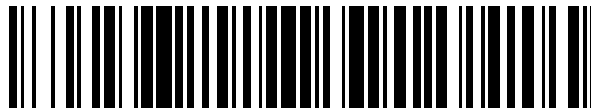


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 499 541**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2005 E 11161473 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014 EP 2361617**

54 Título: **Implantes intraoculares de liberación sostenida que comprenden un antagonista de receptores beta adrenérgicos y métodos para tratar neuropatías oculares**

30 Prioridad:

**30.04.2004 US 836880**

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

**29.09.2014**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 Dupont Drive  
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**HUANG, GLENN T. y  
NIVAGGIOLI, THIERRY**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 499 541 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Implantes intraoculares de liberación sostenida que comprenden un antagonista de receptores beta adrenérgicos y métodos para tratar neuropatías oculares

**Antecedentes**

5 La presente invención se refiere en general a dispositivos y métodos para tratar un ojo de un paciente, y más específicamente a implantes intraoculares que proporcionan liberación prolongada de un agente terapéutico a un ojo en el que se coloca el implante, y a métodos de preparación y uso de dichos implantes, por ejemplo, para tratar neuropatías oculares.

10 El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva caracterizada por la excavación de la punta del nervio óptico y pérdida del campo visual en la periferia media. La muerte de las células ganglionares de la retina y la pérdida axonal consiguiente de la capa de las fibras nerviosas de la retina producen la nivelación de la papila óptica y defectos del campo visual típicos del glaucoma.

15 Un factor de riesgo importante en el glaucoma se cree que es la elevación de la presión intraocular (IOP, del inglés Intraocular Pressure) más allá de la norma estadística, es decir, 21 mm de Hg. La alta IOP se origina a partir de un aumento de la resistencia al drenaje del humor acuoso a través de la red trabecular.

Aunque se conocen diferentes formas de glaucoma, la forma más corriente es el glaucoma de ángulo de cámara abierto (OAG, del inglés Open chamber Angle Glaucoma) al comienzo de la edad adulta, que está relacionado con la edad y se caracteriza por un ángulo abierto, IOP de más de 21 mm Hg, un defecto típico del campo visual por glaucoma y una papila óptica patológicamente excavada.

20 Los antagonistas de los receptores beta adrenérgicos, también conocidos como beta-bloqueantes, son un pilar y una primera opción de tratamiento del glaucoma.

Los beta-bloqueantes disponibles se suelen clasificar en no selectivos (también denominados "no específicos"), que inhiben tanto a los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  como  $\beta_2$ , o  $\beta_1$  selectivo, lo que significa que inhiben preferiblemente a los receptores adrenérgicos  $\beta_1$ .

25 El maleato de timolol, maleato de (-)-1-(terc-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol, sal(1:1), es un agente bloqueante de los receptores beta adrenérgicos no selectivos ( $\beta_1$  y  $\beta_2$ ) que no tiene actividad depresora simpaticomimética o miocárdica. El maleato de timolol, cuando se aplica por vía tópica, es eficaz en la reducción de la presión intraocular elevada en la mayoría de las formas de glaucoma, incluyendo los glaucomas agudos de ángulo cerrado y secundarios.

30 El maleato de timolol se ha usado clínicamente para reducir la presión intraocular para el tratamiento de OAG crónico durante aproximadamente 30 años. Actúa inhibiendo la producción de humor acuoso, y no aumentando la evacuación de la secreción. Sin embargo, al igual que con muchos tipos de colirios, se cree que sólo alrededor del uno por ciento del régimen diario ya sea de una gota (Timoptic XE® 0,5% una vez al día, Merck and Co., Inc., Whitehouse Station, NJ) o dos gotas (Timoptic® 0,5% dos veces al día Merck and Co., Inc., Whitehouse Station, NJ) consigue absorberse en realidad dentro de los ojos para proporcionar el nivel terapéutico. Los estudios de investigación han demostrado que la biodisponibilidad de maleato de timolol se puede mejorar aumentando su tiempo de residencia en la zona precorneal al añadir un agente espesante a la formulación en gotas que tiende a mejorar el efecto terapéutico de las gotas.

40 Las siguientes patentes y publicaciones adicionales incluyen la descripción que es pertinente y/o útil en la comprensión de la presente invención: Patentes de EE.UU. nº 4.521.210; nº 4.853.224; nº 4.997.652; nº 5.164.188; nº 5.443.505; nº 5.501.856; nº 5.766.242; nº 5.824.072; nº 5.869.079; nº 6.074.661; nº 6.331.313; nº 6.369.116 y nº 6.699.493. David L. Epstein, Chandler and Grant's Glaucoma, Lea & Febiger, (1986) págs. 129-181; *Physician Desk Reference for Ophthalmic Medicines*, 30ª edición, (2002) pág. 285; Chiao-His Chiang, Jing-Ing Ho y Jiin-Long Chen, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, volumen 12, número 4, 471, (1996). Calbert I. Phillips, R. Shayle Bartholomew, Anthony M. Levy, Jeffrey Grove y Roger Vogel, *British Journal of Ophthalmology*, volumen 69, 217, (1985). La descripción completa de cada uno de estos documentos está incorporada a la presente memoria mediante esta referencia.

50 Todavía hay necesidad de formulaciones y técnicas más eficaces para la administración de agentes terapéuticos, por ejemplo, antagonistas de los receptores beta adrenérgicos, por ejemplo, maleato de timolol, a un ojo para mejorar la biodisponibilidad del agente terapéutico al ojo.

Sería ventajoso proporcionar sistemas de administración de fármacos oculares implantables, tales como implantes intraoculares, y procedimientos de utilización de dichos sistemas, que son capaces de liberar un agente terapéutico a una velocidad sostenida o controlada durante períodos prolongados y en cantidades con pocos o ningún efecto secundario negativo.

**Compendio**

La presente invención proporciona nuevos sistemas de administración de fármacos, y métodos de preparación y uso de dichos sistemas, para la liberación prolongada o sostenida de fármacos en un ojo, por ejemplo, para conseguir uno o más efectos terapéuticos deseados. Los sistemas de administración de fármacos están en forma de implantes o elementos de implante que pueden colocarse en un ojo. Los presentes sistemas y procedimientos proporcionan convenientemente tiempos de liberación prolongada de uno o más agentes terapéuticos. Por lo tanto, el paciente en cuyo ojo se ha colocado el implante recibe una cantidad terapéutica de un agente durante un período largo o prolongado sin necesidad de más administraciones del agente. Por ejemplo, el paciente tiene un nivel sustancialmente constante de agente terapéuticamente activo disponible para el tratamiento constante del ojo durante un período relativamente largo, por ejemplo, del orden de al menos aproximadamente una semana, tal como entre aproximadamente dos y aproximadamente seis meses después de recibir un implante. Tales tiempos de liberación prolongada facilitan la obtención de resultados del tratamiento con éxito.

