



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 804**

51 Int. Cl.:
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05741206 .6**
96 Fecha de presentación : **26.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1758552**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.03.2007**

54 Título: **Implantes intraoculares de agonistas del receptor alfa-2 adrenérgico para prevenir o reducir las oclusiones vasculares oculares.**

30 Prioridad: **30.04.2004 US 836911**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.11.2011

73 Titular/es: **ALLERGAN, Inc.**
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612, US

72 Inventor/es: **Burke, James;**
Hughes, Patrick, M.;
Zhang, Kai-Ming;
Lin, Ton;
Huang, Glenn;
Jackson, Brittany, A.;
Wheeler, Larry, A. y
Donn, Rosy, S.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 367 804 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

Implantes intraoculares de agonistas del receptor alfa-2 adrenérgico para prevenir o reducir las oclusiones vasculares oculares

Antecedentes

5 La presente invención se refiere, en general, a dispositivos que pueden usarse para tratar un ojo de un paciente y, más específicamente, a implantes intraoculares que proporcionan liberación prolongada de un agente terapéutico a un ojo en el que se ha colocado el implante, por ejemplo, para tratar vasculopatías oculares.

10 La brimonidina, 5-bromo-6-(2-imidazolidinilidenamino)quinoxalina, es un agonista selectivo del receptor alfa-2 adrenérgico que es eficaz en el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto, disminuyendo la producción de humor acuoso y aumentando el flujo de salida uveoescleral. La brimonidina está disponible en dos formas químicas, tartrato de brimonidina y brimonidina en forma de base libre. El tartrato de brimonidina (Alphagan P®) está disponible en el mercado en Allergan para tratar glaucoma. La formulación de brimonidina ocular tópica, Alphagan P® al 0,15% (Allergan, Irvine, CA), actualmente está disponible en el mercado para el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto. La solubilidad del tartrato de brimonidina en agua es 34 mg/ml, mientras que la solubilidad de
15 brimonidina en forma de base libre es insignificativa en agua.

Estudios recientes han sugerido que la brimonidina puede promover la supervivencia de células nerviosas dañadas del ganglio retiniano por activación del alfa-2-adrenoceptor en la retina y/o el nervio óptico. Por ejemplo, la brimonidina puede proteger neuronas dañadas de un daño adicional en varios modelos de isquemia y glaucoma. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos 5.856.329; 6.194.415; 6.248.741 y 6.465.464.

20 La degeneración de las células ganglionares inducida por glaucoma es una de las causas principales de ceguera. Esto indica que la brimonidina puede utilizarse en un nuevo procedimiento terapéutico para el tratamiento de glaucoma en el que la neuroprotección y la reducción de la presión intraocular son resultados valiosos del régimen terapéutico. Para que la brimonidina proteja el nervio óptico, sin embargo, debe tener acceso al segmento posterior del ojo a niveles terapéuticos. Las técnicas disponibles actualmente para administrar brimonidina a la cámara
25 posterior del ojo no son suficientes para abordar este asunto.

Los implantes biocompatibles para colocación en el ojo se han desvelado en un número de patentes, tales como las Patentes de Estados Unidos N° 4.521.210; 4.853.224; 4.997.652; 5.164.188; 5.443.505; 5.501.856; 5.766.242; 5.824.072; 5.869.079; 6.074.661; 6.331.313; 6.369.116; y 6.699.493.

30 Sería ventajoso proporcionar sistemas de administración de fármaco implantables en el ojo, tales como implantes intraoculares que sean capaces de liberar un agente terapéutico a una velocidad sostenida o controlada durante periodos de tiempo prolongados y en cantidades con pocos o ningún efectos secundarios negativos.

El documento WO-A-03/099795 se refiere a 4-(cicloalquilmetil sustituido)imidazol-2-tionas, 4-(cicloalquenil-metil sustituido) imidazol-2-tionas, y compuestos relacionados, y a su uso como agonistas específicos o selectivos de receptores adrenérgicos α_{2B} y/o α_{2C} .

35 El documento WO-A-03/077952 se refiere a un sistema de administración de fármaco que comprende un ciclofructano, un fármaco y un soporte polimérico.

40 El documento WO-A-2005/034849 se refiere a un procedimiento para prevenir o aliviar una afección potenciada simpaticomiméticamente sin sedación concomitante, que comprende administrar por vía periférica a un sujeto una cantidad eficaz de un agonista selectivo α_{2A}/α_{1A} , previniendo o aliviando de esta manera dicha afección potenciada simpaticomiméticamente sin sedación concomitante, en el que dicho agonista selectivo tiene una eficacia α_{1A} menor que la de brimonidina o una proporción de potencia α_{1A}/α_{2A} mayor que la de brimonidina.

Sumario

45 La presente invención proporciona implantes intraoculares para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, el paciente en cuyo ojo se ha colocado el implante recibe una cantidad terapéutica del fármaco durante un periodo de tiempo largo o prolongado sin requerir administraciones adicionales del agente. El paciente tiene un nivel sustancialmente consistente de agente terapéuticamente activo disponible para el tratamiento consistente del ojo durante un periodo de tiempo relativamente largo, del orden de al menos aproximadamente una semana, tal como entre aproximadamente dos y aproximadamente seis meses después de recibir un implante. Dichos tiempos de liberación
50 prolongada facilitan la obtención de resultados de tratamiento exitosos.

Los implantes intraoculares de acuerdo con la divulgación en el presente documento comprenden un componente terapéutico y un componente de liberación sostenida de fármaco asociado con el componente terapéutico. De

acuerdo con la presente invención, el componente terapéutico comprende, consiste básicamente en, o consiste en, un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico. El agonista del receptor alfa-2 adrenérgico puede ser un agonista o agente que activa selectivamente los receptores alfa-2 adrenérgicos, por ejemplo uniéndose a un receptor alfa-2 adrenérgico, respecto a otros tipos de receptores adrenérgicos, tales como receptores alfa-1 adrenérgicos. La activación selectiva puede conseguirse en diferentes condiciones, aunque preferentemente, la activación selectiva se determina en condiciones fisiológicas, tales como condiciones asociadas con un ojo de un paciente humano o animal. El componente de liberación sostenida del fármaco está asociado con el componente terapéutico para mantener la liberación de una cantidad del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico en un ojo en el que se coloca el implante. La cantidad del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico se libera en el ojo durante un periodo de tiempo mayor de aproximadamente una semana después de que el implante se coloque en el ojo, y es eficaz para prevenir o reducir oclusiones vasculares oculares.

Los implantes intraoculares comprenden un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico y una matriz de polímero biodegradable. El agonista del receptor alfa-2 adrenérgico está asociado con una matriz de polímero biodegradable que se degrada a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad del agonista del implante durante un tiempo suficiente para reducir o prevenir una oclusión vascular ocular. El implante intraocular es biodegradable o bioerosionable, y proporciona una liberación sostenida del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico en un ojo durante más de una semana, por ejemplo durante aproximadamente tres meses o más y hasta aproximadamente seis meses o más. En ciertos implantes, el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico se libera durante aproximadamente 30-35 días o menos. En otros implantes, el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico se libera durante 40 días o más.

El componente de polímero biodegradable de los implantes anteriores puede ser una mezcla de polímeros biodegradables, en la que al menos uno de los polímeros biodegradables es un polímero de ácido poliláctico que tiene un peso molecular menor de 64 kiloDalton (kD). Además o como alternativa, los implantes anteriores pueden comprender un primer polímero biodegradable de un ácido poliláctico, y un segundo polímero biodegradable diferente de un ácido poliláctico. Adicionalmente, los implantes anteriores pueden comprender una mezcla de polímeros biodegradables diferentes, teniendo cada polímero biodegradable una viscosidad inherente en un intervalo de aproximadamente 0,3 decilitros/gramo (dl/g) a aproximadamente 1,0 dl/g.

El agonista del receptor alfa-2 adrenérgico de los implantes desvelados en el presente documento puede incluir derivados de quinoxalina, u otros agonistas que sean eficaces para tratar afecciones oculares. Un ejemplo de un derivado de quinoxalina adecuado es brimonidina o tartrato de brimonidina. Además, el componente terapéutico de los presentes implantes puede incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales y diferentes que pueden ser eficaces para tratar una afección ocular.

Los implantes pueden colocarse en una región ocular para tratar una oclusión vascular ocular.

El agonista del receptor alfa-2 adrenérgico puede estar dispersado dentro del polímero biodegradable del implante. El polímero biodegradable puede comprender una mezcla de un primer polímero biodegradable de ácido poliláctico, y un segundo polímero biodegradable diferente de ácido poliláctico. El polímero puede liberar fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico desde el implante durante más de un mes, durante más de cuarenta días o durante menos de treinta y cinco días desde el momento en el que se colocó el implante en el vítreo del ojo.

Otra realización de la presente invención es un implante intraocular biodegradable que comprende un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico asociado con un polímero biodegradable que es eficaz para prevenir una afección ocular seleccionada entre enfermedad oclusiva arterial retiniana, oclusión de la vena retiniana central, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, cambios hipertensores en el fondo de ojo, síndrome isquémico ocular, microaneurismas de las arterias retinianas, oclusión de la vena hemi-retiniana, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de la ramificación de la arteria retiniana, enfermedad de la arteria carótida (cad), enfermedad de Eales o vasculopatías asociadas con diabetes.

El implante puede liberar el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico desde el polímero, tras la colocación intravítrea del implante, durante un periodo de aproximadamente noventa días. Significativamente, el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico puede retenerse en la retina durante un periodo de tiempo mayor de lo que se retiene en el vítreo.

Dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra los perfiles de liberación acumulativos para implantes que contienen tartrato de brimonidina, biodegradables, como se determina en solución salina tamponada con fosfato al 0,9% a 37 grados centígrados.

La Figura 2 es un gráfico similar a la Figura 1 que muestra los perfiles de liberación acumulativos para implantes

que contienen brimonidina en forma de base libre, biodegradables, con diferentes combinaciones de polímeros biodegradables.

5 La Figura 3 es un gráfico similar a la Figura 1 que muestra los perfiles de liberación acumulativos para implantes que contienen tartrato de brimonidina, biodegradables, que tienen diferentes concentraciones de tartrato de brimonidina.

La Figura 4 es un gráfico similar a la Figura 3 que muestra los perfiles de liberación acumulativos para implantes que contienen tartrato de brimonidina, biodegradables, que tienen diferentes concentraciones de tartrato de brimonidina y mezclas poliméricas.

10 La Figura 5 es un gráfico similar a la Figura 4 que muestra los perfiles de liberación acumulativos para implantes que contienen brimonidina en forma de base libre, biodegradables, que tienen diferentes concentraciones de tartrato de brimonidina y mezclas poliméricas.

La Figura 6 es un gráfico que muestra los perfiles de liberación acumulativos para implantes que contienen tartrato de brimonidina (oblas) que tienen diferentes concentraciones de tartrato de brimonidina y combinaciones poliméricas.

15 La Figura 7 es un gráfico similar a la Figura 6 que muestra los perfiles de liberación acumulativos para implantes que contienen brimonidina en forma de base libre, biodegradables, que tienen una concentración diferente de tartrato de brimonidina y mezclas poliméricas.

La Figura 8 es un gráfico similar a la Figura 4 que muestra los perfiles de liberación acumulativos para implantes que contienen brimonidina en forma de base libre, biodegradables, que tienen una concentración diferente de tartrato de brimonidina y mezclas poliméricas.

20 La Figura 9 es un gráfico similar a la Figura 5 que muestra los perfiles de liberación acumulativos para implantes que contienen brimonidina en forma de base libre, biodegradables, de tipo oblea.

La Figura 10 es un gráfico que muestra el retraso en la carga de fluoresceína sódica durante la angiografía después de la oclusión de la ramificación de la vena retiniana (BRVO) frente al tiempo, en monos que han recibido implantes que contienen tartrato de brimonidina, biodegradables, o implantes de placebo.

25 La Figura 11 es un gráfico del espesor foveal como una función del tiempo en monos que han recibido implantes que contienen tartrato de brimonidina, biodegradables, o implantes de placebo, y que experimentaban BRVO.

La Figura 12 es un gráfico de la presión intraocular como una función del tiempo en monos que han recibido implantes que contienen tartrato de brimonidina, biodegradables, o implantes de placebo, y que experimentaban BRVO.

30 La Figura 13 es un gráfico de la respuesta porcentual superior/inferior a un ERG multifocal como una función del tiempo, en monos que han recibido implantes que contienen tartrato de brimonidina, biodegradables, o implantes de placebo, y que experimentaban BRVO.

La Figura 14 es un gráfico del flujo sanguíneo como una función del tiempo en monos que han recibido implantes que contienen tartrato de brimonidina, biodegradables, o implantes de placebo, y que experimentaban BRVO.

35 La Figura 15 es un gráfico de barras que muestra el efecto sobre la agudeza visual (como un porcentaje de la agudeza visual del ojo izquierdo no tratado [control]) (eje Y) en ojos derechos normales de conejo dos semanas después de la administración intravítrea de cualquiera de un implante de brimonidina o un implante de placebo (eje X).

40 La Figura 16 es un gráfico de barras que muestra el efecto sobre la agudeza visual (como un porcentaje de la agudeza visual del ojo izquierdo no tratado [control]) (eje Y) tres semanas después de la administración intravítrea de cualquiera de un implante de brimonidina o un implante de placebo en los ojos derechos y una semana después herida inducida por VEGF de los mismos ojos derechos (eje X).

45 La Figura 17 es un gráfico de barras que muestra el efecto sobre la agudeza visual (como un porcentaje de la agudeza visual del ojo derecho no tratado [control]) (eje Y) doce semanas después de la administración intravítrea de cualquiera de un implante de brimonidina o de un implante de placebo en los ojos derechos y once meses después de una herida isquémica inducida de los mismos ojos derechos (eje X).

Descripción

Como se describe en el presente documento, la administración sostenida de un agente terapéutico mediante el uso de uno o más implantes intraoculares puede mejorar el tratamiento de oclusión vascular ocular indeseable. Los

implantes comprenden una composición polimérica farmacéuticamente aceptable y se formulan para liberar uno o más agentes farmacéuticamente activos, incluyendo uno o más agonistas del receptor alfa-2 adrenérgico, durante un periodo de tiempo prolongado. Los implantes son eficaces para proporcionar una dosificación terapéuticamente eficaz del agente o agentes directamente a una región del ojo a tratar o de prevenir la oclusión vascular ocular. Por lo tanto, con una sola administración, los agentes terapéuticos estarán disponibles en el sitio donde son necesarios, y se mantendrán durante un periodo de tiempo prolongado, en lugar de someter al paciente a inyecciones repetidas o, en el caso de gotas auto-administradas, el tratamiento ineficaz con solo ráfagas limitadas de exposición al agente o agentes activos.

Un implante intraocular de acuerdo con la divulgación en el presente documento comprende un componente terapéutico y un componente de liberación sostenida de fármaco asociado con el componente terapéutico. De acuerdo con la presente invención, el componente terapéutico comprende, consiste básicamente en, o consiste en, un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico. El componente de liberación sostenida de fármaco está asociado con el componente terapéutico para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico en un ojo en que se coloca el implante. La cantidad terapéutica del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico se libera en el ojo durante un periodo de tiempo mayor de aproximadamente una semana después de que el implante se coloque en el ojo.

Definiciones

Para los propósitos de la presente descripción, se usan los siguientes términos como se definen en esta sección, a menos que el contexto de la palabra indique un significado diferente.

Como se usa en el presente documento, un "implante intraocular" se refiere a un dispositivo o elemento que está estructurado, dimensionado, o configurado de otra manera para colocarlo en un ojo. Los implantes intraoculares son generalmente biocompatibles con las condiciones fisiológicas de un ojo y no provocan efectos secundarios negativos. Los implantes intraoculares pueden colocarse en un ojo sin alterar la visión del ojo.

Como se usa en el presente documento, un "componente terapéutico" se refiere a una porción de un implante intraocular que comprende uno o más agentes o sustancias terapéuticos usados para tratar una afección médica del ojo. El componente terapéutico puede ser una región discreta de un implante intraocular, o puede estar distribuido homogéneamente por todo el implante. Los agentes terapéuticos del componente terapéutico son típicamente oftálmicamente aceptables, y se proporcionan en una forma que no provoca reacciones negativas cuando el implante se coloca en un ojo.

Como se usa en el presente documento, un "componente de liberación sostenida de fármaco" se refiere a una porción del implante intraocular que es eficaz para proporcionar una liberación sostenida de los agentes terapéuticos del implante. Un componente de liberación sostenida de fármaco puede ser una matriz de polímero biodegradable, o puede ser un revestimiento que cubre una región central del implante que comprende un componente terapéutico.

Como se usa en el presente documento, "asociado con" significa mezclado con, dispersado dentro de, acoplado a, que cubre o que rodea.

Como se usa en el presente documento, una "región ocular" o "sitio ocular" se refiere generalmente a cualquier área del globo ocular, incluyendo el segmento anterior y posterior del ojo, y que generalmente incluye, aunque sin limitación, cualquier tejido funcional (por ejemplo, para la visión), o estructural encontrado en el globo ocular, o tejidos o capas celulares que revisten parcial o completamente el interior o exterior del globo ocular. Los ejemplos específicos de áreas del globo ocular en una región ocular incluyen la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, el coroide, el espacio supracoroideo, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio episcleral, el espacio intracorneano, el espacio epicorneano, la esclerótica, la pars plana, regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula, y la retina.

Como se usa en el presente documento, una "afección ocular" es una enfermedad, achaque o afección que afecta o implica al ojo o una de las partes o regiones del ojo. Hablando en general, el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares (tales como los músculos oblicuos y rectos) y la porción del nervio óptico que está dentro de o adyacente al globo ocular.

Una afección ocular anterior es una enfermedad, achaque o afección que afecta o que implica una región o sitio ocular anterior (es decir, delante del ojo), tal como un músculo periocular, un tejido o fluido del párpado o del globo ocular que está localizado anterior respecto a la pared posterior de la cápsula del cristalino o músculos ciliares. Por lo tanto, una afección ocular anterior afecta o implica principalmente la conjuntiva, la córnea, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (detrás de la retina pero delante de la pared posterior de la cápsula del cristalino), el cristalino o la cápsula del cristalino y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular anterior.

5 Por lo tanto, una afección ocular anterior puede incluir una enfermedad, achaque o afección, tal como por ejemplo, afaquia; pseudofaquia; astigmatismo; blefaroespasma; catarata; enfermedades de la conjuntiva; conjuntivitis; enfermedades corneanas; úlcera corneana; síndromes de ojo seco; enfermedades del párpado; enfermedades del aparato lagrimal; obstrucción del conducto lagrimal; miopía; presbiopía; trastornos de la pupila; trastornos refractivos y estrabismo. El glaucoma se puede considerar también que es una afección ocular anterior porque un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede ser reducir la hipertensión del fluido acuoso en la cámara anterior del ojo (es decir, reducir la presión intraocular).

10 Una afección ocular posterior es una enfermedad, achaque o afección que afecta o implica principalmente una región o sitio ocular posterior tales como el coroides o la esclerótica (en una posición posterior respecto a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), vítreo, cámara vítrea, retina, nervio óptico (es decir, el disco óptico), y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior.

