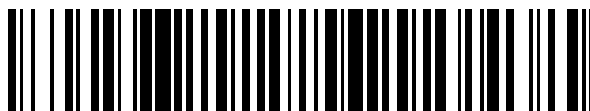


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 206**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2007 E 07871406 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 2091514**

54 Título: **Matriz de polímero insoluble en agua para el suministro de fármaco**

30 Prioridad:

09.11.2006 US 858004 P

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

29.08.2013

73 Titular/es:

**ALCON RESEARCH, LTD. (100.0%)
6201 SOUTH FREEWAY
FORT WORTH, TX 76134-2099, US**

72 Inventor/es:

**ASGHARIAN, BAHRAM;
CHOWHAN, MASOOD A. y
WAX, MARTIN B.**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 421 206 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

Matriz de polímero insoluble en agua para el suministro de fármaco.

5 **Antecedentes de la invención****A. Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere generalmente a composiciones para el suministro de fármaco. En particular, la presente invención se refiere a la utilización de materiales bioerosionables líquidos para la liberación sostenida de un agente activo mediante inyección a un área seleccionada como diana de un sujeto.

B. Antecedentes de la invención

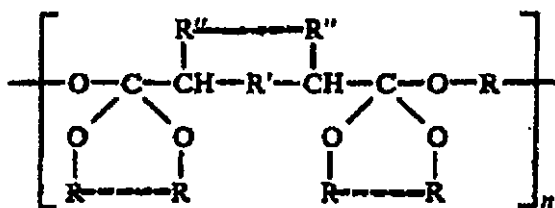
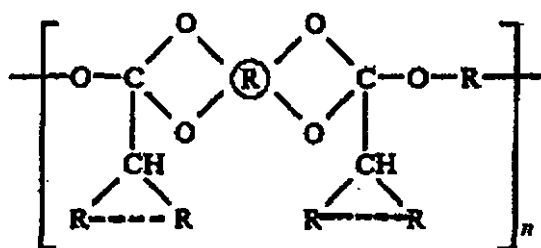
15 1. Sistemas de suministro de fármacos sólidos

Las opciones actuales de tratamiento de suministro de fármacos son a menudo difíciles de usar y pueden ser ineficaces debido al suministro ineficiente de un agente activo a un sitio seleccionado como diana. Por ejemplo, la matriz sólida (fármaco mezclado con un polímero sólido bioerosionable o no) se ha de insertar quirúrgicamente en el área seleccionada como diana. Los polímeros usados en esta área incluyen poliácido láctico, poliácido glicólico, poli- ϵ -caprolactonas, polihidroxibutirato, copolímeros de polihidroxibutirato-poli-hidroxivalerato, entre otros. Estos polímeros tienen típicamente un peso molecular elevado, típicamente 10.000 a 100.000, y de este modo son polímeros rígidos que tienen puntos de fusión elevados por encima de 70°C.

25 2. Sistemas de suministro de fármacos líquidos

Los intentos para obtener formulaciones inyectables implican típicamente usar una disolución de polímeros en un disolvente orgánico tal como N-metilpirrolidona (documento US 2006/0009498). El uso de disolventes puede aumentar a menudo la toxicidad potencial de la formulación de suministro de fármacos.

30 Los sistemas poliméricos inyectables que son líquidos a temperatura ambiente y no requieren disolventes incluyen polímeros POE. Por ejemplo, las patentes US nº 4.079.038, nº 4.093.709, nº 4.131.648, nº 4.138.344 y nº 4.180.646 describen sistemas de suministro de fármacos que usan polímeros POE bioerosionables. Estos polímeros se forman mediante una reacción entre un ortoéster (u ortocarbonato), tal como 2,2-dietoxitetrahydrofurano, y un diol, tal como 1,4-ciclohexanodimetanol. La reacción requiere temperatura elevada y presión reducida, y un tiempo de reacción relativamente largo. Los fármacos u otros agentes activos son retenidos en la matriz de polímero para ser liberados a medida que el polímero se biodegrada debido a la hidrólisis de los enlaces lábiles. La patente US nº 4.304.767 describe polímeros de POE que tienen unidades que se repiten representadas mediante las fórmulas generales:



40 Los polímeros se forman mediante una reacción de condensación entre acetales ceténicos y compuestos que contienen hidroxilo, y tienen pesos moleculares relativamente más altos. Una desventaja de los polímeros POE es que tienden a tener un tiempo de degradación relativamente rápido. Esto puede hacerlos inadecuados como vehículos de suministro de fármacos de liberación controlada a largo plazo.

45

El uso de polímeros solubles en agua también se ha usado en sistemas de suministro de fármacos líquidos. Por ejemplo, la patente US nº 5.648.506 describe un sistema de suministro de fármacos polimérico en el que un agente activo está unido a un polímero soluble en agua para proporcionar una forma de suministro de fármaco soluble, especialmente para aquellos casos en los que el propio fármaco es insoluble en agua. En particular el taxol se une covalentemente a polietilenglicoles solubles en agua con otros monómeros funcionales para comprender una forma de suministro de fármacos polimérico. Una desventaja de los polímeros solubles en agua es que pueden inducir complicaciones inflamatorias en ciertas aplicaciones de tratamiento oftálmico.

El documento US-2006/121085 (Warren Stephen) es representativo además del estado relevante de la técnica.

Sumario de la invención

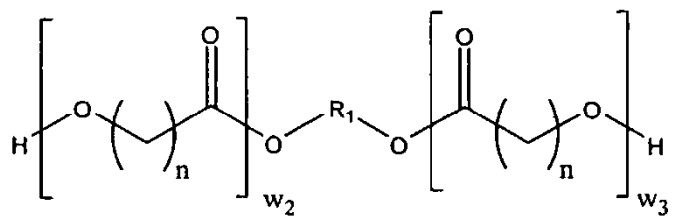
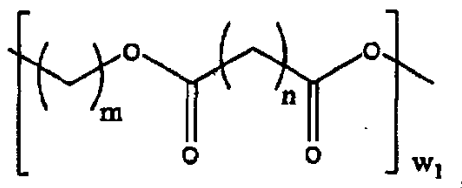
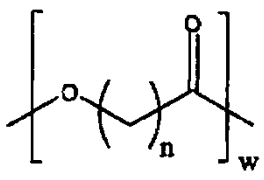
La presente invención proporciona nuevas composiciones farmacéuticas de una matriz de polímero y un agente activo, y su uso, según las reivindicaciones siguientes.

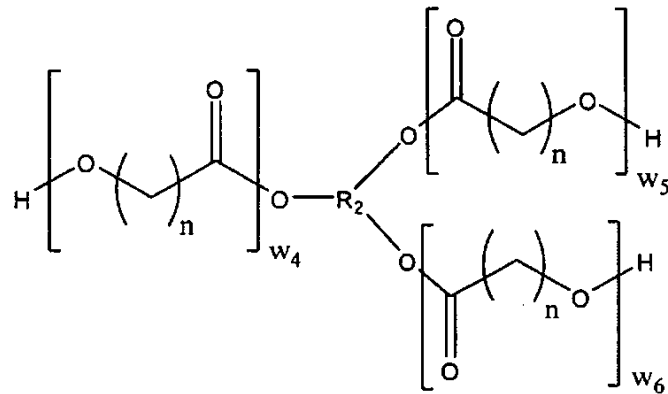
Más particularmente, ciertas formas de realización expuestas en la presente memoria se refieren generalmente a composiciones farmacéuticas que incluyen (1) una matriz de polímero insoluble en agua bioerosionable que incluye un polímero de poliéster, en la que la matriz de polímero tiene un punto de fusión inferior a 60°C; y (2) un agente activo disperso en la matriz de polímero, en el que la composición se formula para liberar de forma controlable el agente activo durante un período de tiempo predeterminado a un sitio diana.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir cualquier componente adicional conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, el componente adicional puede ser un agente activo adicional, o un componente líquido. En algunas formas de realización, la composición incluye un componente líquido, que puede ser orgánico o acuoso. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la composición incluye hasta 20% de líquido orgánico miscible en agua. El líquido orgánico miscible en agua puede ser miscible o no en la matriz de polímero. En formas de realización particulares, el líquido orgánico miscible en agua es miscible en la matriz de polímero.

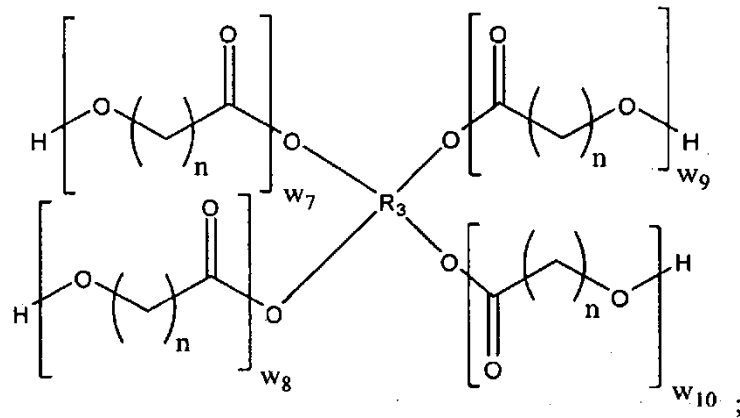
En formas de realización particulares, la matriz de polímero comprende un polímero de poli(caprolactona), tal como un polímero de poli(ε-caprolactona).

En ciertas formas de realización, la matriz de polímero incluye un polímero de poliéster que tiene la siguiente estructura:





y



5

en las que

10 R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan del grupo que consiste en alquil y alcoxil dioles, trioles o tetraoles de 2 a 8 átomos de carbono;

w , w_1 son independientemente un número entero de 4 a 12;

15 w_2 , w_3 son independientemente un número entero de 1 a 12;

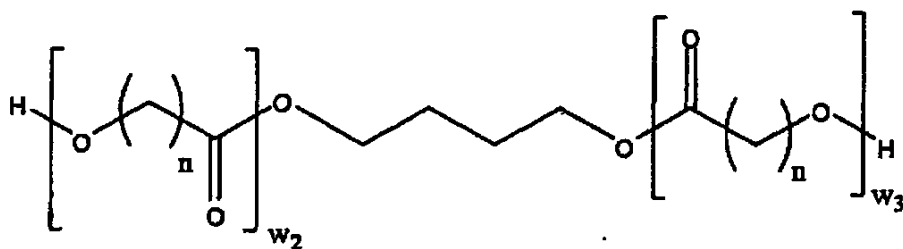
w_4 , w_5 , w_6 , w_7 , w_8 , w_9 y w_{10} son independientemente un número de 0 a 12;

n es un número entero de 4 a 9; y

20 m es un número entero de 2 a 8.

Los ejemplos no limitativos de los alquil y alcoxil dioles, trioles y tetraoles de R_1 , R_2 y R_3 incluyen butanodiol, hexanodiol, neopentilglicol, dietilenglicol, trimetilolpropano y pentaeritritol. Un ejemplo de un poliéster polirol en el que R_1 es butanodiol es como sigue:

25



La matriz de polímero puede comprender polímeros de cualquier peso molecular. En formas de realización particulares, los polímeros tienen un peso molecular medio de 400 a 4000. Además, la matriz de polímero puede tener cualquier viscosidad. En formas de realización particulares, la viscosidad de la matriz de polímero es de 50 a 2000 cps a 55°C.