Los implantes intraoculares según la descripción de la presente memoria comprenden un componente terapéutico y un componente de liberación sostenida del fármaco asociado al componente terapéutico. Según una realización preferida de la presente invención, el componente terapéutico comprende, consiste esencialmente en, o consiste en, un antagonista de los receptores beta adrenérgicos. El componente de liberación sostenida del fármaco está asociado con el componente terapéutico para la liberación sostenida de una cantidad del antagonista de receptores beta adrenérgicos en un ojo en el que se coloca el implante. La cantidad del antagonista de receptores beta adrenérgicos se libera en el ojo durante un período mayor de aproximadamente una semana una vez que el implante está colocado en el ojo y es eficaz en la prevención o reducción de vasculopatías oculares, tales como las oclusiones vasculares.

En una realización, los implantes intraoculares comprenden un antagonista de receptores beta adrenérgicos y una matriz polimérica biodegradable. El antagonista de receptores beta adrenérgicos está asociado con una matriz polimérica biodegradable que se degrada a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad del antagonista procedente del implante durante un tiempo suficiente para reducir o prevenir una oclusión vascular ocular. El implante intraocular es biodegradable o bioerosionable, y proporciona una liberación sostenida del antagonista de receptores beta adrenérgicos en un ojo durante períodos prolongados, tales como durante más de una semana, por ejemplo durante aproximadamente tres meses o más y hasta aproximadamente seis meses o más. En determinados implantes, el antagonista de receptores beta adrenérgicos se libera durante aproximadamente 30-35 días o menos. En otros implantes, el antagonista de receptores beta adrenérgicos se libera durante 40 días o más.

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

El antagonista de los receptores beta adrenérgicos de los implantes descritos en la presente memoria puede incluir un antagonista  $\beta$  no específico, un antagonista selectivo  $\beta_1$ , un antagonista selectivo  $\beta_2$ , u otros antagonistas que son eficaces en el tratamiento de afecciones oculares. Ejemplos de antagonista no específico  $\beta$  adecuado incluyen timolol, propranolol, nadolol, pindolol y sus derivados. Ejemplos de antagonistas selectivos  $\beta_1$  incluyen metoprolol, acebutolol, alprenolol, atenolol, esmolol y sus derivados. Un ejemplo de un  $\beta_2$  selectivo es butoxamina. Además, el componente terapéutico de los presentes implantes puede incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales y diferentes que pueden ser eficaces en el tratamiento de una afección ocular.

Un método de preparación de los presentes implantes implica la combinación o la mezcla del antagonista de receptores beta adrenérgicos con un polímero o polímeros biodegradables. La mezcla puede extraerse o comprimirse entonces para formar una sola composición. La composición única puede procesarse entonces para formar implantes individuales adecuados para la colocación en un ojo de un paciente.

Los implantes pueden colocarse en una región ocular para tratar una variedad de afecciones oculares, incluyendo afecciones tales como neuropatías oculares que afectan a una región anterior o a una región posterior de un ojo. Por ejemplo, los implantes pueden utilizarse para tratar muchas afecciones del ojo, entre otras, sin limitación, afecciones asociadas con el glaucoma.

Los kits según la presente invención pueden comprender uno o más de los presentes implantes e instrucciones para utilizar los implantes. Por ejemplo, las instrucciones pueden explicar cómo administrar los implantes a un paciente, y los tipos de afecciones que pueden ser tratadas con los implantes.

Todas y cada una de las características descritas en la presente memoria, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más de dichas características, están incluidas dentro del alcance de la presente invención siempre que las

características incluidas en dicha combinación no sean mutuamente incompatibles. Además, cualquier característica o combinación de características pueden ser excluidas específicamente de cualquier realización de la presente invención.

- 5 Otros aspectos y ventajas de la presente invención se exponen en la descripción y en las reivindicaciones siguiente, particularmente cuando se considera juntamente con los dibujos adjuntos.

### Dibujos

- La Fig. 1 es un gráfico de los perfiles de liberación de maleato de timolol de sistemas de administración de fármacos según la invención, que comprende maleato de timolol y un polímero, teniendo cada uno de los sistemas una carga de fármaco del 50%.
- 10 La Fig. 2 es un gráfico de los perfiles de liberación de maleato de timolol de sistemas de administración de fármacos según la invención, que comprende maleato de timolol y un polímero, teniendo cada uno de los sistemas una carga de fármaco del 50%.
- La Fig. 3 es un gráfico de los perfiles de liberación de maleato de timolol de sistemas de administración de fármacos según la invención, que comprende maleato de timolol y un polímero, teniendo cada uno de los sistemas una carga de fármaco del 10%.
- 15 La Fig. 4 es un gráfico de los perfiles de liberación de maleato de timolol de sistemas de administración de fármacos según la invención, comparando el gráfico dos filamentos de diferentes tamaños de maleato de timolol y un polímero.
- Las Fig. 5A, 5B y 5C son gráficos de los perfiles de liberación del maleato de timolol de sistemas de administración de fármacos según la invención, comparando los gráficos los perfiles de liberación de dichos sistemas que comprenden varias cargas de fármacos y varias matrices poliméricas.
- 20 La Fig. 6 es un gráfico de los perfiles de liberación del maleato de timolol de sistemas de administración de fármacos según la invención, que comprende maleato de timolol y un polímero, en donde las formulaciones se prepararon con el contenido de fármaco basado en el peso de timolol, en lugar de en el peso de maleato de timolol.
- 25 La Fig. 7 es un gráfico que presenta la liberación *in vivo* de maleato de timolol referida al contenido total de fármaco en el sistema de administración de fármacos recuperado después de la implantación.
- La Fig. 8 es un gráfico que presenta los perfiles de liberación del maleato de timolol de sistemas de administración de fármacos según la invención, que comprende maleato de timolol y un polímero, teniendo cada uno de los sistemas 26% de carga de fármaco.
- 30 La Fig. 9A es un gráfico que presenta el efecto depresivo de la presión intraocular (IOP) de los sistemas de administración de fármacos con maleato de timolol, según la presente invención, colocado en la cámara anterior del ojo.
- La Fig. 9B es un gráfico que presenta el efecto depresivo de IOP de sistemas de administración de fármacos con maleato de timolol, según la presente invención, colocados en el segmento posterior del ojo.
- 35 La Fig. 9C es un gráfico que presenta el efecto depresivo de IOP de los sistemas de administración de fármacos de maleato de timolol, según la presente invención, colocado bajo la conjuntiva del ojo.
- La Fig. 10 es un gráfico que presenta el efecto depresivo de la IOP media de sistemas de administración de fármacos con maleato de timolol, según la presente invención, colocados en el segmento posterior, en la cámara anterior, y debajo de la conjuntiva del ojo.
- 40 La Fig. 11 es un gráfico que presenta la depresión media de la IOP después de la instilación de colirios de timolol (N=3).

