6		Ejemplo 7		Ejemplo 8		Ejemplo 9		Ejemplo 10		Ejemplo 11	
		Implante 300 (L68)	Implante 400 (L65)	Implante 500 (L67)	Implante 40D (N=12)	Implante 600 (L60)	Implante 700 (L63)	Implante 800 (L66)	Implante 900 (L61)	Implante 1000 (L64)	Implante 1000 (L69)	Implante 1100 (L75)	Implante 1200 (L72)	Implante 70D (N=28)	Implante 70D (N=33)								
-0.5 mm	n	0	0	5	2	2	2	2	2	2	2	2											
	Si	0	0	5	2	2	2	2	2	2	2	2											
	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0											
0.6 mm	n	3	3	14	21	4	4	7	7	7	7	7											
	Si	3	3	14	21	4	4	7	7	7	7	7											
	No	0	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)											
0.7 mm	n	11	11	11	9	6	6	6	6	6	6	12											
	Si	11	(100%)	(100%)	(9%)	(9%)	(9%)	(9%)	(9%)	(9%)	(9%)	(100%)											
	No	0	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)											
-0.8 mm	n	10	10	38	35	12	12	10	10	10	10	10											
	Si	10	(100%)	(100%)	(9%)	(9%)	(9%)	(9%)	(9%)	(9%)	(9%)	(9%)											
	No	0	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)											
Total	n	24	24	68	67	24	24	31	31	31	31	31											
	Si	24	(100%)	(97%)	(97%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)											
	No	0	(100%)	2 (3%)	0	0	0	0	0	0	0	0											

Tabla 3

FIG. 8C

Tamaño del punto lateral		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
Semana 2	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante	Implante
300 (L68)	300 400 (L65)	500 (L67)	600 (L60)	700 (L63)	800 (L61)	900 (L64)	1000 (L69)	1100 (L75)	1200 (L72)			
40D	40D	40D	40D	70D	70D	70D	70D	70D	70D			
		(N=32)	(N=72)	(N=85)	(N=28)	(N=33)						
~0.5 mm	n	0	5	2	2	2	2	2	2			
	Si	0	5 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)			
	No	0	0	0	0	0	0	0	0			
0.6 mm	n	3 (100%)	14 (100%)	21 (100%)	4 (50%)	7 (100%)						
	Si	3 (100%)	14 (100%)	21 (100%)	4 (50%)	7 (100%)						
	No	0	0	0	2 (50%)	0						
0.7 mm	n	11 (100%)	11 (91%)	9 (9%)	4 (50%)	7 (100%)	5 (100%)	7 (100%)	7 (100%)			
	Si	11 (100%)	10 (91%)	9 (9%)	4 (50%)	6 (100%)	5 (100%)	6 (100%)	7 (100%)			
	No	0	0	1 (9%)	0	1 (9%)	0	1 (17%)	0			
~0.8 mm	n	10 (100%)	38 (95%)	36 (95%)	35 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	10 (100%)	10 (100%)			
	Si	10 (100%)	38 (95%)	36 (95%)	35 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	10 (100%)	10 (100%)			
	No	0	0	2 (5%)	0	1 (9%)	0	1 (17%)	0			
Total	n	24	68	67	24	31						
	Si	24 (100%)	65 (96%)	67 (100%)	21 (88%)	28 (90%)						
	No	0	3 (4%)	0	3 (13%)	3 (10%)						