5

En formas de realización particulares, la matriz de polímero o la composición es bioerosionable.

En una forma de realización preferida, la matriz de polímero incluye el polímero de poliéster 2-oxepanona, polímero con 2,2-bis(hidroximetil)-1,3-propanodiol. Este polímero es también conocido como polímero épsilon-caprolactona con pentaeritritol, y tiene la fórmula química $(C_6H_{10}O_2)_x \cdot C_5H_{12}O_4$, en la que x es tal que el polímero tiene un peso molecular medio de aproximadamente 1000. Este polímero está comercializado por Solvay Chemicals, Inc. como CAPA® 4101.

10

En formas de realización particulares, uno o más agentes activos se dispersan en la matriz de polímero. Los agentes activos comprenden de manera no limitativa cualquier componente, compuesto, o pequeña molécula que se puede usar para producir un efecto deseado. Por ejemplo, un efecto deseado puede incluir el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad o afección.

15

En formas de realización particulares, el agente activo es un fármaco oftálmico. Un experto ordinario conoce estos agentes, cuyos ejemplos se exponen en la presente memoria a continuación. El agente activo puede estar o no en disolución o suspensión.

20

El fármaco oftálmico puede ser un agente que se aplica en el tratamiento o prevención de una enfermedad ocular. La enfermedad ocular puede ser cualquier enfermedad ocular. En ciertas formas de realización, la enfermedad ocular puede ser neovascularización coroidea (tal como neovascularización coroidea debido a degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular seca relacionada con la edad (atrófica), o glaucoma. En algunas formas de realización, el fármaco oftálmico tiene propiedades antiinfecciosas o antialérgicas.

25

En una realización, el fármaco oftálmico se selecciona del grupo que consiste en clases conocidas de fármacos hipotensivos oculares, tales como inhibidores de anhidrasa carbónica, beta-bloqueantes, prostaglandinas, agonistas de bradiquinina, inhibidores de rho cinasa, agonistas del receptor de péptidos natriuréticos de tipo C (CNP), y activadores de guanilato ciclasa.

30

La composición se puede formular para liberar de forma controlable el agente activo durante un período de tiempo predeterminado. El período de tiempo puede tener cualquier longitud, tal como una semana, 4 semanas, 8 semanas, 6 meses, o más. Las formulaciones de liberación controlada son bien conocidas por los expertos ordinarios en la materia, y se explican en cualquier otra parte en esta memoria descriptiva. En formas de realización particulares, la composición se formula para liberar de forma controlable el agente activo durante al menos cuatro semanas en el sitio diana.

35

La composición se puede formular de cualquier manera conocida por los expertos ordinarios en la materia. Por ejemplo, la composición se puede formular en una pasta o líquido inyectable.

40

La presente invención comprende cualquier método de administración de la composición conocido por el experto ordinario en la materia. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la composición farmacéutica se formula para la aplicación tópica. Como alternativa, la composición se puede formular para la administración a un sitio diana en el segmento anterior o en el segmento posterior del ojo. En formas de realización particulares, la composición se formula para inyección intravítrea.

45

El estado mórbido puede ser cualquier estado mórbido. En formas de realización particulares, el estado mórbido es una enfermedad oftálmica, y el agente activo es un fármaco oftálmico.

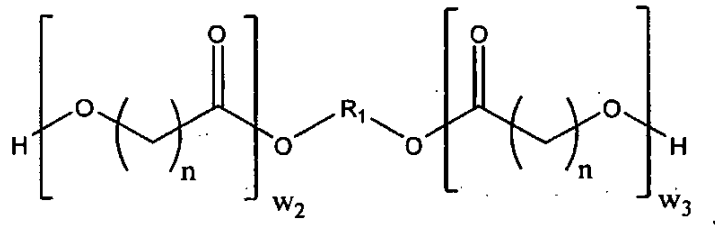
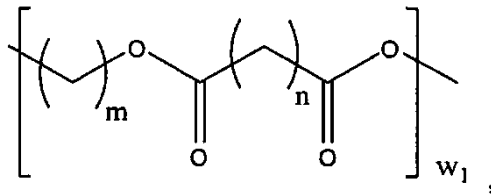
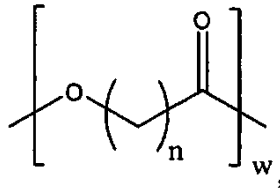
50

La composición se puede formular en cualquier método conocido por los expertos ordinarios en la materia. En formas de realización particulares, por ejemplo, la composición se formula en una pasta o líquido inyectable. Además, se contempla por los métodos presentes cualquier método de administración conocido por el experto ordinario en la materia. En ciertas formas de realización particulares, la composición se administra intravítreamente.

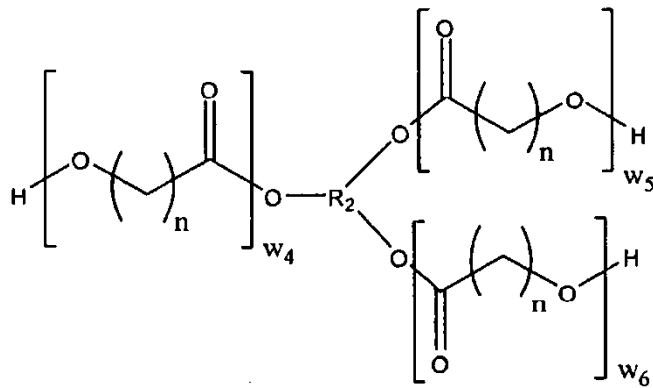
55

En formas de realización particulares, los polímeros de poliéster de presente invención se pueden seleccionar del grupo que consiste en:

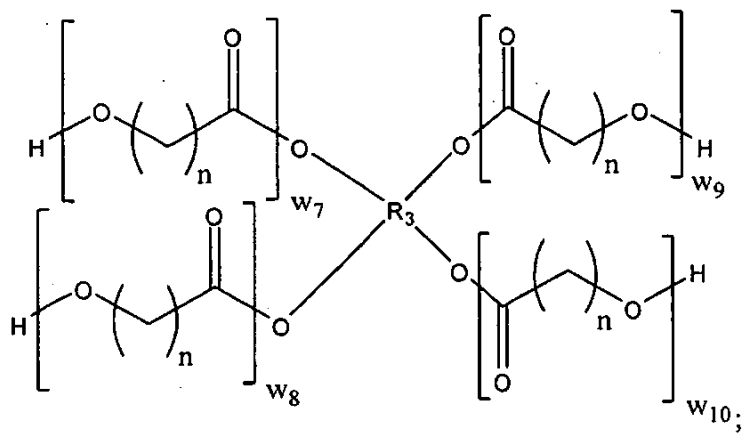
60



5



10 y



en las que

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquil y alcoxil dioles, trioles y tetraoles de 2 a 8 átomos de carbono;

w, w₁ son independientemente un número entero de 4 a 12;

w₂, w₃ son independientemente un número entero de 1 a 12;

w₄, w₅, w₆, w₇, w₈, w₉ y w₁₀ son independientemente un número de 0 a 12;

n es un número entero de 4 a 9; y

m es un número entero de 2 a 8.

Los ejemplos no limitativos de los alquil y alcoxil dioles, trioles y tetraoles de R₁, R₂ y R₃ incluyen butanodiol, hexanodiol, neopentilglicol, dietilenglicol, trimetilolpropano y pentaeritritol.

La presente invención también se refiere generalmente a métodos para proporcionar liberación prolongada de un agente activo a un sitio diana seleccionado en un sujeto, que implican administrar cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la presente invención al sitio diana seleccionado del sujeto, en los que el agente activo se libera a un sitio diana durante un período de tiempo predeterminado. En algunas formas de realización, por ejemplo, el agente activo se libera sustancialmente en el sitio diana durante al menos cuatro semanas después de la administración. En formas de realización particulares, la composición se formula en una pasta o líquido inyectables.

A pesar de la naturaleza lipófila de la matriz de polímero de la presente invención, el grupo éster proporciona cierta polaridad al sistema polimérico, que da como resultado una mayor solubilidad de ciertos fármacos hasta las cantidades necesarias para un dispositivo práctico de suministro de fármacos. Además, estos polímeros son miscibles con líquidos orgánicos biocompatibles, tales como propilenglicol y polietilenglicoles. Esta característica permitiría unos medios para incrementar la solubilidad del fármaco en la matriz y reducir la viscosidad del polímero. La reducción de la viscosidad da como resultado una menor fuerza requerida para suministrar la matriz a través de agujas o cánulas de calibre fino (colectivamente denominadas "jeringuillas").

La presente invención comprende cualquiera de aquellos métodos de administración conocidos por los expertos ordinarios en la materia. Los ejemplos se explican anteriormente y a lo largo de la presente memoria. En formas de realización particulares, la composición se administra intravítreamente.

La invención también pertenece a kits que incluyen una composición farmacéutica de la presente invención y un dispositivo para administrar la composición farmacéutica a un sujeto. Los kits se explican con mayor detalle en la presente memoria a continuación. El dispositivo para administrar la composición farmacéutica puede ser cualquier dispositivo conocido por los expertos ordinarios en la materia. Por ejemplo, el dispositivo puede incluir una jeringuilla. También puede incluir una aguja o cánula.

Se contempla que cualquier realización explicada en la presente memoria se puede implementar con respecto a cualquier composición de la invención, y *viceversa*.

El término "bioerosionable" incluye la degradación, desensamblaje o digestión de las composiciones y/o polímeros de la presente invención mediante la acción de una señal medioambiental biológica (*por ejemplo*, acidez, temperatura, o humedad del sitio diana, la existencia de enzimas, proteínas, u otras moléculas en el sitio diana) o mediante la acción de las propiedades físicas o químicas del agente activo disperso en la matriz.

El término "matriz" incluye la estructura física de los polímeros de la presente invención que retiene al fármaco.

El término "sujeto" se refiere a un ser humano o no humano, tal como primates, mamíferos, y vertebrados. En formas de realización particulares, el sujeto es un ser humano.

El término "alrededor de" o "aproximadamente" se definen como próximos a lo apreciado por el experto en la materia, y en una forma de realización no limitativa, los términos se definen por encontrarse en 10%, preferiblemente en 5%, más preferiblemente en 1%, y lo más preferible en 0,5%.

Los términos "inhibir", "reducir" o "prevención", o cualquier variación de estos términos, cuando se usan en las reivindicaciones y/o en la presente memoria, incluyen cualquier disminución medible o inhibición completa para lograr un resultado deseado.

El término "efectivo", como se usa ese término en la presente memoria y/o en las reivindicaciones, significa adecuado para lograr un resultado deseado, esperado o pretendido.

El uso de la palabra “un” o “una”, cuando se usa junto con la expresión “que comprende” en las reivindicaciones y/o la presente memoria significa “uno”, pero también concuerda con el significado de “uno o más”, “al menos uno”, y “uno o más de uno”.

5 El uso del término “o” en las reivindicaciones se usa para significar “y/o”, excepto que se indique explícitamente que se refiere sólo a alternativas o las alternativas son mutuamente excluyentes, aunque la descripción soporte una definición que se refiere a solamente alternativas e “y/o”.