### Descripción

- Como se describe en la presente memoria, la administración controlada y mantenida de un agente terapéutico mediante la utilización de uno o más sistemas de administración de fármacos intraoculares, o implantes, puede mejorar el tratamiento de afecciones oculares no deseables. Los implantes comprenden una composición polimérica farmacéuticamente aceptable y están formulados para liberar uno o más agentes farmacéuticamente activos, tales como antagonistas de receptores beta adrenérgicos, durante un período prolongado. Los implantes son eficaces para proporcionar una dosificación terapéuticamente eficaz del agente o agentes directamente a una región del ojo para tratar o prevenir una o más afecciones oculares no deseables. Por lo tanto, con una sola administración, los agentes terapéuticos estarán disponibles en el sitio donde se necesitan y se mantendrán durante un período prolongado, en lugar de someter al paciente a inyecciones repetidas o, en el caso de las gotas administradas por el propio paciente, tratamiento ineficaz con sólo ráfagas limitadas de la exposición al agente o agentes activos.
- 45
- 50

Un implante intraocular según la descripción en la presente memoria comprende un componente terapéutico y un componente que mantiene la liberación del fármaco asociado con el componente terapéutico. Según una realización preferida de la presente invención, el componente terapéutico comprende, consiste esencialmente en, o consiste en, un antagonista de los receptores beta adrenérgicos. El componente que mantiene la liberación del fármaco está asociado al componente terapéutico para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista de receptores beta adrenérgicos en un ojo en el que se coloca el implante. La cantidad terapéutica del antagonista de los receptores beta adrenérgicos se libera en el ojo durante un período mayor de aproximadamente una semana a la vez que el implante se coloca en el ojo.

#### Definiciones

A los efectos de esta descripción, se utilizan los siguientes términos definidos en este apartado, a menos que el contexto de la palabra indique un significado diferente.

Como se usa en la presente memoria, un "implante intraocular" se refiere a un dispositivo o elemento que está estructurado, dimensionado o sino configurado para ser colocado en un ojo. Los implantes intraoculares son generalmente biocompatibles con las condiciones fisiológicas de un ojo y no producen efectos secundarios adversos. Los implantes intraoculares pueden colocarse en un ojo sin alterar la visión del ojo.

Como se usa en la presente memoria, un "componente terapéutico" se refiere a una porción de un implante intraocular que comprende uno o más agentes terapéuticos o sustancias utilizadas para tratar una afección médica del ojo. El componente terapéutico puede ser una región discreta de un implante intraocular, o puede estar distribuido de manera homogénea en todo el implante. Los agentes terapéuticos del componente terapéutico suelen ser oftálmicamente aceptables, y se proporcionan en una forma que no causa reacciones adversas cuando se coloca el implante en un ojo.

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

Como se usa en la presente memoria, "asociado a" significa mezclado con, dispersado en, acoplado a, que cubre o que rodea.

Tal como se usa en la presente memoria, una "región ocular" o "zona ocular" se refiere generalmente a cualquier área del globo ocular, como por ejemplo el segmento anterior y posterior del ojo, y que generalmente incluye, pero no se limita a, cualquier tejido funcional (p. ej., para la visión) o estructural que se encuentra en el globo ocular, o tejidos o capas celulares que revisten parcial o completamente el interior o exterior del globo ocular. Los ejemplos específicos de áreas del globo ocular en una región ocular comprenden la cámara anterior, la cámara posterior, la cámara vítrea, la coroides, el espacio supracoroideo, la conjuntiva, el espacio subconjuntivo, el espacio episcleral, el espacio intracomeal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la pars plana, las regiones avasculares producidas por intervención quirúrgica, la mácula y la retina.

Como se usa en la presente memoria, una "afección ocular" es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o implica al ojo o a una de las partes o regiones del ojo. En términos generales el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos periorbitales (tales como los músculos oblicuo y recto) y la porción del nervio óptico que está dentro o adyacente al globo ocular.

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

Por lo tanto, una afección ocular anterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección, tal como, por ejemplo, afaquia; seudofaquia; astigmatismo; blefaroespasma; cataratas, enfermedades de la conjuntiva; conjuntivitis; enfermedades de la córnea; úlcera comeal; síndromes de xeroftalmía; enfermedades del párpado; enfermedades del aparato lagrimal; obstrucción del conducto lagrimal; miopía; presbicia; trastornos de la pupila; trastornos de refracción y estrabismo. El glaucoma también puede considerarse una afección ocular anterior, porque un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede ser reducir una hipertensión del fluido acuoso en la cámara anterior del ojo (es decir, reducir la presión intraocular).

Una afección ocular posterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o implica principalmente a una región o zona ocular posterior tales como la coroides o la esclerótica (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), humor vítreo, cámara vítrea, retina, nervio óptico (es decir, la papila

óptica) y los vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o zona ocular posterior.

Por lo tanto, una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección, tal como, por ejemplo, neurorretinopatía macular aguda; síndrome de Behçet; neovascularización coroidea; uveítis diabética; histoplasmosis; infecciones, tales como infecciones producidas por hongos o virus; degeneración macular, tal como la degeneración macular aguda, la degeneración macular no exudativa relacionada con la edad y la degeneración macular exudativa relacionada con la edad; edema, como el edema macular, el edema macular quístico y el edema macular diabético; coroiditis multifocal; traumatismo ocular que afecta a una zona o punto ocular posterior; tumores oculares; trastornos de la retina, como la oclusión de la vena retiniana central, la retinopatía diabética (como por ejemplo la retinopatía diabética proliferativa), la vitreorretinopatía proliferativa (VRP), arteriopatía oclusiva retiniana, desprendimiento de retina, retinopatía uveítica; oftalmía simpática; síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH); difusión uveal; afección ocular posterior producida o influida por un tratamiento con láser ocular; afecciones oculares posteriores producidas o influidas por una terapia fotodinámica, fotocoagulación, retinopatía por radiación, trastornos de la membrana epirretiniana, oclusión de rama venosa de la retina, neuropatía óptica isquémica anterior, disfunción retiniana sin retinopatía diabética, retinitis pigmentaria y glaucoma. El glaucoma puede considerarse una afección ocular posterior, porque el objetivo terapéutico es evitar la pérdida o reducir la aparición de pérdida de visión debida al daño o pérdida de células retinianas o células del nervio óptico (es decir, neuroprotección).