Tabla 4

FIG. 8D

Tamaño del punto intermedio		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
		Implante	Implante	Implante								
Semana 4		300 (L68)	400 (L65)	500 (L67)	600 (L60)	600 (L63)	700 (L66)	800 (L61)	900 (L64)	1000 (L69)	1100 (L75)	1200 (L72)
		40D	40D	40D	40D	70D	70D	70D	70D	70D	70D	70D
-0.5 mm	n	0	0	5	5	2	2	2	2	2	2	11
	Si	0	0	4 (80%)	4 (80%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	11
	No	0	0	1 (20%)	0	0	0	0	0	0	0	
0.6 mm	n	3	3	12	21	4	4	7				
	Si	3 (100%)	3 (100%)	12 (100%)	21 (100%)	2 (50%)	2 (50%)	6 (86%)				
	No	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)	1 (14%)				
0.7 mm	n	11	10	10	9	5	5	12				
	Si	10 (91%)	9 (90%)	9 (90%)	9 (100%)	4 (50%)	4 (80%)	10 (83%)				
	No	1 (9%)	1 (9%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (20%)	2 (17%)				
-0.8 mm	n	10	10	38	35	9	9	10				
	Si	10 (100%)	10 (100%)	34 (89%)	34 (97%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)				
	No	0 (0%)	0 (0%)	4 (11%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)				
Total	n	24	24	65	67	20	20	31				
	Si	23 (96%)	23 (96%)	59 (91%)	66 (99%)	17 (85%)	17 (85%)	27 (87%)				
	No	1 (4%)	1 (4%)	6 (9%)	1 (1%)	3 (15%)	1 (1%)	4 (13%)				

Tabla 5

FIG. 8E

Tamaño del punto terminal	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
	Implante 300 (L68)	Implante 400 (L65)	Implante 500 (L67)	Implante 600 (L60)	Implante 600 (L63)	Implante 700 (L66)	Implante 800 (L61)	Implante 900 (L64)	Implante 1000 (L69)	Implante 1100 (L75)	Implante 1200 (L72)
~0.5 mm	n Si No	n Si 0 (100%) 0	n Si 3 (100%) 0	n Si 0 (80%) 4 (50%) 1 (100%) 2 (50%) 1 (50%) 0	n Si 0 (67%) 8 (95%) 1 (5%) 1 (33%) 21 (100%) 0						
0.6 mm	n Si No	n Si 3 (100%) 0	n Si 0 (100%) 0	n Si 0 (80%) 4 (50%) 1 (50%) 0	n Si 0 (67%) 8 (95%) 1 (5%) 1 (33%) 21 (100%) 0						
0.7 mm	n Si No	n Si 10 (9%) 1 (1%)	n Si 0 (100%) 0	n Si 0 (78%) 7 (22%) 0							
-0.8 mm	n Si No	n Si 10 (9%) 1 (1%)	n Si 0 (100%) 0	n Si 0 (81%) 30 (19%) 0							
Total	n Si No	n Si 24 (92%) 2 (8%)	n Si 0 (100%) 0	n Si 0 (78%) 49 (22%) 14 (7%)							

Tabla 6

FIG. 8F

Tamaño del punto lacrimal		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
		Implante 300 (L68)	Implante 400 (L65)	Implante 40D	Implante 40D	Implante 500 (L60)	Implante 600 (L63)	Implante 700 (L66)	Implante 800 (L64)	Implante 900 (L69)	Implante 1000 (L75)	Implante 1100 (L72)
-0.5 mm	n	0	0	0	0	5	2	2	2	2	2	11
	Si	0	0	0	0	4 (80%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
	No	0	0	0	0	1 (20%)	1 (50%)	0	0	0	0	0
0.6 mm	n	3	3	12	21	3	3	3	3	3	3	3
	Si	(100%)	(100%)	8 (67%)	20 (95%)	2	2	2	2	2	2	2
	No	0	0	4 (33%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
0.7 mm	n	11	9	9	9	4	4	4	4	4	4	4
	Si	10 (91%)	7 (78%)	7 (78%)	7 (100%)	0	0	0	0	0	0	0
	No	1 (9%)	2 (22%)	2 (22%)	0	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
-0.8 mm	n	10	9	30	37	35	35	35	35	35	35	35
	Si	9 (90%)	8 (89%)	30 (81%)	30 (81%)	32 (81%)	32 (81%)	32 (81%)	32 (81%)	32 (81%)	32 (81%)	32 (81%)
	No	1 (10%)	1 (9%)	7 (19%)	7 (19%)	9 (24%)	9 (24%)	9 (24%)	9 (24%)	9 (24%)	9 (24%)	9 (24%)
Total	n	24	24	63	67	67	67	67	67	67	67	67
	Si	22 (92%)	22 (92%)	49 (78%)	49 (78%)	62 (93%)	62 (93%)	62 (93%)	62 (93%)	62 (93%)	62 (93%)	62 (93%)
	No	2 (8%)	2 (8%)	14 (22%)	14 (22%)	5 (7%)	5 (7%)	5 (7%)	5 (7%)	5 (7%)	5 (7%)	5 (7%)