10 Como se usa en esta memoria descriptiva y en la reivindicación o reivindicaciones, las expresiones “que comprende” (y cualquier forma de comprender, tal como “comprender” y “comprende”), “que tiene” (y cualquier forma de tener, tal como “tener” y “que tiene”), “que incluye” (y cualquier forma de incluir, tal como “incluye” e “incluir”) o “que contiene” (y cualquier forma de contener, tal como “contiene” y “contener”) son inclusivas y de extremos abiertos, y no excluyen elementos o etapas de método adicionales, sin citar.

15 Otros objetos, características y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe apreciarse que la descripción detallada y los ejemplos, aunque indican formas de realización específicas de la invención, son proporcionados únicamente a título ilustrativo.

20 Breve descripción de los dibujos

Los dibujos siguientes forman parte de esta memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente ciertos aspectos no limitativos de la presente invención. La invención se pone más claramente de manifiesto haciendo referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de formas de realización específicas presentadas en esta memoria descriptiva.

25 FIG. 1: Estudio de formulación de RTKi candidato vía inyecciones intravítreas individuales en el modelo de OIR de rata.

30 FIG. 2: Estudio de velocidad de erosión del polímero CAPA-4101.

Descripción de las formas de realización ilustrativas

Excepto que se establezca de otro modo, todas las cantidades de los ingredientes presentes como porcentaje se encuentran en por ciento en peso/peso (% en peso).

35 Las opciones de tratamientos actuales de suministro de fármacos son a menudo ineficaces debido al suministro ineficiente de un agente activo a un sitio seleccionado como diana. Por ejemplo, el sistema polimérico inyectable, que es líquido a temperatura ambiente y no requiere disolventes, son polímeros de POE que se sabe que tienen tiempos de degradación relativamente rápidos, que los pueden hacer inadecuados como vehículos de suministro de fármacos de liberación controlada a largo plazo. En cuanto a polímeros solubles en agua, se ha demostrado que el uso de tales polímeros en aplicaciones de suministro de fármacos puede provocar complicaciones inflamatorias en ciertas aplicaciones de tratamiento oftálmico.

45 La matriz de polímero insoluble en agua de la presente invención proporciona una solución a los problemas asociados con las actuales opciones de suministro de fármacos. Por ejemplo, se han descubierto matrices de polímero inyectables únicas que permiten la administración conveniente para la liberación sostenida a largo plazo de un principio activo a un sitio seleccionado como diana. Esto puede permitir que se reduzca la frecuencia de las administraciones. La degradación lenta de la red polimérica dará como resultado una liberación lenta del fármaco. Además, puesto que el polímero degradado produce subproductos ácidos, la degradación lenta minimizará cualquier inflamación que resulte de subproductos ácidos (menor concentración localizada de ácidos), lo que es habitual con material polimérico bioerosionable. En ciertos casos, la liberación sostenida de un agente activo a un sitio seleccionado como diana se puede prolongar a lo largo de varias semanas a meses. El compuesto farmacéutico disperso en matrices de polímero se puede inyectar a la diana específica con poco efecto secundario para otros órganos. Esto permite que se trate o prevenga un amplio intervalo de enfermedades y afecciones que afectan actualmente a la sociedad actual.

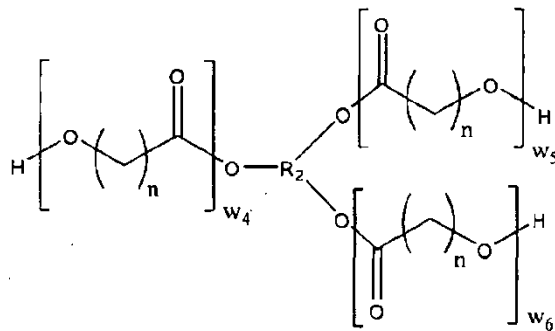
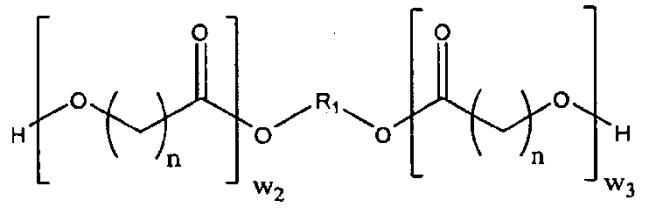
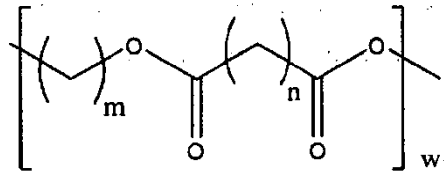
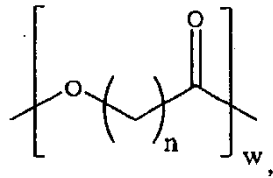
Estos y otros aspectos de la presente invención se describen con mayor detalle en las siguientes secciones.

60 A. Matriz polimérica insoluble en agua

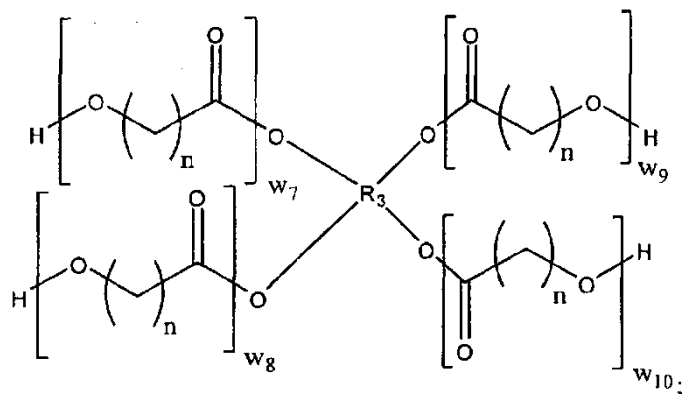
Las matrices de polímero insolubles en agua de la presente invención se pueden usar para liberar de forma controlable un agente activo en un sitio seleccionado como diana durante un período de tiempo predeterminado. En ciertos aspectos, las matrices de polímero son bioerosionables y tienen un punto de fusión menor que 60°C. Las matrices pueden tener también un peso molecular medio de 400 a 4000 y/o una viscosidad de 100 a 2000 cps a 55°C.

Las matrices de la presente invención incluyen polímeros de poliéster. Los ejemplos no limitativos de polímeros de poliéster que se pueden usar incluyen poli(ϵ -caprolactona)s, poli(adipato de alquilenglicol)s, tal como poli(adipato de etilenglicol), poli(adipato de propilenglicol), poli(adipato de butilenglicol), y sus mezclas y copolímeros. Los polímeros de poli(caprolactona) son un polímero de poliéster preferido, y están comercializados por Dow Chemical Company (situada en Midland Michigan) y Solvay Chemicals, Inc. (situada en Houston, Texas) con los nombres comerciales TONE™ Polyol y CAPA™ Polyol, respectivamente.

En otros aspectos no limitativos, los polímeros de poliéster de la presente invención se pueden seleccionar del grupo que consiste en:



y



10

15

20

en las que

R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquil y alcoxil dioles, trioles y tetraoles de 2 a 8 átomos de carbono;

w , w_1 son independientemente un número entero de 4 a 12;

w_2 , w_3 son independientemente un número entero de 1 a 12;

w_4 , w_5 , w_6 , w_7 , w_8 , w_9 y w_{10} son independientemente un número de 0 a 12;

n es un número entero de 4 a 9; y

m es un número entero de 2 a 8.

Los ejemplos no limitativos de los alquil y alcoxil dioles, trioles y tetraoles de R_1 , R_2 y R_3 incluyen butanodiol, hexanodiol, neopentilglicol, dietilenglicol, trimetilopropano y pentaeritritol.

En aspectos no limitantes, las matrices de polímero insolubles en agua de la presente invención se pueden preparar disolviendo o dispersando polvo de fármaco en polímero con mezclado. A fin de obtener un producto farmacéutico estéril, se puede usar el siguiente procedimiento: si el fármaco es soluble en el polímero, se dispersa polvo de fármaco en el polímero con calentamiento suave hasta 50°C. El polímero cargado con fármaco se filtra entonces de forma estéril usando un filtro de membrana de 0,22 μm y se llena en una jeringuilla previamente esterilizada. Si el fármaco no es soluble en el polímero, el polímero se calienta hasta alrededor de 50°C y se filtra de forma estéril. El fármaco se esteriliza mediante calor seco, esterilización con radiación gamma, esterilización por ETO, u otro método convencional para esterilizar un compuesto farmacéutico que mantenga la integridad del fármaco. El polvo de fármaco y el polímero calentado se mezclan entonces asépticamente y se introducen después en jeringuillas previamente esterilizadas. Para este tipo de suministro se prefiere una matriz de polímero en forma de pasta, debido a que el fármaco no puede sedimentarse a partir de la matriz, y asegura la consistencia uniforme durante el almacenamiento. La pasta puede ser opaca o transparente.

En ciertos aspectos, la matriz hidrófoba se puede formular de tal manera que la matriz no sufra un cambio físico cuando se administra (*por ejemplo*, inyección) a un sujeto. Esto incluye típicamente composiciones que son una pasta semisólida, de manera que se pueda llevar a cabo la inyección con un tamaño de aguja no mayor que un calibre de alrededor de 22. Una ventaja de este tipo de formulación es que los agentes activos se pueden incorporar mezclando los agentes activos con la matriz de polímero a temperatura ambiente y sin el uso de ningún disolvente.

Las composiciones de la presente invención comprenden generalmente un polímero de poliéster en una cantidad de al menos 50%, preferiblemente al menos 70%, y más preferiblemente al menos 80%. En algunas formas de realización, las composiciones comprenden un polímero de poliéster en una cantidad de al menos 85%. En otras formas de realización, las composiciones de la presente invención comprenden un polímero de poliéster en una cantidad de al menos 95%. En todavía otra realización, las composiciones comprenden un polímero de poliéster en una cantidad de al menos 99%. En una realización preferida, el polímero de poliéster es CAPA-4101.

B. Agentes activos

En ciertos aspectos no limitativos, las matrices de polímero insolubles en agua de la presente invención pueden incluir un agente activo. Los agentes activos comprenden de manera no limitativa cualquier componente, compuesto o pequeña molécula que se puede usar para provocar un efecto deseado. Los ejemplos no limitativos de efectos deseados de la presente invención incluyen efectos de diagnóstico y terapéuticos. Por ejemplo, un efecto deseado puede incluir el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad o afección. Un agente activo también puede afectar a la estructura o función de parte del cuerpo u órgano en un sujeto.

En ciertas formas de realización, el agente activo es un fármaco hidrófobo. Un agente activo hidrófobo incluye un agente que es soluble en poca cantidad en medios acuosos (*por ejemplo*, no se disuelve completamente en los medios a la concentración a la que se administra en una composición acuosa. De este modo, dependiendo del uso y de la concentración, un agente activo se puede considerar insoluble en agua en una situación, pero no insoluble en agua en otra situación. Sin embargo, un experto en la materia reconocería que el agente activo no necesita ser un fármaco hidrófobo en el contexto de la presente invención.