La presente invención es especialmente útil en el tratamiento del glaucoma, como por ejemplo cualquiera de los varios tipos diferentes de glaucoma, incluyendo glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma neovascular, glaucoma de ángulo abierto e hidroftalmía.

Los términos "biodegradable" y "bioerosionable" se usan indistintamente en la presente memoria.

La expresión "polímero biodegradable" se refiere a un polímero o polímeros que se degradan *in vivo*, y en donde la erosión del polímero o polímeros se produce a lo largo del tiempo simultáneamente con o posteriormente a la liberación del agente terapéutico. En concreto, los hidrogeles tales como metilcelulosa que actúan para liberar el fármaco mediante hinchamiento del polímero están específicamente excluidos de la expresión "polímero biodegradable". Los términos "biodegradable" y "bioerosionable" son equivalentes y se usan indistintamente en la presente memoria. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero, o un polímero que comprende más de dos unidades poliméricas diferentes.

El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en la presente memoria, se refiere a la reducción, resolución o prevención de una afección ocular, lesión ocular o daño, o a estimular la cicatrización del tejido ocular lesionado o dañado.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente memoria, se refiere al nivel o cantidad de agente necesario para tratar una afección ocular, o reducir o evitar la lesión o daño ocular, sin provocar efectos secundarios negativos o adversos significativos en el ojo o en una región del ojo.

Se han desarrollado implantes intraoculares que pueden liberar cargas de fármacos en distintos periodos. Estos implantes, que cuando se insertan en un ojo, como en el humor vítreo de un ojo, proporcionan niveles terapéuticos de un antagonista de los receptores beta adrenérgicos durante largos periodos (p. ej., durante aproximadamente 1 semana o más). Los implantes descritos son eficaces en el tratamiento de afecciones oculares, por ejemplo, neuropatías oculares tales como el glaucoma.

En una realización de la presente invención, un implante intraocular comprende una matriz polimérica biodegradable. La matriz polimérica biodegradable es un tipo de un componente que mantiene la liberación de fármacos. La matriz polimérica biodegradable es eficaz para formar un implante intraocular biodegradable. El implante intraocular biodegradable comprende un antagonista de receptores beta adrenérgicos asociado a la matriz polimérica biodegradable. Preferiblemente, la matriz se degrada a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad del antagonista de receptores beta adrenérgicos durante un tiempo mayor de aproximadamente una semana desde el momento en que se coloca el implante en la región ocular o la zona ocular, tal como el vítreo del ojo.

El antagonista de receptores beta adrenérgicos del implante puede ser beta específico o beta no específico. En una realización preferida de la invención, el antagonista de receptores beta adrenérgicos se selecciona del grupo que consiste en timolol, bexatol, levobunolol, carteolol, metiprenolol, uno de sus sus derivados y sus mezclas. Por ejemplo, el antagonista de receptores beta adrenérgicos comprende maleato de timolol. En general, el antagonista de receptores beta adrenérgicos de los implantes descritos en la presente memoria puede incluir un antagonista  $\beta$  no específico, un antagonista  $\beta_1$  selectivo, un antagonista  $\beta_2$  selectivo, u otros antagonistas que son eficaces en el tratamiento de afecciones oculares. Ejemplos de antagonista  $\beta$  no específico incluyen timolol, propranolol, nadolol, pindolol y sus derivados. Ejemplos de antagonistas  $\beta_1$  selectivos incluyen metoprolol, acebutolol, alprenolol, atenolol, esmolol y sus derivados. Un ejemplo de un  $\beta_2$  selectivo es butoxamina.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son las formadas a partir de ácidos que forman sales de adición atóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales

como el hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y sales de p-toluensulfonato.

Por lo tanto, el implante puede comprender un componente terapéutico que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una sal de timolol, tal como maleato de timolol.

- 5 El antagonista de receptores beta adrenérgicos puede estar en forma de partículas o en polvo y atrapado por la matriz polimérica biodegradable. Las partículas de antagonista de receptores adrenérgicos normalmente tienen un tamaño medio eficaz inferior a aproximadamente 3.000 nanómetros. En determinados implantes, las partículas pueden tener un tamaño medio de partícula eficaz aproximadamente de un orden de magnitud menor de 3.000 nanómetros. Por ejemplo, las partículas pueden tener un tamaño medio de partícula eficaz de menos de
- 10 aproximadamente 500 nanómetros. En otros implantes, las partículas pueden tener un tamaño medio de partícula eficaz de menos de aproximadamente 400 nanómetros, y en otras realizaciones más, un tamaño menor de aproximadamente 200 nanómetros.

- 15 El antagonista de receptores beta adrenérgicos del implante es preferiblemente de aproximadamente 10% a 90% en peso del implante. Más preferiblemente, el antagonista de receptores beta adrenérgicos es de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% en peso del implante. En una realización preferida, el antagonista de receptores beta adrenérgicos comprende aproximadamente el 20% en peso del implante, o aproximadamente el 26% en peso del implante. En otra realización, el antagonista de receptores beta adrenérgicos comprende hasta aproximadamente 50% en peso del implante.

- 20 Los materiales o composiciones poliméricas adecuados para su utilización en el implante incluyen aquellos materiales que son compatibles, es decir biocompatibles, con el ojo a fin de no dar lugar a ninguna interferencia sustancial con el funcionamiento o la fisiología del ojo. Dichos materiales preferiblemente son al menos parcialmente, y más preferiblemente sustancialmente completamente biodegradables o bioerosionables.