Tabla 7

FIG. 8G

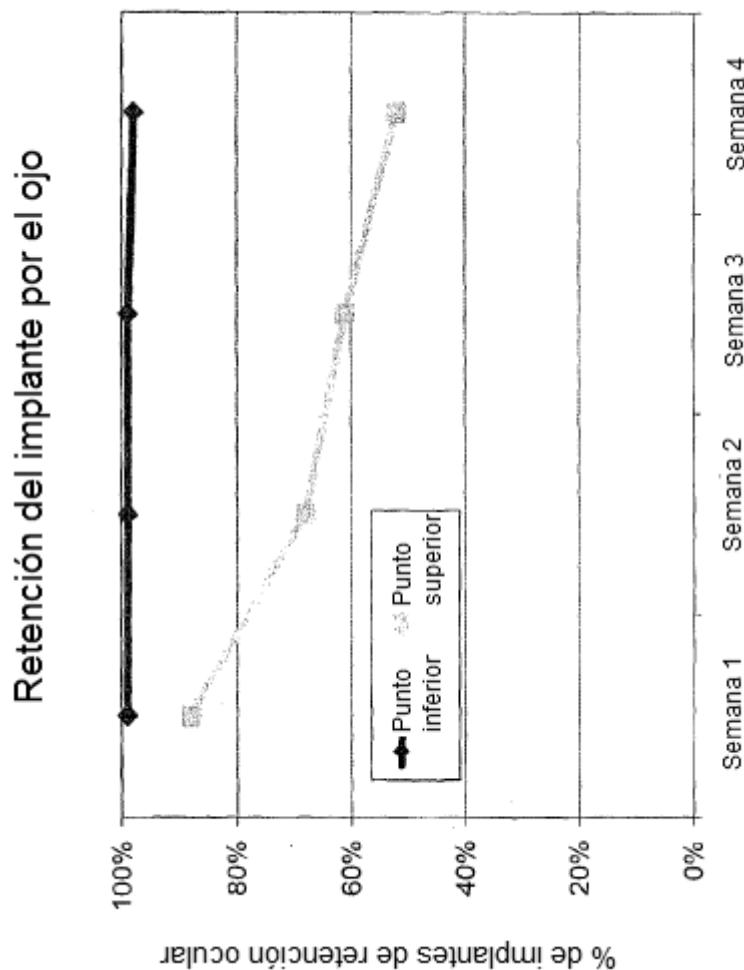


FIG. 9

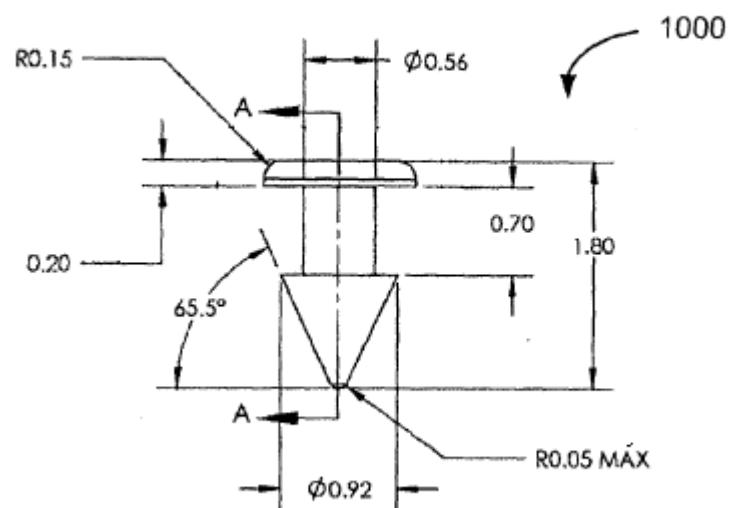


FIG. 10A

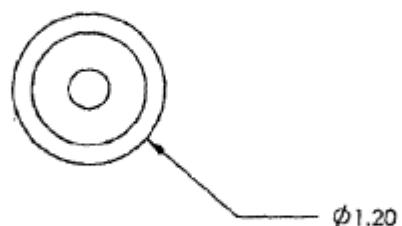


FIG. 10B

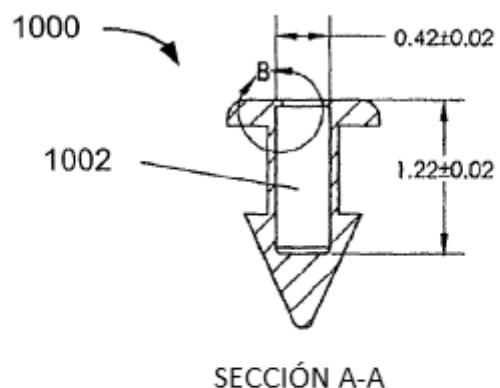


FIG. 10C

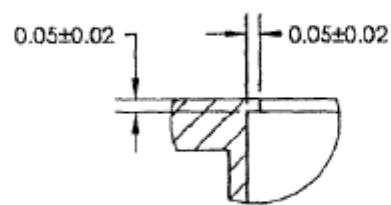


FIG. 10D

L-PPDS Combinado (N=95)	
Edad (años, media \pm DE)	65.9 \pm 9.8
Hombre (%)	45%
Raza (5)	
Caucásico	65%
Negro	25%
Asiático	3%
Hispano	5%
Otro	1%
Tamaño del punto (mm, media \pm DE)	
OD, inferior	0.71 \pm 0.14
OI, inferior	0.71 \pm 0.15
OD, superior	0.66 \pm 0.12
OI, superior	0.65 \pm 0.12
Espesor central de la córnea (μm , media \pm DE)	
OD	552.5 \pm 28.7
OI	556.3 \pm 29.3
PIO (mmHg; media \pm DE)	25.75 \pm 1.62

FIG. 11

Resumen de la tasa de retención por visita y tamaño del punto para el Grupo 1

Visita	Tamaño del punto larval	L67-L (N=94)	L67-U (N=40)	L69-L (N=152)	L69-U (N=153)	Otro (N=5)	Total (N=444)