15 Por lo tanto, una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, achaque o afección, tal como por ejemplo, neurorretinopatía macular aguda; enfermedad de Behcet; neovascularización corioidea; uveítis diabética; histoplasmosis; infecciones, tales como infecciones fúngicas o provocadas por virus; degeneración macular, tal como degeneración macular aguda, degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa; edema, tal como edema macular, edema macular cistoide y edema macular diabético; coroiditis multifocal; traumatismo ocular que afecta a un sitio o localización ocular posterior; tumores oculares; trastornos retinianos, tales como oclusión de la vena retiniana central, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa), vitreoretinopatía proliferativa (PVR), enfermedad oclusiva arterial retiniana, desprendimiento de retina, enfermedad retiniana uveítica; oftalmia simpática; síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH); difusión uveal; una afección ocular posterior provocada por o influida por una tratamiento ocular con láser; afecciones oculares posteriores provocadas por o influidas por una terapia fotodinámica, fotocoagulación, retinopatía por radiación, trastornos de la membrana epirretiniana, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, neuropatía óptica isquémica anterior, disfunción retiniana diabética distinta de retinopatía, retinitis pigmentosa, y glaucoma. El glaucoma puede considerarse una afección ocular posterior porque el objetivo terapéutico es evitar la pérdida de o reducir la aparición de pérdida de visión debido a daño en o pérdida de las células retinianas o células del nervio óptico (es decir, neuroprotección).

30 La expresión "polímero biodegradable" se refiere a un polímero o polímeros que se degradan *in vivo*, y en el que la erosión del polímero o polímeros con el tiempo ocurre de forma concurrente con o después de la liberación del agente terapéutico. Específicamente, los hidrogeles tales como metilcelulosa que actúan para liberar el fármaco mediante el hinchamiento del polímero se excluyen específicamente de la expresión "polímero biodegradable". Las expresiones "biodegradable" y "bioerosionable" son equivalentes y se usan de forma intercambiable en el presente documento. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero, o un polímero que comprende más de dos unidades poliméricas diferentes.

35 Los términos "tratar", "tratando", o "tratamiento" como se usan en el presente documento, se refieren a reducción, resolución o prevención de una afección ocular, herida o daño ocular, o a promover la curación de tejido ocular herido o dañado.

40 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, se refiere al nivel o cantidad de agente necesarios para tratar una afección ocular, o reducir o prevenir una herida o daño ocular sin provocar efectos secundarios negativos o adversos significativos al ojo o una región del ojo.

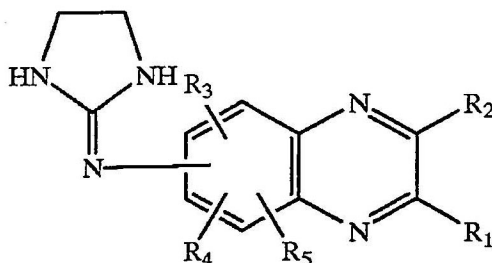
45 Se han desarrollado implantes intraoculares que pueden liberar cargas de fármaco durante periodos de tiempo diversos. Estos implantes, que cuando se insertan en un ojo, tal como el vítreo de un ojo, proporcionan niveles terapéuticos de un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico durante periodos de tiempo prolongados (durante aproximadamente 1 semana o más). Los implantes desvelados son eficaces para el tratamiento de oclusión vascular ocular.

50 En la presente invención, un implante intraocular comprende una matriz de polímero biodegradable. La matriz de polímero biodegradable es un tipo de un componente de liberación sostenida de fármaco. La matriz de polímero biodegradable es eficaz para formar un implante intraocular biodegradable. El implante intraocular biodegradable comprende un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico asociado con la matriz de polímero biodegradable. La matriz se degrada a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico durante un tiempo mayor de aproximadamente una semana desde el momento en el que el implante se colocó en la región ocular o el sitio ocular, tal como el vítreo de un ojo.

55 El agonista del receptor alfa-2 adrenérgico del implante es típicamente un agente que activa selectivamente receptores alfa-2 adrenérgicos respecto a receptores alfa-1 adrenérgicos. En ciertos implantes, el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico activa selectivamente un subtipo de los receptores alfa-2 adrenérgicos. Por ejemplo, el agonista puede activar selectivamente uno o más de los receptores alfa-2a, alfa-2b, o alfa-2c, en ciertas

condiciones, tales como condiciones fisiológicas. En otras condiciones, el agonista del implante puede que no sea selectivo para los subtipos del receptor alfa-2 adrenérgico. El agonista puede activar los receptores uniéndose a los receptores, o por cualquier otro mecanismo.

En ciertos implantes, el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico es un derivado de quinoxalina. Los derivados de quinoxalina útiles en los presentes implantes son aquellos derivados de quinoxalina que tienen la fórmula.

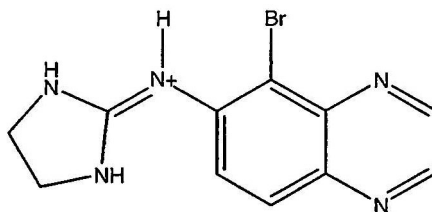


sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. Cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono y radicales alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono. R_2 es preferentemente un radical metilo. El grupo 2-imidazolin-2-ilamino puede estar en cualquiera de las posiciones 5, 6, 7 y 8, preferentemente en la posición 6, del núcleo de quinoxalina. Cada uno de R_3 , R_4 y R_5 está localizado en una de las posiciones 5, 6, 7 u 8 restantes del núcleo de quinoxalina y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en Cl, Br, H y radicales alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono. R_3 está preferentemente en la posición 5 del núcleo de quinoxalina, y R_4 y R_5 son preferentemente ambos H. En una realización particularmente útil R_3 es Br.

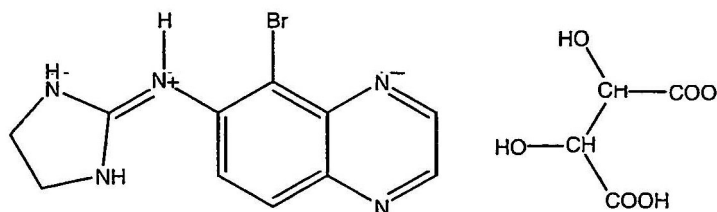
En al menos un implante, R_1 es H y R_2 se selecciona entre radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono. R_3 puede estar ventajosamente en la posición 5 del núcleo de quinoxalina y puede seleccionarse entre H y radicales alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono. Todos los estereoisómeros, tautómeros y mezclas de los mismos que satisfagan las restricciones de uno o más de los compuestos actualmente útiles se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son aquellas formadas a partir de ácidos que forman sales de adición no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-tolueno sulfonato.

En implantes más específicos, el derivado de quinoxalina tiene la fórmula



En implantes adicionales, el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico se proporciona como una sal que tiene la fórmula



La sal anterior se conoce como tartrato de brimonidina (AGN 190342-F, tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolidinilidenamino)quinoxalina), y está disponible públicamente en Allergan, Inc. con el nombre comercial Alphagan-P®. La brimonidina, una base orgánica, está disponible públicamente como la sal tartrato de brimonidina o como brimonidina en forma de base libre. La sal tartrato es más soluble que la base libre en diversos medios acuosos. Puesto que tanto la sal tartrato como la base libre son químicamente estables y tienen puntos de fusión mayores de 200°C, ambas formas son adecuadas para formar los presentes implantes.

Por lo tanto, el implante puede comprender un componente terapéutico que comprende, consiste básicamente en, o consiste en una sal de brimonidina, tal como tartrato de brimonidina, una brimonidina en forma de base libre, o mezclas de los mismos.

5 El agonista del receptor alfa-2 adrenérgico puede estar en una forma particulada o de polvo y quedar atrapado por la matriz de polímero biodegradable. Normalmente, las partículas de agonista del receptor alfa-2 adrenérgico tendrán un tamaño medio eficaz menor de aproximadamente 3000 nanómetros. En ciertos implantes, las partículas pueden tener un tamaño medio de partícula eficaz de aproximadamente un orden de magnitud menor que 3000 nanómetros. Por ejemplo, las partículas pueden tener un tamaño medio de partícula eficaz de menos de aproximadamente 500 nanómetros. En implantes adicionales, las partículas pueden tener un tamaño medio de partícula eficaz de menos de aproximadamente 400 nanómetros, y en otras realizaciones más, un tamaño menor de aproximadamente 200 nanómetros.

15 El agonista del receptor alfa-2 adrenérgico del implante es preferentemente de aproximadamente el 10% al 90% en peso del implante. Más preferentemente, el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico es de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 80% en peso del implante. En una realización preferida, el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico comprende aproximadamente el 20% en peso del implante (por ejemplo, 15%-25%). En otra realización, el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico comprende aproximadamente el 50% en peso del implante.

20 Los materiales o composiciones poliméricas adecuados para su uso en el implante incluyen aquellos materiales que son compatibles, es decir, biocompatibles, con el ojo de manera que no provocan una interferencia sustancial con el funcionamiento o la fisiología del ojo. Dichos materiales son, al menos parcialmente, y más preferentemente sustancialmente completamente biodegradables o bioerosionables.

25 Los ejemplos de materiales poliméricos útiles incluyen, sin limitación, materiales tales como los derivados de y/o que incluyen ésteres orgánicos y éteres orgánicos, que cuando se degradan dan como resultado productos de degradación fisiológicamente aceptables, incluyendo los monómeros. También, materiales poliméricos derivados de y/o que incluyen, anhídridos, amidas, ortoésteres y similares, por sí mismos o junto con otros monómeros, también pueden encontrar uso. Los materiales poliméricos pueden ser polímeros de adición o de condensación, ventajosamente polímeros de condensación. Los materiales poliméricos pueden estar reticulados o no reticulados, por ejemplo no más de ligeramente reticulados, tal como menos de aproximadamente el 5%, o menos de aproximadamente el 1% del material polimérico está reticulado. En su mayor parte, aparte de carbono e hidrógeno, los polímeros incluirán al menos uno de oxígeno y nitrógeno, ventajosamente oxígeno. El oxígeno puede estar presente como oxi, por ejemplo hidroxilo o éter, carbonilo, por ejemplo carbonilo distinto de oxo, tal como éster de ácido carboxílico, y similares. El nitrógeno puede estar presente como amida, ciano y amino. Los polímeros expuestos en Heller, Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery, En: CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, FL 1987, pág. 39-90, que describe la encapsulación para administración controlada de fármaco, pueden encontrar uso en los presentes implantes.

35 Son de interés adicional los polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, ya sean homopolímeros o copolímeros, y polisacáridos. Los poliésteres de interés incluyen polímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, policaprolactona, y combinaciones de los mismos. Generalmente, empleando el L-lactato o el D-lactato, se consigue un polímero o material polimérico de erosión lenta, mientras que la erosión se potencia sustancialmente con el racemato de lactato.

40 Entre los polisacáridos útiles están, sin limitación, alginato cálcico, y celulosas funcionalizadas, particularmente ésteres de carboximetilcelulosa caracterizados por ser insolubles en agua, con un peso molecular de aproximadamente 5 kD a 500 kD, por ejemplo.

Otros polímeros de interés incluyen, sin limitación, alcohol polivinílico, poliésteres, poliéteres y combinaciones de los mismos que son biocompatibles, biodegradables y/o bioerosionables.

45 Algunas características preferidas de los polímeros o materiales poliméricos para su uso en la presente invención pueden incluir biocompatibilidad, compatibilidad con el componente terapéutico, facilidad de uso del polímero en la preparación de sistemas de administración de fármaco de la presente invención, una semi-vida en el entorno fisiológico de al menos aproximadamente 6 horas, preferentemente mayor de aproximadamente un día, sin aumentar significativamente la viscosidad del vítreo, y la insolubilidad en agua.

50 Los materiales poliméricos biodegradables que se incluyen para formar la matriz se someten, deseablemente, a inestabilidad enzimática o hidrolítica. Los polímeros solubles en agua pueden estar reticulados con reticulantes inestables hidrolíticos o biodegradables para proporcionar polímeros insolubles en agua útiles. El grado de estabilidad puede variar ampliamente, dependiendo de la elección de monómero, se emplee un homopolímero o un copolímero, empleando mezclas de polímeros, e incluya o no el polímero grupos ácido terminales.

55 Tan importante como controlar la biodegradación del polímero y, por lo tanto, el perfil de liberación prolongada del

implante es controlar el peso molecular medio relativo de la composición polimérica empleada en el implante. Pueden incluirse diferentes pesos moleculares de la misma o diferentes composiciones poliméricas en el implante para modular el perfil de liberación. En ciertos implantes, el peso molecular medio relativo del polímero variará de aproximadamente 9 a aproximadamente 64 kD, normalmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 54 kD, y más normalmente de aproximadamente 12 a aproximadamente 45 kD.

En algunos implantes, se usan copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico, en los que la velocidad de biodegradación está controlada por la proporción de ácido glicólico a ácido láctico. Cuando más rápidamente se degrade el copolímero tendrá cantidades aproximadamente iguales de ácido glicólico y ácido láctico. Los homopolímeros o copolímeros que tienen proporciones distintas de la unidad, son más resistentes a la degradación. La proporción de ácido glicólico a ácido láctico afectará también a la fragilidad del implante, donde es deseable un implante más flexible para geometrías mayores. El % de ácido poliláctico en el copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) puede ser del 0-100%, preferentemente es de aproximadamente el 15-85%, más preferentemente de aproximadamente el 35-65%. En algunos implantes, se usa un copolímero PLGA 50/50.

La matriz de polímero biodegradable del implante intraocular puede comprender una mezcla de dos o más polímeros biodegradables. Por ejemplo, el implante puede comprender una mezcla de un primer polímero biodegradable y un segundo polímero biodegradable diferente. Uno o más de los polímeros biodegradables pueden tener grupos ácido terminales.

La liberación de un fármaco desde un polímero erosionable es la consecuencia de diversos mecanismos o combinaciones de mecanismos. Algunos de estos mecanismos incluyen desorción desde la superficie de los implantes, disolución, difusión a través de canales porosos del polímero hidratado y erosión. La erosión puede ser global, superficial o una combinación de ambas. Como se analiza en el presente documento, la matriz del implante intraocular puede liberar el fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico durante más de una semana después del implante en un ojo. En ciertos implantes, se liberan cantidades terapéuticas del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico durante no más de aproximadamente 30-35 días después del implante. Por ejemplo, un implante puede comprender tartrato de brimonidina, y la matriz del implante se degrada a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de tartrato de brimonidina durante aproximadamente un mes después de colocarlo en un ojo. Como otro ejemplo, el implante puede comprender tartrato de brimonidina, y la matriz libera fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de tartrato de brimonidina durante más de cuarenta días, tal como durante aproximadamente seis meses.

Un ejemplo del implante intraocular biodegradable comprende un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico asociado con una matriz de polímero biodegradable, que comprende una mezcla de diferentes polímeros biodegradables. Al menos uno de los polímeros biodegradables es una polilactida que tiene un peso molecular de aproximadamente 63,3 kD. Un segundo polímero biodegradable es una polilactida que tiene un peso molecular de aproximadamente 14 kD. Dicha mezcla es eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico durante un periodo de tiempo mayor de aproximadamente un mes desde el momento en el que el implante se coloca en un ojo.

Otro ejemplo de un implante intraocular biodegradable comprende un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico asociado con una matriz de polímero biodegradable, que comprende una mezcla de diferentes polímeros biodegradables, teniendo cada polímero biodegradable una viscosidad inherente de aproximadamente 0,16 dl/g a aproximadamente 1,0 dl/g. Por ejemplo, uno de los polímeros biodegradables puede tener una viscosidad inherente de aproximadamente 0,3 dl/g. Un segundo polímero biodegradable puede tener una viscosidad inherente de aproximadamente 1,0 dl/g. Las viscosidades inherentes identificadas anteriormente pueden determinarse en cloroformo al 0,1% a 25 °C.

Un implante particular comprende tartrato de brimonidina asociado con una combinación de dos polímeros de polilactida diferentes. El tartrato de brimonidina está presente en aproximadamente un 20% en peso del implante. Un polímero de polilactida tiene un peso molecular de aproximadamente 14 kD y una viscosidad inherente de aproximadamente 0,3 dl/g, y el otro polímero de polilactida tiene un peso molecular de aproximadamente 63,3 kD y una viscosidad inherente de aproximadamente 1,0 dl/g. Los dos polímeros de polilactida están presentes en el implante en una proporción 1:1. Dicho implante proporciona la liberación de la brimonidina durante más de dos meses *in vitro*, como se describe en el presente documento. El implante se proporciona en forma de una varilla o a filamento producidos por un procedimiento de extrusión.

La liberación del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico desde el implante intraocular que comprende una matriz de polímero biodegradable puede incluir una ráfaga inicial de liberación seguido de un aumento gradual en la cantidad del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico liberado, o la liberación pueden incluir un retraso inicial en la liberación del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico seguido de un aumento en la liberación. Cuando el implante se ha degradado sustancialmente completamente, el porcentaje del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico que se

ha liberado es de aproximadamente cien. En comparación con implantes existentes, los implantes desvelados en el presente documento no se liberan completamente, o la liberación de aproximadamente el 100% del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico, hasta aproximadamente una semana después de colocarlos en un ojo.

5 Puede ser deseable proporcionar una velocidad de liberación relativamente constante del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico desde el implante durante la vida útil del implante. Por ejemplo, puede ser deseable que el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico se libere en cantidades de aproximadamente 0,01 μg a aproximadamente 2 μg por día durante la vida útil del implante. Sin embargo, la velocidad de liberación puede cambiar al alza o a la baja dependiendo de la formulación de la matriz de polímero biodegradable. Además, el perfil de liberación del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico puede incluir una o más porciones lineales y/o una o más porciones no lineales.
10 Preferentemente, la velocidad de liberación es mayor de cero una vez que el implante ha empezado a degradarse o erosionarse.

Los implantes pueden ser monolíticos, es decir, que tienen el agente o agentes activos distribuidos homogéneamente a través de la matriz polimérica, o encapsulados, en los que un depósito de agente activo está encapsulado por la matriz polimérica. Debido a la facilidad de fabricación, los implantes monolíticos normalmente se prefieren sobre las formas encapsuladas. Sin embargo, el mayor control conseguido por el implante encapsulado de tipo depósito puede ser beneficioso en algunas circunstancias, en las que el nivel terapéutico del fármaco cae dentro de un estrecho intervalo. Además, el componente terapéutico, incluyendo el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico, puede estar distribuido en un patrón no homogéneo en la matriz. Por ejemplo, el implante puede incluir una porción que tiene una mayor concentración del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico respecto a una
15 segunda porción del implante.
20

Los implantes intraoculares desvelados en el presente documento pueden tener un tamaño de entre aproximadamente 5 μm y aproximadamente 2 mm, o entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 1 mm para administración con una aguja, mayor de 1 mm, o mayor de 2 mm, tal como 3 mm o hasta 10 mm, para administración por implante quirúrgico. La cámara vítrea en seres humanos es capaz de acomodar implantes
25 relativamente grandes de geometrías variadas, que tiene longitudes de, por ejemplo, 1 a 10 mm. El implante puede ser un gránulo cilíndrico (por ejemplo, una varilla) con dimensiones de aproximadamente 2 mm x 0,75 mm de diámetro. O el implante puede ser un gránulo cilíndrico con una longitud de aproximadamente 7 mm a aproximadamente 10 mm, y un diámetro de aproximadamente 0,75 mm a aproximadamente 1,5 mm.