- 25 Los ejemplos de materiales poliméricos útiles incluyen, sin limitación, dichos materiales derivados de y/o que incluyen ésteres orgánicos y éteres orgánicos, que cuando se degradan dan lugar a productos de degradación fisiológicamente aceptables, como por ejemplo los monómeros. Además, los materiales poliméricos derivados de y/o incluidos, anhídridos, amidas, ortoésteres y similares, por sí mismos o en combinación con otros monómeros, también pueden encontrar aplicación. Los materiales poliméricos pueden ser polímeros de adición o de condensación, favorablemente, polímeros de condensación. Los materiales poliméricos pueden estar reticulados o sin reticular, por ejemplo no más que ligeramente reticulados, estando reticulados tal como menos de
- 30 aproximadamente 5%, o menos de aproximadamente 1% del material polimérico. En su mayor parte, además de carbono e hidrógeno, los polímeros incluirán al menos un átomo de entre oxígeno y de nitrógeno, convenientemente oxígeno. El oxígeno puede estar presente como oxi, p. ej. hidroxí o éter, carbonilo, p. ej., no oxocarbonilo, tal como éster de ácido carboxílico, y similares. El nitrógeno puede estar presente como amida, ciano y amino. Los polímeros expuestos en Heller, *Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery*, en: *CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, vol. 1, CRC Press, Boca Raton, FL 1987, págs. 39-90, que describe la encapsulación para la
- 35 administración controlada de fármacos, puede encontrar aplicación en los presentes implantes.

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

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

- 45 Otros polímeros de interés incluyen, sin limitación, alcohol polivinílico, poliésteres, poliéteres y sus combinaciones que son biocompatibles y pueden ser biodegradables y/o bioerosionables.

- 50 Algunas características preferidas de los polímeros o materiales poliméricos para su utilización en la presente invención pueden incluir biocompatibilidad, compatibilidad con el componente terapéutico, facilidad de uso del polímero en la preparación de los sistemas de administración de fármacos de la presente invención, una vida media en el medio fisiológico de al menos aproximadamente 6 horas, preferiblemente más de aproximadamente un día, sin aumentar significativamente la viscosidad del humor vítreo, y la insolubilidad en agua.

- 55 Los materiales poliméricos biodegradables que se incluyen para formar la matriz están convenientemente sometidos a inestabilidad enzimática o hidrolítica. Los polímeros hidrosolubles pueden estar reticulados con reticulaciones hidrolíticas o biodegradables inestables para proporcionar polímeros insolubles en agua útiles. El grado de estabilidad puede variar ampliamente, dependiendo de la elección del monómero, de si se emplea un homopolímero o copolímero, empleando mezclas de polímeros, y de si el polímero incluye grupos ácidos terminales.

Igualmente importante que el control de la biodegradación del polímero y, por tanto, los perfiles de liberación prolongada del implante es el peso molecular medio relativo de la composición polimérica empleada en el implante. Diferentes pesos moleculares de las mismas o diferentes composiciones poliméricas se pueden incluir en el implante para modular los perfiles de liberación. En determinados implantes, el peso molecular medio relativo del polímero variará desde aproximadamente 9 a aproximadamente 64 kD, por lo general de aproximadamente 10 a aproximadamente 54 kD, y más habitualmente de aproximadamente 12 a aproximadamente 45 kD.

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

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

La liberación de un fármaco desde un polímero erosionable es la consecuencia de varios mecanismos o combinaciones de mecanismos. Algunos de estos mecanismos incluyen la desorción por la superficie del implante, disolución, difusión a través de canales porosos del polímero hidratado y la erosión. La erosión puede ser erosión en masa, o erosión de la superficie, o una combinación de ambas. Como se expuso en la presente memoria, la matriz del implante intraocular puede liberar fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad del antagonista de receptores beta adrenérgicos durante más de una semana después de la implantación en un ojo. En determinados implantes, cantidades terapéuticas de los antagonistas de los receptores beta adrenérgicos se liberan durante más de aproximadamente 30-35 días después de la implantación. Por ejemplo, un implante puede comprender maleato de timolol, y la matriz del implante libera fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de maleato de timolol durante aproximadamente un mes después de haberse colocado en el ojo. Como otro ejemplo, el implante puede comprender maleato de timolol, y la matriz se degrada a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de timolol durante más de cuarenta días, tal como durante aproximadamente seis meses.

Un ejemplo de implante intraocular biodegradable comprende un antagonista de receptores beta adrenérgicos asociado a una matriz polimérica biodegradable, que comprende una mezcla de diferentes polímeros biodegradables. Al menos uno de los polímeros biodegradables es una polilactida que tiene un peso molecular de aproximadamente 63,3 kD. Un segundo polímero biodegradable es una polilactida que tiene un peso molecular de aproximadamente 14 kD. Dicha mezcla es eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista de receptores beta adrenérgicos durante un período mayor que aproximadamente un mes desde el momento en que el implante se coloca en el ojo.

Otro ejemplo de un implante intraocular biodegradable comprende un antagonista de receptores beta adrenérgicos asociado a una matriz polimérica biodegradable, que comprende una mezcla de diferentes polímeros biodegradables, teniendo cada polímero biodegradable una viscosidad inherente de aproximadamente 0,16 dl/g a aproximadamente 1,0 dl/g. Por ejemplo, uno de los polímeros biodegradables puede tener una viscosidad inherente de aproximadamente 0,3 dl/g. Un segundo polímero biodegradable puede tener una viscosidad inherente de aproximadamente 1,0 dl/g. Las viscosidades inherentes identificadas anteriormente pueden determinarse en 0,1% de cloroformo a 25°C.

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

La liberación del antagonista de receptores beta adrenérgicos del implante intraocular que comprende una matriz polimérica biodegradable puede incluir un arranque inicial de liberación, seguido de un aumento gradual en la cantidad de antagonista de receptores beta adrenérgicos liberado, o la liberación puede incluir un retraso inicial en la liberación del antagonista de receptores beta adrenérgicos seguido de un aumento en la liberación. Cuando el implante está sustancialmente completamente degradado, el porcentaje de antagonista de receptores beta adrenérgicos que se ha liberado es de aproximadamente cien. En comparación con los implantes existentes, los



implantes descritos en la presente memoria no liberan completamente, o liberan aproximadamente el 100% del antagonista de receptores beta adrenérgicos, hasta después de aproximadamente una semana de ser colocado en el ojo.

5 Puede ser deseable proporcionar una velocidad relativamente constante de liberación del antagonista de receptores beta adrenérgicos desde el implante durante la vida del implante. Por ejemplo, puede ser deseable para el antagonista de los receptores adrenérgicos ser liberado en cantidades de aproximadamente 0,01  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 2  $\mu\text{g}$  al día durante la vida del implante. Sin embargo, la velocidad de liberación puede cambiar para aumentar o disminuir dependiendo de la formulación de la matriz polimérica biodegradable. Además, los perfiles de liberación del antagonista de receptores beta adrenérgicos puede incluir una o más porciones lineales y/o una o más porciones no lineales. Preferiblemente, la velocidad de liberación es mayor de cero una vez que el implante ha comenzado a degradarse o erosionarse.