Dia 0	< 0.6 mm	n 12 Si 12 (100%)	7 (100%)	42 (100%)	51 (100%)	1 (100%)	113 (100%)
	No 0	0	0	0	0	0	0
	0.6-0.8 mm	n 53 Si 53 (100%)	24 (100%)	92 (100%)	100 (100%)	4 (100%)	273 (100%)
	No 0	0	0	0	0	0	0
	> 0.8 mm	n 29 Si 29 (100%)	9 (100%)	18 (100%)	2 (100%)	0	58 (100%)
	No 0	0	0	0	0	0	0
Total		n 94 Si 94 (100%)	40 (100%)	152 (100%)	153 (100%)	5 (100%)	444 (100%)
		No 0	0	0	0	0	0
	Semana 4	< 0.6 mm	n 12 Si 11 (92%)	7 (86%)	30 (82%)	39 (67%)	1 (100%)
		No 1 (8%)	1 (14%)	5 (17%)	13 (33%)	0	20 (22%)
		0.6-0.8 mm	n 47 Si 47 (100%)	24 (88%)	63 (90%)	68 (65%)	4 (100%)
		No 0	3 (13%)	6 (10%)	24 (35%)	0	33 (16%)
	> 0.8 mm		n 26 Si 25 (96%)	9 (67%)	12 (100%)	2 (100%)	0
			No 1 (4%)	3 (33%)	0	0	4 (8%)
		Total	n 85 Si 83 (98%)	40 (82%)	105 (90%)	109 (66%)	5 (100%)
			No 2 (2%)	7 (18%)	11 (10%)	37 (34%)	0
							344 (83%)
							57 (17%)