Los implantes también pueden ser algo flexibles para facilitar tanto la inserción del implante en el ojo, tal como en el vítreo, como para la adaptación del implante. El peso total del implante es normalmente de aproximadamente 250-5000 μg , más preferentemente de aproximadamente 500-1000 μg . Por ejemplo, un implante puede ser de aproximadamente 500 μg , o de aproximadamente 1000 μg . Para individuos no humanos, las dimensiones y el peso total de los implantes puede ser mayor o menor, dependiendo del tipo de implante individual. Por ejemplo, los seres humanos tienen un volumen vítreo de aproximadamente 3,8 ml, en comparación con aproximadamente 30 ml para
30 caballos, y aproximadamente 60-100 ml para elefantes. Un implante dimensionado para su uso en un ser humano puede aumentarse o reducirse de escala consiguientemente para otros animales, por ejemplo, aproximadamente 8 veces mayor para un implante para un caballo, o aproximadamente, por ejemplo, 26 veces mayor para un implante para un elefante.
35

Por lo tanto, pueden prepararse implantes en los que el centro puede ser de un material y la superficie puede tener una o más capas de la misma o de diferente composición, donde las capas pueden estar reticuladas, o pueden ser de diferente peso molecular, diferente densidad o porosidad, o similares. Por ejemplo, cuando sea deseable liberar rápidamente un bolo inicial de fármaco, el centro puede ser un polilactato revestido de un copolímero de polilactato-poliglicolato, para potenciar la velocidad de degradación inicial. Como alternativa, el centro puede ser alcohol polivinílico revestido con polilactato, de manera que tras la degradación del polilactato exterior el centro se disolverá y se enjuagará rápidamente del ojo.
40
45

Los implantes pueden ser de cualquier geometría incluyendo fibras, láminas, películas, microesferas, esferas, discos circulares, placas y similares. El límite superior para el tamaño del implante estará determinado por factores tales como tolerancia del implante, limitaciones de tamaño durante la inserción, facilidad de manipulación, etc. Cuando se emplean láminas o películas, las láminas o películas estarán en el intervalo de al menos
50 aproximadamente 0,5 mm x 0,5 mm, normalmente de aproximadamente 3-10 mm x 5-10 mm, con un espesor de aproximadamente 0,1-1,0 mm para facilidad de manipulación. Cuando se emplean fibras, el diámetro de fibra generalmente estará en el intervalo de aproximadamente 0,05 a 3 mm y la longitud de la fibra generalmente estará en el intervalo de aproximadamente 0,5-10 mm. Las esferas pueden estar en el intervalo de 0,5 μm a 4 mm de diámetro, con volúmenes comparables para otras partículas conformadas.

55 El tamaño y forma del implante puede usarse también para controlar la velocidad de liberación, el periodo de tratamiento, y la concentración de fármaco en el sitio del implante. Los implantes más grandes suministrarán una dosis proporcionalmente mayor, aunque dependiendo de la proporción superficie a masa, pueden tener una

velocidad de liberación más lenta. El tamaño y geometría particulares del implante se eligen para adaptarse al sitio del implante.

5 Las proporciones de agonista del receptor alfa-2 adrenérgico, polímero, y cualquier otro modificador pueden determinarse empíricamente formulando varios implantes con diversas proporciones. Un procedimiento aprobado por la USP para ensayo de disolución o liberación puede usarse para medir la velocidad de liberación (USP 23; NF 18 (1995) pág. 1790-1798). Por ejemplo, usando el procedimiento de sumidero infinito, se añade una muestra pesada del implante a un volumen medido de una solución que contiene NaCl al 0,9% en agua, donde el volumen de la solución será tal que la concentración del fármaco después de la liberación será menor del 5% de la saturación. La mezcla se mantiene a 37 °C y se agita lentamente para mantener los implantes en suspensión. El aspecto del fármaco disuelto como una función del tiempo puede seguirse por diversos procedimientos conocidos en la técnica, tales como espectrofotométricamente, HPLC, espectroscopía de masas, etc. hasta que la absorbancia se hace constante o hasta que se ha liberado más del 90% del fármaco.

15 Además del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico o los agonistas del receptor alfa-2 adrenérgico incluidos en los implantes intraoculares desvelados en el presente documento, los implantes intraoculares pueden incluir también uno o más agentes terapéuticos oftálmicamente aceptables adicionales. Por ejemplo, el implante puede incluir uno o más antihistaminas, uno o más antibióticos, uno o más bloqueadores beta, uno o más esteroides, uno o más agentes antineoplásicos, uno o más agentes inmunosupresores, uno o más agentes antivíricos, uno o más agentes antioxidantes, y mezclas de los mismos.

20 Los agentes farmacológicos o terapéuticos que pueden encontrar uso en los presentes sistemas, incluyen, sin limitación, aquellos desvelados en las Patentes de Estados Unidos N° 4.474.451, columnas 4-6 y 4.327.725, columnas 7-8.

25 Los ejemplos de antihistaminas incluyen, aunque sin limitación, loradatina, hidroxizina, difenhidramina, clorfeniramina, bromfeniramina, ciproheptadina, terfenadina, clemastina, triprolidina, carbinoxamina, difenilpiralina, fenindamina, azatadina, tripeleminamina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, metdilazina, y trimprazina doxilamina, feniramina, pirlamina, clorciclizina, tonzilamina, y derivados de las mismas.

30 Los ejemplos de antibióticos incluyen sin limitación, cefazolina, cefradina, cefaclor, cefapirina, ceftizoxima, cefoperazona, cefotetan, cefotaxima, cefotaxima, cefadroxilo, ceftazidima, cefalexin, cefalotin, cefamandol, cefoxitin, cefonicid, ceforanida, ceftriaxona, cefadroxilo, cefradina, cefuroxima, ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V potásica, piperacilina, oxacilina, bacampicilina, cloxacilina, ticarcilina, azlocilina, carbenicilina, metcilina, nafcilina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, aztreonam, cloramfenicol, clorhidrato de ciprofloxacina, clindamicina, metronidazol, gentamicina, lincomicina, tobramicina, vancomicina, sulfato de polimixina B, colistiotopotato, colistina, azitromicina, augmentina, sulfametoxazol, trimetoprim, y derivados de los mismos.

35 Los ejemplos de bloqueadores beta incluyen acebutolol, atenolol, labetalol, metoprolol, propranolol, timolol, y derivados de los mismos.

Los ejemplos de esteroides incluyen corticoesteroides, tales como cortisona, prednisolona, fluometolona, dexametasona, medrisona, loteprednol, fluzacort, hidrocortisona, prednisona, betametasona, prednisona, metilprednisolona, hexacatonida, riamcinolona, acetato de parametasona, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, triamcinolona, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

40 Los ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, duanorubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina, metotrexato, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), metil-CCNU, cisplatino, etopósido, interferones, camptotecina y derivados de los mismos, fenesterina, taxol y derivados de los mismos, taxotere y derivados de los mismos, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, etopósido pipsulfano, ciclofosfamida, y flutamida, y derivados de los mismos.

45 Los ejemplos de agentes inmunosupresores incluyen ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, y derivados de los mismos.

Los ejemplos de agentes antivíricos incluyen interferón gamma, zidovudina, clorhidrato de amantadina, ribavirina, aciclovir, valciclovir, dideoxicitidina, ácido fosfonofórmico, ganciclovir, y derivados de los mismos.

50 Los ejemplos de agentes antioxidantes incluyen ascorbato, alfa-tocoferol, manitol, glutatión reducido, diversos carotenoides, cisteína, ácido úrico, taurina, tirosina, superóxido dismutasa, luteína, zeaxantina, criptoxantina, astaxantina, licopeno, N-acetil-cisteína, carnosina, gamma-glutamilcisteína, quercitina, lactoferrina, ácido dihidrolipoico, citrato, extracto de Ginkgo Biloba, catequizas del te, extracto de arándano, vitaminas E o ésteres de vitamina E, palmitato de retinilo, y derivados de los mismos.

Otros agentes terapéuticos incluyen escualamina, inhibidores de anhidrasa carbónica, alfa agonistas, prostamidas, prostaglandinas, antiparasíticos, antifúngicos, y derivados de los mismos.

5 La cantidad de agente o agentes activos empleada en el implante, individualmente o en combinación, variará ampliamente dependiendo de la dosificación eficaz requerida y de la velocidad de liberación deseada desde el implante. Normalmente el agente será al menos aproximadamente el 1, más normalmente al menos aproximadamente el 10 por ciento en peso del implante, y normalmente no más de aproximadamente el 80, más normalmente no más de aproximadamente el 40 por ciento en peso del implante.

10 Además del componente terapéutico, los implantes intraoculares desvelados en el presente documento pueden incluir cantidades eficaces de agentes tamponantes, conservantes y similares. Los agentes tamponantes solubles en agua adecuados incluyen, sin limitación, carbonatos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos, succinatos alcalinos y alcalinotérreos y similares, tales como fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato, carbonato sódico y similares. Estos agentes están presentes ventajosamente en cantidades suficientes para mantener un pH del sistema de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 9 y más preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. Como tal, el agente tamponante puede ser como mucho de aproximadamente el 5% en peso del implante total. Los conservantes solubles en agua incluyen bisulfito sódico, bisulfato sódico, tiosulfato sódico, ascorbato, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurio, borato fenilmercurio, nitrato fenilmercurio, parabeno, metilparabeno, alcohol polivinílico, alcohol bencílico, feniletanol y similares y mezclas de los mismos. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades del 0,001 a aproximadamente el 5% en peso y preferentemente del 0,01 a aproximadamente el 2% en peso. En al menos uno de los presentes implantes, se proporciona un conservante de tipo Purite en el implante, tal como cuando el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico es brimonidina. Por lo tanto, estos implantes pueden contener una cantidad terapéuticamente eficaz de Alphagan-P®.

15 En algunas situaciones pueden utilizarse mezclas de implantes que emplean el mismo o diferentes agentes farmacológicos. De esta manera, se consigue un combinado de perfiles de liberación, dando una liberación bifásica o trifásica con una sola administración, en el que el patrón de liberación puede variarse en gran medida.

20 Además, pueden incluirse moduladores de la liberación tales como aquellos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.869.079 en los implantes. La cantidad de modulador de la liberación empleada dependerá del perfil de liberación deseado, la actividad del modulador, y del perfil de liberación del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico en ausencia de modulador. Pueden incluirse también electrolitos, tales como cloruro sódico y cloruro potásico en el implante. Cuando el agente tamponante o potenciador es hidrófilo, puede actuar también como un acelerador de la liberación. Los aditivos hidrófilos actúan para aumentar las velocidades de liberación mediante una disolución más rápida del material que rodea a las partículas de fármaco, que aumenta el área superficial del fármaco expuesto, aumentando de esta manera la velocidad de bioerosión del fármaco. Análogamente, un agente tamponante o potenciador hidrófobo se disuelve más lentamente, ralentizando la exposición de partículas de fármaco y, de esta manera, ralentizando la velocidad de bioerosión del fármaco.

25 En ciertos implantes, un implante que comprende brimonidina o tartrato de brimonidina y una matriz de polímero biodegradable es capaz de liberar o suministrar una cantidad de brimonidina entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 0,5 mg durante aproximadamente 3-6 meses después del implante en el ojo. El implante puede estar configurado como una varilla o una oblea. Un implante con forma de varilla puede obtenerse a partir de filamentos extruidos desde una boquilla de 720 µm y cortados a un tamaño de 1 mg. Un implante con forma de oblea puede ser un disco circular que tiene un diámetro de aproximadamente 2,5 mm, un espesor de aproximadamente 0,127 mm, y un peso de aproximadamente 1 mg.

30 Las formulaciones de liberación en 3 meses propuestas pueden ser estériles y bioerosionables, en forma de una varilla, una oblea o una microesfera que contiene tartrato de brimonidina dentro de una matriz de PLA o matriz de POE. Los implantes están diseñados para retrasar el aclaramiento del fármaco y reducir la necesidad de repetir el implante durante un periodo de 3 meses, reduciendo de esta manera el riesgo de complicaciones.

35 Pueden emplearse diversas técnicas para producir los implantes descritos en el presente documento. Las técnicas útiles incluyen, aunque sin limitación, procedimientos de evaporación del disolvente, procedimientos de separación de fases, procedimientos interfaciales, procedimientos de moldeo, procedimientos de moldeo por inyección, procedimientos de extrusión, procedimientos de co-extrusión, procedimiento con prensa Carver, procedimientos de corte con troquel, compresión con calor, combinaciones de los mismos y similares.

40 Los procedimientos específicos se analizan en la Patente de Estados Unidos N° 4.997.652. Los procedimientos de extrusión pueden usarse para evitar la necesidad de disolventes en la fabricación. Cuando se usan procedimientos de extrusión, el polímero y el fármaco se eligen para sean estables a las temperaturas requeridas para la fabricación, normalmente al menos aproximadamente 85 grados centígrados. Los procedimientos de extrusión usan temperaturas de aproximadamente 25 grados C a aproximadamente 150 grados C, más preferentemente de

aproximadamente 65 grados C a aproximadamente 130 grados C. Un implante puede producirse llevando la temperatura de aproximadamente 60 grados C a aproximadamente 150 grados C para una mezcla fármaco/polímero, tal como aproximadamente 130 grados C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 0 a 1 hora, de 0 a 30 minutos, o 5-15 minutos. Por ejemplo, un periodo de tiempo puede ser de aproximadamente 10 minutos, preferentemente de aproximadamente 0 a 5 min. Los implantes se extruyen después a una temperatura de aproximadamente 60 grados C a aproximadamente 130 grados C, tal como aproximadamente 75 grados C.

Además, el implante puede coextruirse, de manera que se forma un revestimiento sobre una región central durante la fabricación del implante.

Pueden usarse procedimientos de compresión para fabricar los implantes, y típicamente producen implantes con velocidades de liberación más rápidas que los procedimientos de extrusión. Los procedimientos de compresión pueden usar presiones de aproximadamente 0,34-1,03 MPa, más preferentemente aproximadamente 0,48-0,55 MPa, aún más preferentemente aproximadamente 0,52 MPa, y usan temperaturas de aproximadamente 0 grados C a aproximadamente 115 grados C, más preferentemente de aproximadamente 25 grados C.

Los implantes de la presente invención pueden insertarse en el ojo, por ejemplo la cámara vítrea del ojo, mediante una diversidad de procedimientos, incluyendo colocación mediante forceps o trocar después de realizar una incisión de 2-3 mm en la esclerótica. Un ejemplo de un dispositivo que puede usarse para insertar los implantes en un ojo se desvela en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2004/0054374. El procedimiento de colocación puede influir en la cinética de liberación del componente terapéutico o fármaco. Por ejemplo, suministrar el implante con un trocar puede dar como resultado la colocación del implante más profundo dentro del vítreo que la colocación mediante forceps, que puede dar como resultado que el implante esté más cerca del borde del vítreo. La localización del implante puede influir en los gradientes de concentración del componente terapéutico o fármaco que rodean al elemento y, de esta manera, influir en las velocidades de liberación (por ejemplo, un elemento colocado más cerca del borde del vítreo puede dar como resultado una velocidad de liberación más lenta).

Los presentes implantes están configurados para liberar una cantidad de agonista del receptor alfa-2 adrenérgico en un ojo durante un periodo de tiempo para minimizar una oclusión vascular ocular, tal como una oclusión vascular retiniana. La oclusión vascular retiniana puede ser el resultado de una diversidad de enfermedades, tales como enfermedad oclusiva arterial retiniana, oclusión de la vena retiniana central, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, cambios hipertensores en el fondo de ojo, síndrome isquémico ocular, microaneurismas de las arterias retinianas, oclusión de la vena hemi-retiniana, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de la ramificación de la arteria retiniana, enfermedad de la arteria carótida (cad), enfermedad de Eales y vasculopatías asociadas con diabetes. Implantando implantes que contienen el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico en el vítreo de un ojo, se cree que el agonista es eficaz para reducir la oclusión dentro de los vasos sanguíneos localizados en el ojo.

Los implantes desvelados en el presente documento pueden configurado también para liberación adicional de agentes terapéuticos, como se ha descrito anteriormente.

En una realización, un implante, tal como los implantes desvelados en el presente documento, se administra a un segmento posterior de un ojo de un paciente humano o animal, y preferentemente, un ser humano o animal. En al menos una realización, un implante se administra sin acceder al espacio subretiniano del ojo. Por ejemplo, la administración puede incluir colocar el implante directamente en la cámara posterior del ojo. En otras realizaciones, la administración puede comprender administrar un implante al paciente mediante al menos uno de inyección intravítrea, inyección subconjuntival, inyecciones sub-tenon, inyección retrobulbar, e inyección supracoroidea.

En al menos una realización, puede usarse un implante en un procedimiento para prevenir o reducir la oclusión vascular retiniana en un paciente que comprende administrar uno o más implantes que contienen uno o más agonistas del receptor alfa-2 adrenérgico, como se desvela en el presente documento a un paciente mediante al menos una de inyección intravítrea, inyección subconjuntival, inyección sub-tenon, inyección retrobulbar, e inyección supracoroidea. Una jeringa que incluye una aguja dimensionada apropiadamente, por ejemplo, una aguja de calibre 27 o una aguja de calibre 30, puede usarse eficazmente para inyectar la composición con el segmento posterior de un ojo de un ser humano o animal. A menudo son necesarias inyecciones repetidas debido a la liberación prolongada de los agonistas del receptor alfa-2 adrenérgico desde los implantes.

Ejemplo 1

Fabricación y ensayo de implantes que contienen brimonidina y una matriz de polímero biodegradable

Los implantes biodegradables se fabricaron combinando tartrato de brimonidina o brimonidina en forma de base libre con una composición de polímero biodegradable en un mortero de acero inoxidable. La combinación se mezcló mediante un agitador Turbula ajustado a 96 RPM durante 15 minutos. La mezcla en polvo se raspó de la pared del mortero y después se volvió a mezclar durante 15 minutos más. La mezcla en polvo mezclada se calentó hasta un

estado semi-fundido a una temperatura especificada durante un total de 30 minutos, formando un fundido de polímero/fármaco.

5 Las varillas se fabricaron granulando el fundido de polímero/fármaco usando un tubo de politetrafluoroetileno (PTFE) de calibre 9, cargando el gránulo en el cilindro y extruyendo el material a la temperatura de extrusión de núcleo especificada en filamentos. Los filamentos se cortaron después en implantes o sistemas de administración de fármaco con un tamaño de aproximadamente 1 mg. Las varillas tenían dimensiones de aproximadamente 2 mm de largo x 0,72 mm de diámetro. Los implantes de varilla pesaban entre aproximadamente 900 µg y 1100 µg.