1. Fármacos oftálmicos

Una clase preferida de agentes activos incluye fármacos oftálmicos. Los ejemplos no limitativos incluyen: agentes contra el glaucoma, agentes antiangiogénicos; agentes antiinfecciosos; agentes antiinflamatorios; factores de crecimiento; agentes inmunosupresores; y agentes antialérgicos. Los agentes contra el glaucoma incluyen beta-bloqueantes, tales como timolol, betaxolol, levobetaxolol, y carteolol; mióticos, tales como pilocarpina; inhibidores de

anhidrasa carbónica, tales como brinzolamida y dorzolamida; prostaglandinas, tales como travoprost, bimatoprost, y latanoprost; serotoninérgicos; muscarínicos; agonistas dopaminérgicos; y agonistas adrenérgicos, tales como apraclonidina y brimonidina. Los agentes antiangiogénicos incluyen acetato de anecortavo (RETAANE™, Alcon™ Laboratories, Inc. de Fort Worth, Tejas) e inhibidores de tirosina cinasas receptoras. Los agentes antiinfecciosos incluyen quinolonas, tales como ciprofloxacino, moxifloxacino, y gatifloxacino, y aminoglucósidos, tales como tobramicina y gentamicina. Los agentes antiinflamatorios incluyen agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, tales como suprofen, diclofenaco, quetorolaco, nepafenaco, rimexolona, y tetrahidrocortisol. Los factores de crecimiento incluyen EGF. Los agentes antialérgicos incluyen olopatadina y epinastina. El fármaco oftálmico puede estar presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, tal como maleato de timolol, tartrato de brimonidina o diclofenaco sódico.

En una forma de realización, el fármaco oftálmico se selecciona del grupo que consiste en clases conocidas de fármacos hipotensivos oculares, tales como inhibidores de anhidrasa carbónica, beta-bloqueantes, prostaglandinas, agonistas de bradiquinina, inhibidores de rho cinasa, agonistas del receptor de CNP, y activadores de guanilato ciclasa.

2. Agentes activos adicionales

Aunque los fármacos oftálmicos son un agente activo preferido de la presente invención, se contempla que se pueden usar otros agentes activos. Lo siguiente incluye ejemplos no limitativos de estos otros agentes activos, y se debería reconocer que algunos de estos agentes activos pueden ser genéricos o idénticos a los fármacos oftálmicos identificados anteriormente. Una razón para esto es que algunos fármacos oftálmicos se pueden usar para tratar o prevenir otras enfermedades o afecciones. Además, también es posible que algunos de los siguientes agentes activos que no están identificados en la sección anterior se puedan usar para tratar enfermedades o afecciones oftálmicas.

Los agentes activos tales como ácidos nucleicos, proteínas y péptidos, hormonas y esteroides, quimioterapéuticos, NSAIDs, componentes de vacunas, analgésicos, antibióticos, antidepresivos, etc., se contemplan como útiles en el contexto de la presente invención. Los ejemplos no limitativos de ácidos nucleicos que se pueden usar incluyen ADN, ADNc, ARN, ARNi, ARNs, ácido nucleico antisentido, ácidos nucleicos peptídicos, oligonucleótidos, o ácidos nucleicos que se modifican para mejorar la estabilidad (*por ejemplo*, fosforotioatos, aminofosfonatos o metilfosfonatos).

Las proteínas y péptidos que se pueden usar con la presente invención comprenden de manera no limitativa hormona humana del crecimiento, hormona bovina del crecimiento, factor de crecimiento endotelial vascular, factores de crecimiento de fibroblastos, proteína morfogénica ósea, factores de necrosis tumoral, eritropoyetina, trombopoyetina, activador de plasminógeno tisular y derivados, insulina, anticuerpos monoclonales (*por ejemplo*, anti-receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Herceptina), anti-CD20 (Rituximab), anti-CD 18, anti-factor de crecimiento endotelial vascular, anti-IgE, anti-CD 11a) y sus derivados, fragmentos de anticuerpos monocatenarios, desoxirribonucleasa I humana (domasa alfa, Pulmozyme), interferón tipo 1, factor estimulante de colonias de granulocitos, péptidos inhibidores de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, acetato de leuprolida, endostatina, angiostatina, factor de coagulación del factor VIII porcino, interferón alfa-1, y pancrelipasa (enzimas pancreáticas).

Los ejemplos no limitativos de hormonas y esteroides que se pueden usar incluyen acetato de noretindrona, etinilestradiol, progesterona, estrógeno, testosterona, prednisona y similares. Otros ejemplos de esteroides incluyen glucocorticoides, progestinas, mineralocorticoides, y corticosteroides. Los corticosteroides ejemplares incluyen cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisona, triamcinolona, fluorometalona, dexametasona, medrisona, betametasona, loteprednol, flucinolona, flumetasona, o mometasona. Otros ejemplos de esteroides incluyen andrógenos, tales como testosterona, metiltestosterona, o danazol. A menudo, los esteroides se administran como profármacos de tipo éster, acetal o cetal, muchos de los cuales son insolubles en agua. Estos profármacos también se consideran esteroides en el contexto de la presente invención.

Los quimioterapéuticos que se pueden usar comprenden de manera no limitativa taxol (Paclitaxel), vinblastina, cisplatino, carboplatino, tamoxifeno y similares.

Los ejemplos no limitativos de NSAIDs incluyen piroxicam, aspirina, salsalato (Amigesic), diflunisal (Dolobid), ibuprofeno (Motrin), quetoprofeno (Orudis), nabumetona (Relafen), piroxicam (Feldene), naproxeno (Aleve, Naprosyn), diclofenaco (Voltaren), indometacina (Indocin), sulindaco (Clinoril), tolmetina (Tolectin), etodolaco (Lodine), quetorolaco (Toradol), oxaprozina (Daypro), y celecoxib (Celebrex).

Los componentes de vacuna que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a hepatitis B, polio, sarampión, paperas, rubéola, VIH, hepatitis A (*por ejemplo*, Havrix), tuberculosis, etc.

Los ejemplos no limitativos de analgésicos comprenden de manera no limitativa aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno sódico y similar.

Los antibióticos comprenden de manera no limitativa amoxicilina, penicilina, sulfas, eritromicina, estreptomina, tetraciclina, claritromicina, tobramicina, ciprofloxacino, terconazol, azitromicina y similares.

- 5 Los antidepresivos comprenden de manera no limitativa Zoloft, fluoxetina (Prozac), paroxetina (Paxil), citalopram, venlafaxina, maleato de fluvoxamina, hidrocloreto de imipramina, litio, nefazodona y similares.

Los ejemplos no limitativos de principios activos adicionales se pueden encontrar en Physician's Desk Reference 2000, 54^a Edición, ISBN: 1563633302, AHFS 99 Drug Information, y Amer. Soc. of Health System, ISBN: 1879907917, que se incorporan como referencia.

C. Tratamiento y prevención de enfermedades y afecciones

15 Una "enfermedad" o "afección relacionada con la salud" puede ser cualquier afección patológica de una parte corporal, órgano o sistema de un sujeto. En ciertos casos, la afección puede ser el resultado de cualquier causa, incluyendo, por ejemplo, infección, defecto genético, y/o estrés medioambiental. La causa puede ser conocida o no.

20 Se contempla que las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir una variedad de enfermedades o afecciones. Los ejemplos no limitativos de tales enfermedades y afecciones incluyen enfermedades o afecciones oftálmicas, enfermedades o afecciones asociadas con el pulmón (*por ejemplo*, resfriado común, gripe, fibrosis quística, enfisema, asma, tuberculosis, síndrome respiratorio agudo grave, neumonía, cáncer de pulmón, etc.), enfermedades o afecciones circulatorias, enfermedades o afecciones musculares, enfermedades o afecciones óseas, infecciones, cánceres, enfermedad o enfermedades cardíacas, etc.

25 En ciertas formas de realización preferidas, la enfermedad o afección a tratar es una enfermedad o afección oftálmica. Los ejemplos no limitativos incluyen sequedad ocular, meibomitis, glaucoma, conjuntivitis, iritis, neovascularización ocular, edema macular, neovascularización ocular, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, o cualquier afección asociada con inflamación ocular.

30 El sujeto puede ser un sujeto que se sabe o que se sospecha que está libre de una enfermedad o afección relacionada con la salud particular en el momento en el que se administra el agente preventivo relevante. El sujeto, por ejemplo, puede ser un sujeto sin enfermedad o afección relacionada con la salud conocida (*es decir*, un sujeto sano). En algunas formas de realización, el sujeto es un sujeto con riesgo de desarrollar una enfermedad o afección relacionada con la salud particular. Por ejemplo, el sujeto puede tener un historial de conjuntivitis alérgica que se ha tratado en el pasado, quien está en riesgo de desarrollar una recidiva de la conjuntivitis alérgica.

35 En formas de realización adicionales de la invención, los métodos incluyen identificar un paciente que necesite tratamiento. Un paciente se puede identificar, por ejemplo, basándose en la anamnesis del paciente, o basándose en hallazgos al examinarlo clínicamente.

40 A fin de incrementar la eficacia de un tratamiento con las composiciones de la presente invención, puede ser deseable combinar estas composiciones con otras terapias eficaces en el tratamiento de una enfermedad o afección particular. Las composiciones de la presente invención, por ejemplo, pueden anteceder o seguir al tratamiento con el otro agente mediante intervalos que oscilan desde minutos hasta semanas. Se contempla que cualquiera puede administrar ambas modalidades en alrededor de 12-24 h entre sí, y más preferiblemente en alrededor de 6-12 h entre sí. En algunas situaciones, puede ser deseable prolongar significativamente el período de tiempo del tratamiento, en el que transcurren varios días (2, 3, 4, 5, 6 ó 7), varias semanas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) o incluso varios meses (1, 2, 3, 4, 5, 6, o más) entre las administraciones respectivas.

50 Se pueden emplear diversas combinaciones, en las que "A" representa composiciones de la presente invención y "B" representa el agente o terapia secundaria:

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

55 B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A.

D. Composiciones farmacéuticas y vías de administración

60 Una realización de esta invención incluye métodos para tratar, prevenir, o diagnosticar una enfermedad o afección particular administrando una composición farmacéutica que incluye la matriz de polímero insoluble en agua y/o el agente activo de la presente invención a un sujeto. La administración puede ser local o sistémica. Una cantidad eficaz de una composición farmacéutica se define, generalmente, como aquella cantidad suficiente para mejorar, reducir, minimizar o limitar el grado de la enfermedad o afección. Se pueden aplicar definiciones más rigurosas, incluyendo la eliminación, erradicación o cura de la enfermedad o afección.

1. Composiciones farmacéuticas

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir una matriz de polímero insoluble en agua. En ciertos aspectos, un agente activo se dispersa a lo largo de la matriz. Las frases "farmacéutica o farmacológicamente aceptable" pueden incluir, pero no se limitan a, entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción inapropiada cuando se administran a un sujeto, tal como, por ejemplo, un ser humano. La preparación de la composición farmacéutica es conocida generalmente por los expertos en la materia. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990. Además, para la administración animal (por ejemplo, humana), se prefiere que las preparaciones satisfagan estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza según se requiere mediante la FDA Office of Biological Standards.