15 Los implantes pueden ser monolíticos, es decir, que tiene el agente o agentes activos distribuidos homogéneamente a través de la matriz polimérica, o encapsulados, donde un depósito de agente activo está encapsulado por la matriz polimérica. Debido a la facilidad de preparación, normalmente se prefieren implantes monolíticos sobre las formas encapsuladas. Sin embargo, el mayor control proporcionado por el implante tipo depósito, encapsulado, puede resultar beneficioso en algunas circunstancias, donde el nivel terapéutico del fármaco cae dentro de un intervalo estrecho. Además, el componente terapéutico, incluyendo el antagonista de receptores beta adrenérgicos, puede distribuirse en un patrón no homogéneo en la matriz. Por ejemplo, el implante puede incluir una porción que tiene una concentración mayor de antagonista de receptores beta adrenérgicos con respecto a una segunda porción del implante.

20 Los implantes intraoculares descritos en la presente memoria pueden tener un tamaño de entre aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 2 mm, o entre aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 1 mm para su administración con una aguja, mayor de 1 mm, o mayor de 2 mm, tal como 3 mm o hasta 10 mm, para la administración por implantación quirúrgica. La cámara vítrea en seres humanos es capaz de acomodar implantes relativamente grandes de geometrías variables, que tienen longitudes de, por ejemplo, 1 a 10 mm. El implante puede ser un gránulo cilíndrico (por ejemplo, varilla) con dimensiones de aproximadamente 2 mm x 0,75 mm de diámetro, o, por ejemplo, el implante puede ser un gránulo cilíndrico con una longitud de aproximadamente 7 mm a aproximadamente 10 mm, y un diámetro de aproximadamente 0,75 mm a aproximadamente 1,5 mm.

30 Los implantes también pueden ser al menos algo flexibles para facilitar tanto la inserción del implante en el ojo, tal como en el humor vítreo, y el alojamiento del implante. El peso total del implante es habitualmente de aproximadamente 250-5000  $\mu\text{g}$ , más preferiblemente de aproximadamente 500-1000  $\mu\text{g}$ . Por ejemplo, un implante puede ser de aproximadamente 500  $\mu\text{g}$ , o aproximadamente 1.000  $\mu\text{g}$ . Para individuos no humanos, las dimensiones y el peso total del implante(s) pueden ser mayor o menor, dependiendo del tipo de individuo. Por ejemplo, los seres humanos tienen un volumen de humor vítreo de aproximadamente 3,8 mL, en comparación con aproximadamente 30 mL para los caballos, y aproximadamente 60-100 mL para los elefantes. Un implante dimensionado para su uso en un ser humano puede oscilar hacia arriba o hacia abajo en consecuencia para otros animales, por ejemplo, aproximadamente 8 veces mayor para un implante para un caballo, o aproximadamente, por ejemplo, 26 veces más grande para un implante para un elefante.

40 Por lo tanto, pueden prepararse implantes donde el centro puede ser de un material y la superficie puede tener una o más capas de la misma o diferente composición, donde las capas pueden estar reticuladas, o ser de diferente peso molecular, diferente densidad o porosidad, o similares. Por ejemplo, cuando se desee liberar rápidamente un bolo inicial de fármaco, el centro puede ser un polilactato revestido con un copolímero polilactato-poliglicolato, a fin de aumentar la velocidad de degradación inicial. Alternativamente, el centro puede ser alcohol polivinílico revestido con polilactato, de manera que tras la degradación del polilactato exterior el centro se disolvería y se lavaría rápidamente fuera del ojo.

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

55 El tamaño y la forma del implante también pueden utilizarse para controlar la velocidad de liberación, el período de tratamiento, y la concentración de fármaco en la zona de implantación. Los implantes más grandes administrarán una dosis proporcionalmente mayor, pero en función de la relación de superficie a masa, pueden tener una velocidad de liberación más lenta. El tamaño y la geometría específicos del implante se eligen para adaptarse a la zona de implantación.

Las proporciones de antagonista de receptores beta adrenérgicos, polímero y cualesquier otros modificadores pueden determinarse empíricamente mediante la formulación de varios implantes con proporciones variables. Un método aprobado por la USP para la prueba de disolución o liberación puede utilizarse para medir la velocidad de liberación (USP 23; NF 18 (1995) págs. 1790-1798). Por ejemplo, utilizando el método de sumidero infinito, una muestra pesada del implante se añade a un volumen medido de una solución que contiene NaCl al 0,9% en agua, donde el volumen de la solución será tal que la concentración de fármaco después de la liberación es menos del 5% de saturación. La mezcla se mantiene a 37°C y se agita lentamente para mantener los implantes en suspensión. La aparición del fármaco disuelto en función del tiempo puede seguirse por varios métodos conocidos en la técnica, tales como por espectrofotometría, HPLC, espectroscopia de masas, etc. hasta que la absorbancia se vuelva constante o hasta que más del 90% del fármaco se haya liberado.

Además del antagonista de receptores beta adrenérgicos o antagonistas de receptores adrenérgicos beta incluidos en los implantes intraoculares descritos en la presente memoria, los implantes intraoculares también pueden incluir uno o más agentes terapéuticos oftalmológicamente aceptables adicionales. Por ejemplo, el implante puede incluir una o más antihistaminas, uno o más antibióticos, uno o más agonistas de los receptores alfa adrenérgicos, uno o más esteroides, uno o más agentes antineoplásicos, uno o más agentes inmunosupresores, uno o más agentes antivíricos, uno o agentes más antioxidantes y una de sus mezclas.

Los agentes farmacológicos o terapéuticos que pueden encontrar aplicación en los presentes sistemas, incluyen, sin limitación, los descritos en las patentes de EE.UU. n° 4.474.451, columnas 4-6 y n° 4.327.725, columnas 7-8.

Ejemplos de antihistamínicos incluyen, y no están limitados a, loradatina, hidroxizina, difenhidramina, clorfeniramina, bromfeniramina, ciproheptadina, terfenadina, clemastina, triprolidina, carbinoxamina, difenilpiralina, fenindamina, azatadina, tripelenamina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, metildilazina, y trimprazina doxilamina, feniramina, pirilamina, clorciclizina, tonzilamina y sus derivados.