10 Las obleas se formaron aplanando el fundido de polímero con una presa Carver a una temperatura especificada y cortando el material aplanado en obleas, cada una de las cuales pesaba aproximadamente 1 mg. Las obleas tenían un diámetro de aproximadamente 2,5 mm y un espesor de aproximadamente 0,13 mm. Los implantes de tipo oblea pesaban entre aproximadamente 900 µg y 1100 µg.

15 El ensayo de liberación *in vitro* se realizó sobre cada lote de implante (varilla u oblea) en seis réplicas iniciales, y posteriormente en cuatro réplicas. Cada implante se puso en un vial de tapa roscada de 24 ml con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a 37 °C y se retiraron alícuotas de 1 ml y se reemplazaron por un volumen igual de medio nuevo en el día 1, 4, 7, 14, 28, y cada dos semanas posteriormente.

20 Los ensayos de fármaco se realizaron por HPLC, que consistía en un módulo de separación Waters 2690 (o 2696), y un detector de serie de fotodiodos Waters 2996. Se usó una columna Ultraesfera, C-18 (2), de 5 µm; 4,6 x 150 mm calentada a 30 °C para la separación y el detector se ajustó a 264 nm. La fase móvil era MeOH - fase móvil tamponada (10:90) con un caudal de 1 ml/min y un tiempo de ejecución total de 12 min por muestra. La fase móvil tamponada comprendía sal sódica de ácido 1-heptano sulfónico 13 mM - ácido acético glacial - trietilamina - metanol (68:0,75:0,25:31). Las velocidades de liberación se determinaron calculando la cantidad de fármaco que se liberaba en un volumen de medio dado con el tiempo en µg/día.

25 Los polímeros elegidos para los implantes se obtuvieron de Boehringer Ingelheim. Los polímeros eran: RG502, RG752, R202H, R203 y R206, y Purac PDLG (50/50). RG502 es poli(D,L-lactida-co-glicolida) (50:50), RG752 es poli(D,L-lactida-co-glicolida) (75:25), R202H es poli(D,L-lactida) al 100% con un grupo ácido terminal o grupos ácido terminales, R203 y R206 son ambos poli(D,L-lactida) al 100%. Purac PDLG (50/50) es poli(D,L-lactida-co-glicolida) (50:50). La viscosidad inherente de RG502, RG752, R202H, R203, R206 y Purac PDLG es 0,2, 0,2, 0,2, 0,3, 1,0, y 0,2 dUg, respectivamente. El peso molecular medio de RG502, RG752, R202H, R203, R206, y Purac PDLG es 11700, 11200, 6500, 14000, 63300, y 9700 Daltons, respectivamente.

30 Se prepararon un total de 53 formulaciones, 31 varillas y 22 obleas. De las formulaciones de varilla, 4 tenían periodos de liberación mayores de 3 meses y 3 tenían periodos de liberación mayores de 6 meses. De las formulaciones de oblea, 7 tenían periodos de liberación mayores de 3 meses y 4 tenían periodos de liberación mayores de 4 meses.

35 En la Tabla 1 se muestra una lista de las formulaciones de varilla, y en la Tabla 2 se muestra una lista de las formulaciones de oblea.

Tabla 1. Formulaciones de varilla de brimonidina

Formulación	Lote	TB (p/p)	BFL (p/p)	Polímero	V.I. (dl/g)	T Extr Núcleo
1	295-123	50%		RG752	0,2	104 °C
2	295-124		50%	RG752	0,2	105 °C
3	295-126	50%		RG502	0,2	108 °C
4	295-127		50%	RG502	0,2	112 °C
5	295-167	50%		R203	0,3	98 °C
6	295-168		50%	R203	0,3	101 °C
7	295-169	50%		R206	1,0	118 °C
8	295-170		50%	R206	1,0	104 °C
9	295-171	25%		R206	1,0	98 °C
10	295-172	25%		R203	0,3	96 °C
11	453-3	10%	40%	R203	0,3	98 °C
12	453-4	5%	20%	R203	0,3	96 °C
13	453-6	10%	40%	R206	1,0	105 °C
14	453-7	5%	20%	R206	1,0	104 °C
15	453-8	5%	45%	R206	1,0	102 °C
16	453-9	15%		R206	1,0	102 °C
17	453-10	20%		R203/R206 (1:1)	N/A	98 °C

(continuación)

18	453-11	20%		R203/R206 (3:1)	N/A	96 °C
19	453-12	10%	40%	RG752	0,2	108 °C
20	453-13	5%	20%	RG752	0,2	104 °C
24	453-50	20%		R206	1,0	100 °C
25	453-51	17%		R203/R206 (1:1)	N/A	98 °C
26	453-52		40%	RG752/RG502 (1:1)	N/A	105 °C
27	453-53		40%	RG752/RG502 (3:1)	N/A	103 °C
28	453-54		40%	R203/RG502 (1:1)	N/A	103 °C
29	453-55	50%		R202H	0,2	96 °C
30	453-56		50%	R202H	0,2	98 °C
31	453-73	20%		RG752	0,2	98 °C
32	453-74	20%		Purac (Pm 9700)	N/A	95 °C
33	453-75		20%	Purac (Pm 9700)	N/A	92 °C
53	453-95	20%		(2:1) R203/R206	N/A	97 °C

TB = Tartrato de Brimonidina BFL = Brimonidina en forma de Base Libre V.I. = Viscosidad Inherente

Tabla 2. Formulaciones de oblea de brimonidina

Formulación	Lote	TB (p/p)	BFL (p/p)	Polímero	V.I. (dl/g)
21	453-47	25%		R206	1,0
22	453-48	20%		R203/R206 (1:1)	N/A
23	453-49	20%		R203/R206 (3:1)	N/A
34	453-76		20%	R203/R206 (1:1)	N/A
35	453-77		25%	R206	1,0
36	453-78		20%	R203/R206 (3:1)	N/A
37	453-79		25%	R203	0,3
38	453-80		50%	R203	0,3
39	453-81		50%	R206	1,0
40	453-82	15%		R206	1,0
41	453-83		40%	RG752/RG502 (1:1)	N/A
42	453-84		40%	RG752/RG502 (2:1)	N/A
43	453-85		40%	R203/RG502 (1:1)	N/A
44	453-86		50%	R202H	0,2
45	453-87		50%	RG752/RG502 (1:1)	N/A
46	453-88	10%		R203/R206 (1:1)	N/A
47	453-89	15%		R203/R206 (1:1)	N/A
48	453-90	10%		R203/R206 (3:1)	N/A
49	453-91	15%		R203/R206 (3:1)	N/A
50	453-92	10%		R206	1,0
51	453-93	10%		R203/R206 (2:1)	N/A
52	453-94	15%		R203/R206 (2:1)	N/A

TB = Tartrato de Brimonidina BFL = Brimonidina en forma de Base Libre V.I. = Viscosidad Inherente

5 Formulaciones de varilla

Las 10 primeras formulaciones se prepararon con los cinco polímeros diferentes, RG752, RG502, R203, R206, y R202H, cada uno al 50% p/p de carga de fármaco tanto para tartrato de brimonidina como para brimonidina en forma de base libre. Los perfiles de liberación se muestran en la Figura 1 para tartrato de brimonidina y en la Figura 2 para brimonidina en forma de base libre.

- 10 En la mayoría de los casos, las formulaciones preparadas con tartrato de brimonidina tenían una ráfaga inicial más rápida que aquellas preparadas a partir de brimonidina en forma de base libre usando el mismo polímero, excepto para RG502. Los datos muestran también que la brimonidina en forma de base libre tenía un tiempo muerto de aproximadamente 30 días cuando se formulaba en una matriz de poli(D,L-lactida) (R203, R206, y R202H), mientras que el tartrato de brimonidina se liberaba completamente en el primer día (F5 y F7). Esto puede deberse a la
- 15 disolución rápida del tartrato de brimonidina sobre la superficie del implante.

Se prepararon varias formulaciones usando R203 y R206 con dosis de fármaco menores del 50%, y los perfiles de liberación se muestran en la Figura 3. Se observaron efectos radicales cuando la carga de fármaco se bajó del 50% al 25%. Por ejemplo, la formulación N° 9 se preparó con tartrato de brimonidina al 25% en R206 y dio una liberación total del 89% después de 105 días antes de estabilizarse. Esto se comparó con la formulación N° 7, que era tartrato de brimonidina al 50% en R206, y liberó el 100% en un día. Análogamente, la formulación N° 10 se preparó con tartrato de brimonidina al 25% en R203 y dio una liberación total del 90% después de 105 días antes de estabilizarse. Esto se comparó con la formulación N° 5, que liberó el 74% en el día uno.

Con tartrato de brimonidina al 20% en R206 (F24), un tiempo muerto de 14 días está presente antes de que empiece a liberar y, finalmente, alcanza una liberación del 89,5% después de 134 días. Con tartrato de brimonidina al 15% en R206 (F16), el tiempo muerto aumentó a 28 días antes de que empezara a liberar y finalmente alcanzó el 97,6% después de 175 días.

Los perfiles de liberación de las formulaciones N° 9 y N° 10 tenían un comportamiento opuesto, pero complementario, en el sentido de que un polímero muestra liberación temprana mientras que el otro muestra una liberación retrasada, pero ambos alcanzaron el mismo punto final al mismo tiempo. Si ambos polímeros se combinaran con una menor carga de fármaco, se obtendría un perfil de liberación más lineal y largo, como se muestra en la Figura 4.

Los datos muestran que la formulación N° 17, tartrato de brimonidina al 20% / (1:1) R203 / R206, tiene un perfil de liberación *in vitro* deseable para un implante de liberación de seis meses. Liberó aproximadamente un 90% del tartrato de brimonidina después de 175 días. Se muestra también que variando la proporción de R203 y R206, incluso con la misma carga de fármaco (Formulaciones N° 17, N° 18, y N° 53), se obtendrían como resultado diferentes perfiles de liberación.

Se prepararon también formulaciones de brimonidina en forma de base libre con mezclas de polímero para ver si pudiera obtenerse un perfil de liberación más lineal. Conociendo su baja solubilidad en medios acuosos y sus características de liberación en cada polímero, se prepararon diferentes combinaciones de RG502 - RG752, y RG502 - R203, y los perfiles de liberación se muestran en la Figura 5.

La duración de la liberación para las tres formulaciones fue de aproximadamente 2 meses, pero las tres mostraron un tiempo muerto entre 1 y 2 semanas. Se prepararon dos formulaciones (F32 y F33) con el polímero Purac, PDLG (50/50) - Pm 9700, una con tartrato de brimonidina y la otra con brimonidina en forma de base libre. Ambas formulaciones tenían liberación rápida, con una elevada desviación típica; por lo tanto, los ensayos de liberación se detuvieron después de 7 días.

Formulaciones de oblea

El primer conjunto de formulaciones de oblea se preparó a partir de 3 formulaciones de varilla existentes. Específicamente, las formulaciones N° 9, N° 17 y N° 18, con una liberación que alcanzaba el 89,4% después de 105 días, el 89,2% después de 175 días, y el 102% después de 175 días, respectivamente. Los perfiles de liberación de las tres primeras formulaciones de oblea se muestran en la Figura 6.

Estas tres formulaciones tenían periodos de liberación que duraban solo de dos a tres semanas, mientras que sus homólogos de varilla tenían periodos de liberación que duraban de tres a cuatro meses. Esto puede deberse a la mayor área superficial de la oblea en comparación con la de una varilla. En la configuración de oblea, la carga de fármaco determina también la duración de la liberación de fármaco. Por lo tanto, la carga de fármaco se redujo del 20-25% al 15% y 10% y los perfiles de liberación se muestran en las Figuras 7 y 8.

Al 15% de carga de fármaco, la formulación N° 7 tenía una liberación acumulada del 51,4% después de 35 días, mientras que las formulaciones N° 47, 49, y 52 tenían una liberación acumulada del 93,2%, 92,8% y 88,5%, respectivamente, después de 99 días. Estas tres últimas formulaciones pueden ser eficaces como un sistema de administración de fármaco de 4 meses.

Al 10% de carga de fármaco, las formulaciones N° 46, N° 48, N° 50, y N° 51 tenían una liberación acumulada del 83,8%, 98,0%, 92,7% y 89,2%, respectivamente, después de 133 días. Estas cuatro formulaciones pueden ser eficaces como sistemas de administración de fármaco de 5 meses.

Las Figuras 7 y 8 demuestran ambas que reducir la carga de fármaco no solo producía una mayor duración de liberación, sino también perfiles de liberación más lineales para todas las formulaciones. Las figuras muestran también que usar una mezcla de polímeros en lugar de solo un único polímero, tal como R206, produciría un perfil de liberación más lineal con desviaciones típicas menores.

Se prepararon tres formulaciones de oblea a partir de tres formulaciones de varilla previas, N° 26, N° 27, y N° 28, y los perfiles de liberación se muestran en la Figura 9. Las tres formulaciones de oblea se liberaron ligeramente más

rápido que sus homólogos de varilla en el día 28 y se esperaba que completaran su liberación entre los días 31 y 55.

Conclusiones

- 5 De las 15 formulaciones de varilla preparadas a partir de tartrato de brimonidina, tres formulaciones tenían periodos de liberación mayores de 3 meses (F9, F10, y F53), dos formulaciones tenían periodos de liberación mayores de 4 meses (F24 y F25), y tres formulaciones tenían periodos de liberación próximos a 6 meses (F16, F17, y F18). De las 8 formulaciones de varilla preparadas a partir de brimonidina en forma de base libre, 3 tenían periodos de liberación mayores de 2 meses (F26, F27, y F28).
- 10 De las 22 formulaciones de oblea, 11 se prepararon a partir de tartrato de brimonidina y 11 se prepararon a partir de brimonidina en forma de base libre. De las 11 formulaciones de oblea preparadas a partir de tartrato de brimonidina, 3 tenían periodos de liberación de aproximadamente 4 meses (F47, F49, y F52), y 4 tenían periodos de liberación entre 4 y 5 meses (F46, F48, F50, y F51). De las 11 formulaciones de oblea preparadas a partir de brimonidina en forma de base libre, 4 tenían periodos de liberación entre 3 y 4 meses (F35, F36, F38, y F39), y 5 tenían periodos de liberación entre uno y dos meses (F34, F37, F41, F42, y F43).
- 15 En general, las formulaciones de oblea preparadas a partir de tartrato de brimonidina o brimonidina en forma de base libre tenían una liberación más rápida que sus homólogos de varilla.

Ejemplo 2

Ensayo *in vivo* de implantes intraoculares que contienen brimonidina y una matriz de polímero biodegradable

20 Los monos cynomologous se asignaron aleatoriamente para recibir implantes intravítreos formulados con placebo (n = 2) o brimonidina (n = 2). Las medidas iniciales se realizaron 3 días antes del implante y 10 días después del implante con presión intraocular (PIO), mfERG, topografía/flujometría de exploración con láser Doppler (HRT/HRF), tomografía de coherencia óptica (OCT), angiografía con verde de indocianina (ICG) y angiografía con fluoresceína (FA).

25 Tres implantes (Formulación N° 17 descrita en el Ejemplo 1), cada uno formulado con 200 µg de brimonidina o placebo se implantaron por vía intravítrea en un ojo a través de un orificio realizado con una cuchilla MVR (OS), cerrándose el orificio con suturas. Una fotografía de fondo de ojo del cristalino con amplio ángulo de contacto verificó el recuento y localización del implante.

30 La oclusión de la ramificación de la vena retiniana (BRVO) se consiguió inyectando 1 ml de 20 mg/kg de rosa de Bengala por vía intravenosa, seguido de irradiación térmica usando un láser de diodos coherente Omni a 532 nm, 600 mW, tamaño de punto 50 µm, modo de pulsos cada 0,01 s con una inversión de 1,6x de contacto con el cristalino. Los pulsos de láser se suministraron hasta que el segmento de la vena se cerró. Un mono tratado con brimonidina recibió 235 pulsos y el otro recibió 78 pulsos. Un mono tratado con placebo recibió 43 pulsos y el otro recibió 31 pulsos. La oclusión vascular de una vena se indujo en la arcada superior aproximadamente con un diámetro de un disco desde la cabeza del nervio óptico. La oclusión se verificó después del láser mediante una
35 fotografía del fondo de ojo.

Las observaciones fundoscópicas en el día 1 después de BRVO mostraron retinopatía y vasculopatía drásticas en ambos monos con implante de placebo - edema retiniano notable y hemorragias de punto-mancha, tortuosidad de los vasos, manchas de lana de algodón. La angiografía con fluoresceína verificó la oclusión venosa y el flujo sanguíneo estancado corriente arriba de la región en la que se aplicó el láser y se elucidó la fuga de fluoresceína en fase tardía y la combinación de los capilares de la retina. Los monos con implantes de brimonidina tenían menos de 5 hemorragias de punto-mancha pequeñas, algún edema retiniano localizado en la retina superior. La angiografía con fluoresceína en monos a los que se dio brimonidina demostró reperusión de la vena una vez ocluida con estancamiento mínimo del flujo sanguíneo.

45 Los implantes que contienen brimonidina disminuyeron la duración de la oclusión vascular, como se muestra en la Figura 10. El retraso del relleno con fluoresceína de la vena ocluida se cuantificó usando el programa Metamorph 6.0. Las mediciones de intensidad se realizaron con regiones de interés pre-definidas para las fases temprana y tardía de angiografía con fluoresceína para cuantificar el retraso en el relleno y el retraso observado en el aclaramiento de la fluoresceína. El retraso en la fase temprana de relleno de fluoresceína (segundos) en la vena ocluida respecto a la medida inicial de llenado por angiografía con fluoresceína se ilustra en la Figura 10.

50 Las mediciones del espesor de la fovea a partir de exploraciones OCT de una sola línea (6 mm) demuestran un aumento en el edema retiniano como resultado de la oclusión vascular en el grupo de placebo. Los implantes que contienen brimonidina disminuyeron la magnitud del edema retiniano asociado con la oclusión vascular. Una serie de exploraciones lineales (que cubren 3 mm²) compara directamente los cambios en el espesor retiniano en la

región superior que rodea la vena ocluida con los cambios de espesor en la retina inferior. El edema retiniano en monos a los que se dio placebo era tan profundo que la acumulación de fluido ocurrió en la región inferior de la retina. En contraste, el grupo al que se dio brimonidina no tenía un cambio significativo en el edema de la retina inferior en comparación con la medida inicial, como se muestra en la Figura 11.

5 La presión intraocular (PIO) se registró (OD y OS) en cada grupo por triplicado después del implante y antes de todo el seguimiento por electrofisiología y procedimientos de formación de imágenes retinianas. Los implantes de brimonidina no redujeron significativamente la PIO en los ojos antes de o durante BRVO, como se muestra en la Figura 12.

10 Se realizó ERG multi-focal usando un sistema VERIS 5.0. Un campo de estímulos de 241 hexágonos se situó para registrar la respuesta foveal de la retina superior y la retina central. En el grupo de placebo, las respuestas foveales estuvieron ausentes a lo largo de 3-4 semanas después de la inducción de BRVO, mientras que la respuesta foveal en el grupo de brimonidina fue ligeramente menor pero pronunciada en el día 1 después de BRVO, con recuperación y/o mayor respuesta foveal para el resto del estudio. El gráfico en la Figura 13 muestra el % de respuesta superior/inferior para ambos grupos. BRVO en monos tratados con placebo tiene una menor función retiniana sensible con una tendencia hacia la recuperación tardía en el estudio frente a una función retiniana relativamente consistente con implantes de brimonidina.