15 "Cantidades terapéuticamente eficaces" son aquellas cantidades eficaces para producir resultados beneficiosos en el receptor. Tales cantidades se pueden determinar inicialmente revisando la bibliografía publicada, llevando a cabo ensayos *in vitro* o llevando a cabo estudios metabólicos en animales experimentales sanos. Antes del uso en un marco clínico, puede ser beneficioso llevar a cabo estudios confirmatorios en un modelo de animal, preferiblemente un modelo de animal ampliamente aceptado de la enfermedad particular que se debe tratar. Los modelos de animales preferidos para uso en ciertas formas de realización son modelos de roedores, que se prefieren debido a que son económicos de usar y, particularmente, debido a que los resultados obtenidos están ampliamente aceptados como predictivos de valor clínico.

25 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (*por ejemplo*, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes que retrasan la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, geles, aglutinantes, excipientes, agentes de disgregación, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, sus materiales y combinaciones semejantes, como serían conocidos por el experto ordinario en la materia (Remington's, 1990).

30 La cantidad de dosis real de una composición de la presente invención administrada a un sujeto se puede determinar mediante factores físicos y fisiológicos tales como el peso corporal, gravedad de la afección, el tipo de enfermedad que se está tratando, intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, la idiopatía del paciente, y la vía de administración. El practicante responsable de la administración determinará, en cualquier caso la concentración del principio o principios activos en una composición y la dosis o las dosis apropiadas para el sujeto individual.

35 En ciertas formas de realización no limitantes, las composiciones farmacéuticas pueden comprender, por ejemplo, al menos alrededor de 0,001%, en peso, de un principio activo. En otras formas de realización, el principio activo puede comprender de alrededor de 0,002% a alrededor de 50% del peso de las composiciones, y cualquier intervalo derivable entre ellos. En todavía otras formas de realización, el principio activo puede comprender de alrededor de 0,5% a alrededor de 5% de las composiciones. En formas de realización adicionales, la concentración del agente activo es alrededor de 5% a alrededor de 30%. En todavía formas de realización adicionales, la concentración de agente activo en el dispositivo es alrededor de 10% a alrededor de 20% en peso.

45 Las composiciones se pueden formular en una composición en una base libre, en una forma neutra o forma salina. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácidos, *por ejemplo* las formadas con los grupos amino libres de una composición proteínica, o que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, oxálico, tartárico o mandélico. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también se pueden obtener de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o férrico; o bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina o procaína.

55 Las composiciones pueden contener adicionalmente hasta 50% de líquidos orgánicos miscibles en agua que son miscibles en polímeros de poliésteres. En algunas formas de realización, la cantidad de líquido orgánico miscible en agua es 20% o menos. Los ejemplos de líquidos orgánicos miscibles son propilenglicol y polietilenglicoles de bajo peso molecular tales como PEG-400 y PEG-600. Estos líquidos son también solubles en agua, y de este modo modificarán el perfil de liberación del fármaco y la velocidad de erosión de la matriz de polímero de poliéster *in vivo*. Adicionalmente, estos líquidos orgánicos reducen la viscosidad de la matriz cargada con fármaco.

60 En formas de realización en las que la composición se encuentra en forma líquida, un vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que comprende, pero no se limita a, agua, etanol, poliol (*por ejemplo*, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, etc.), lípidos (*por ejemplo*, triglicéridos, aceites vegetales, liposomas) y sus combinaciones. En muchos casos, puede ser preferible incluir agentes isotónicos, tales como, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o sus combinaciones. Las disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los otros ingredientes mencionados anteriormente, según se requiera, seguido de la esterilización mediante filtración. Generalmente, las

dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en el vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y/o los otros ingredientes. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones, suspensiones o emulsiones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son técnicas de secado a vacío o de liofilización que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de un medio líquido previamente filtrado de forma estéril del mismo. El medio líquido debería estar adecuadamente tamponado si es necesario, y el diluyente líquido se debería hacer en primer lugar isotónico antes de la inyección con suficiente disolución salina o glucosa. También se contempla la preparación de composiciones para muy concentradas para la inyección directa, en las que se prevé el uso de DMSO como disolvente, para dar como resultado una penetración extremadamente rápida, suministrando concentraciones elevadas de los agentes activos a una pequeña área.

En otras formas de realización, se pueden usar colirios, disoluciones o pulverizaciones nasales, aerosoles o inhalantes en la presente invención. Tales composiciones se diseñan generalmente para que sean compatibles con el tipo de tejido diana. En un ejemplo no limitativo, las disoluciones nasales son habitualmente disoluciones acuosas diseñadas para ser administradas a los conductos nasales en gotas o pulverizaciones. Las disoluciones nasales se preparan de manera que sean similares en muchos aspectos a las secreciones nasales, de manera que se mantenga la acción ciliar normal. De este modo, en formas de realización preferidas, las disoluciones nasales acuosas son habitualmente isotónicas o están ligeramente tamponadas para mantener un pH de alrededor de 5,5 a alrededor de 6,5. Además, si se requiere, se pueden incluir en la formulación conservantes antimicrobianos, similares a los usados en preparaciones oftálmicas, fármacos, o estabilizantes farmacéuticos apropiados. Por ejemplo, se conocen diversas preparaciones nasales comerciales, e incluyen fármacos tales como antibióticos o antihistaminas.

En ciertas formas de realización, las composiciones se preparan para la administración mediante vías tales como ingestión oral. En estas formas de realización, la composición sólida puede comprender, por ejemplo, disoluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, pastillas, cápsulas (*por ejemplo*, cápsulas de gelatina con cubierta dura o blanda), formulaciones de liberación sostenida, iones compuestos bucales, trociscos, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, o sus combinaciones. Las composiciones orales se pueden incorporar directamente con el alimento de la dieta. Los vehículos preferidos para administración oral comprenden diluyentes inertes, vehículos comestibles o sus combinaciones. En otros aspectos de la invención, la composición oral se puede preparar como un jarabe o elixir. Un jarabe o elixir puede comprender, por ejemplo, al menos un agente activo, un agente edulcorante, un conservante, un agente saborizante, un colorante, un conservante, o sus combinaciones.

La composición debería ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y se debería conservar frente a la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. Un experto en la materia apreciará que las concentraciones pueden variar dependiendo de la adición, sustitución y/o sustracción de ingredientes en una composición dada.

2. Composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular para liberar de forma controlable o sostenible el ingrediente o principios activos a un sitio diana. Las frases "liberación controlada", "liberación sostenida", y términos y frases similares describen un modo de suministro del agente activo que se produce cuando el agente activo es liberado desde el vehículo de suministro a una velocidad averiguable o controlable a lo largo de un período de tiempo, en lugar de dispersarse inmediatamente con la aplicación o inyección. La liberación controlada o sostenida se puede prolongar durante horas, días, meses, o años, y puede variar en función de numerosos factores. Por ejemplo, la velocidad de liberación puede depender del tipo de excipiente o excipientes seleccionados, y/o de la concentración del excipiente o excipientes en la composición. Otro determinante de la velocidad de liberación es la velocidad de hidrólisis de los enlaces entre y en las unidades monómeras de la matriz de polímero insoluble en agua de la presente invención. La velocidad de hidrólisis se puede controlar mediante la concentración de los polímeros y/o mediante el número de enlaces hidrolizables en un polímero dado. Otros factores que determinan la velocidad de liberación de un agente activo de las presentes composiciones farmacéuticas incluyen la acidez, temperatura, o humedad del sitio diana, la existencia de enzimas, proteínas, u otras moléculas en el sitio diana, o las propiedades físicas o químicas del agente activo dispersado en la matriz.

3. Vías de administración

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar intravenosamente, intradérmicamente, intraarterialmente, intraperitonealmente, intralesionalmente, intracranealmente, intraarticularmente, intraprostáticamente, intrapleuralmente, intratraquealmente, intranasalmente, intravítreamente, intravaginalmente, intrauterinamente, intrarrectalmente, intratecalmente, tópicamente, intratumoralmente, intramuscularmente, intraperitonealmente, subcutáneamente, subconjuntivalmente, intravesicularmente, mucosalmente, intrapericárdicamente, intraumbilicalmente, intraocularmente, oralmente, tópicamente, localmente, mediante inhalación (*por ejemplo*, inhalación por aerosol), inyección, infusión, infusión continua, perfusión localizada que baña células diana directamente, vía un catéter, vía una sonda nasogástrica, en cremas, en composiciones lipídicas (*por*

ejemplo, liposomas), o mediante otro método o cualquier combinación de los anteriores como apreciará el experto en la materia (Remington's, 1990).

5 En ciertas formas de realización preferidas, la composición se administra tópica o localmente al ojo de un sujeto. Se contempla que se pueden usar todas las rutas locales al ojo, incluyendo la administración tópica, subconjuntival, periocular, retrovular, subtenónica, intracameral, intravítrea, intraocular, subretiniana, yuxtaescleral posterior, y supracoroidal. En formas de realización particulares, las formulaciones son adecuadas para aplicación a ojos de mamíferos.

10 En una realización especialmente preferida, la composición es una composición líquida no acuosa que comprende un polímero de poli(caprolactona) y un fármaco oftálmico que es soluble en el polímero de poli(caprolactona). Tal composición tiene las ventajas de que se puede preparar, esterilizar (mediante filtración estéril), almacenar, transportar y administrar como un líquido. Por ejemplo, tal composición líquida se puede envasar en una jeringuilla previamente cargada y se puede inyectar (por ejemplo, mediante una aguja de calibre 22 o más pequeña, especialmente una aguja de calibre 27 o 30) en las partes vítreas u otras partes del ojo.

E. Fuente de ingredientes

20 Los ingredientes y componentes de las composiciones de la presente invención que se describen en las reivindicaciones y en la presente memoria se pueden obtener por cualesquier medios conocidos por un experto en la materia. En una realización no limitante, por ejemplo, estos ingredientes se pueden aislar obteniendo la fuente de tales compuestos, agentes, e principios activos. En muchos casos, los ingredientes están comercialmente disponibles.

25 F. Modificaciones y derivados

Se contemplan modificaciones o derivados de ingredientes descritos a lo largo de esta memoria descriptiva como útiles con los métodos y composiciones de la presente invención. Los derivados se pueden preparar y las propiedades de tales derivados se pueden evaluar en busca de sus propiedades deseadas mediante cualquier método conocido por los expertos en la materia.

30 En ciertos aspectos, "derivado" se refiere a un compuesto químicamente modificado que todavía retiene los efectos deseados del compuesto antes de la modificación química. Tales derivados pueden tener la adición, eliminación o sustitución de uno o más restos químicos en la molécula progenitora. Los ejemplos no limitativos de los tipos de modificaciones que se pueden realizar a los compuestos y estructuras descritos a lo largo de este documento incluyen la adición o eliminación de alcanos inferiores, tales como metilo, etilo, propilo, o alcanos inferiores sustituidos, tales como grupos hidroximetilo o aminometilo; grupos carboxilo y grupos carbonilo; hidroxilos; grupos nitro, amino, amida, y azo; grupos sulfato, sulfonato, sulfono, sulfhidrilo, sulfonilo, sulfóxido, fosfato, fosfono, fosforilo, y sustituyentes de haluros. Las modificaciones adicionales pueden incluir una adición o una supresión de uno o más átomos del armazón atómico, por ejemplo la sustitución de un etilo por un propilo; la sustitución de un fenilo por un grupo aromático más grande o más pequeño. Alternativamente, en una estructura cíclica o bicíclica, se pueden sustituir en la estructura heteroátomos tales como N, S u O, en lugar de un átomo de carbono.