FIG. 12A

Resumen de la tasa de retención por visita y tamaño del punto para el Grupo 1

Visita	Tamaño del punto [azm]	1.67-L (N=94)	1.67-U (N=40)	1.69-L (N=152)	1.69-U (N=153)	Otro (N=5)	Total (N=444)
Semana 8	< 0.6 mm	n 12	7	28	37	1	85
	Si 11 (92%)	5 (71%)	20 (71%)	20 (54%)	1 (100%)	57 (67%)	
	No 1 (8%)	2 (29%)	8 (29%)	17 (48%)	0	28 (33%)	
	0.6-0.8 mm	n 42	21	58	65	2	188
	Si 39 (93%)	17 (81%)	50 (86%)	34 (52%)	2 (100%)	142 (76%)	
	No 3 (7%)	4 (19%)	8 (14%)	31 (48%)	0	46 (24%)	
> 0.8 mm	n 21	8	11	2	0	0	42
	Si 20 (95%)	4 (50%)	10 (91%)	2 (100%)	0	0	36 (86%)
	No 1 (5%)	4 (50%)	1 (9%)	0	0	6 (14%)	
	Total	n 75	36	97	104	3	315
	Si 70 (93%)	26 (72%)	80 (82%)	56 (54%)	3 (100%)	235 (75%)	
	No 5 (7%)	10 (28%)	17 (18%)	48 (46%)	0	80 (25%)	
Semana 12	< 0.6 mm	n 12	7	28	35	0	82
	Si 11 (92%)	5 (71%)	18 (64%)	16 (46%)	0	50 (61%)	
	No 1 (8%)	2 (29%)	10 (36%)	19 (54%)	0	32 (39%)	
	0.6-0.8 mm	n 30	11	47	50	2	140
	Si 27 (90%)	9 (82%)	34 (72%)	19 (38%)	2 (100%)	91 (65%)	
	No 3 (10%)	2 (18%)	13 (28%)	31 (62%)	0	49 (35%)	
> 0.8 mm	n 9	2	11	1	0	0	23
	Si 8 (89%)	1 (50%)	10 (91%)	0	0	0	19 (83%)
	No 1 (11%)	1 (50%)	1 (9%)	1 (100%)	0	4 (17%)	
	Total	n 51	20	86	86	2	245
	Si 46 (90%)	15 (75%)	62 (72%)	35 (41%)	2 (100%)	160 (65%)	
	No 5 (10%)	5 (25%)	24 (28%)	51 (59%)	0	85 (35%)	

FIG. 12B

Cambio de la IOP desde la línea base durante el período de tratamiento con L-PPDS

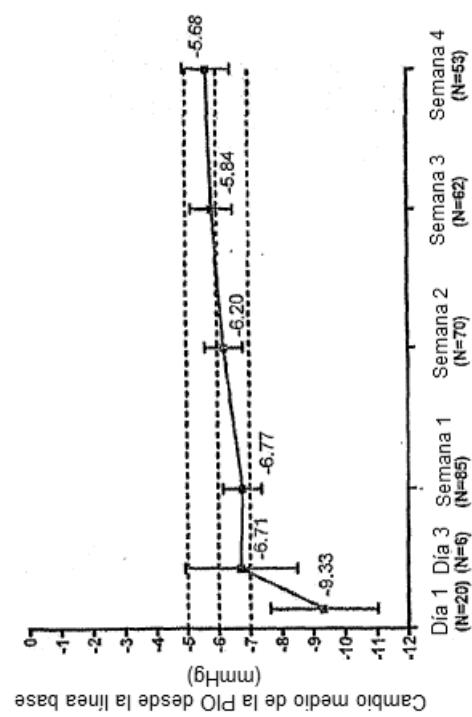


FIG. 13

Cambio categórico de la IOP desde la línea base durante el período de tratamiento con L-PPDS