15 Se usó flujometría con láser Doppler (HRF) para medir el flujo sanguíneo en la fóvea, y en las regiones superior e inferior de la retina. El gráfico de la Figura 14 muestra los resultados a partir de mediciones de flujo sanguíneo adquiridas con una zona de 10-20 grados, centrada en la fóvea. El flujo sanguíneo en la fóvea parece no haber cambiado en el grupo de brimonidina después de BRVO, pero es muy elevado en el día 1 después de BRVO en el grupo de placebo.

20 La aplicación intravítrea de tres implantes de brimonidina intraoculares ha reducido la magnitud y duración de la oclusión vascular localizada y vasculopatía y retinopatía asociadas en monos.

25 Además, la cantidad de quemaduras con láser necesarias para cerrar las venas era mayor en el grupo de brimonidina en comparación con el grupo de placebo (brimonidina: 157 ± 79 , $n = 2$; placebo: 37 ± 6 , $n = 2$). Juntos, estos datos muestran que la presencia de brimonidina aumenta la dificultad de ocluir la vasculatura retiniana y disminuye la duración de esa oclusión.

Ejemplo de Referencia 3

30 Tratamiento de glaucoma con un implante intraocular que contiene brimonidina asociado con una matriz de polímero biodegradable

Una mujer de 68 años de edad se queja a su médico de que cada vez le cuesta más ver. El médico determina que tiene niveles elevados de presión intraocular, y le diagnostica glaucoma. Un implante que contiene 200 μg de tartrato de brimonidina y 800 μg de una combinación de polímeros biodegradables (R203 y R206 a una proporción 1:1, como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1) se coloca en el vítreo de ambos ojos de la mujer usando un trocar. Después de aproximadamente 2 días, la mujer empieza a notar un cambio en sus ojos, supuestamente debido a una disminución en la presión intraocular. La pérdida de visión se evita durante aproximadamente cinco meses después del procedimiento de implante.

Ejemplo 4

Tratamiento de Afecciones Oculares con Diversos Agentes Activos

40 Un implante puede formularse con diversos agentes activos, incluyendo los agentes descritos en el presente documento, siguiendo los procedimientos en los Ejemplos anteriores. Estos implantes pueden proporcionar un tratamiento terapéutico prolongado de una afección ocular, que es un efecto terapéutico durante un periodo de tiempo durante la liberación del agente activo o después de la liberación de todo el agente activo desde el implante y durante el cual ya no hay más una cantidad terapéutica del agente activo presente en el sitio ocular en el que se colocó el implante. Por lo tanto, puede prepararse un implante que contiene un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico, tal como clonidina, apraclonidina, o brimonidina (disponible en Allergan, Irvina, California como solución oftálmica de tartrato de brimonidina, con el nombre comercial Alphagan-P®). Por lo tanto, por ejemplo, un implante de tratamiento terapéutico prolongado con brimonidina puede implantarse en un sitio ocular (es decir, en el vítreo) de un paciente con una afección ocular para un efecto terapéutico prolongado deseado. El implante puede contener de aproximadamente 50 μg a aproximadamente 500 μg de Alphagan o Alphagan-P, dependiendo del tamaño del implante. El implante de tratamiento terapéutico prolongado con brimonidina puede implantarse en una región o sitio ocular (es decir, en el vítreo) de un paciente con una afección ocular para un efecto terapéutico deseado. La afección ocular puede ser una o más de enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión de la vena retiniana central; y oclusión de la ramificación de la vena retiniana. El implante o implantes pueden insertarse en el

vítreo usando el procedimiento tal como implante mediante trocar. El implante puede liberar una cantidad terapéutica del agente activo para proporcionar y retener un efecto terapéutico durante un periodo de tiempo prolongado para tratar de esta manera un síntoma de una afección ocular. Por ejemplo, el implante puede ser eficaz para mejorar la agudeza visual, la sensibilidad del contacto visual, o ambas.

5 Ejemplo de Referencia 5

Uso de implantes intraoculares de agonistas del receptor alfa-2 adrenérgico para potenciar, restaurar y/o mejorar la agudeza visual

Se realizaron experimentos con implantes intraoculares en ojos de mamífero. Por lo tanto, se colocaron implantes de polímero degradables, que contenían como agente activo un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico intraocular en el vítreo de ojos de conejo, tanto normales como dañados o enfermos (sistema modelo). Los resultados de los experimentos demostraron que un implante intraocular de agonista del receptor alfa-2 adrenérgico puede: (1) potenciar la agudeza visual en ojos normales, y; (2) restaurar la agudeza visual en ojos dañados o enfermos.

La Formulación Nº 17 del Ejemplo 1 se usó en estos experimentos del Ejemplo 5. Por lo tanto, los implantes usados comprendían el tartrato de brimonidina agonista de alfa-2 formulado en forma de una varilla sólida, biodegradable, (que pesaba aproximadamente 1 mg) para formar un dispositivo de suministro de fármaco de liberación sostenida (es decir, un implante). El implante consistía en 200 µg de tartrato de brimonidina y 800 µg de un co-polímero de una poli-lactida mezcla de los resómeros R203 y R206 en una proporción en peso 1:1. El implante de placebo era un implante de varilla de 1 mg fabricado de un co-polímero de poli-lactida mezcla de los resómeros R203 y R206 en una proporción en peso 1:1.

Cuando el implante se administró por vía intravítrea en conejos se descubrió que se obtenía como resultado una agudeza visual potenciada o normalizada. La agudeza visual se midió como un barrido del umbral de potencial evocado visual. La agudeza visual mejorada se midió en cada una de las siguientes tres condiciones oculares diferentes:

- 1) en ojos de conejo normales;
- 2) en ojos de conejo dañados por VEGF. Estos ojos de conejo se trataron por vía intravítrea con 500 ng de VEGF para inducir hinchazón de la cabeza del nervio óptico, fuga del vaso retiniano, dilatación y tortuosidad, para simular, de esta manera, aspectos de la enfermedad comunes a las afecciones oculares tales como edema macular, edema de la cabeza del nervio óptico, retinopatía diabética, y neovascularización, y;
- 3) en ojos de conejo con herida externa de la retina inducida mediante un acontecimiento isquémico transitorio con PIO elevada 8 meses antes del uso del implante.

Significativamente: (a) en la condición ocular 2) anterior, el implante mejoró la agudeza visual sin reducir la vasculopatía (tortuosidad, fuga, dilatación) asociada con el tratamiento de VEGF, y; (b) en la condición ocular 3) anterior, el implante mejoró la agudeza visual sin cambiar el aspecto clínico de la retina en estos ojos isquémicos dañados, como se evaluó por fotografía de color del fondo de ojo. Esto indica que el agente activo agonista de alfa 2 liberado por el implante provocaba un aumento de la actividad tónica de las restantes células neuronales retinianas que funcionaban, después del estado de lesión o enfermedad inducido en las afecciones oculares 2) y 3). Puede suponerse que el resto de células normales funcionaban para compensar y mejorar la visión incluso aunque el estado de enfermedad aún estuviera presente.

Procedimiento para Inducir una Herida Isquémica Retiniana.

Los conejos se anestesiaron con isoflurano, y se prepararon para isquemia retiniana aguda unilateral elevando la PIO en el ojo OD en 120 mm de Hg durante 45 minutos. Para conseguir esto, un depósito con PBS se suspendió 1,65 metros por encima del ojo y se conectó a una aguja de calibre 30 insertada a través de la córnea en la cámara anterior. Se puso una gota de anestésico tópico (proparacaína) sobre la córnea antes de la inserción de la aguja. Y, se puso una gota de agente anti-inflamatorio (Pred-G) sobre la córnea inmediatamente después de retirar la aguja.

Procedimiento para Medir la Agudeza Visual.

La agudeza visual se midió en conejos conscientes usando un barrido de potencial evocado visual (swVEP). El swVEP es una técnica electrofisiológica para evaluar la agudeza visual usada típicamente en niños pequeños que no saben leer los cuadros de Snellen. El patrón de imágenes invertidas de frecuencia espacial creciente se proyecta sobre la mácula mientras simultáneamente se registra la actividad eléctrica (VEP) desde el cuero cabelludo. Las imágenes con menor frecuencia espacial generan señales más grandes que se hacen menores a medida que aumenta la frecuencia espacial, hasta que señal = ruido; este umbral es la agudeza visual. El procedimiento en conejos requiere implantar primero electrodos permanentes en el cuero cabelludo para potenciar

la potencia de la señal y permitir el registro para la misma posición en la visitas de seguimiento. Después de dos semanas para dar tiempo a la curación, pueden realizarse las mediciones de agudeza visual.

5 Los conejos se anestesiaron con ketamina y xilazina durante el procedimiento de implante. El cuero cabelludo se preparó asépticamente y se implantó con cuatro tornillos de acero inoxidable (Nº 0-80 x 3/8). Se colocaron dos electrodos activos a 6 mm a cada lado de la línea media, 6 mm por encima del bregma; se puso un electrodo de tierra en la línea media, 6 mm por encima de los electrodos activos; y, se puso un 1 electrodo de referencia en la línea media, 6 mm por encima del electrodo de tierra.

10 Para el ensayo de agudeza, los ojos se dilataron totalmente con tropicamida al 1% y fenilefrina al 10%. Los conejos se pusieron en retenedores de acero inoxidable que permitían la proyección de las imágenes invertidas del patrón sobre el estriado visual. Los conejos estaban totalmente conscientes. Las imágenes se proyectaron mediante un estimulador de cámara del fondo de ojo especialmente diseñado bajo el control de la versión 1.8.5 del programa PowerDiva. Cada conejo se puso de manera que su ojo estaba localizado a 50 mm delante de la cámara, que es equivalente a 50 cm desde un 21 en el monitor de CRT. Los electrodos de registro se conectaron a un Sistema de Adquisición de Neurodatos Grass (Modelo 12CA) con las siguientes especificaciones: Canal 1 para el ojo OD y
15 Canal 2 para el ojo OS.

Intervalo de filtro entre 3 y 100 Hz.

Amplificación: 50 K.

Filtro de frecuencia lineal = DESCONECTADO.

20 El estímulo de barrido de patrón inverso en estado estacionario vertical en el intervalo de frecuencia espacial de 0,1 a 5 ciclos por grado a una frecuencia temporal de 7,5 Hz se aplicó al ojo a una luminancia media de 600 cd/m² y un contraste del 80%. Se recogieron de cada ojo de cinco a 40 ensayos, de 10 segundos cada uno. El número de ensayos estaba basado en la proporción de señal a ruido. Los ensayos se promediaron y el umbral (agudeza visual) se determinó mediante un programa o un ajuste manual a la proporción de señal a ruido no menor de 2,5. Los valores umbral se normalizaron después expresando como un porcentaje del ojo contralateral. El efecto sobre la
25 agudeza visual del implante de brimonidina frente a placebo se estudió en tres condiciones diferentes en seis grupos de ojos de conejo diferentes, como se explicará más adelante. Para cada uno de los tres grupos de conejos los implantes se colocaron en el vítreo usando Los implantes se insertan en el vítreo usando el aplicador (con una aguja de calibre 22) como se expone en la Solicitud de Patente de Estados Unidos con Número de Serie 11/021.947, presentada el 23 de diciembre de 2004.

30 (A) En el primer estudio se usaron dos grupos de conejos con ojos normales (no tratados). Un implante de brimonidina se implantó por vía intravítrea en cada ojo izquierdo de cada conejo del grupo 1 (N = 7). Un implante de placebo se implantó por vía intravítrea en el ojo izquierdo de cada conejo del grupo 2 (N = 7) usando el mismo procedimiento. El ojo derecho de cada conejo en ambos grupos 1 y 2 no se trató y sirvió como control para normalizar los datos obtenidos. La agudeza visual se midió en los ojos de los conejos de ambos grupos y se expone
35 en la Figura 15 como un porcentaje de la agudeza visual del ojo normal contralateral (derecho).

La Figura 15 muestra el efecto del implante de brimonidina y del implante de placebo sobre la agudeza visual en ojos normales de conejos. Los resultados de la Figura 15 se registraron dos semanas después del implante de cualquiera del implante de brimonidina o el implante de placebo y muestran que el implante de placebo no provocaba un cambio significativo en la agudeza visual. Por lo tanto, el implante de placebo provocaba que la
40 agudeza visual cambiara solo un 1,5% ± 6%. Sin embargo, el uso del implante de brimonidina provocó claramente una potenciación significativa de la agudeza visual en ojos normales de conejo. Por lo tanto, el implante de brimonidina provocó que la agudeza visual mejorara en un 44% ± 12% (hasta un 56% de mejora de la visión en un ojo normal). Una comparación de las respuestas al implante de placebo y al implante de brimonidina con un ensayo de T de Student no emparejado muestra una diferencia estadística, con un valor p de 0,003.

45 (B) En el segundo estudio, se usaron dos grupos de ojos de conejo. Un implante de brimonidina se implantó por vía intravítrea en cada ojo izquierdo de cada conejo del grupo 1 (N = 7). Un implante de placebo se implantó por vía intravítrea en el ojo izquierdo de cada conejo del grupo 2 (N = 7) usando el mismo procedimiento de inserción en la pars plana. El ojo derecho de cada conejo en ambos grupos 1 y 2 no se trató y sirvió como control para normalizar los datos obtenidos. Dos semanas después del implante, a cada ojo implantado se le administraron por vía
50 intravítrea 500 ng de factor endotelial vascular (VEGF) (obtenido de R&D Systems como el producto número 293-VE-50) en forma de un bolo de 50 µl. La agudeza visual se midió en ambos ojos de los conejos en ambos grupos y se expone en la Figura 16 como un porcentaje de la agudeza visual del ojo contralateral (derecho).

La Figura 16 muestra el efecto del implante de brimonidina y del implante de placebo sobre la agudeza visual en los ojos de conejo tratados con VEGF. Los resultados de la Figura 16 se registraron tres semanas después del
55 implante de cualquiera del implante de brimonidina o el implante de placebo y una semana después de la

- administración de VEGF. Los resultados de la Figura 16 muestran que los ojos tratados con VEGA, con implante de placebo, tenían un déficit de agudeza visual de aproximadamente el $25\% \pm 4\%$. Los resultados de la Figura 16 muestran también que los ojos tratados con VEGA, con implante de brimonidina, tenían una mejora en la agudeza visual de aproximadamente el $14\% \pm 8\%$ (hasta un 22% de mejora de la visión en un ojo con una vasculopatía). Por lo tanto, el uso del implante de brimonidina normalizó la agudeza visual en ojos tratados con VEGA, a pesar de la presencia de vasculopatía. El implante de brimonidina no redujo la vasculopatía inducida por VEGF, pero sí redujo la deficiencia de retina neurosensorial inducida por el tratamiento con VEGF. Una comparación de las respuestas al implante de placebo y al implante de brimonidina con un ensayo T de Student desemparejado mostró una diferencia estadística con un valor p de 0,0007.
- (C) En el tercer estudio se usaron dos grupos de ojos de conejo. Un implante de brimonidina se implantó por vía intravítrea en cada ojo izquierdo de cada conejo del grupo 1 (N = 5). Un implante de placebo se implantó por vía intravítrea en el ojo izquierdo de cada conejo del grupo 2 (N = 5) usando el mismo procedimiento. El ojo derecho de cada conejo en ambos grupos 1 y 2 no se trató y sirvió como control para normalizar los datos obtenidos. En el día cero se indujo una herida isquémica en el ojo izquierdo de cada conejo en ambos grupos. Treinta y dos semanas después, a cada ojo izquierdo con herida isquémica de cada conejo en el grupo 1 se le implantó el implante de placebo y a cada ojo izquierdo de cada ojo izquierdo con herida isquémica de cada conejo en el grupo 2 se le implantó el implante de brimonidina. En la semana cuarenta y cuatro se midió la agudeza visual en ambos ojos de los conejos en ambos grupos y se expone en la Figura 17 como un porcentaje de la agudeza visual del ojo contralateral normal o no tratado (derecho).
- La Figura 17 muestra el efecto del implante de brimonidina y del implante de placebo sobre la agudeza visual en ojos de conejos con herida existente por un acontecimiento isquémico. La histología muestra que este procedimiento da como resultado una herida externa de la retina a fotorreceptores, el RPE y tejidos asociados. Los conejos con un déficit de agudeza visual en el ojo izquierdo, resultantes del procedimiento isquémico transitorio, se dividieron aleatoriamente en dos grupos. Los datos se expresan como un porcentaje del ojo normal contralateral. Los resultados de la Figura 17 se registraron doce semanas después del implante con cualquiera del implante de brimonidina o el implante de placebo y once meses después del acontecimiento isquémico inducido a cada ojo implantado. Los resultados de la Figura 17 muestran que los ojos con herida isquémica, con implante de placebo, tienen una disminución de la agudeza visual del $37\% \pm 8\%$. Los resultados de la Figura 17 muestran también que el ojo con herida isquémica, con implante de brimonidina, tenían una mejora en la agudeza visual del $14\% \pm 9\%$. Por lo tanto, el uso del implante de brimonidina restablecía o mejoraba la agudeza visual en ojos de conejo con una herida externa en la retina (isquémica inducida). Una comparación de las respuestas al implante de placebo y el implante de brimonidina con un ensayo T de Student desemparejado mostraba una diferencia estadística con un valor p de 0,001.
- Estos experimentos mostraron que un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico administrado localmente (es decir, por vía intravítrea) puede usarse para mejorar la visión (potenciar la agudeza visual) en ojos normales. Estos experimentos mostraron también que un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico administrado localmente (es decir, por vía intravítrea) puede usarse para mejorar, reparar o restaurar la visión en ojos con una afección ocular, tal como una enfermedad o afección inflamatoria, neovascular, tumoral, vascular oclusiva y/o del nervio óptico, incluyendo glaucoma.
- Un grupo diferente de conejos se estudió para obtener datos farmacocinéticos. En estos conejos, los implantes se insertaron usando un procedimiento quirúrgico de implante intravítreo realizado de la siguiente manera: se realizó una incisión en la conjuntiva, y se realizó una esclerotomía con una cuchilla MVR de calibre 20. La esclerotomía era de 3 mm desde el limbo y era lateral respecto al músculo recto dorsal entre las posiciones de las 10 y 12 en punto en el ojo derecho, y entre las posiciones de las 12 y 2 en punto en el ojo izquierdo. Usando unos fórceps estériles, el artículo de ensayo se insertó a través de la esclerotomía. La esclerotomía se cerró con un material de sutura 9-0 Prolene. Se aplicó un lubricante ocular estéril al ojo después del procedimiento de implante. La sangre se recogió de los conejos antes de la eutanasia/necropsia en los Días 8, 31, 58, 91, 136 o 184. Las muestras de humor acuoso, humor vítreo, cristalino, retina y plasma de los conejos se analizaron usando procedimientos de cromatografía líquida-espectrometría de masas/espectrometría de masas (CL-EM/EM).
- La Tabla 3 muestra los datos obtenidos en este estudio farmacocinético. Se midieron las concentraciones intraoculares de brimonidina en el humor acuoso, cuerpo ciliar del iris, cristalino, retina, humor vítreo y concentraciones en plasma en diversos tiempos ("Días" en la columna en el lado izquierdo de la Tabla 3) después del implante intravítreo (en el vítreo medio) del implante de brimonidina de 200 µg (Formulación N° 17) en ojos de conejo albino.
- Como se muestra en la Tabla 3, después del implante intravítreo del implante de brimonidina Formulación N° 17:
1. La brimonidina no era detectable en ningún punto temporal en el humor acuoso de los ojos de conejo implantados con el implante de brimonidina;

- 2. La brimonidina tenía un aclaramiento posterior, en contraposición a un aclaramiento anterior, después de la liberación desde el implante intravítreo, como se muestra por la mayor concentración retiniana;
- 3. Los niveles de brimonidina detectables se liberaron del implante en el vítreo durante al menos un periodo de noventa días;
- 5 4. Los niveles terapéuticos de la brimonidina existían en la retina durante aproximadamente dos veces más tiempo que el empleado por el implante para liberar brimonidina desde el implante: la brimonidina estaba presente en la retina durante al menos 184 días, aunque toda la brimonidina se hubo liberado del implante después de aproximadamente 91 a aproximadamente 120 días;
- 5. El implante permitió que se formara un depósito intra-retinal de brimonidina.