45 G. Equivalentes

Con las composiciones y métodos de la presente invención se pueden usar equivalentes conocidos y desconocidos de los ingredientes explicados a lo largo de esta memoria descriptiva. En algunos casos, por ejemplo, se pueden usar equivalentes como sustitutos. Los equivalentes también se pueden usar para añadir a los métodos y composiciones de la presente invención. Un experto en la materia sería capaz de reconocer e identificar equivalentes conocidos y desconocidos aceptables de los ingredientes sin experimentación innecesaria.

H. Componentes adicionales que se pueden usar en las composiciones de la presente invención

55 Las composiciones de la presente invención pueden incluir otros agentes, compuestos, y excipientes, tales como emulsiones. Los ejemplos no limitativos incluyen tensioactivos, conservantes, estabilizantes, agentes estructurantes, espesantes, y lípidos.

1. Tensioactivos

60 Las composiciones de la presente invención también pueden comprender uno o más tensioactivos. Los tensioactivos pueden reducir la tensión interfacial entre fases y mejorar la formulación y estabilidad de una formulación. Los tensioactivos pueden ser emulsionantes no iónicos, catiónicos, aniónicos y bipolares (véase McCutcheon's (1986); patentes US nº 5.011.681; nº 4.421.769; nº 3.755.560). Los ejemplos no limitativos incluyen ésteres de glicerina, ésteres de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos con polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos con polipropilenglicol, ésteres de sorbitol, ésteres de anhídridos de sorbitán, copolímeros de ácidos carboxílicos, ésteres y éteres de glucosa, éteres etoxilados, alcoholes etoxilados, fosfatos de alquilo, fosfatos de éteres grasos de

5 polioxietileno, amidas de ácidos grasos, lactilatos de acilo, jabones, estearato de TEA, oleth-3-fosfato de DEA, monolaurato de polietilenglicol 20 sorbitán (polisorbato 20), esteroles de soja con 5 moléculas de polietilenglicol, steareth-2, steareth-20, steareth-21, cetareth-20, PPG-2 metil glucosa éter diestearato, ceteth-10, fosfato de cetilo, cetilfosfato de potasio, cetilfosfato de dietanolamina, polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, estearato de glicerilo, estearato de PEG-100, tiloxapol, y sus mezclas.

2. Conservantes

10 Los ejemplos no limitativos de conservantes que se pueden usar en el contexto de la presente invención incluyen conservantes de amonio cuaternario tales como policuaternio-1 y haluros de benzalconio (*por ejemplo*, cloruro de benzalconio ("BAC") y bromuro de benzalconio), parabenos (*por ejemplo*, metilparabenos y propilparabenos), clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal o sus combinaciones.

3. Estabilizantes

15 Los ejemplos no limitativos de conservantes que se pueden usar en el contexto de la presente invención incluyen agentes quelantes y antioxidantes. Los ejemplos de agentes quelantes comprenden de manera no limitativa cualquier compuesto químico natural o sintético que tenga la capacidad de unirse a metales catiónicos divalentes tales como Ca⁺⁺, Mn⁺⁺, o Mg⁺⁺. En aspectos preferidos, el agente quelante se selecciona de EDTA, EDTA disódico, EGTA, ácido cítrico, y ácidos dicarboxílicos.

20 Los ejemplos de antioxidantes comprenden de manera no limitativa acetilcisteína, ácido ascórbico, polipéptido de ácido ascórbico, dipalmitato de ascorbilo, metilsilanol pectinato de ascorbilo, palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, BHA, BHT, t-butilhidroquinona, cisteína, cisteína HCl, diamilhidroquinona, di-t-butilhidroquinona, tioldipropionato de dicetilo, dioleil tocoferil metilsilanol, ascorbilsulfato de sodio, tioldipropionato de diestearilo, tioldipropionato de ditridecilo, galato de dodecilo, ácido eritrórbico, ésteres de ácido ascórbico, ferulato de etilo, ácido ferúlico, ésteres de ácido gálico, hidroquinona, tioglicolato de isooctilo, ácido kójico, ascorbato de magnesio, ascorbilfosfato de magnesio, ascorbato de metilsilanol, antioxidantes botánicos naturales tales como té verde y extractos de semilla de uva, ácido nordihidroguayarático, galato de octilo, ácido feniltioglicólico, ascorbil tocoferil fosfato de potasio, sulfito de potasio, galato de propilo, quinonas, ácido rosmarínico, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, eritorbato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, superóxido dismutasa, tioglicolato sódico, sorbitil furfural, tioldiglicol, tioldiglicolamida, ácido tioldiglicólico, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, ácido tiosalicílico, tocophereth-5, tocophereth-10, tocophereth-12, tocophereth-18, tocophereth-50, tocoferol, tocofersolán, acetato de tocoferilo, linoleato de tocoferilo, nicotinato de tocoferilo, succinato de tocoferilo, y fosfito de tris(nonilfenilo).

4. Agentes estructurantes

35 En otros aspectos no limitantes, las composiciones de la presente invención pueden incluir un agente estructurante. En ciertos aspectos, el agente estructurante ayuda a proporcionar características reológicas a la composición para contribuir a la estabilidad de la composición. En otros aspectos, los agentes estructurantes también pueden funcionar como un emulsionante o tensioactivo. Los ejemplos no limitativos de agentes estructurantes incluyen ácido esteárico, ácido palmítico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol behenílico, ácido esteárico, ácido palmítico, el éter polietilenglicólico de alcohol estearílico que tiene una media de alrededor de 1 a alrededor de 21 unidades de óxido de etileno, el éter polietilenglicólico de alcohol cetílico que tiene una media de alrededor de 1 a alrededor de 5 unidades de óxido de etileno, y sus mezclas.

5. Agentes espesantes (incluyendo espesantes y agentes gelificantes)

40 En ciertas formas de realización, las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más agentes espesantes. Los ejemplos no limitativos incluyen polímeros de ácidos carboxílicos, polímeros de poliacrilato reticulados, polímeros de poliacrilamida, polisacáridos, y gomas.

55 Los ejemplos de polímeros de ácidos carboxílicos incluyen compuestos reticulados que contienen uno o más monómeros derivados de ácido acrílico, ácidos acrílicos sustituidos, y sales y ésteres de estos ácidos acrílicos y los ácidos acrílicos sustituidos, en los que el agente de reticulación contiene dos o más dobles enlaces carbono-carbono y deriva de un alcohol polihidroxiado (véanse las patentes US n° 5.087.445; n° 4.509.949; n° 2.798.053; CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary, Cuarta edición, 1991, p. 12 y 80. Los ejemplos de polímeros de ácidos carboxílicos comercialmente disponibles incluyen carbómeros, que son homopolímeros de ácido acrílico reticulado con éteres alílicos de sacarosa o pentaeritritol (*por ejemplo*, la serie Carbopol™ 900 de B. F. Goodrich).

60 Los ejemplos de polímeros de poliacrilato reticulados incluyen polímeros catiónicos y no iónicos. Los ejemplos se describen en las patentes US n° 5.100.660; n° 4.849.484; n° 4.835.206; n° 4.628.078; n° 4.599.379).

65 Los ejemplos de polímeros de poliacrilamida (incluyendo polímeros de poliacrilamida no iónicos que incluyen polímeros ramificados o no ramificados sustituidos) incluyen poliacrilamida, isoparafina y laureth-7, copolímeros de múltiples bloques de acrilamidas y acrilamidas sustituidas con ácidos acrílicos y ácidos acrílicos sustituidos.

Los ejemplos de polisacáridos incluyen celulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, acetato propionato carboxilato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa sulfato de sodio, y sus mezclas. Otro ejemplo es una celulosa sustituida con alquilo, en la que los grupos hidroxilo del polímero de celulosa están hidroxialquilados (preferiblemente hidroxietilados o hidroxipropilados) para formar una celulosa hidroxialquilada que entonces se modifica adicionalmente con un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de C₁₀-C₃₀ a través de un enlace éter. Típicamente, estos polímeros son éteres de alcoholes de cadena lineal o ramificada de C₁₀-C₃₀ con hidroxialquilcelulosas. Otros polisacáridos útiles incluyen escleroglucanos que comprenden una cadena lineal de unidades de glucosa enlazadas (1-3) con una glucosa enlazada (1-6) cada tres unidades.

Los ejemplos de gomas que se pueden usar con la presente invención incluyen goma arábiga, agar, algina, ácido alginico, alginato de amonio, amilopectina, alginato de calcio, carrageenano cálcico, carnitina, carrageenano, dextrina, gelatina, goma de gelano, goma guar, cloruro de guar hidroxipropiltrimonio, hectorita, ácido hialurónico, sílice hidratada, quitosano hidroxipropílico, guar hidroxipropilica, goma de karaya, alga, goma de algarrobo, goma de natto, alginato potásico, carrageenano potásico, alginato de propilenglicol, goma de esclerotium, carboximetildextrano sódico, carrageenano sódico, goma de tragacanto, goma de xantana, y sus mezclas.

6. Lípidos

Los ejemplos no limitativos de lípidos que se pueden usar en las composiciones de la presente invención incluyen lípidos neutros, que existen en una forma bipolar no cargada o neutra a pH fisiológico. Los ejemplos incluyen fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, palmitoiloil fosfatidilcolina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, dipalmitoil-fosfatidilcolina, dioleilfosfatidilcolina, diestearoilfosfatidilcolina y dilinoleoilfosfatidilcolina.

El lípido puede ser un lípido catiónico, o un lípido que posee una carga neta positiva a pH fisiológico. Tales lípidos catiónicos comprenden de manera no limitativa cloruro de N,N-dioleil-N,N-dimetilamonio ("DODAC"); cloruro de N-(2,3-dioleiloxi)propil-N,N,N-trietilamonio ("DOTMA"); bromuro de N,N-diestearil-N,N-dimetilamonio ("DDAB"); cloruro de N-(2,3-dioleiloxi)propil-N,N,N-trimetilamonio ("DOTAP"); 3.beta.-(N-(N',N'-dimetilaminoetano)-carbamoil)colesterol ("DC-Chol"), trifluoracetato de N-(1-(2,3-dioleiloxi)propil)-N-2-(esperminacarboxamido)etil)-N,N-dimetil-amonio ("DOSPA"), dioctadecilamidoglicil carboxiespermina ("DOGS"), 1,2-dioleil-sn-3-fosfoetanolamina ("DOPE"); bromuro de N-(1,2-dimiristiloxiprop-3-il)-N,N-dimetil-N-hidroxietilamonio ("DMRIE"); estearilamina; bromuro de dimetildioctadecilamonio; 3B-[N',N'-dimetilaminoetano)-carbamol, estearilamina, DC-colesterol, bromuro de dimetildioctadecilamonio, o 3B-[N',N'-dimetilaminoetano)-carbamol.

I. Kits

En formas de realización adicionales de la invención, se proporciona un kit. El kit puede incluir, en aspectos no limitantes, las composiciones farmacéuticas de la presente invención y otros ingredientes descritos en las reivindicaciones y memoria descriptiva. Los recipientes de los kits pueden incluir una botella, un dispensador, un envase, un compartimento, una jeringuilla, una aguja (*por ejemplo*, aguja de 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33, etc.) u otros tipos de recipientes. El recipiente puede incluir indicaciones en su superficie. Las indicaciones, por ejemplo, pueden ser una palabra, una frase, una abreviatura, un dibujo, o un símbolo.

