



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 368 951**

51 Int. Cl.:  
**A61K 47/34** (2006.01)  
**A61K 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04019466 .4**  
96 Fecha de presentación : **31.05.1996**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1477187**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2004**

54 Título: **Formulación para la liberación controlada de fármacos mediante la combinación de agentes hidrófilos e hidrófobos.**

30 Prioridad: **02.06.1995 US 459134**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.11.2011**

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

72 Inventor/es: **Wong, Vernon G. y**  
**Kochinke, Frank**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 368 951 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

Formulación para la liberación controlada de fármacos mediante la combinación de agentes hidrófilos e hidrófobos

### 5 **Campo técnico**

Implantes biodegradables formulados para la liberación controlada, sostenida de fármacos.

### 10 **Antecedentes de la invención**

15 Los implantes sólidos farmacéuticamente activos que proporcionan liberación sostenida de un principio activo son capaces de proporcionar una concentración relativamente uniforme de principios activos en el cuerpo. Los implantes son particularmente útiles para proporcionar una alta concentración local en un sitio diana específico durante periodos prolongados de tiempo. Estas formas de liberación sostenida reducen el número de dosis del fármaco a administrar, y evitan los picos y valles de la concentración de fármaco que se dan con las terapias tradicionales de fármacos. El uso de un sistema biodegradable de administración de fármacos tiene el beneficio adicional de que el implante gastado no necesita extraerse del sitio diana.

20 Muchos de los beneficios previstos de los implantes de liberación retardada dependen de la liberación sostenida a un nivel relativamente constante. Sin embargo, formulaciones de fármacos hidrófobos con matrices biodegradables pueden tener un perfil de liberación que muestra poca o ninguna liberación hasta que la erosión de la matriz se produzca, punto en el que hay una descarga de fármaco.

25 El ojo es de particular interés cuando se formulan fármacos implantables, porque uno puede reducir la cantidad de tratamientos quirúrgicos requeridos, y proporcionar niveles eficaces de fármaco específicamente al ojo. Cuando se inyecta una solución directamente en el ojo, el fármaco desaparece rápidamente o se agota desde dentro del ojo en la circulación general. Desde un punto de vista terapéutico, esto puede ser tan inútil como no administrar el fármaco. Debido a esta dificultad inherente de suministrar fármacos en el ojo, el tratamiento médico exitoso de las enfermedades oculares es insuficiente.

30 Las formulaciones de liberación sostenida perfeccionadas que permiten una velocidad de liberación constante de fármaco son de interés considerable para usos médicos y veterinarios.

### 35 **Bibliografía relevante**

Las Patentes de Estados Unidos 4.997.652 y 5.164.188 desvelan implantes biocompatibles para introducirlos en la cámara anterior o segmento posterior del ojo para el tratamiento de una afección ocular.

40 Heller, Biodegradable Polymers in Controlled Delivery, en : CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, FL, 1987, pág. 39-90, describe la encapsulación para la liberación controlada del fármaco. Heller en: Hydrogels in Medicine and Pharmacy, N.A. Peppas ed., Vol. III, CRC Press, Boca Raton, FL, 1987, pág. 137-149, describe además polímeros bioerosionables.

45 Anderson et al., Contraception (1976) 13:375 y Miller et al., J. Biomed Materials Res. (1977) 11:711, describen diversas propiedades del ácido poli(DL-láctico). La Patente de Estados Unidos 5.075.155 desvela formulaciones de liberación sostenida con polímeros y copolímeros de ácido láctico.

50 El documento EP 0 474 098 A desvela composiciones que comprenden un fármaco apenas soluble, un polímero soluble en agua y un polímero biodegradable.

Di Colo (1992) Biomaterials 13:850-856 describe la liberación controlada de fármacos a partir de polímeros hidrófobos.

### 55 **Sumario de la invención**

60 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un implante para su uso en un método de tratamiento de afecciones oculares insertando dicho implante en la cámara posterior del ojo, siendo dicho implante adecuado para la liberación sostenida de fármaco y comprendiendo: un copolímero polilactato ácido glicólico, a una concentración de al menos el 20% en peso del implante, dexametasona a una concentración del 10 al 50% en peso del implante, y un modulador de liberación a una concentración del 10 al 50% en peso del implante, donde el modulador de liberación es un acelerador en forma de un agente hidrófilo que tiene una solubilidad de al menos 100 µg/ml en agua a temperatura ambiente, y en el que la dexametasona se libera en una dosificación terapéutica que no varía más de un 100% durante un periodo de al menos 3 días.

65

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A muestra el perfil de liberación de un fármaco hidrófobo a partir de un sistema de administración de fármaco de liberación prolongada. La Figura 1B muestra el perfil del mismo fármaco cuando se formula en un sistema de administración de fármaco con un modulador de liberación. La Figura 2A muestra el perfil de liberación de dexametasona en ausencia o presencia del modulador de liberación, ciprofloxacina HCl. La Figura 2B muestra la liberación de ciprofloxacina en presencia de dexametasona. La figura 2C muestra la liberación de ciprofloxacina en ausencia de un modulador de liberación. La Figura 2D muestra el perfil de liberación a partir de un sistema de administración de fármaco que tiene combinados fármacos hidrófilos e hidrófobos, y además tiene un modulador de liberación farmacéuticamente inactivo.

La Figura 3 muestra una vista transversal de un ojo.

### Descripción de las realizaciones específicas

Se alcanza una liberación controlada de fármaco mediante una formulación mejorada de implantes biodegradables de liberación lenta. La velocidad de liberación de un fármaco desde un implante se modula por la adición de un modulador de liberación al implante. La liberación de un agente hidrófobo se incrementa por la incorporación de un acelerador en el implante, mientras que se incluyen retardantes para reducir la velocidad de liberación de agentes hidrófilos. El modulador de liberación puede ser fisiológicamente inerte, o un agente terapéuticamente activo. Las formulaciones de interés incluyen fármacos antiinflamatorios, por ejemplo, glucocorticoides, AINE, etc., combinados con un agente oftálmicamente activo.

La velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo está controlada por la velocidad de transporte a través de la matriz polimérica del implante, y la acción del modulador. Modulando la velocidad de liberación, el agente se libera a una velocidad sustancialmente constante dentro del intervalo de dosificación terapéutica, durante el periodo de tiempo deseado. La velocidad de liberación normalmente no variará más de aproximadamente el 100% durante el tiempo deseado, más generalmente no más del 50%. El agente está disponible en el/ los sitio/os específico/s donde se necesita el agente, y se mantiene a una dosis eficaz.

El transporte del fármaco a través de la barrera polimérica también se ve afectado por la solubilidad del fármaco, el carácter hidrófilo del polímero, el grado de reticulación del polímero, la expansión del polímero después de la absorción de agua de modo que haga a la barrera polimérica más permeable al fármaco, la geometría del implante, y similares. A elevadas cargas de fármaco, es decir, a una concentración de carga por encima del umbral teórico de percolación, la teoría de la percolación predice el potencial para la lixiviado del fármaco procedente de la matriz del sistema de administración del fármaco. En tales casos, los moduladores de liberación son útiles para disminuir el proceso de lixiviado.

El modulador de liberación es un agente que altera de una manera definida la liberación de un fármaco desde un implante biodegradable. Puede ser un acelerador o un retardante. Los aceleradores serán compuestos hidrófilos, que se usan en combinación con agentes hidrófobos para aumentar la velocidad de liberación. Los agentes hidrófilos son aquellos compuestos que tienen una solubilidad en agua a temperatura ambiente de al menos 100  $\mu\text{g/ml}$ . Los agentes hidrófobos son aquellos compuestos que tienen una solubilidad en agua a temperatura ambiente menor de 100  $\mu\text{g/ml}$ .

Los agentes terapéuticamente activos que se benefician de formulaciones con un modulador de liberación pueden proceder de, pero sin limitación, las siguientes categorías terapéuticas: inhibidores-ACE, citocinas endógenas que influyen en la membrana basal, agentes que influyen en el crecimiento de las células endoteliales, agonista o bloqueador adrenérgico, inhibidor de aldosa reductasa, analgésico; anestésico; antialérgico; antibacteriano; antifibrótico; antifúngico por ejemplo, anfotericina B; antiglaucoma; antihiper o antihipotensivo; antiinflamatorio, antineoplástico, antiprotazoario; antitumoral; antivírico; inhibidor de anhídrido carbónico; agentes quelantes; colinérgico; inhibidor de colinesterasa, estimulantes del SNC; anticonceptivo; receptor agonista o antagonista de dopamina; estrógeno; glucocorticoide; inhibidor de glucosidasa, factor de liberación; inhibidor de la hormona del crecimiento; estimulante del crecimiento; hemolítico; antagonista de heparina; inmunomodulador; inmunosupresor; agonista de LH-RH; antimetabólicos; AINE; progesterona; trombolítico; vasodilatador, vasopresor y vitamina. Entre los fármacos hidrófobos, que típicamente tienen un perfil de liberación lenta y por lo tanto se benefician de la formulación con un acelerador de liberación, están ciclosporinas, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, etc.; alcaloides de la vinca, por ejemplo, vincristina y vinblastina; metotrexato; ácido retinoico, ciertos antibióticos, por ejemplo ansamicinas tales como rifampina, nitrofuranos tales como nifuroxazida; fármacos antiinflamatorios no esteroideos, por ejemplo diclofenaco, ketorolaco, flurbiprofeno, naproxeno, suprofen, ibuprofeno, aspirina, esteroides, etc.

Los esteroides son de especial interés, en particular los compuestos esteroides con actividad antiinflamatoria, es decir, glucocorticoides. Los glucocorticoides incluyen los siguientes:

21-acetoxipregnenolona	flumetasona	meprednisona
alclometasona	flunisolida	metilprednisona
algestona	acetónido de fluocinolona	furoato de mometasona
amcinonida	fluocinonida	21-m-sulfobenzoato sódico de prednisolona
beclometasona	fluocortinbutilo	21-estearoilglicolato de prednisolona
betametasona	fluocortolona	tebulato de prednisolona
budemnida	fluorametolona	21-trimetilacetato de prednisolona
cloroprednisona	acetato de fluperlona	prednisona
clobetasol	acetato de fluprednido	prednival
clobetasona	fluprednisolona	parametasona
cloprednol	flurandrenolida	prednilideno
clocortolona	formocortal	prednicarbato
corticosterona	halcinonida	21-dietilaminoacetato de prednilideno
cortisona	halometasona	prednisolona
cortivasol	acetato de halopredona	21-dietilaminoacetato de prednisolona
deflazacort	hidrocortamato	tixocortol
desonida	diflorasona	triamcinolona
desoximetasona	hidrocortisona	fosfato sódico de prednizolona
dexametasona	acetato de hidrocortisona	acetónido de triamcinolona
diflucortolona	fosfato de hidrocortisona	succinato sódico de prednisolona
diruprednato	21-succinato sódico de hidrocortisona	triamcinolona de benetonida
enoxolona	tebutato de hidrocortisona	hexacetónido de triamcinolona
fluazacort	mazipredona	
flucloronido	medrisona	

Se sabe que estos derivados de hidrocortisona tienen efectos terapéuticos significativos que son beneficiosos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares, variando su potencia y biotolerancia en función de sus sustituciones químicas.

5 Los siguientes son ejemplos de glucocorticoides que se han usado en el tratamiento de la inflamación ocular, y son de interés para el uso en la presente invención: fosfato sódico de dexametasona; dexametasona. De estos, se cree que dexametasona es la más potente, y es por lo tanto una buen candidato para su uso en un sistema de liberación intraocular de fármacos, porque una velocidad de liberación baja de fármaco es suficiente para establecer niveles de  
10 concentración terapéutica dentro del ojo.

Los aceleradores pueden ser polímeros fisiológicamente inertes, solubles en agua, por ejemplo, metil celulosa de bajo peso molecular o hidroxipropil metil celulosa (HPMC); azúcares, por ejemplo monosacáridos tales como fructosa y glucosa, disacáridos tales como lactosa, sacarosa, o polisacáridos, normalmente neutros o sin carga, tales como celulosa, amilosa, dextrano, etc. Como alternativa, el acelerador puede ser un agente fisiológicamente activo, permitiendo una formulación terapéutica combinada. La elección del acelerador, en tal caso estará determinada por la combinación deseada de actividades terapéuticas.