10 Tabla 3. Concentraciones intraoculares de brimonidina

Día	Humor acuoso (ng/ml)	Cuerpo ciliar del iris (ng/g)	Cristalino (ng/g)	Retina (ng/g)	Humor vítreo (ng/ml)	Plasma (ng/ml)
8	NC	942(3010) ^d	45,1 ± 13,4	3630 ± 2111	47,2 ± 13,1	0,092(0,0,184)
31	NC	25,9 ± 9,11	17,0 ± 3,92	35,3 ± 15,5	9,35 ± 6,25 ^b	0,0575(0,0,115)
58	NC	69,4 ± 55,3	17,9 ± 12,5 ^b	122 ± 57,3 ^a	5,6 ± 3,24 ^b	0,255 (0,208, 0,302)
91	NC	42,9 ± 18,7 ^c	50,1 ± 14,8	488 ± 471 ^b	59,3 ± 43,2	NC
136	NC	107 ± 41,5	16,2 ± 12,3 ^a	22,6 ± 5,9	NC	NC
184	NC	NC	1,18 ± 0,71 ^b	59,8 ± 35,0 ^b	NC	NC

NC, no calculable porque >50% de las concentraciones que contribuían a la media estaban DLC (por Debajo del Límite de Cuantificación).

Datos expresados como media ± ETM (N = 4 ojos y N = 2 plasma por tiempo de muestreo).

DLC = Por debajo del límite de cuantificación (humor acuoso y vítreo: <10 ng/ml; cristalino, retina y cuerpo ciliar del iris: <0,5 ng; plasma: <0,05 ng/ml).

a N = 4. Una muestra estaba DLC (incluida en el cálculo de la media como cero).

b N = 4. Dos muestras estaban DLC (incluidas en el cálculo de la media como cero).

c N = 3. Una muestra no se determinó (no incluida en el cálculo de la media).

d N = 2. Dos muestras estaban ELC (por encima del límite de cuantificación) (valor medio estimado entre paréntesis).

15 Para concluir, nuestros resultados demuestran que un implante intravítreo de agonista alfa-2 (subtipo de receptor no selectivo o selectivo) puede usarse para potenciar, reparar, restaurar o mejorar la agudeza visual en ojos de mamífero. Significativamente, nuestros experimentos demostraron que un implante intravítreo de brimonidina puede usarse para mejorar la agudeza visual tanto en ojos normales como en ojos enfermos. Los resultados presentados en el presente documento demuestran que en ojos tratados con VEGF el implante puede usarse como un profiláctico para prevenir una futura pérdida de visión. Los resultados presentados en el presente documento en ojos dañados/enfermos (es decir, isquémicos) demuestran que un implante puede usarse para mejorar la agudeza visual en un ojo sin que remita o desaparezca el daño/enfermedad del ojo. Es decir, el implante parece provocar que las células retinianas normales restantes funcionen mejor para compensar y mejorar la visión, incluso aunque el ojo dañado/enfermo no se haya reducido en toda su extensión física en la retina.

20 Los implantes pueden usarse:

- 25 1. Como profilaxis para mitigar la disfunción neurosensorial retiniana inminente en una diversidad de afecciones oculares, incluyendo trastornos retinianos en pacientes que tienen una predisposición para o factores de riesgo asociados con un trastorno retiniano.
- 30 2. Como un producto terapéutico (solo o junto con uno o más agentes activos adicionales) para tratar afecciones oculares posteriores, tales como enfermedades retinianas asociadas con degeneración de la retina, tales como una degeneración de la mácula (tal como una degeneración macular relacionada con la edad), un edema ocular, tal como un edema macular, una afección vascular oclusiva, una neuropatía óptica o retiniana, y/o un tumor retiniano. Por ejemplo, puede prepararse un implante que comprende un agonista alfa 2 para bajar la PIO y/o para mejorar la agudeza visual y un esteroide (tal como dexametasona o triamcinolona) para reducir la inflamación.
- 35 3. Como un producto terapéutico (solo o junto con uno o más agentes activos adicionales) útiles en enfermedades y trastornos retinianos con desprendimiento de la retina.
- 4. Como un producto terapéutico (solo o junto con uno o más agentes activos adicionales) útil en procedimientos

retinianos quirúrgicos que requieren vitrectomías y manipulación que puede tener un impacto negativo de la retina.

5. Como un producto terapéutico (solo o junto con uno o más agentes activos adicionales) para tratar enfermedades retinianas que tienen una deficiencia nutricional, tal como una deficiencia de vitamina A.
- 5 6. Como un producto terapéutico (solo o junto con uno o más agentes activos adicionales) para tratar una lesión retiniana de una exposición accidental a la luz, tal como una luz de microscopio para operar o láseres industriales.
7. Como un adyuvante junto con esteroides para tratar enfermedades retinianas, cuando se usan esteroides para reducir la inflamación ocular y el edema macular o del nervio óptico.
- 10 8. Como un adyuvante para terapia fotodinámica (PDT) cuando se usa PDT para tratar afecciones retinianas asociadas con la fuga de vasos retinianos y tejidos relacionados.
9. Como un adyuvante para otros tipos de radiación electromagnética tales como fotocoagulación láser, usada para tratar edema macular o neovascularización, y terapia térmica transpupilar (TTT) que se usa para tratar la neovascularización coroidea (CNV).
- 15 10. Como un adyuvante para terapia de radiación o terapia química que provoca maculopatía y papilopatía cuando se usa para tratar tumores oculares tales como retinoblastoma macular y osteoma coroideo.
11. Como un adyuvante para radiación electromagnética y esteroides usado para tratar edema y anomalías neovasculares del ojo.

Ejemplo de Referencia 6

20 Uso de Dos Implantes Intravítreos de Brimonidina Diferentes para Tratar Desprendimiento de Retina Regmatógeno Macular Agudo

A los pacientes se les implanta con un implante de 50 µg y 200 µg de brimonidina en el segmento posterior (es decir, intravítreo) para tratar desprendimiento de retina regmatógeno macular agudo. Los pacientes experimentaron al menos un aumento de 15 letras respecto a la medida inicial en ojo estudiado, usando el procedimiento de Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ERDTT). El implante de 200 µg de brimonidina en el segmento posterior es más eficaz que el implante de 50 µg de brimonidina en el segmento posterior para conseguir una mejora en la agudeza visual mejor corregida (BCVA) (como se mide por la proporción de pacientes que experimentan al menos un aumento de 15 letras respecto a la medida inicial en el ojo estudiado, usando el procedimiento de Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ERDTT). Los implantes de 50 µg y 200 µg de brimonidina en el segmento posterior tienen perfiles de seguridad aceptables.

Los pacientes se observan para una medida inicial y se les visita aleatoriamente en el día (0), y en los meses 1, 3, 6, 9, 12 (fase enmascarada) y a los 15, 18, y 24 meses (fase de extensión). Las visitas adicionales en el día 1 y el día 7 después de cualquier re-tratamiento se designan como visitas de seguridad. Se inscribieron cincuenta y cinco pacientes. Al menos un ojo de cada paciente tenía desprendimiento de retina regmatógeno macular agudo elegible para reparar por hebillas esclerales y fotocoagulación láser.

Los criterios de inclusión para los pacientes incluyen: dieciocho años de edad o mayor; mejor puntuación de agudeza visual E-ERDTT corregida de ≥ 20 letras (es decir, aproximadamente 20/400 o mejor) y ≤ 65 letras (es decir, aproximadamente 20/50 y peor); diagnóstico de desprendimiento de retina regmatógeno macular agudo en un ojo. El desprendimiento ha ocurrido dentro de doce horas desde la presentación, y en opinión del investigador, puede repararse mediante la colocación de la hebillas esclerales y láser de fotocoagulación externo de la rotura retiniana sin la necesidad anticipada de vitrectomía o retinopexia neumática. La reparación quirúrgica se planea en 48 hrs desde el desprendimiento; transparencia media; dilatación de pupila, y; cooperación suficiente del paciente para fotografías adecuadas del fondo de ojo.

Las formulaciones del estudio son: (1) Formulación Nº 17 del Ejemplo 1 (una varilla sólida, biodegradable (implante que pesaba aproximadamente 1 mg que consistía en 200 µg de tartrato de brimonidina y 800 µg de un co-polímero de poli-lactida mezcla de los resómeros R203 y R206 en una proporción en peso 1:1, y; (2) una varilla sólida, biodegradable (implante que pesaba aproximadamente 1 mg que consistía en 50 µg de tartrato de brimonidina y 950 µg de un co-polímero de poli-lactida mezcla de los resómeros R203 y R206 en una proporción en peso 1:1. Un número significativo de los pacientes muestran un aumento de 15 letras o más respecto a la medida inicial de BCVA usando el procedimiento ERDTT a los 6 meses en el ojo estudiado. Por lo tanto, un implante intravítreo de brimonidina puede usarse para tratar el desprendimiento de retina regmatógeno macular agudo.

Ejemplo de Referencia 7Uso de Dos Implantes Intravítreos de Brimonidina Diferentes para Tratar Lesión Retiniana Crónica

5 A los pacientes se les implanta con un implante de 50 µg y 200 µg de brimonidina en el segmento posterior (es decir, intravítreo) para tratar lesión retiniana crónica. Los pacientes experimentaron una mejora en la agudeza visual mejor corregida (BCVA) (como se mide por la proporción de pacientes que experimentaron al menos un aumento de 15 letras respecto a la medida inicial en el ojo estudiado usando el procedimiento de Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ERDTT). El implante de 200 µg de brimonidina en el segmento posterior es más eficaz que el implante de 50 µg de brimonidina en el segmento posterior para conseguir una mejora en la agudeza visual mejor corregida (BCVA) (como se mide por la proporción de pacientes que experimentaron al menos un aumento de 15 letras respecto a la medida inicial en el ojo estudiado usando el procedimiento de Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ERDTT)). Los implantes de 50 µg y 200 µg de brimonidina en el segmento posterior tenían perfiles de seguridad aceptables.

15 Los pacientes se observan para una medida inicial y se les visita aleatoriamente en el día (0), y en los meses 1, 3, 6, 9, 12 (fase enmascarada) y 15, 18, y 24 meses (etiqueta abierta). Las visitas adicionales en el día 1 y día 7 después de cualquier re-tratamiento se designan como visitas de seguridad. Al menos un ojo de cada paciente tenía una lesión retiniana en la medida inicial de uno o más de los siguientes tipos: degeneración tapetoretiniana, isquemia macular debida a maculopatía diabética o desprendimiento de retina regmatógeno macular previo.

20 Los criterios de inclusión para los pacientes incluyen: al menos dieciocho años de edad; diagnóstico de lesión retiniana crónica relacionada con degeneración tapetoretiniana, isquemia macular debida a maculopatía diabética o desprendimiento de retina macular en al menos un ojo (el ojo estudiado); para pacientes con degeneración tapetoretiniana el diagnóstico está basado en hallazgos tanto clínicos como del campo visual y electroretinográficos y la pérdida de campo visual está dentro de los 10 grados centrales; para pacientes con isquemia macular debida a maculopatía diabética la mejor puntuación de agudeza visual E-ERDTT corregida es \geq 35 letras (es decir, aproximadamente 20/200 o mejor) y \leq 65 letras (es decir, aproximadamente 20/50 o peor), y la disminución visual está relacionada directamente con la isquemia y no debida a edema macular o láser de fotocoagulación previo; para pacientes con desprendimiento macular: el desprendimiento de la mácula no ha estado presente durante más de 48 horas antes de la reparación, la reparación del desprendimiento ha ocurrido al menos 6 meses antes de la visita inicial, la mejor puntuación de agudeza visual E-ERDTT corregida es \geq 35 letras (es decir, aproximadamente 20/200 o mejor) y \leq 65 letras (es decir, peor de aproximadamente 20/50), la agudeza visual es estable (está dentro de una línea de agudeza Snellen) durante al menos 3 meses, la reparación del desprendimiento se ha juzgado un éxito anatómico; transparencia media; dilatación de pupila, y; cooperación suficiente del paciente para fotografías adecuadas del fondo de ojo.

35 Las formulaciones del estudio son: (1) Formulación N° 17 del Ejemplo 1 (una varilla sólida, biodegradable (implante que pesaba aproximadamente 1 mg que consistía en 200 µg de tartrato de brimonidina y 800 µg de un co-polímero de poli-lactida mezcla de los resómeros R203 y R206 en una proporción en peso 1:1, y; (2) una varilla sólida, biodegradable (implante que pesaba aproximadamente 1 mg que consistía en 50 µg de tartrato de brimonidina y 950 µg de un co-polímero de poli-lactida mezcla de los resómeros R203 y R206 en una proporción en peso 1:1. Un número significativo de los pacientes mostraron un aumento de 15 letras o mayor respecto a la medida inicial de BCVA usando el procedimiento ERDTT a 12 meses en el ojo estudiado. Por lo tanto, un implante intravítreo de brimonidina puede usarse para tratar una lesión retiniana crónica.

40 Aunque la presente invención se ha descrito con respecto a diversos ejemplos y realizaciones específicas, debe entenderse que la invención no está limitada a los mismos y que puede llevarse a la práctica de forma variada dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un implante intraocular biodegradable para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular, comprendiendo el implante:
- 5 un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico asociado con una matriz de polímero biodegradable que libera fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico desde el implante, durante un tiempo eficaz para prevenir o reducir la oclusión vascular ocular en un ojo, en el que se coloca el implante, siendo el tiempo de al menos aproximadamente una semana después de que el implante se coloca en el ojo.
- 10 2. El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista alfa-2 adrenérgico se selecciona entre el grupo que consiste en quinoxalinas, (2-imidazolín-2-ilamino) quinoxalinas, 5-bromo-6-(2-imidazolín-2-ilamino) quinoxalinas, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.
- 15 3. El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista alfa-2 adrenérgico se selecciona entre el grupo que consiste en brimonidina, sales de la misma, y mezclas de la misma.
4. El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista alfa-2 adrenérgico es tartrato de brimonidina.
5. El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende adicionalmente un conservante.
- 20 6. El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un agente terapéutico oftálmicamente aceptable adicional.
7. El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico está dispersado dentro de la matriz de polímero biodegradable.
- 25 8. El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la matriz comprende una mezcla de un primer polímero biodegradable de ácido poliláctico, y un segundo polímero biodegradable diferente de ácido poliláctico.
9. El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el primer polímero biodegradable tiene una viscosidad inherente de aproximadamente 0,3 dl/g.
- 30 10. El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el segundo polímero biodegradable tiene una viscosidad inherente de aproximadamente 1,0 dl/g.
- 35 11. El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la matriz libera fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico desde el implante durante más de un mes desde el momento en el que el implante se coloca en el vítreo del ojo.
- 40 12. El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la matriz libera fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico desde el implante durante más de cuarenta días desde el momento en el que el implante se coloca en el vítreo del ojo.
- 45 13. El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la matriz libera fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad del agonista del receptor alfa-2 adrenérgico desde el implante durante menos de 35 días desde el momento en el que el implante se coloca en el vítreo del ojo.
14. El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico es brimonidina, y la matriz libera fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de brimonidina durante aproximadamente tres meses.
- 50 15. El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo

con la reivindicación 1, en el que el implante está estructurado para colocarlo en el vítreo del ojo.

- 5 **16.** El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista del receptor alfa-2 adrenérgico es un tartrato de brimonidina proporcionado en una cantidad de aproximadamente el 20% en peso del implante, y la matriz de polímero biodegradable comprende una combinación de dos polímeros de polilactida diferentes.
- 17.** El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la matriz comprende una mezcla de polímeros biodegradables, siendo al menos uno de los polímeros biodegradables una polilactida que tiene un peso molecular de aproximadamente 64 kD.
- 10 **18.** El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la mezcla comprende un segundo polímero de una polilactida que tiene un peso molecular de aproximadamente 14 kD.
- 19.** El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 1, que se forma por un procedimiento de extrusión.
- 15 **20.** El implante para su uso en un procedimiento para reducir una oclusión vascular ocular en un ojo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el implante es eficaz para prevenir una afección ocular seleccionada entre el grupo que consiste en: enfermedad oclusiva arterial retiniana, oclusión de la vena retiniana central, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, cambios hipertensores en el fondo de ojo, síndrome isquémico ocular, microaneurismas de las arterias retinianas, oclusión de la vena hemi-retiniana, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de la ramificación de la arteria retiniana, enfermedad de la arteria carótida (cad), enfermedad de Eales y vasculopatías asociadas con diabetes.
- 20 **21.** El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el implante se coloca en la región posterior del ojo.
- 22.** El implante para su uso en un procedimiento para prevenir o reducir una oclusión vascular ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el implante se coloca en el ojo con un trocar.
- 25 **23.** El implante para su uso en un procedimiento para reducir una oclusión vascular ocular en un ojo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el implante se coloca en el ojo con una jeringa.