Los recipientes pueden distribuir una cantidad predeterminada del componente (*por ejemplo* composiciones de la presente invención). La composición se puede distribuir en un pulverizador, un aerosol, o en una forma líquida o forma semisólida. Los recipientes pueden tener mecanismos de pulverización, de bomba, o de estrujamiento. En ciertos aspectos, el kit puede incluir una jeringuilla para administrar las composiciones de la presente invención.

Cuando existe más de un componente en el kit (se pueden envasar juntos), el kit también contendrá generalmente un segundo, tercer u otros recipientes adicionales, en los que se pueden colocar separadamente los componentes adicionales. Los kits de la presente invención también pueden incluir un recipiente que aloja a los componentes en confinamiento cerrado para la venta comercial. Tales recipientes pueden incluir recipientes de plástico moldeados por inyección o por soplado, en los que se retienen las botellas, dispensadores o envases deseados.

Un kit también puede incluir instrucciones para emplear los componentes del kit, así como el uso de cualesquiera otras composiciones, compuestos, agentes, principios activos, u objetos no incluidos en el kit. Las instrucciones pueden incluir variaciones que se pueden implementar. Por ejemplo, las instrucciones pueden incluir una explicación de cómo aplicar, usar y mantener los productos o composiciones.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar ciertos aspectos no limitantes de la invención. Los expertos en la materia apreciarán que las técnicas descritas en los ejemplos representan técnicas descubiertas por el inventor para su buen funcionamiento la puesta en práctica de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de una realización no limitante de una matriz de polímero insoluble en agua

5 Las matrices de polímero insolubles en agua de la presente invención se pueden preparar disolviendo o dispersando polvo de fármaco en polímero con mezclamiento. A fin de obtener un producto farmacéutico estéril, se puede usar el siguiente procedimiento: si el fármaco a ensayar es soluble en el polímero, el polímero farmacéutico se dispersa en el sistema polimérico con calentamiento suave hasta 50°C. El polímero cargado con fármaco se filtra entonces de forma estéril usando un filtro de membrana de 0,22 mm y se introduce en una jeringuilla previamente esterilizada. Si el fármaco no es soluble en el polímero, el polímero se calienta hasta alrededor de 50°C y se filtra de forma estéril. El fármaco se esteriliza mediante calor seco, esterilización gamma, esterilización por ETO u otro método convencional para esterilizar un compuesto farmacéutico que mantiene la integridad del fármaco. El polvo de fármaco y el polímero calentado se mezclan entonces asepticamente y se introducen entonces en jeringuillas previamente esterilizadas. Para este tipo de suministro se prefiere una matriz de polímero en forma de pasta, puesto que el fármaco no sedimentará a partir de la matriz y asegura la consistencia uniforme con el almacenamiento.

Ejemplo 2

20 Características de matrices de polímero insolubles en agua no limitantes

La siguiente Tabla 1 incluye ejemplos no limitativos de matrices de polímero insolubles en agua que se pueden usar en el contexto de la presente invención. Estos polímeros se basan en policaprolactona. Las propiedades físicas de estos polímeros y su disponibilidad comercial se proporcionan en la Tabla 1.

25

Tabla 1

	PCL-900	Tone 310	CAPA 3091	CAPA 2101A	Tone 2221	CAPA PL-1000	Tone 1231	CAPA 4101
Proveedor	Sigma	Dow	Solvay	Solvay	Dow	Solvay	Dow	Solvay
poliol	TMP	TMP	TMP	2-NPG	2-NPG	ninguno	BDO	4-PENA
MW	900	900	900	1000	1000	1000	1250	1000
p.f./°C	Punto de reblandecimiento 30°C	27-32	0-10	30-40	15-40	10-20	20-45	10-20
Forma física a RT	pasta	pasta	líquido transparente	pasta	pasta	pasta	cera	líquido transparente
Viscosidad/cps	272 a 55 C	270 a 55 C	165 a 60 C	150 a 60 C	180 a 55 C	150 a 60 C	200 a 55 C	260 a 60 C
PCL-900 = Tone 310 = CAPA 3091 = Policaprolactona triol con TMP como triol CAPA 2101A = Tone 2221 = Policaprolactona diol con NPG como el diol CAPA PL-1000 = Policaprolactona con mw de 1000 sin polioles Tone 1232 = Policaprolactona diol con butanodiol (BDO) como el diol TMP = Trimetilol propano NPG = Neopantilglicol BDO = Butanodiol PENTA = Pentaeritritol								

30

Las impurezas volátiles se evaluaron gravimétricamente tras 5 horas en un horno de vacío a 80°C.

Las velocidades de erosión de los polímeros en la Tabla 1 se determinaron monitorizando la pérdida de peso tras el almacenamiento en disolución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 7,4. La pérdida de peso se determinó tras exponer el polímero a disolución salina PBS a 37°C. La disolución salina se eliminó, y el vial se secó y se determinó la pérdida de peso. La velocidad de erosión después de 2 semanas y 4 semanas se muestra más abajo en la Tabla 2. También se proporciona a continuación el pH de la disolución salina (originalmente a pH 7,4).

35

Tabla 2

Impurezas volátiles % (5 horas/80°C)	PCL-900		Tone 310		CAPA 3901		CAPA 2101A		Tone 2221		CAPA PL-1000		Tone 1231		CAPA 4101	
	% de pérdida de peso	pH de disolución salina	%** de pérdida de peso	pH de disolución salina	%*** de pérdida de peso	pH de disolución salina	%*** de pérdida de peso	pH de disolución salina	%*** de pérdida de peso	pH de disolución salina	%*** de pérdida de peso	pH de disolución salina	%*** de pérdida de peso	pH de disolución salina	%*** de pérdida de peso	pH de disolución salina
Erosión	5	NT	9,8	7,01	7,7	7,24	4,3	7,23	6,6	7,20	8,7	7,21	2,9	7,10	9,7	7,24
En la semana 2	4,5	6,87	8,9	6,87	8,0	7,12	4,0	7,23	3,0	7,20	3,8	7,21	3,5	7,10	8,0	7,24

* 1 g de polímero en 10 ml de PBS a pH 7,4 a 37°C
 ** 1 g de polímero en 20 ml de PBS a pH 7,4 a 37°C
 *** 0,5 g de polímero en 20 ml de PBS a pH 7,4 a 37°C
 NT = No ensayado

Ejemplo 2

Ejemplo no limitativo de una composición

- 5 En el contexto de la presente invención, se preparó una composición de un candidato a inhibidor de tirosina cinasa receptora (RTKi) en un poliol de policaprolactona terminado tetrafuncionalmente (CAPA 4101) con un peso molecular de 1000. Se descubrió que el fármaco era soluble en CAPA 4101, que es líquido a temperatura ambiente por encima de 1% p/p, como se ilustra en las Tablas 3 y 4.

10 Tabla 3

	A	B
RTKi	1%	1%
Propilenglicol	-	5%
CAPA 4101	99%	94%

- 15 Las composiciones anteriores se prepararon dispersando los líquidos y añadiendo los sólidos farmacéuticos a los líquidos, y dejando que el fármaco se disuelva en el polímero con mezclado. La composición farmacéutica se filtra de forma estéril usando un filtro de 0,22 μm y se introduce en una jeringuilla previamente esterilizada. Ambas composiciones eran transparentes.

- 20 Se determinó la estabilidad térmica del fármaco en las composiciones anteriores, y se expone en la Tabla 4 más abajo. Los resultados muestran una estabilidad razonable a 50°C, apoyando una estabilidad durante el período de caducidad de alrededor de 1 año a temperatura ambiente.

Tabla 4

ID de la formulación	% inicial de la etiqueta	50°C/9 días % de etiqueta (% de inicial)	50°C/38 días % de etiqueta (% de inicial)	50°C/109 días % de etiqueta (% de inicial)
1% de RTKi en CAPA con 5% de PG (Composición B)	98,0	97,0 (99,0)	91,7 (93,6)	80,3 (81,9)
1% de RTKi en CAPA (Composición A)	99,4	98,6 (99,2)	93,6 (94,2)	84,7 (85,2)

Ejemplo 3

Eficacia de la composición

- 30 Se llevó a cabo el cribado de una composición B de la Tabla 3 (Ejemplo 2 anterior) frente a angiogénesis del segmento posterior en el modelo de rata de retinopatía inducida por oxígeno (OIR).

- 35 Se recibieron ratas preñadas Sprague-Dawley de 14 días de gestación y subsiguientemente parieron en el día 22 \pm 1 de gestación. Inmediatamente después del parto, los cachorros se reunieron y se distribuyeron al azar en camadas separadas (n = 17 cachorros/camada), se colocaron en jaulas de caja de zapato separadas dentro de una cámara que suministra oxígeno, y se sometieron a un perfil de exposición a oxígeno Double 50 desde el día 0-14 después del parto. Las camadas se colocaron entonces en aire ambiente desde el día 14/0 hasta el día 14/6 (días 14-20 después del parto). Adicionalmente en el día 14/0, cada cría se asignó aleatoriamente a los grupos de tratamiento y al control.

- 40 En el día 14/6 (20 días después del parto), todos los animales se eutanasiaron. Inmediatamente después de la eutanasia, se recogen las retinas de todos los cachorros de rata, se fijaron en formalina tamponada neutra al 10% durante 24 horas, se sometieron a tinción con ADPasa, y se fijaron sobre portaobjetos como montajes completos. A medida que se procesaron las retinas, el éxito de la tinción vascular se confirmó mediante observación a través de una mira de disección. Para adquirir imágenes de cada montaje plano retiniano que se preparó adecuadamente, se usó un microscopio Nikon Eclipse E800® y una cámara digital Photometrics CoolSNAP fx. Se usó análisis de imagen computarizado, usando software Metamorph®, para obtener una puntuación de hora de reloj de NB de cada muestra legible. Cada hora de reloj de un total de 12 por retina se evaluó para determinar la presencia o ausencia de NV prerretiniana. Se utilizaron en análisis no paramétricos comparaciones estadísticas que usan puntuaciones de la mediana para horas de reloj de NV de cada grupo de tratamiento. Debido a que los cachorros se asignaron al azar y no se observó diferencia entre las puntuaciones de NV de los cachorros de control procedentes de todas las camadas, las puntuaciones de NV se combinaron para todos los grupos de tratamiento. $P \leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

La FIG. 1 muestra los resultados. La composición de RTKi ensayada (Composición B) mostró buena eficacia sin efectos adversos retinianos.