20 Una clase de fármacos que es de interés como modulador de liberación activa en una combinación son fármacos con actividad antimicrobiana. Las clases de fármacos antibacterianos que han encontrado un uso exitoso en el cuidado de ojos infectados son: aminoglucósidos, anfencoles, ansamicinas, lactamas, lincosamidas, macrólidos, polipéptidos, tetraciclinas, diaminopirimidinas, nitrofuranos, quinolonas y análogos, sulfonamidas, sulfonas, etc. Cuando un compuesto no cubre el intervalo de las infecciones bacterianas, los productos pueden combinar diversos fármacos antibacterianos en un producto combinado. Los ejemplos de antibióticos útiles en el tratamiento de  
25 infecciones oculares incluyen; cloranfenicol; polimixina b; neomicina; gramicidina; neomicina; bacitracina; sulfacetamida sódica; gentamicina; ciprofloxacina; tobramicina, sulfato de trimetoprima, ofloxacina; eritromicina, norfloxacina, vancomicina, tetraciclina y clortetraciclina.

30 También son de interés los fármacos antivíricos. Estos incluyen un número de análogos de nucleótidos solubles en agua, por ejemplo, aciclovir, ganciclovir, vidarobina, azidotimidina, didesoxiinosina y didesoxicitosina.

Las quinolonas son compuestos antibacterianos de particular interés, que son antibióticos muy potentes de amplio espectro. La alta actividad de estos fármacos permite alcanzar una concentración terapéutica a bajos niveles de fármaco. Los ejemplos incluyen ciprofloxacina; norflaxicina; ofloxacina; enoxacina; lomefloxacina; fieroxacina; temafloxacina, tosufloxacina y perfloxacina.

En una realización preferida de la invención, el implante comprende un fármaco antiinflamatorio, como se ha descrito anteriormente, y un modulador de liberación, en el que el modulador de liberación es un agente oftálmicamente

activo. Ciertas enfermedades requieren la administración combinada de fármacos de diferentes categorías terapéuticas. Las combinaciones de interés incluyen antiinflamatorios y antitumorales; antiinflamatorios y antivíricos; antiinflamatorios y antibacterianos.

5 Un ejemplo para los requisitos médicos de coadministración de agentes terapéuticos de dos clases terapéuticas diferentes es la cirugía del ojo. La cirugía del ojo se complica a menudo con infección e inflamación, sin embargo los productos farmacéuticos han hecho posible administrar un fármaco antiinflamatorio y antibacteriano simultáneamente. Es de particular interés para el tratamiento de las complicaciones postoperatorias del ojo un sistema de administración de fármaco que administre la combinación de por ejemplo, dexametasona y ciprofloxacina. Estos dos fármacos son buenos candidatos para el suministro intraocular de fármacos por su alta actividad.

15 Un fármaco antiinflamatorio, y antibiótico o antivírico combinado, puede combinarse adicionalmente con un agente terapéutico adicional. El agente adicional puede ser un analgésico, por ejemplo codeína, morfina, ketorolaco, naproxeno, etc., un anestésico, por ejemplo, lidocaína, bloqueador b-adrenérgico, o agonista b-adrenérgico, por ejemplo, efidrina, epinefrina, etc. inhibidor de la aldosa reductasa, por ejemplo epalrestato, ponalrestato, sorbinil, tolrestato; antiaérgico, por ejemplo cromolina, beclometasona, dexametasona, y flunisolida; colchicina. Agentes antihelmínticos por ejemplo, ivermectina y suramina sódica; agentes antiamélicos, por ejemplo, cloroquina, y clorotetraciclina y agentes antifúngicos, por ejemplo, anfotericina, etc., pueden coformularse con un fármaco antibiótico y antiinflamatorio. Son de interés para uso intraocular, agentes antiglaucoma, por ejemplo, acetazolamida (diamox), befunolol, bloqueadores  $\beta$ , bloqueadores de Ca, etc., son de interés en combinaciones con agentes antiinflamatorios y antimicrobianos. Para el tratamiento de neoplasia, combinaciones con antineoplásticos, particularmente con vinblastina, vincristina, interferones a, b y g, antimetabolitos, por ejemplo, pueden usarse análogos de ácido fólico, análogos de purina y análogos de primidina. Son de interés en combinaciones inmunosupresores tales como azatioprina, ciclosporina y mizoribina. También combinaciones útiles incluyen agentes mitóticos, por ejemplo, carbacol, agentes midriáticos como atropina, etc., inhibidores de proteasa tales como aprotinina, camostato, gabexato, vasodilatadores tales como bradiquinina, etc., y diversos motores de crecimiento, tales como factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos básicos, factores de crecimiento nervioso, y similares.

30 La cantidad de agente activo empleado en el implante, individualmente o en combinación, variará ampliamente dependiendo de la dosificación eficaz requerida y de la velocidad de liberación desde el implante. Visualmente, el agente será al menos aproximadamente el 1, más normalmente aproximadamente el 10% en peso del implante, y normalmente no más de aproximadamente el 80, más normalmente no más de aproximadamente el 40% en peso del implante. La cantidad del modulador de liberación empleada dependerá del perfil de liberación deseado, la actividad del modulador y el perfil de liberación del agente activo en ausencia de modulador. Un agente que se libera muy lentamente requerirá cantidades relativamente altas de modulador. Generalmente, el modulador será al menos el 10, más normalmente al menos aproximadamente el 20% en peso del implante y más normalmente no más de aproximadamente el 50, más normalmente no más de aproximadamente el 40% en peso del implante.

40 Cuando se ha de emplear una combinación de agentes activos, se determina el perfil de liberación deseado para cada agente activo. Se añade, si es necesario, un modulador fisiológicamente inerte para controlar exactamente el perfil de liberación. La liberación del fármaco proporcionará un nivel terapéutico para cada agente activo.