Ejemplos de antibióticos incluyen, sin limitación, cefazolina, cefradina, cefaclor, cefapirina, ceftizoxima, cefoperazona; cefotetán, cefutoxima, cefotaxima, cefadroxilo, ceftazidima, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefoxitina, cefonicida, ceforanida, ceftriaxona, cefadroxilo, cefradina, cefuroxima, ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V potásica, piperacilina, oxacilina, bacampicilina, cloxacilina, ticarcilina, azlocilina, carbenicilina, meticilina, nafcilina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, aztreonam, cloranfenicol, hidroclocloruro de ciprofloxacina, clindamicina, metronidazol, gentamicina, lincomicina, tobramicina, vancomicina, sulfato de polimixina B, colistimetato, colistina, azitromicina, augmentina, sulfametoxazol, trimetoprima y sus derivados.

Ejemplos de agonistas de los receptores alfa adrenérgicos incluyen quinoxalinas, (2-imidazolín-2-ilamino) quinoxalinas, 5-bromo-6-(2-imidazolín-2-ilamino) quinoxalinas, sus derivados y sus mezclas.

Ejemplos de esteroides incluyen los corticosteroides, tales como la cortisona, prednisolona, fluometolona, dexametasona, medrisona, loteprednol, fluazacort, hidrocortisona, prednisona, betametasona, prednisona, metilprednisolona, riamcinolona hexacetonido, acetato de parametasona, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, triamcinolona, sus derivados y sus mezclas.

Ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, duanorrubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina, metotrexato, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), metil-CCNU, cisplatino, etopósido, interferones, camptotecina y sus derivados, fenesterina, taxol y sus derivados, taxotere y sus derivados, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, etopósido, piposulfán, ciclofosfamida, y flutamida, y sus derivados.

Los ejemplos de agentes inmunosupresores incluyen ciclosporina, azatioprina, tacrolimo y sus derivados.

Ejemplos de agentes antivíricos incluyen interferón gamma, zidovudina, hidroclocloruro de amantadina, ribavirina, aciclovir, valciclovir, didesoxicidina, ácido fosfonofórmico, ganciclovir y sus derivados.

Ejemplos de agentes antioxidantes incluyen ascorbato, alfa-tocoferol, manitol, glutatión reducido, diversos carotenoides, cisteína, ácido úrico, taurina, tirosina, superóxido dismutasa, luteína, zeaxantina, criptoxantina, astaxantina, licopeno, N-acetil-cisteína, carnosina, gamma-glutamilcisteína, quercitina, lactoferrina, ácido dihidrolipoico, citrato, extracto de Ginkgo Biloba, catequinas del té, extracto de arándanos, vitaminas E o ésteres de vitamina E, palmitato de retinilo, y sus derivados.

Otros agentes terapéuticos incluyen escualamina, inhibidores de anhidrasa carbónica, prostamidas, prostaglandinas, antiparasitarios, antifúngicos, y sus derivados.

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

- Además del componente terapéutico, los implantes intraoculares descritos en la presente memoria pueden incluir cantidades eficaces de agentes tamponantes, conservantes y similares. Los agentes tamponantes hidrosolubles adecuados incluyen, sin limitación, carbonatos alcalinos y alcalinotérreos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos, succinatos y similares, tales como fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato, carbonato de sodio y similares. Estos agentes están convenientemente presentes en cantidades suficientes para mantener un pH del sistema de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 9 y más preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. Como tal, el agente tamponante puede llegar a ser aproximadamente 5% en peso del implante total. Los conservantes hidrosolubles adecuados incluyen bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, ascorbato, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, parabenos, metilparabeno, alcohol polivinílico, alcohol bencílico, feniletanol y similares y sus mezclas. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades de 0,001 a aproximadamente 5% en peso y preferiblemente 0,01 a aproximadamente 2% en peso. En al menos uno de los presentes implantes, se proporciona un conservante Purite en el implante, tal como cuando el antagonista de receptores beta adrenérgicos es timolol. Por lo tanto, estos implantes pueden contener una cantidad terapéuticamente eficaz de Alphagan-P®.
- En algunas situaciones se pueden utilizar mezclas de los implantes empleando los mismos o diferentes agentes farmacológicos. De esta manera, se consigue una combinación de características de liberación, haciendo que se consiga una liberación bifásica o trifásica con una única administración, en donde el patrón de liberación puede ser muy variado.
- Además, moduladores de liberación tales como los descritos en la patente de EE.UU. n° 5.869.079 pueden estar incluidos en los implantes. La cantidad de modulador de liberación empleada dependerá de los perfiles de liberación deseadas, de la actividad del modulador, y de los perfiles de liberación del antagonista de receptores beta adrenérgicos en ausencia de modulador. También se pueden incluir en el implante electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio. Cuando el agente tamponante o potenciador es hidrófilo, puede actuar también como un acelerador de la liberación. Los aditivos hidrófilos actúan para aumentar las velocidades de liberación mediante una disolución más rápida del material que rodea las partículas de fármaco, lo que aumenta la superficie expuesta del fármaco, aumentando de este modo la velocidad de bioerosión del fármaco. De manera similar, un agente tamponante o potenciador hidrófobo se disuelven más lentamente, ralentizando la exposición de las partículas de fármaco, y retrasando así la velocidad de bioerosión del fármaco.
- En determinados implantes, un implante que comprende timolol o maleato de timolol y una matriz polimérica biodegradable es capaz de liberar o administrar una cantidad de timolol entre aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 0,5 mg durante aproximadamente 3-6 meses después de la implantación en el ojo. El implante puede tener la forma de varilla u oblea. Un implante en forma de varilla puede proceder de filamentos extruidos en una boquilla de 720 µm y cortados en tamaño de 1 mg. Un implante en forma de oblea puede ser un disco circular que tiene un diámetro de aproximadamente 2,5 mm, un espesor de aproximadamente 0,127 mm, y un peso de alrededor de 1 mg.
- Las formulaciones de liberación en 3 meses propuestas pueden ser estériles y bioerosionables en forma de varilla, oblea o microesfera que contiene maleato de timolol dentro de una matriz de PLA o una matriz de POE. Los implantes están diseñados para retrasar la eliminación del fármaco y reducir la necesidad de implantación repetida durante un período de 3 meses, lo que reduce el riesgo de complicaciones.
- Se pueden emplear varias técnicas para producir los implantes descritos en la presente memoria. Las técnicas útiles incluyen, pero no se limitan necesariamente a, métodos de evaporación del disolvente, métodos de separación de fases, métodos interfaciales, métodos de moldeo, método de moldeo por inyección, métodos de extrusión, métodos de coextrusión, método de prensa Carver, métodos de troquelado, compresión térmica, sus combinaciones y similares.
- En Wong, Patente de EE.UU. n° 4.997.652 se exponen técnicas y métodos específicos. Los métodos de extrusión se pueden usar para evitar la necesidad de disolventes en la preparación. Cuando se usan métodos de extrusión, el polímero y el fármaco se eligen de manera que sea estable a las temperaturas requeridas para la preparación, habitualmente al menos aproximadamente 85 grados Celsius. Los métodos de extrusión usan temperaturas de aproximadamente 25 grados C a aproximadamente 150 grados C, más preferiblemente de aproximadamente 65 grados C a aproximadamente 130 grados C. Un implante puede producirse llevando la temperatura de aproximadamente 60 grados C a aproximadamente 150 grados C para el mezclado del fármaco/polímero, tal como aproximadamente 130 grados C, durante un período de tiempo de aproximadamente 0 a 1 hora, 0 a 30 minutos o 5 a 15 minutos. Por ejemplo, un período puede ser de aproximadamente 10 minutos, preferiblemente de aproximadamente 0 a 5 min. Los implantes se extruyen a continuación a una temperatura de aproximadamente 60 grados C a aproximadamente 130 grados C, tal como aproximadamente 75 grados C.