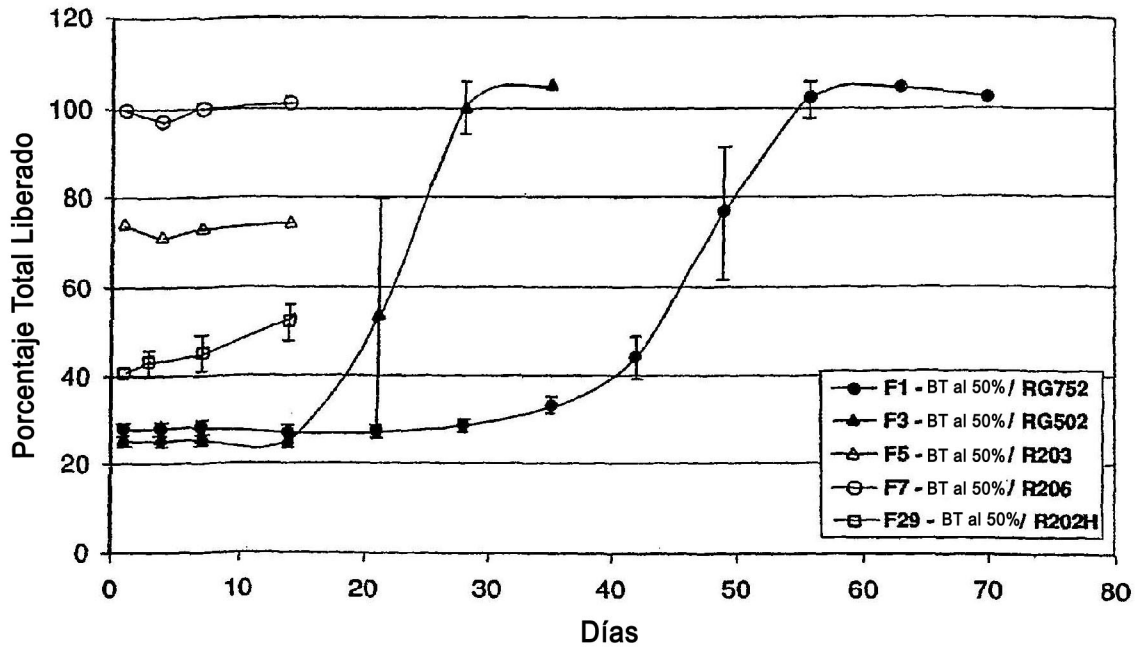


FIG. 1

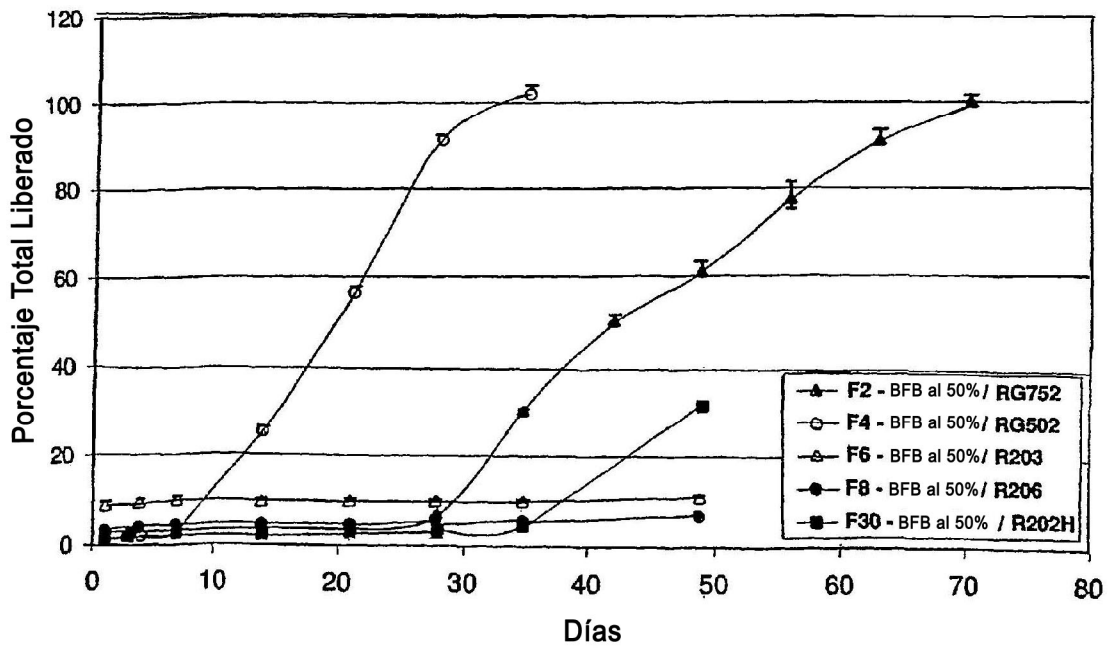


FIG. 2

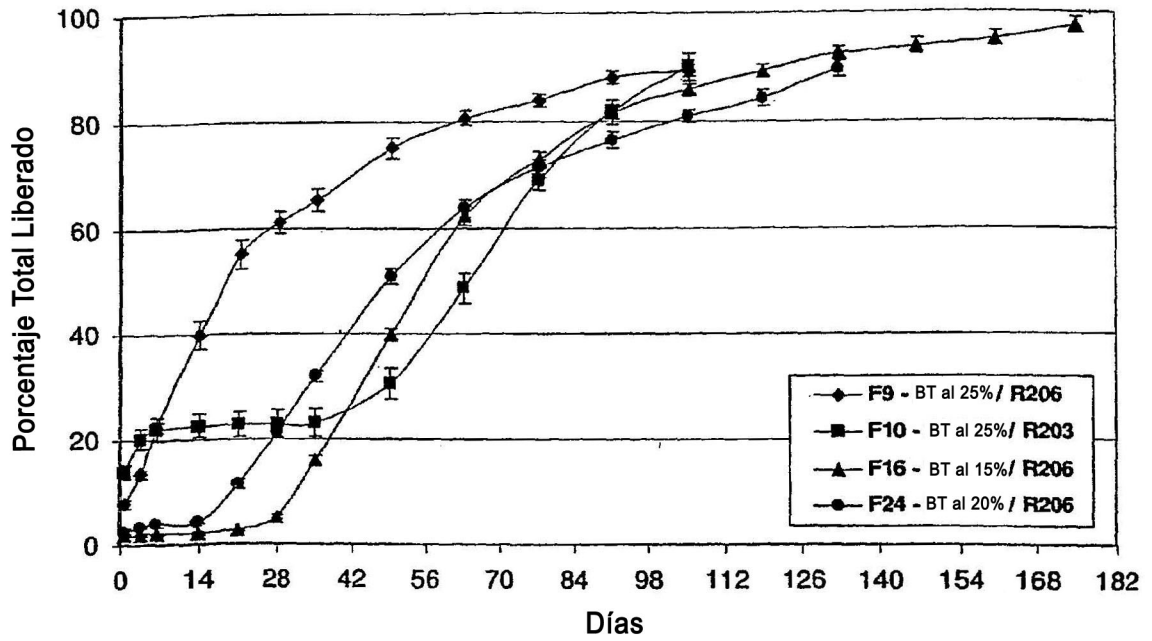


FIG. 3

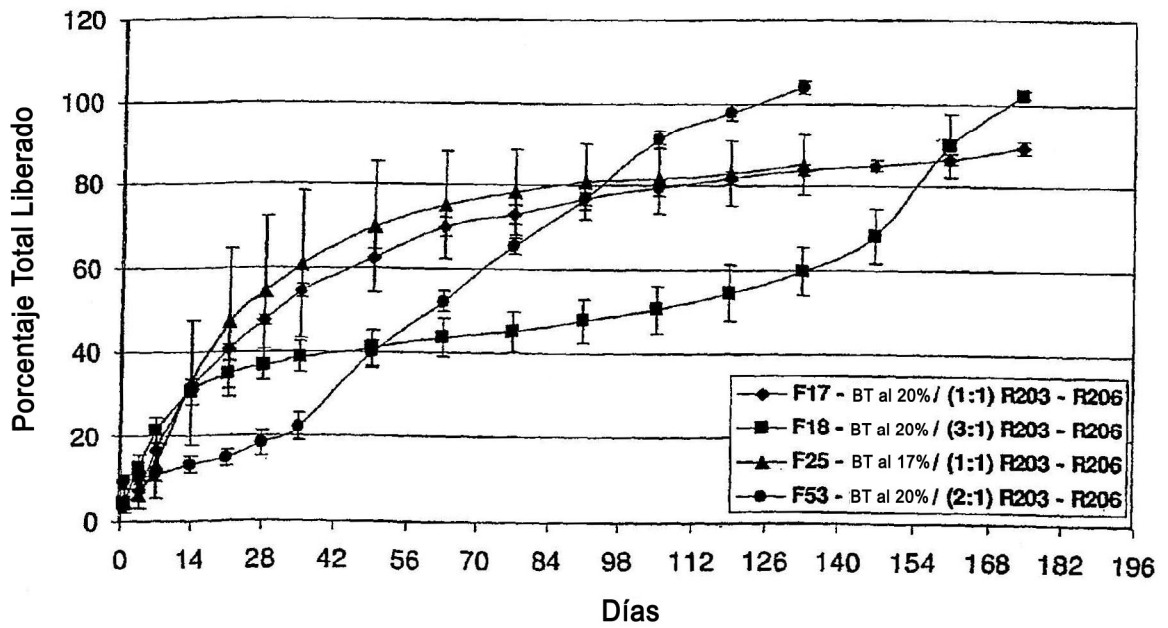


FIG. 4

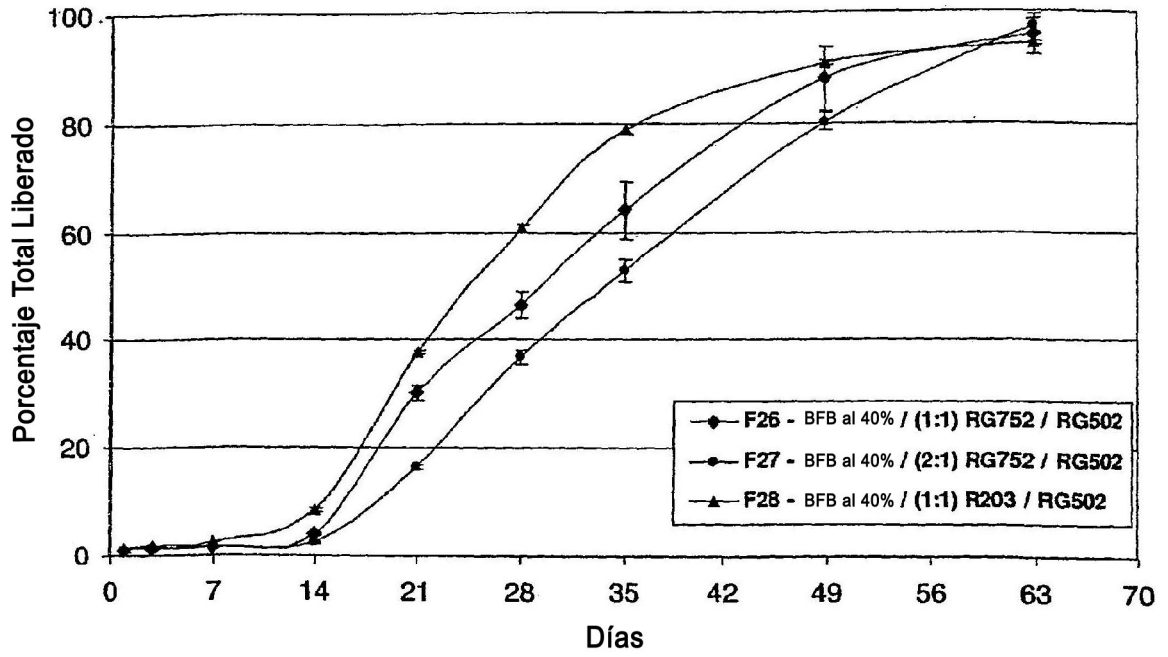


FIG. 5

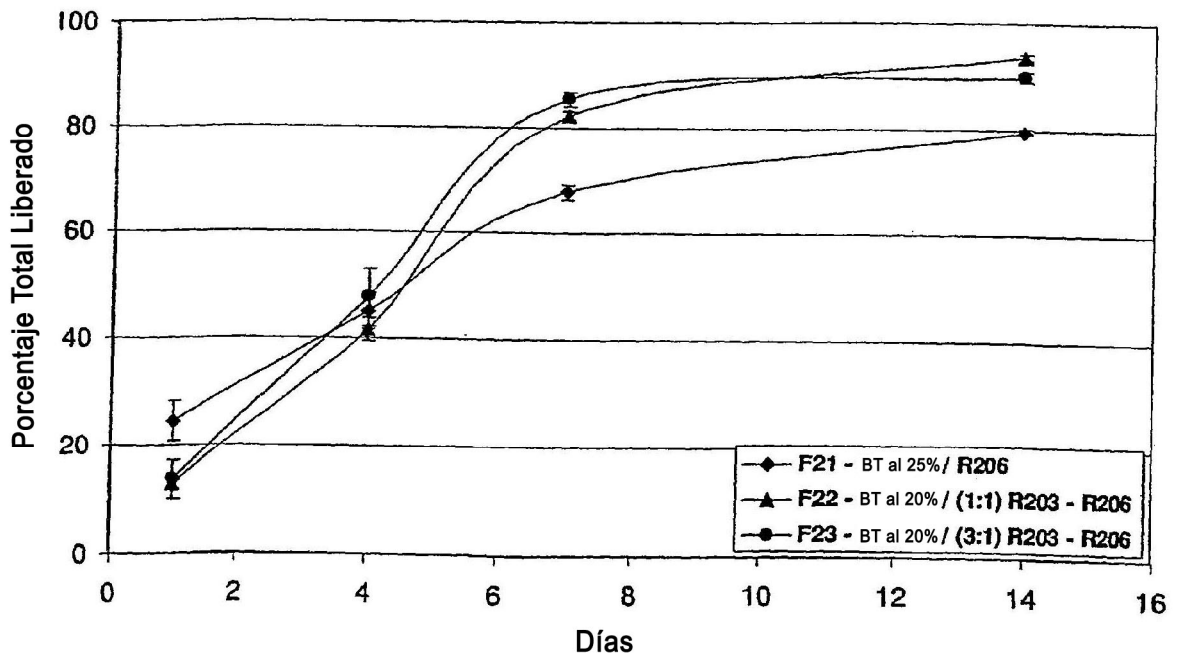


FIG. 6

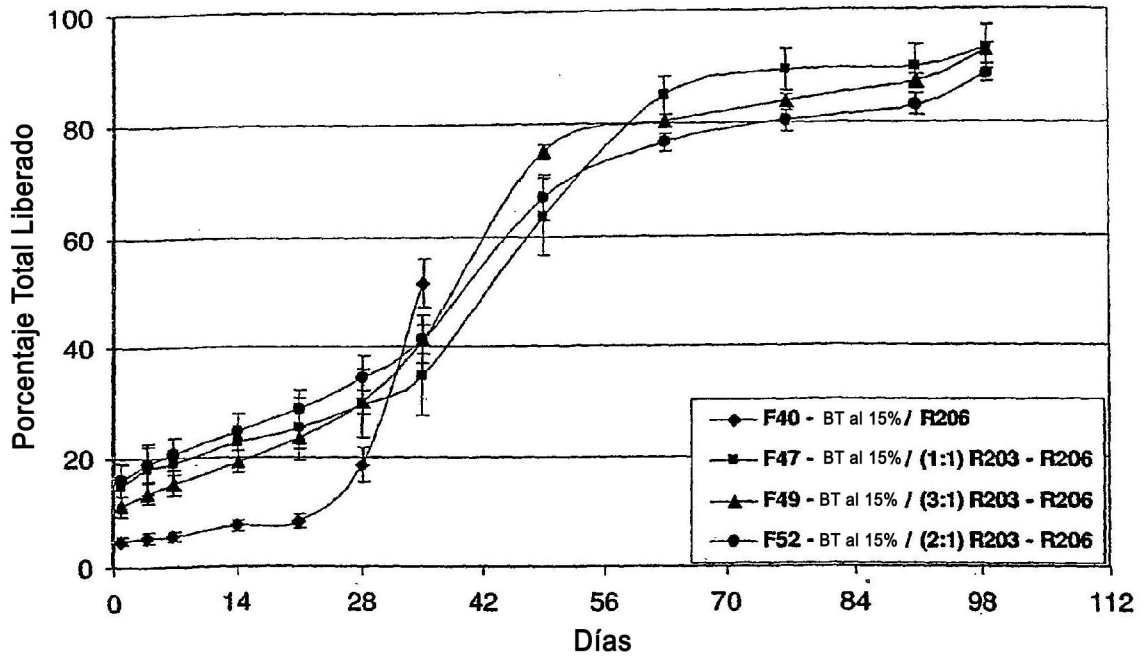


FIG. 7

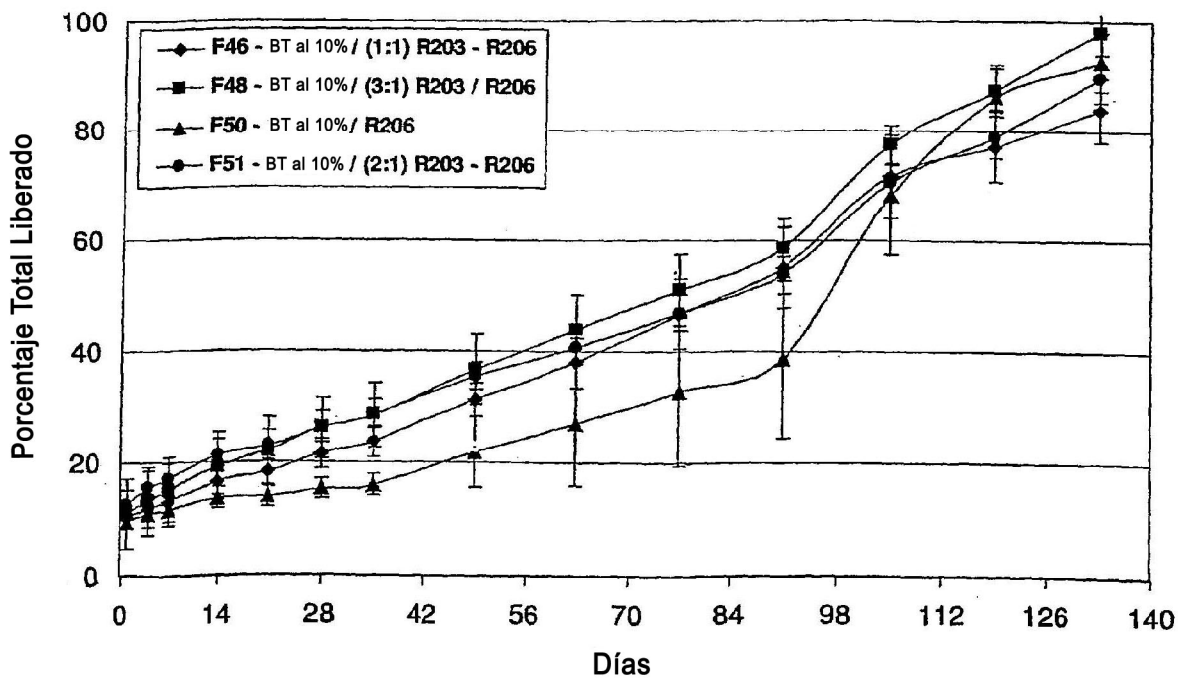


FIG. 8

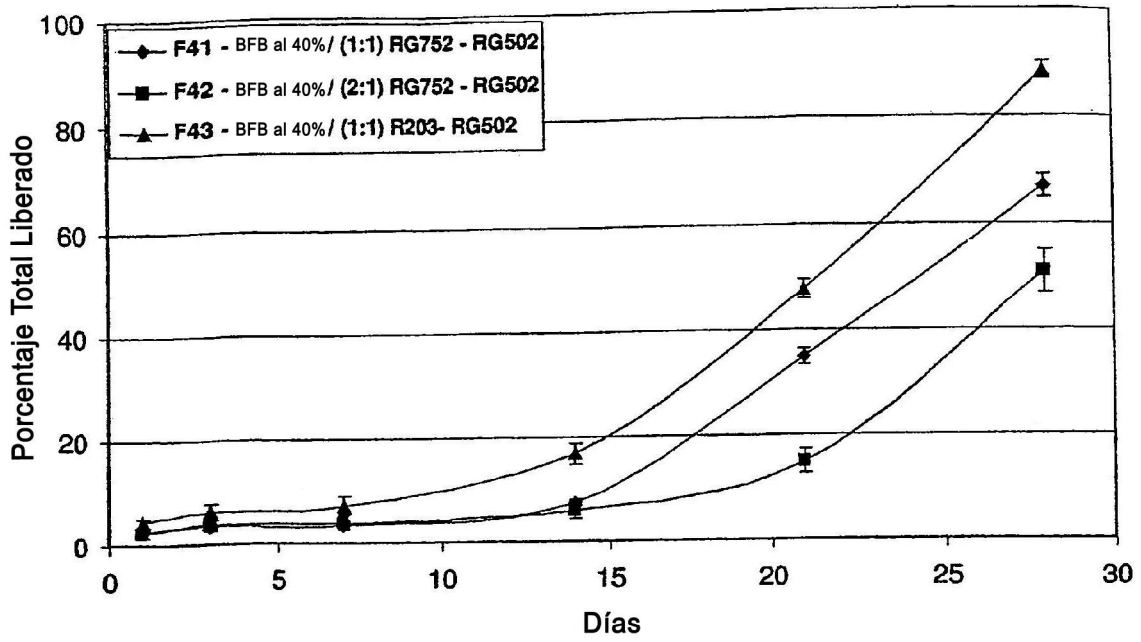