45 La proporción exacta de modulador y agente activo se determinará empíricamente formulando varios implantes que tienen cantidades variables de modulador. Se usará un método aprobado por USP para el ensayo de disolución o liberación para medir la velocidad de liberación (USP 23; NF 18 (1995) pág. 1790-1798). Por ejemplo, usando el método de dilución infinita, se añade una muestra pesada del dispositivo de administración de fármaco a un volumen medido de una disolución que contienen cuatro partes en peso de etanol y seis partes en peso de agua desionizada, en el que el volumen de la disolución será tal que la concentración del fármaco después de la liberación es menor del 5% de la saturación. La mezcla se mantiene a 37°C y se agita lentamente para mantener los implantes en suspensión. Se siguió la aparición del fármaco disuelto como una función del tiempo por diversos métodos conocidos en la técnica, tales como espectrofotométricamente, HPLC, espectroscopia de masas, etc. La concentración del fármaco después de 1 h en el medio es indicativa de la cantidad de fármaco libre no encapsulado en la dosis, mientras que el tiempo requerido para liberar el 90% del fármaco se relaciona con la duración esperada de la acción de la dosis *in vivo*. Normalmente, la liberación estará exenta de grandes fluctuaciones sobre un valor medio que permita una liberación relativamente uniforme.

60 Normalmente, el implante se formulará para liberar el (los) agente(s) activo(s) durante un periodo de al menos aproximadamente 3 días, más normalmente de al menos aproximadamente una semana, y normalmente no más de aproximadamente un año, más normalmente no más de aproximadamente tres meses. Para la mayor parte, la matriz del implante tendrá un tiempo de vida fisiológico en el sitio del implante al menos igual al periodo deseado de administración, normalmente al menos el doble del periodo deseado de administración y puede tener tiempos de vida útil de 5 a 10 veces el periodo deseado de administración. El periodo deseado de liberación variará con la afección que se ha de tratar. Por ejemplo, los implantes diseñados para cirugía post-cataratas tendrán un periodo de liberación de aproximadamente 3 días a 1 semana; el tratamiento de la uveítis puede requerir la liberación durante

un periodo de aproximadamente 4 a 6 semanas; mientras que el tratamiento para la infección por citomegalovirus puede requerir la liberación durante 3 a 6 meses, o más.

5 Los implantes son de dimensiones proporcionadas con el tamaño y forma de la región seleccionada para el sitio del implante y no migrarán del sitio de inserción después de la implantación. Los implantes pueden ser rígidos, o algo flexibles para facilitar tanto la inserción del implante en el sitio diana como la acomodación del implante. Los implantes pueden ser partículas, láminas, parches, placas, fibras, microcápsulas y similares, y pueden ser de cualquier tamaño o forma compatible con el sitio de inserción seleccionado.

10 Los implantes pueden ser monolíticos, es decir, que tienen el agente activo distribuido uniformemente por toda la matriz polimérica, o encapsulados, en los que se encapsula un depósito de agente activo por la matriz polimérica. Debido a la facilidad de fabricación, normalmente se prefieren los implantes monolíticos sobre las formas encapsuladas. Sin embargo, el mayor control proporcionado por el tipo encapsulado, puede ser beneficioso en algunas circunstancias en las que el nivel terapéutico del fármaco cae dentro de un intervalo estrecho. La selección de la composición polimérica que se ha de emplear variará con el sitio de administración, el periodo de tratamiento deseado, la tolerancia del paciente, la naturaleza de la enfermedad a tratar y similares. Las características de los polímeros incluirán biodegradabilidad en el sitio de la implantación, compatibilidad con el agente de interés, facilidad de encapsulación, una semivida en el ambiente fisiológico de al menos 7 días, preferiblemente mayor de dos semanas, solubilidad en agua, y similares. El polímero normalmente comprenderá al menos aproximadamente el 10, más normalmente al menos aproximadamente el 20 por ciento en peso del implante, y puede comprender tanto como aproximadamente el 70 por ciento en peso o más.

25 Las composiciones poliméricas biodegradables que se pueden emplear pueden ser ésteres o éteres orgánicos, que cuando se degradan dan lugar a productos de degradación fisiológicamente aceptables, incluyendo los monómeros. Pueden tener uso anhídridos, amidas, ortoésteres o similares, por sí mismos o en combinación con otros monómeros. Los polímeros serán polímeros de condensación. Los polímeros pueden estar reticulados o no reticulados, normalmente no más de un reticulado ligero, generalmente menos del 5%, normalmente menos del 1%. Para la mayor parte, además de carbono e hidrógeno, los polímeros incluirán oxígeno. El oxígeno puede estar presente como éster de ácido carboxílico y similares.

30 Son de interés particular los copolímeros de ácidos glicólico y láctico, en los que la velocidad de moderación está controlada por la proporción de ácido glicólico a láctico. El copolímero que se degrada más rápidamente tiene cantidades aproximadamente iguales de ácidos glicólico y láctico. Los homopolímeros o copolímeros que tienen proporciones distintas de la unidad, son más resistentes a la degradación.

35 Se pueden preparar partículas en las que el centro puede ser de un material y la superficie tener una o más capas de la misma o de diferente composición, en las que las capas pueden estar reticuladas, de distinto peso molecular, distinta densidad o porosidad, o similares. Por ejemplo, el centro podría comprender un polilactato revestido con un copolímero polilactato-poliglicolato, de manera que aumente la velocidad de la degradación inicial. La mayoría de las proporciones empleadas de lactato a glicolato estarán en el intervalo de aproximadamente 1:0,1 a 1:1. Como alternativa, el centro podría ser alcohol polivinílico revestido con polilactato, de manera que con la degradación del polilactato, el centro se disolvería y será arrastrado rápidamente fuera del sitio de implantación.

45 Los implantes tienen uso en el tratamiento de distintas afecciones en las que es conveniente emplear un depósito para el agente activo, en el que el implante sirve como un depósito.

50 Es de particular interés la formulación de implantes para su uso en el tratamiento de afecciones, enfermedades, tumores y trastornos oculares. Los implantes biodegradables pueden implantarse en la cavidad vítrea. La introducción de los implantes sobre una región vascular permitirá la difusión del fármaco desde el implante y al interior del ojo y evitará la difusión del fármaco en el torrente sanguíneo.