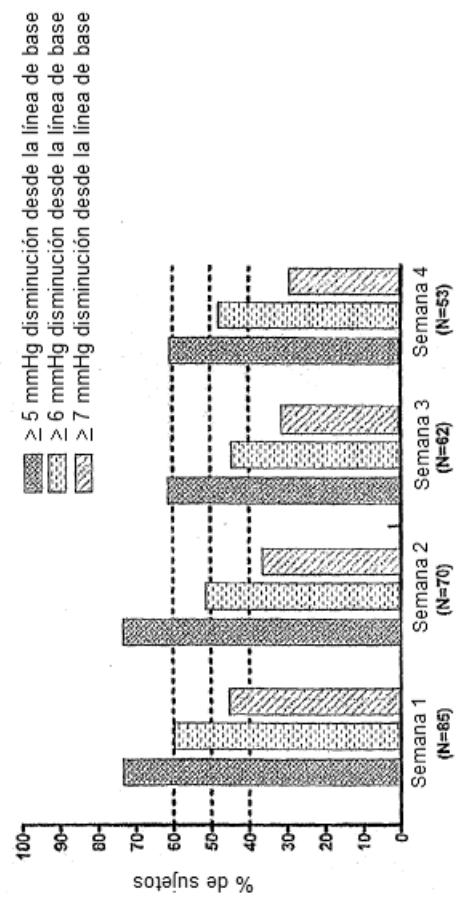


FIG. 14

% de cambio de la IOP desde la línea base durante el período de tratamiento con L-PPDS