FIG. 9

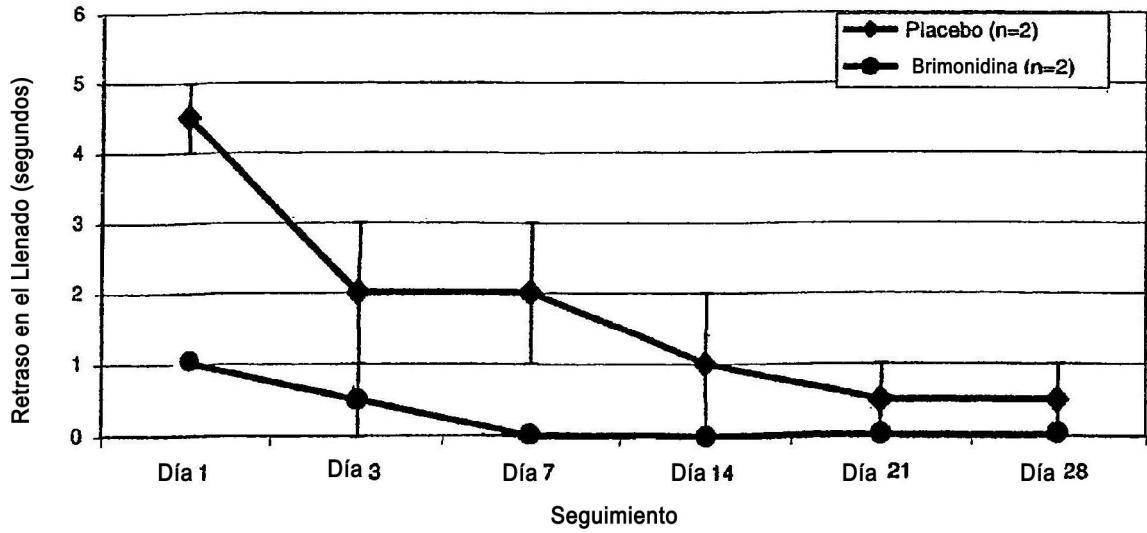


FIG. 10

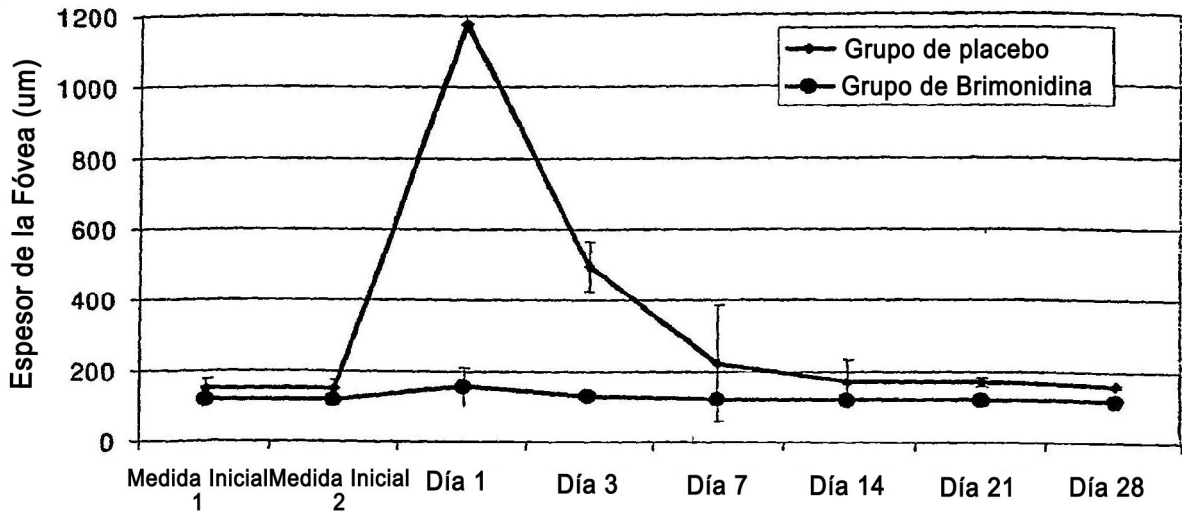


FIG. 11

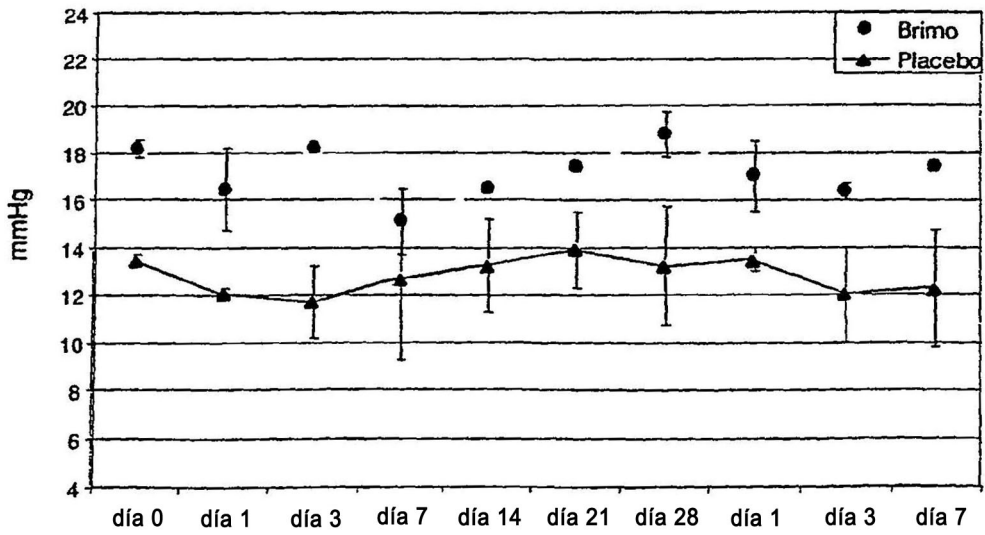


FIG. 12

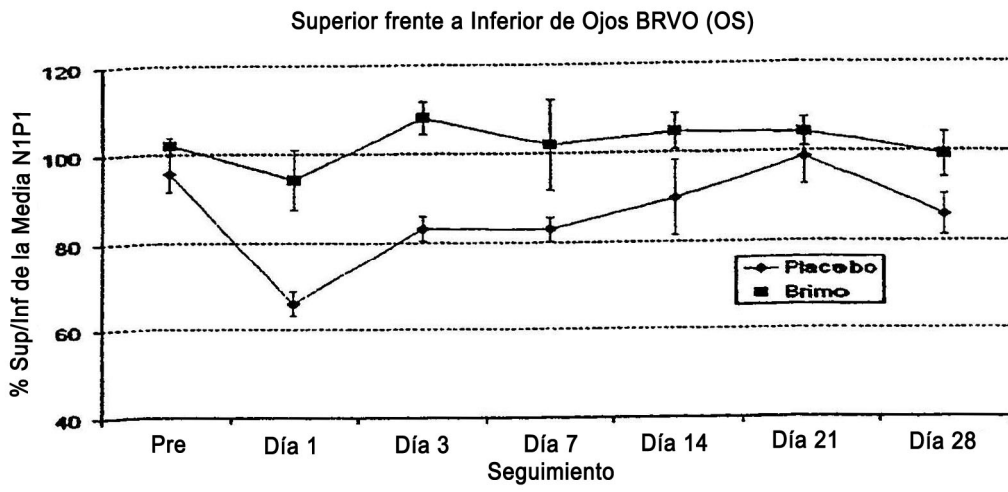


FIG. 13

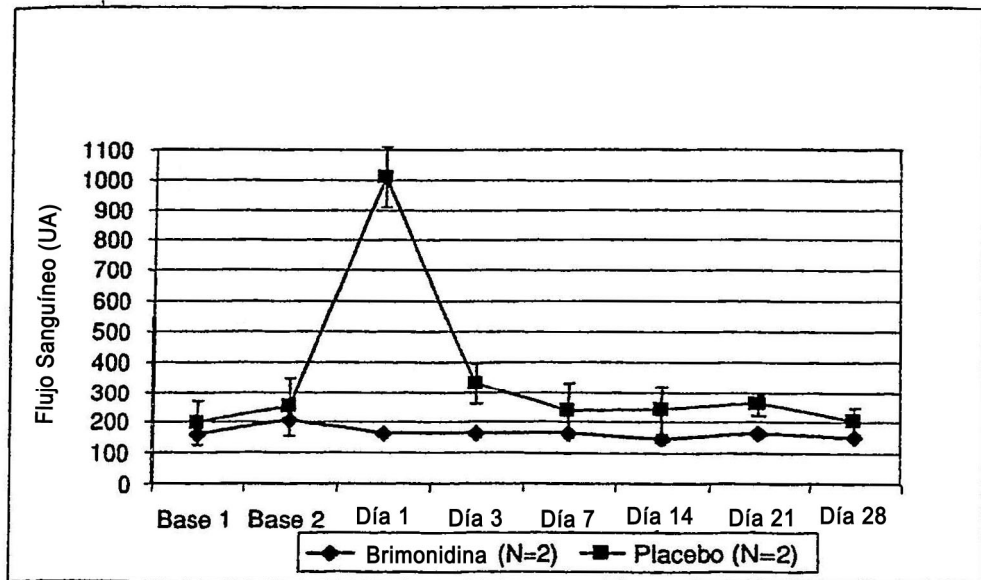


FIG. 14

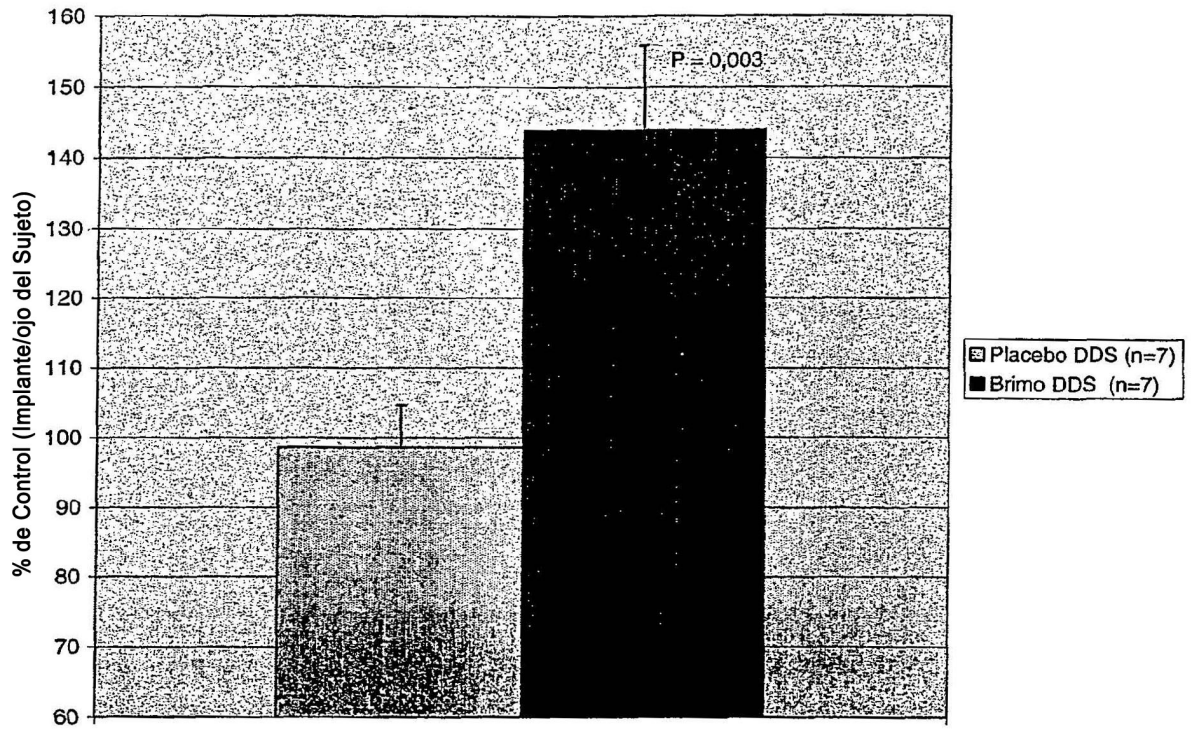


Figura 15

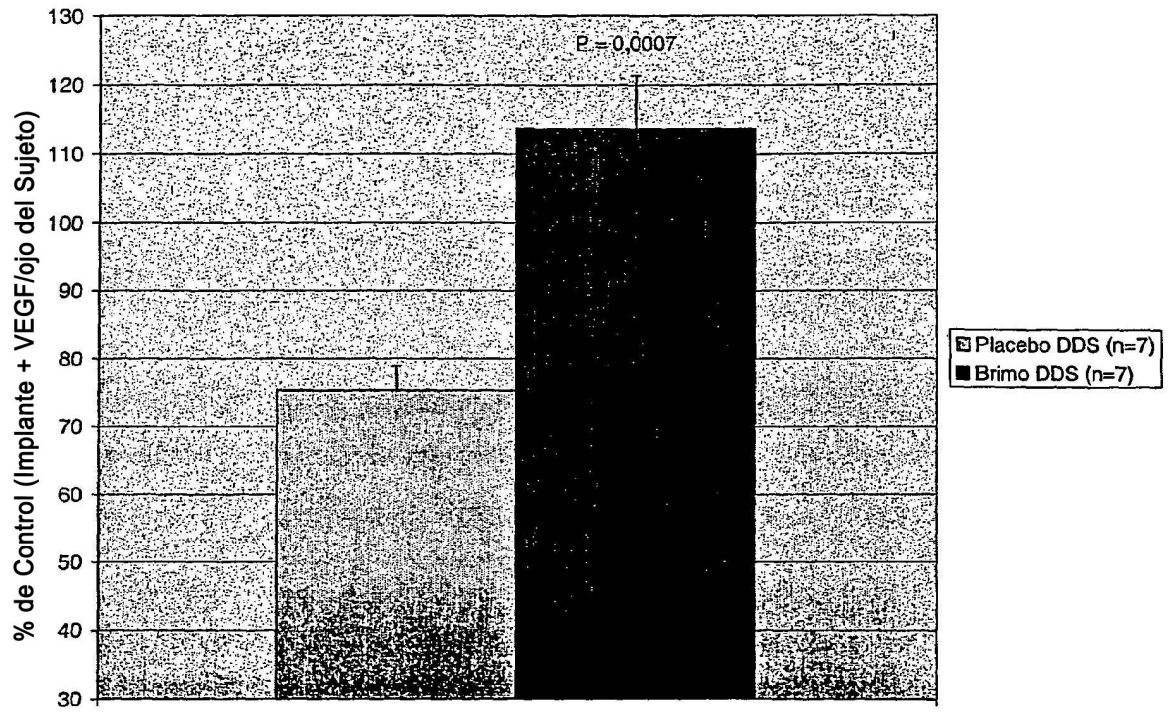


Figura 16

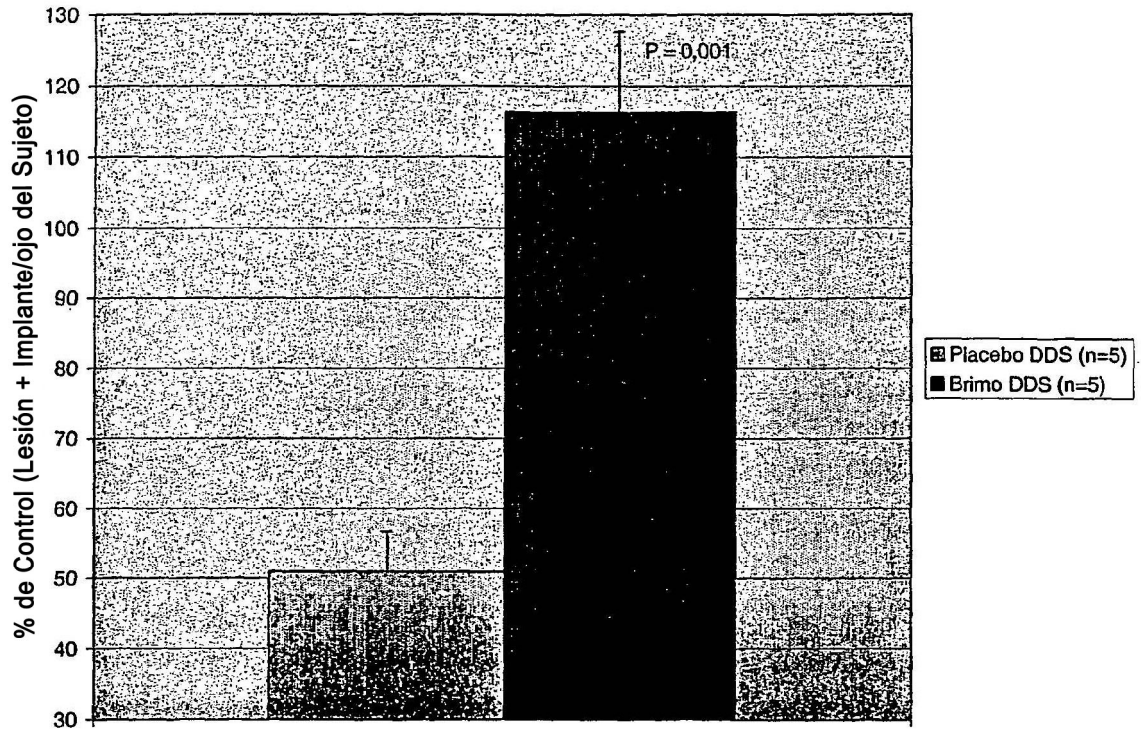


Figura 17