55 Volviendo ahora a la Figura 3, se muestra una vista de la sección transversal del ojo, ilustrando los sitios para la implantación de acuerdo con la presente invención. El ojo comprende un cristalino 16 y abarca la cámara posterior del ojo 3. Adyacente a la cámara posterior del ojo 3 está la parte óptica de la retina 11. La retina está rodeada por el corioide 18. Entre la parte óptica de la retina y el cristalino, adyacente al vítreo, está la pars plana 19. Rodeando el corioide 18 está la esclera 8. La superficie externa del ojo es la córnea 9. La superficie interna del ojo es la conjuntiva 6. Debajo de la conjuntiva está la cámara anterior 1, detrás de la cual está el cristalino 16. La cámara posterior 2 rodea el cristalino, como se muestra en la figura. Opuesto a la superficie externa están los nervios ópticos, y las arterias y venas de la retina.

60 Los implantes pueden administrarse de diversas maneras incluyendo medios quirúrgicos, inyección, trocar, etc.

65 Se pueden emplear otros agentes en la formulación para diversos propósitos. Por ejemplo, se pueden emplear agentes tampón y conservantes. Los conservantes solubles en agua que se pueden emplear incluyen bisulfito sódico, bisulfato sódico, tiosulfato sódico, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurio, nitrato fenilmercurio, metilparabén, alcohol polivinílico y alcohol feniletílico. Estos agentes pueden estar presentes

en cantidades individuales del 0,001 al 5% en peso, y preferiblemente del 0,01 al 2%. Los agentes tampón solubles en agua adecuados que se pueden emplear son carbonato sódico, borato sódico, fosfato sódico, acetato sódico, bicarbonato sódico, etc., como los aprobados por la FDA para la vía de administración deseada. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades suficientes para mantener el pH del sistema entre 2 y 9, y preferiblemente 4 a 8. Un agente tampón tal puede ser tanto como 5% sobre la base de peso de la composición total. Cuando el agente tampón o el potenciador es hidrófilo, también puede actuar como un acelerador de liberación, y tendrá un efecto acumulativo con otro(s) modulador(es). Análogamente, un agente tampón hidrófilo puede actuar como un retardante de liberación.

Los implantes pueden ser de cualquier geometría, incluyendo fibras, láminas, películas, microesferas, esferas, discos circulares, placas y similares. El límite superior para el tamaño del implante se determinará por factores tales como la tolerancia al implante, limitaciones de tamaño en la inserción, facilidad de manipulación, etc. Cuando se emplean láminas o películas, para facilidad de manipulación las láminas o películas estarán en el intervalo de al menos aproximadamente 0,5 mm x 0,5 mm, normalmente aproximadamente 3-10 mm x 5-10 mm con un espesor de aproximadamente 0,25-1,0 mm. Cuando se emplean fibras, el diámetro de la fibra estará generalmente en el intervalo de 0,05 a 3 mm. La longitud de la fibra estará generalmente en el intervalo de 0,5-10 mm. Las esferas estarán en el intervalo de 2  $\mu$ m a 4 mm de diámetro, con volúmenes comparables para otras partículas conformadas.

El tamaño y forma del implante se puede usar para controlar la velocidad de liberación, periodo de tratamiento, y concentración del fármaco en el sitio de la implantación. Los implantes grandes administrarán una dosis proporcionalmente mayor, pero dependiendo de la proporción superficie a masa, pueden tener una velocidad de liberación más lenta. Se elegirá el tamaño y geometría particular de un implante que mejor se adapte al sitio de la implantación. La cámara posterior del ojo, es capaz de acomodar implantes relativamente grandes de diversas geometrías, que tienen diámetros de 1 a 3 mm.

En algunas situaciones, se pueden utilizar mezclas de implantes empleando los mismos o diferentes agentes farmacológicos. De esta forma, se alcanza un cóctel de perfiles de liberación, dando una liberación bifásica o trifásica con una única administración, en la que el modelo de liberación puede variar mucho.

Se pueden emplear diversas técnicas para producir los implantes. Las técnicas útiles incluyen métodos de evaporación del disolvente, métodos de separación de fases, métodos interfaciales, métodos de extrusión, métodos de moldeo, métodos de moldeo por inyección, métodos de prensado en caliente y similares. Los métodos específicos se tratan en la Patente de Estados Unidos 4.997.652. En una realización preferida, los métodos de extrusión son útiles para evitar la necesidad de disolventes en la fabricación. Cuando se usan métodos de extrusión, el polímero y el fármaco se eligen para que sean estables a las temperaturas requeridas para la fabricación, normalmente al menos aproximadamente 85°C.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no a modo de limitación

## Sección experimental

### Ejemplo 1

#### Fabricación y ensayo de un sistema de administración de fármacos (DDS) sin añadir un modulador de liberación adicional

Se midió la liberación del fármaco hidrófobo dexametasona desde un sistema de administración de fármacos de liberación prolongada. Se fabricó el sistema de administración de fármacos con dexametasona y copolímero de ácido poliláctico/ácido poliglicólico. Se mezcló minuciosamente polvo de dexametasona y un polvo de copolímero de ácido poliláctico/ácido poliglicólico (PLGA) a una proporción de 50/50. El polvo bien mezclado se cargó en una extrusora, se calentó durante 1 hora a 95 °C, y se extruyó a través de un orificio de calibre 20. Se cortaron de los filamentos extruidos seis DDS de aproximadamente 100-120  $\mu$ g para la evaluación de la liberación del fármaco.

Se colocó cada DDS individual en un vial de vidrio cargado con medio receptor (NaCl al 9% en agua). Para permitir las condiciones de "dilución infinita", se eligió el volumen medio del receptor de manera que la concentración nunca excediera el 5% de la saturación. Para minimizar los fenómenos de transporte secundarios, por ejemplo, polarización de la concentración en la capa límite estancada, cada uno de los viales de vidrio se colocó en un baño de agua agitada a 37°C. Se tomaron muestras para análisis por HPLC de cada vial a puntos temporales definidos. El método de HPLC fue como se describe en el documento USP 23 (1995) pág. 1791-1798. Se usaron los valores de concentración para calcular los perfiles de liberación acumulativos. El perfil de liberación se muestra en la Figura 1A. Se ve que la liberación del fármaco es muy lenta con este DDS. La liberación apreciable del fármaco comienza en la cuarta semana después del inicio, aproximadamente en el momento de la desintegración del polímero.