Ejemplo 4

5

Seguridad ocular en conejos

Se evaluó la aceptabilidad ocular durante 2 semanas de la matriz de polímero del último ejemplo mediante inyección intravítrea de 100 µl del artículo de ensayo o disolución de irrigación BSS (Alcon Laboratories, Inc.) (como control) en el ojo derecho. Se usaron 3 conejos pigmentados F1 New Zealand blancos por brazo en el estudio. Todas las inyecciones se realizaron mediante una aguja de jeringuilla de calibre 27 ó 30. Durante el período de observación, se evaluó la observación de salud general, peso corporal, biomicroscopía de lámpara de ranura, observaciones indirectas, grosor de la córnea (paquimetría) y presión intraocular. Los animales se eutanasiaron después de un período de observación de 14 días. Los ojos y los anexos oculares se examinaron mediante microscopía. No se observaron hallazgos significativos relacionados con la observación de salud general, peso corporal u observaciones oculares que incluyen biomicroscopía de lámpara de ranura, evaluaciones indirectas, grosor de la córnea o presiones intraoculares. En la necropsia no se observaron lesiones gruesas. En los anexos oculares, no se observaron cambios relacionados con el artículo de ensayo en ninguno de los conejos tratados.

10

15

Ejemplo 5

Estudio de erosión

La velocidad de erosión de CAPA-4101 se evaluó gravimétricamente preparando muestras replicadas que contienen cada una 0,5 g de polímero en 20 ml de disolución salina. El polímero se secó y se pesó en un tiempo dado (n = 2 para cada punto de tiempo), y la pérdida de peso se da en la Figura 2. Los resultados, como se muestran en la Figura 2, indicaron erosión lenta del polímero durante varios meses.

25

Referencias

30

Se reconocen por el solicitante las siguientes referencias, hasta el grado de que proporcionan detalles procedimentales u otros detalles ejemplares suplementarios a aquellos expuestos en la presente memoria:

Patente US 2.798.053

35

Patente US 3.755.560

Patente US 4.079.038

Patente US 4.093.709

Patente US 4.131.648

Patente US 4.138.344

40

Patente US 4.180.646

Patente US 4.304.767

Patente US 4.421.769

Patente US 4.509.949

Patente US 4.599.379

45

Patente US 4.628.078

Patente US 4.835.206

Patente US 4.849.484

Patente US 5.011.681

Patente US 5.087.445

50

Patente US 5.100.660

Patente US 5.648.506

Patente US 6.995.186

Pub. de patente U.S. 2003/0055102

Pub. de patente U.S. 2005/0158387

55

Pub. de patente U.S. 2006/0009498

AHFS 99 Drug Information

Amer. Soc. Of Health System, ISBN: 1879907917

CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary, Cuarta edición, 1991, p. 12 y 80.

McCutcheon's, Detergents and Emulsifiers, North American Edition (1986).

60

Physician's Desk Reference, 54ª ed., ISBN: 1563633302, 2000.

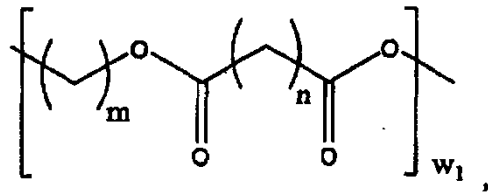
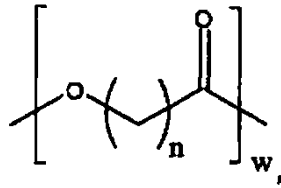
Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. Mack Printing Company, p. 1289-1329, 1990.

REIVINDICACIONES

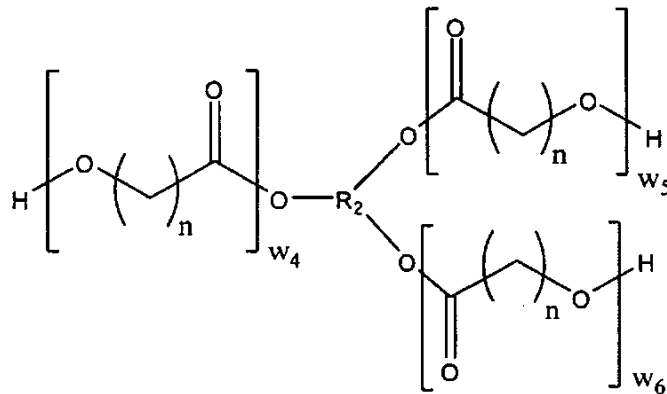
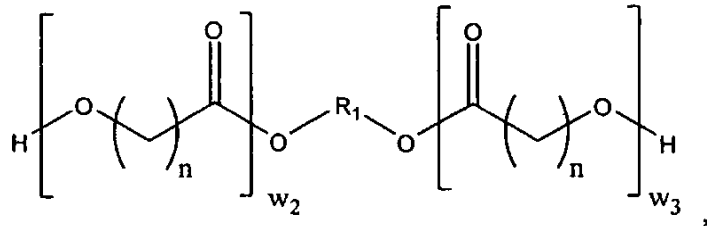
1. Composición farmacéutica que comprende:

5 (a) una matriz de polímero insoluble en agua bioerosionable que comprende uno o más polímeros de poliéster que tienen un peso molecular medio de 400 a 4000, en la que dicho uno o más polímeros de poliéster comprenden por lo menos 70% (p/p) de la composición,

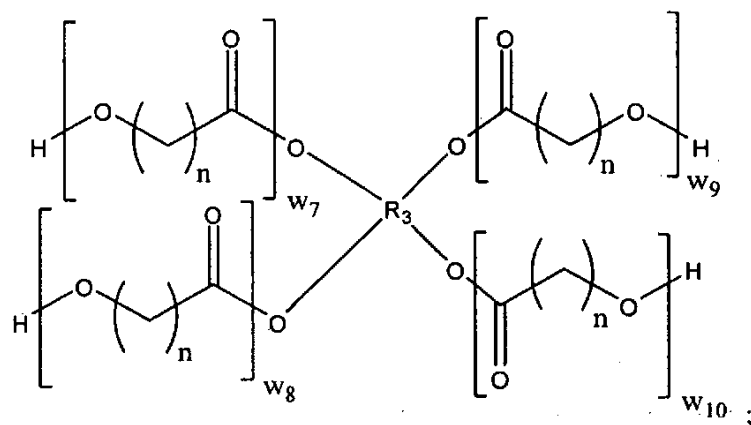
10 en la que la matriz de polímero comprende un polímero de poli(caprolactona) y tiene un punto de fusión inferior a 60°C, seleccionándose el polímero de poliéster de entre el grupo que consiste en:



15



y



en las que

5 R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en alquil y alcoxil dioles, trioles y tetraoles de 2 a 8 átomos de carbono;

w , w_1 son independientemente un número entero de 4 a 12;

10 w_2 , w_3 son independientemente un número entero de 1 a 12;

w_4 , w_5 , w_6 , w_7 , w_8 , w_9 y w_{10} son independientemente un número de 0 a 12;

15 n es un número entero de 4 a 9; y

m es un número entero de 2 a 8, y

(b) un agente activo disperso dentro de la matriz de polímero,

20 en la que la composición se formula para liberar de manera controlable el agente activo durante un período predeterminado de tiempo a un sitio diana.

25 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición comprende hasta 50% (p/p) de líquido orgánico miscible en agua.

3 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el líquido orgánico miscible en agua es miscible dentro de la matriz de polímero.

30 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la matriz de polímero comprende un polímero seleccionado de entre el grupo que consiste en: poli(ϵ -caprolactona)s; poli(adipato de etilenglicol)s; poli(adipato de propilenglicol); poli(adipato de butilenglicol); y sus mezclas y copolímeros.

35 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que la matriz de polímero comprende un polímero de poli(ϵ -caprolactona).

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en butanodiol, hexanodiol, neopentilglicol, dietilenglicol, trimetilopropano y pentaeritritol.

40 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la matriz de polímero comprende un polímero que tiene la fórmula $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2)_x \cdot (\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4)$, en la que x es tal que el polímero tiene un peso molecular medio de aproximadamente 1000.

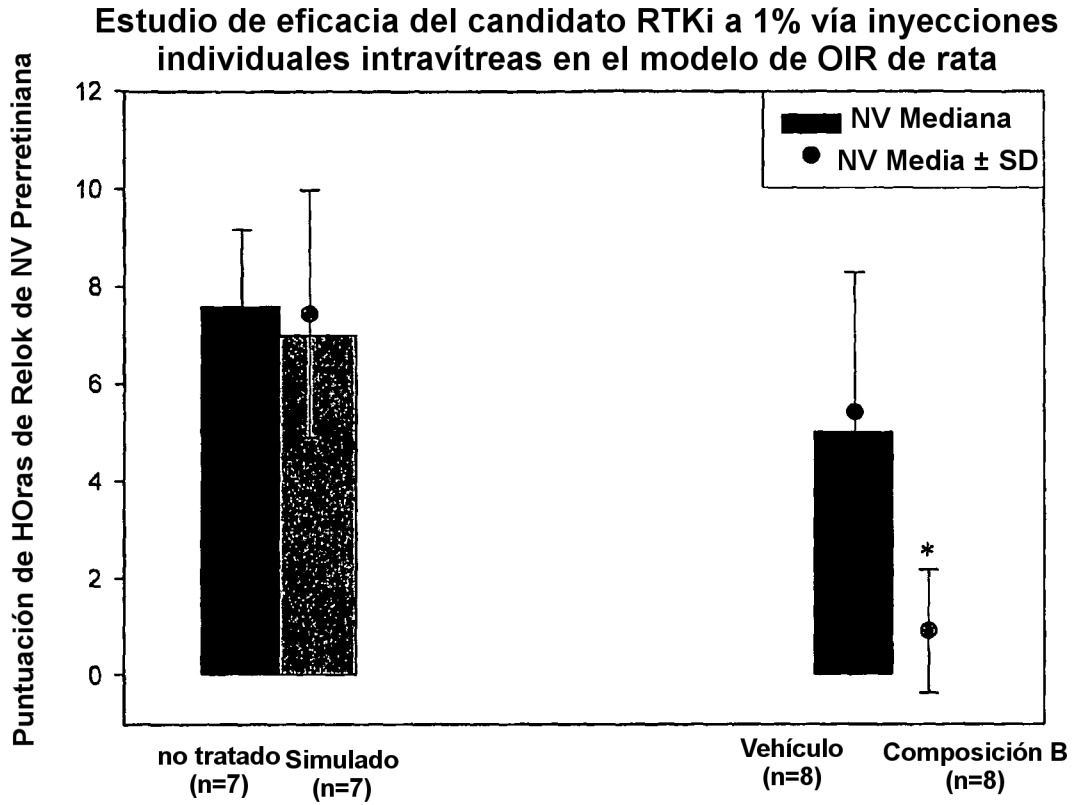
45 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la matriz de polímero tiene una viscosidad de 50 a 2000 cps a 55°C.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente activo es un fármaco oftálmico.

50 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que el fármaco oftálmico tiene propiedades antiinfecciosas o antialérgicas.

- 5 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que el fármaco oftálmico es un fármaco hipotensor ocular seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores de anhidrasa carbónica; beta-bloqueantes; prostaglandinas; agonistas de bradiquinina; inhibidores de rho cinasa; agonistas del receptor de péptidos natriuréticos de tipo C, y activadores de guanilato ciclasa.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición se formula en una pasta o líquido inyectables.
- 10 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición se formula para aplicación tópica.
14. Utilización de la composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la fabricación de una preparación oftálmica.
- 15 15. Kit que comprende la composición según la reivindicación 1 y una jeringuilla.

FIG. 1



(* = $p < 0,05$ en comparación con el ojo inyectado con vehículo contralateral)

FIG. 2

Estudio de erosión