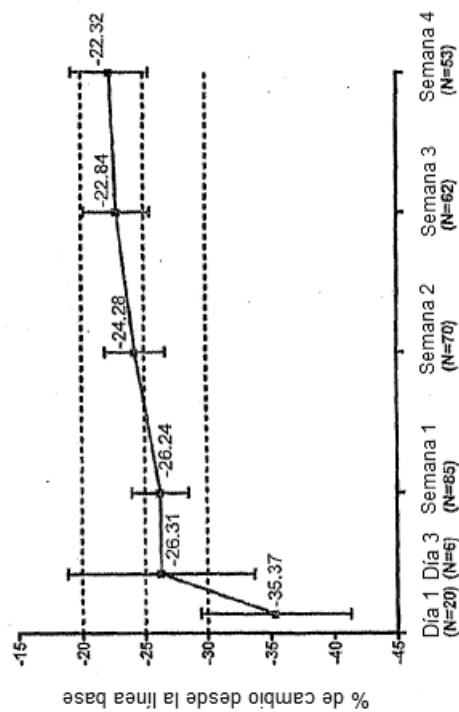


FIG. 15

ES 2 727 203 T3

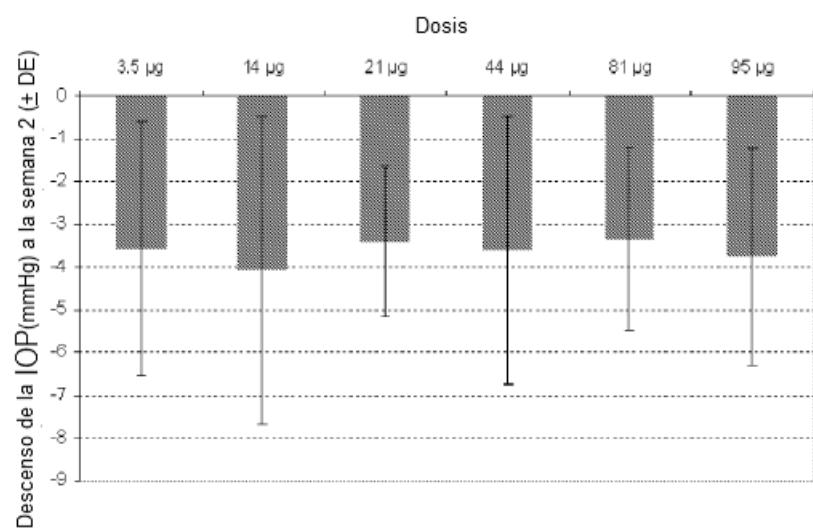


FIG. 16

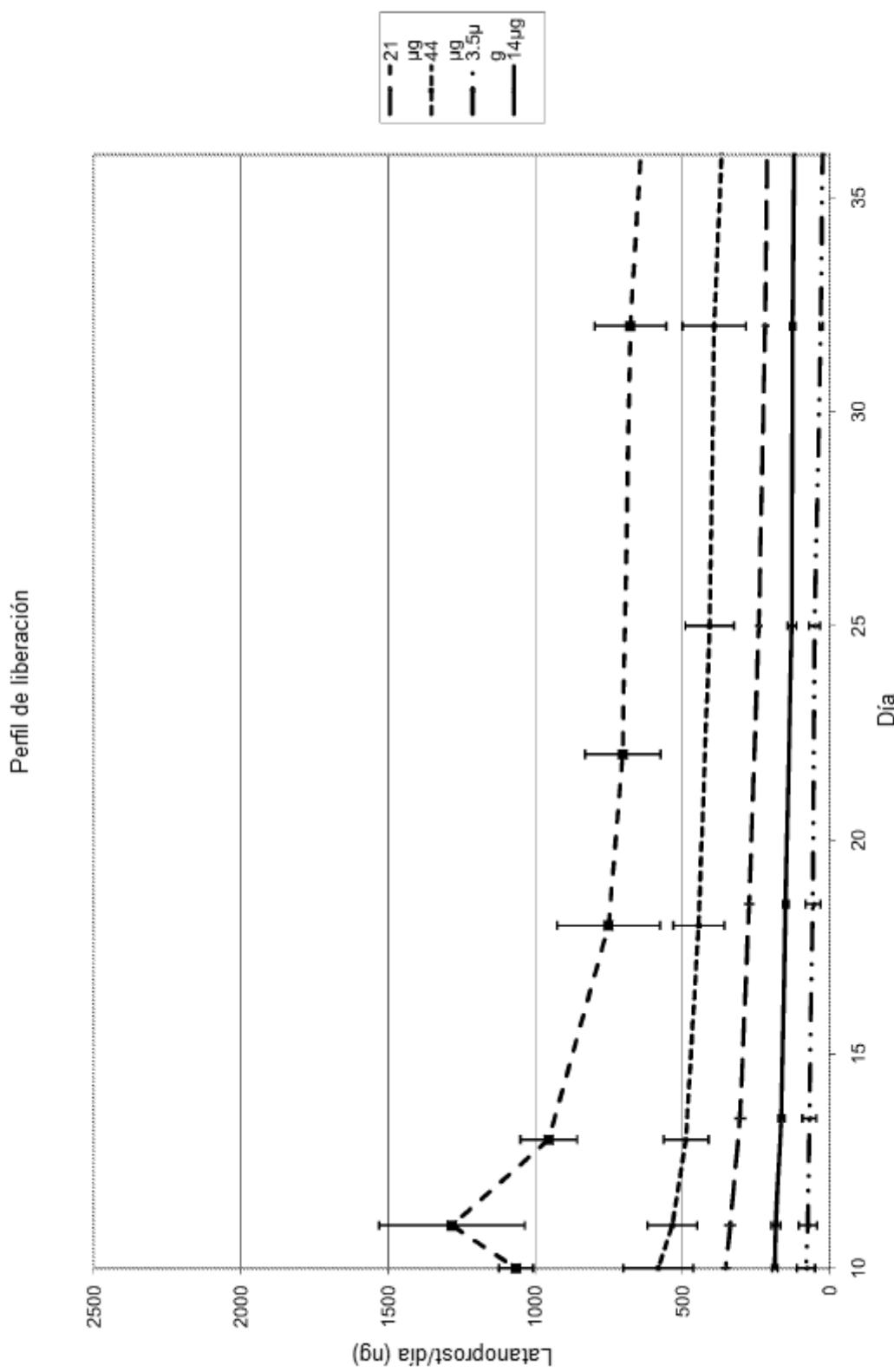


FIG. 17