#### Fabricación y ensayo de un DDS con modificador de liberación de HPMC

Se fabricó un sistema de administración de fármacos como se ha descrito anteriormente, excepto que se incluyeron

diversas concentraciones de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) hidrófila como un modificador de liberación. Se usaron las combinaciones de fármaco, polímero y HPMC mostrados en la Tabla 1.

**Tabla 1**

Nº de lote	PLGA	HPMC	Dexametasona	Total
XT014	3,5	1,5	5	10
XT015	2	2	5	9
XT013	1,5	1,5	5	8

Se ensayó la liberación del fármaco como se ha descrito anteriormente. Los datos se muestran en la Figura 1B. Se ve que con la adición de HPMC hay un aumento pronunciado en la velocidad de liberación. Se observa liberación próxima a orden cero para XT014 y XT015, en los que la proporción de modulador de liberación a fármaco es 0,3 a 0,4. Mediante la selección del polímero y el modificador de liberación apropiados, se puede diseñar a medida del paciente la liberación del fármaco y el intervalo de administración para proporcionar un perfil de liberación que sea acelerado o retardado.

### Ejemplo 2

#### Fabricación y ensayo de un DDS con un modificador de liberación farmacéuticamente activo

Se fabricó un sistema de liberación del fármaco como se ha descrito en el Ejemplo 1, excepto que se incluyó como un modificador de liberación ciprofloxacina, un compuesto farmacéuticamente activo e hidrófilo. Se usaron las combinaciones de fármaco, polímero y HPMC mostradas en la Tabla 2.

**Tabla 2**

Nº de Lote	PLGA	Modificador de liberación	Fármaco
XT029	5	-	5 dexametasona
XT032	4	2 ciprofloxacina 2	4 dexametasona
XT030 (no de acuerdo con la invención)	5	-	5 ciprofloxacina

La liberación de dexametasona se incrementó con la adición de ciprofloxacina, como se muestra con los datos de la Figura 2A. La liberación real de fármaco es casi el doble en comparación con el DDS sin un modificador. Además de los beneficios del incremento de fármaco liberado, hay beneficios terapéuticos introducidos con la actividad antibiótica de ciprofloxacina. La liberación de ciprofloxacina desde el propio DDS se muestra en la Figura 2B. La velocidad de liberación es mayor que la de la dexametasona. Sin embargo, la velocidad de liberación total de ciprofloxacina es más lenta cuando se formula conjuntamente con dexametasona que si es sin dexametasona, como se muestra en la Figura 2C.

### Ejemplo 3

#### Fabricación y ensayo de ADDS con múltiples modificadores de liberación

Se formuló un sistema de liberación con hidroximetil celulosa, ciprofloxacina y dexametasona, de acuerdo con la Tabla 3.

**Tabla 3**

Nº de Lote	PLGA	HPMC	Ciprofloxacina	Dexametasona
XT035	3,4	0,4	2,4	3,8

Los datos muestran que tras una liberación inicial mayor en el primer día, a partir de entonces se puede observar una liberación de casi orden cero. La liberación total característica sería terapéuticamente aceptable desde un aspecto de eficacia terapéutica.

### Ejemplo 4

#### Fabricación y ensayo de un sistema de administración de fármacos (DDS) con un glucoconicoide y ganciclovir para el tratamiento de la infección CMV

Se fabricó un sistema de liberación de administración de fármacos como se ha descrito en el Ejemplo 1, excepto que se incluyó ganciclovir, un compuesto farmacéuticamente activo, hidrófilo, como modificador de liberación. Las

combinaciones de fármacos y polímeros son como las que siguen:

PLGA	Antivírico	Antiinflamatorio
50%	-	dexametasona al 50%
20%	ganciclovir al 40%	dexametasona al 40%
40%	ganciclovir al 20%	dexametasona al 40%
40%	ganciclovir al 30%	dexametasona al 30%
50%	-	ganciclovir al 50%

5 La liberación de dexasametasona se incrementa con la adición de ganciclovir: Además de los beneficios del incremento de fármaco liberado hay beneficios terapéuticos introducidos con la actividad antivírica de ganciclovir.

**Ejemplo 5**

10 Fabricación y ensayo de un sistema de administración de fármacos (DDS) con un glucocorticoide y 5-fluorouracilo para tratamiento antitumoral

15 Se fabricó un sistema de administración de fármacos como se ha descrito en el Ejemplo 1, excepto que se incluyó 5-fluorouracilo, un compuesto farmacéuticamente activo e hidrófilo, como un modificador de liberación. Las combinaciones de fármacos y polímeros son como las que siguen:

PLGA	Antitumoral	Antiinflamatorio
50%	-	dexametasona al 50%
20%	5-fluorouracilo al 40%	dexametasona al 40%
40%	5-fluorouracilo al 20%	dexametasona al 40%
40%	5-fluorouracilo al 30%	dexametasona al 30%
50%(no de acuerdo con la invención )	-	5-fluorouracilo al 50%

20 La liberación de dexasametasona se incrementa con la adición de 5-fluorouracilo. Además de los beneficios del incremento de fármaco liberado, hay beneficios terapéuticos introducidos con la actividad antitumoral del 5-fluorouracilo.

**Ejemplo 6**

25 Fabricación y ensayo de un sistema de administración de fármacos (DDS) con un AINE y quinolona (no de acuerdo con la invención)

30 Se fabricó un sistema de administración de fármacos como se ha descrito en el Ejemplo 1, excepto que se incluyó 5-fluorouracilo, un compuesto farmacéuticamente activo e hidrófilo, como un modificador de liberación. Las combinaciones de fármacos y polímeros son como las que siguen:

PLGA	Quinolona	Antiinflamatorio
50%	-	naproxeno al 50%
20%	ciprofloxacina al 40%	naproxeno al 40%
40%	ciprofloxacina al 20%	naproxeno al 40%
40%	ciprofloxacina al 30%	naproxeno al 30%
50%	ciprofloxacina al 50%	-

35 La liberación de dexasametasona decrece con la adición de naproxeno: Además de los beneficios del incremento del fármaco liberado, hay beneficios terapéuticos introducidos con la formulación combinada.

40 A partir de los resultados anteriores, es evidente que los implantes biodegradables formulados con un agente activo y un modulador de liberación proporcionan cinéticas de liberación en las que el fármaco se libera a una velocidad constante durante un periodo largo de tiempo, evitando la necesidad de que se administre al paciente los fármacos en formas mucho menos eficaces, tal como por vía tópica. Los implantes proporcionan un método mejorado para tratar las afecciones oculares y otras, evitando los picos y valles de la liberación de fármacos.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un implante para su uso en un método de tratamiento de afecciones oculares por inserción de dicho implante en la cámara posterior del ojo, siendo dicho implante adecuado para la liberación sostenida de fármaco y comprendiendo:
- 10 un copolímero polilactato y ácido glicólico a una concentración de al menos el 20% en peso del implante, dexametasona a una concentración del 10 al 50% en peso del implante, y un modulador de liberación a una concentración del 10 al 50% en peso del implante, en el que el modulador de liberación es un acelerador en forma de un agente hidrófilo, que tiene una solubilidad de al menos 100 µg/ml en agua a temperatura ambiente, y en el que la dexametasona se libera en una dosificación terapéutica que no varía más de aproximadamente el 100% durante un periodo de al menos 3 días.
- 15 2. El implante de la reivindicación 1, que tiene un diámetro de 1 a 3 mm.
3. El implante de la reivindicación 1, en el que el implante tiene una geometría seleccionada entre el grupo que consiste en fibras, láminas, películas, microesferas, discos circulares y placas.
- 20

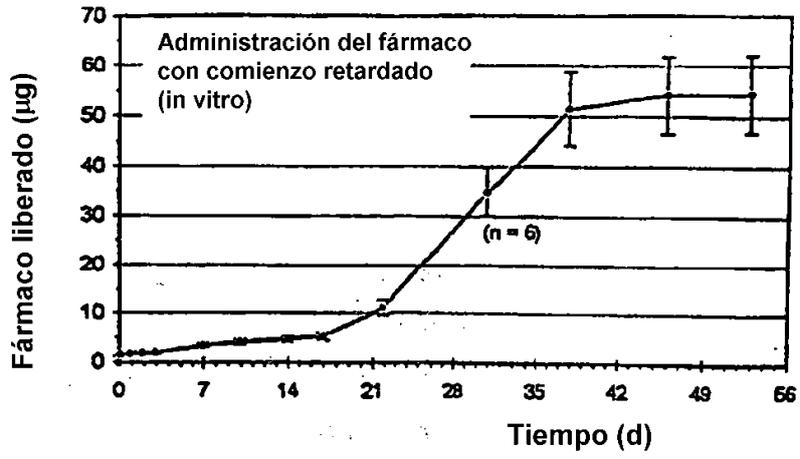


FIGURA 1A

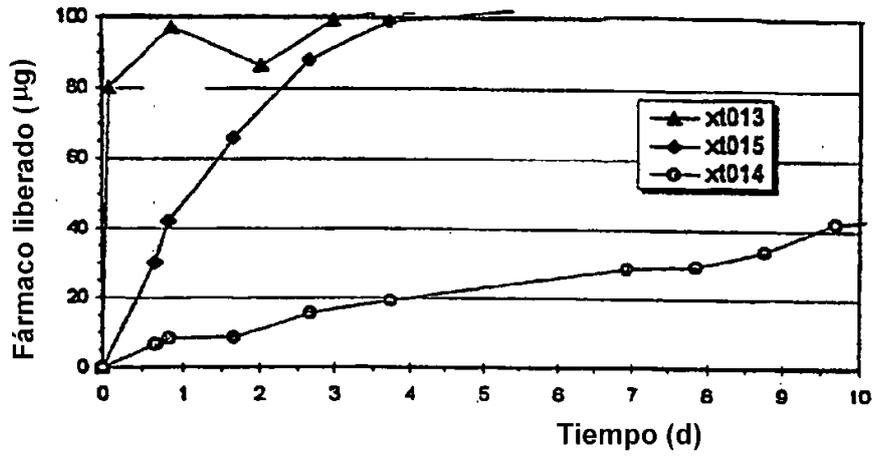


FIGURA 1B

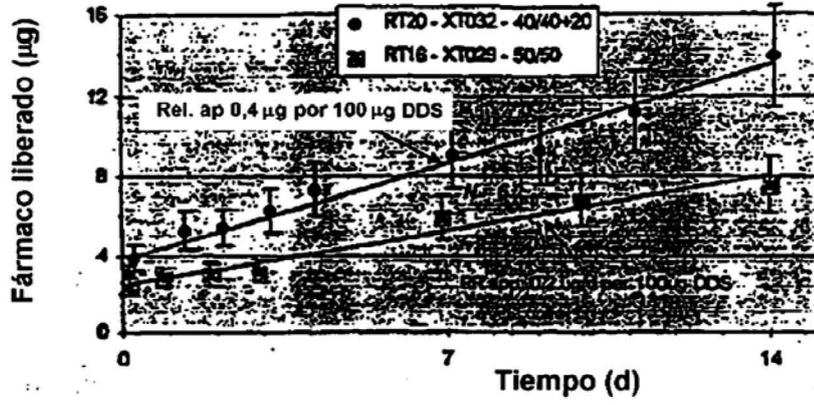


FIGURA 2A

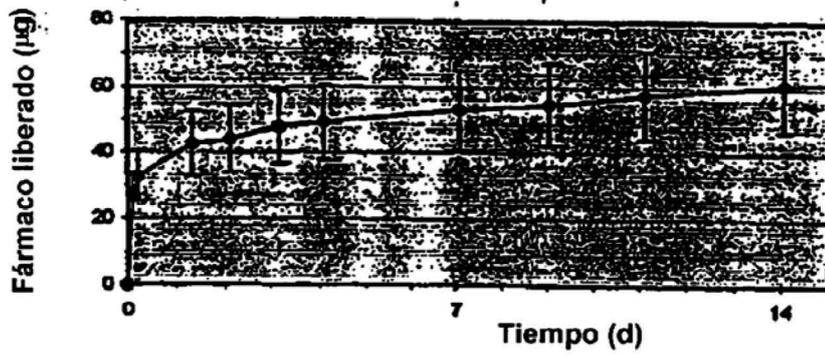


FIGURA 2B

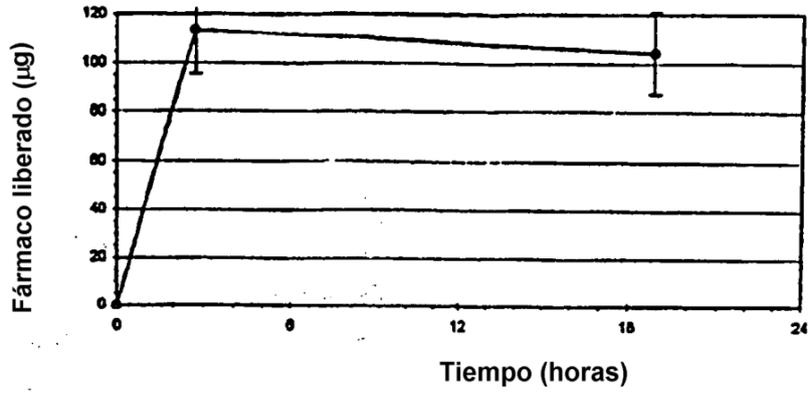


FIGURA 2C

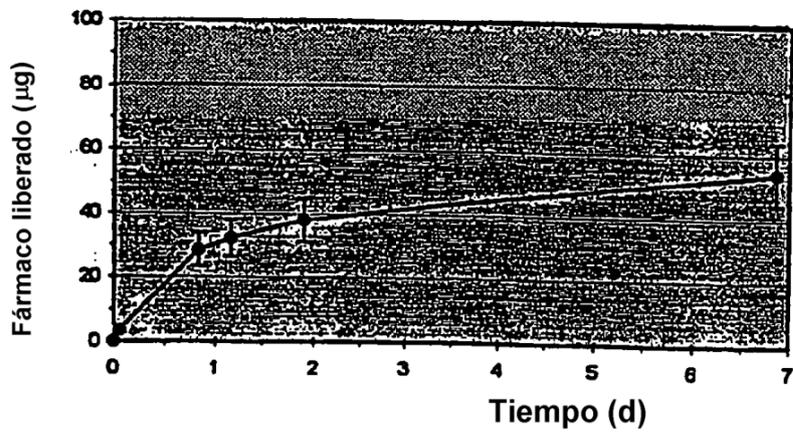


FIGURA 2D

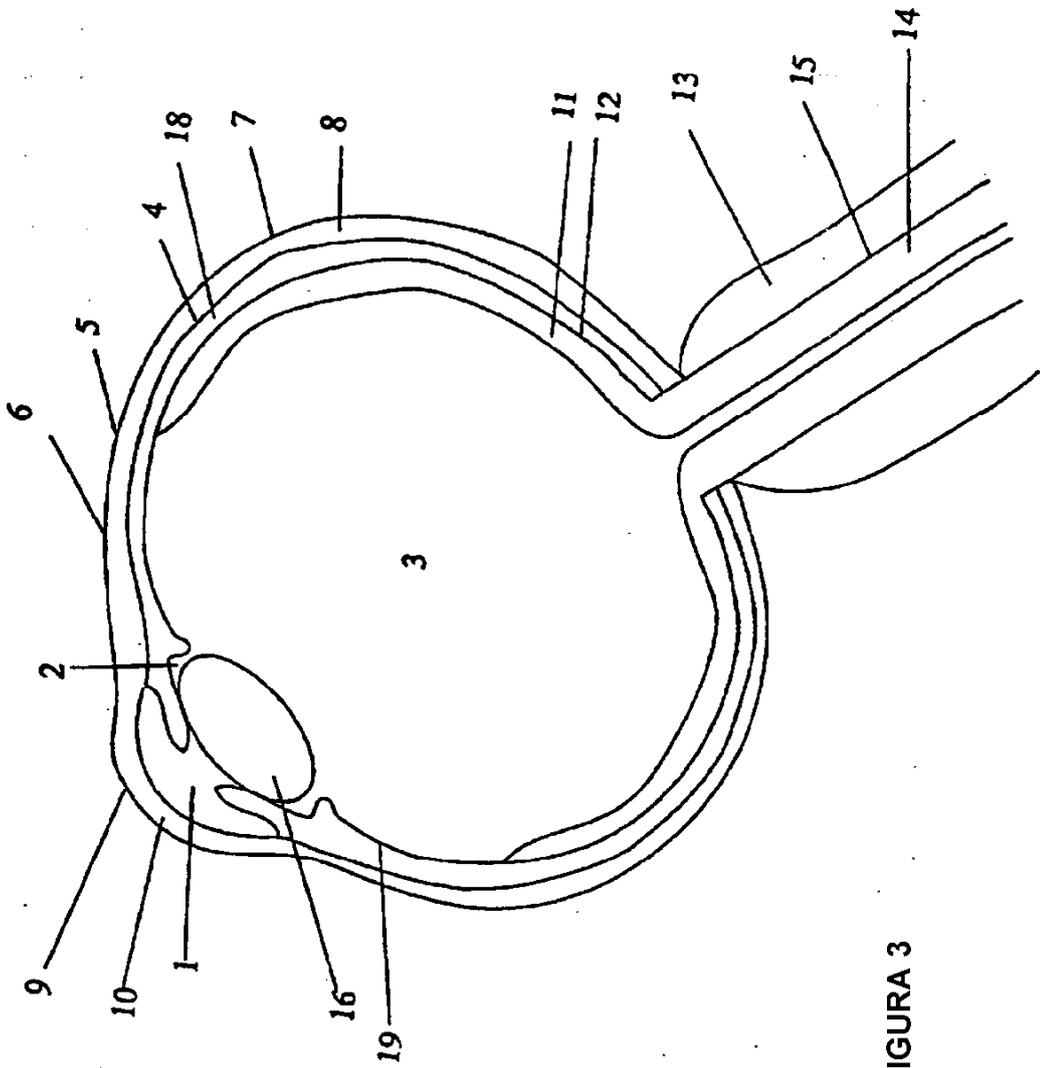


FIGURA 3