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

Para construir los implantes pueden utilizarse métodos de compresión, y suelen producir implantes con velocidades

de liberación más rápidas que los métodos de extrusión. Los métodos de compresión pueden utilizar presiones de aproximadamente 50-150 psi (344,7-1034,2 Kpa), más preferiblemente de aproximadamente 70-80 psi (482,6-551,6 kPa), incluso más preferiblemente aproximadamente 76 psi (524 kPa), y el uso de temperaturas de aproximadamente 0 grados C a aproximadamente 115 grados C, más preferiblemente alrededor de 25 grados C.

- 5 Los implantes de la presente invención pueden insertarse en el ojo, por ejemplo, la cámara vítrea del ojo, mediante una variedad de métodos, incluyendo la colocación con fórceps o por trocar tras hacer una incisión de 2-3 mm en la esclerótica. Un ejemplo de un dispositivo que se puede utilizar para insertar los implantes en un ojo se describe en la solicitud de patente de EE.UU. n° 10/246.884, presentada el 18 de septiembre de 2002, que es la publicación de patente de EE.UU. n° 2004/0054374, cuya descripción se incorpora en la presente memoria en su totalidad por esta referencia. El método de colocación puede influir en la cinética de liberación de componentes terapéuticos o de fármacos. Por ejemplo, la administración del implante con un trocar puede dar como resultado la colocación del implante más profundo dentro del humor vítreo que la colocación mediante fórceps, que puede dar lugar a que el implante esté más cerca del borde del humor vítreo. La posición del implante puede influir en los gradientes de concentración del componente terapéutico o fármaco que rodea el elemento, y por lo tanto influir en las velocidades de liberación (p. ej., un elemento colocado más cerca del borde del humor vítreo puede dar como resultado una velocidad de liberación más lenta).

Los presentes implantes están configurados para liberar una cantidad de antagonista de receptores beta adrenérgicos en un ojo durante un periodo para reducir al mínimo una neuropatía ocular, tales como glaucoma de ángulo abierto. Mediante la implantación de implantes que contienen antagonistas de los receptores beta adrenérgicos en el humor vítreo del ojo, se cree que el antagonista es eficaz para reducir la IOP del ojo.

#### Ejemplo 1

Fabricación de implantes que contienen timolol y una matriz polimérica biodegradable.

Sistemas de administración de fármacos biodegradables, o implantes, según la invención, se construyeron combinando maleato de timolol o base libre de timolol con una composición polimérica biodegradable.

- 25 Más específicamente, se fabricaron implantes en forma de gránulos y obleas. Por ejemplo, elementos granulados del sistema de administración de fármacos, por lo general de forma cilíndrica, se fabricaron en forma de gránulos que tienen tamaños y pesos de 1,8 mm L x aproximadamente 0,72 mm de diámetro y 900 µg a 1100 µg de peso, o gránulos que tienen tamaños y pesos de 1,2 mm L x 0,38 mm de diámetro y 216 a 264 µg en peso. Elementos de obleas del sistema de suministro de fármacos se fabricaron como obleas generalmente circulares que tienen un tamaño y peso de 0,13 mm de espesor x 2,5 mm de diámetro y 900 µg a 1100 µg de peso.

Se construyeron y ensayaron diferentes formulaciones de dichos elementos granulados y elementos de oblea como se describe a continuación. En cada formulación, un principio activo farmacéutico (API), maleato de timolol, se combinó con un polímero.

- 35 Los polímeros seleccionados para el trabajo de formulación se adquirieron en Boehringer Ingelheim. Los polímeros fueron: Resomer RG502, RG502H, RG503, RG504, RG505, RG506, RG752, RG755, RG756, RG858, R202H, R203 y R206. Resomer RG502, RG502H, RG503, RG504, RG505 y RG506 son todos poli(D, L-lactida-co-glicolida) 50:50 con viscosidades inherentes de 0,2, 0,2, 0,4, 0,5, 0,7 y 0,8 dl/g, respectivamente. RG752, RG755 y RG756 son poli(D, L-láctido-co-glicólido) 75:25 con viscosidades inherentes de 0,2, 0,6 y 0,8 dl, respectivamente. RG858 es poli(D, L-lactida-co-glicolida) 85:15 con una viscosidad inherente de 1,4 dl/g, y R203 y R206 son poli(D, L-lactida) con viscosidades inherentes de 0,3 y 1,0 dl/g, respectivamente. Por último, R202H es poli(D, L-lactida) con una viscosidad inherente de 0,2 y extremo ácido.

- 45 Para cada formulación, el fármaco y el polímero se combinaron en un mortero de acero inoxidable y se mezclaron con un agitador Turbula colocado a 96 rpm durante 15 minutos. La mezcla en polvo se raspó de la pared del mortero y a continuación se volvió a mezclar durante otros 15 minutos. La mezcla en polvo mezclada se transfirió a un vaso de precipitados de teflón y se calentó a un estado fundido a 95°C durante un total de aproximadamente 30 a 60 minutos, en diez intervalos de 3-6 minutos, para formar una masa fundida de polímero/fármaco homogénea.

- 50 A continuación, la masa fundida de polímero/fármaco se preparó en forma de gránulos y obleas. Más específicamente, la masa fundida se granuló usando un tubo de politetrafluoroetileno (PTFE) de calibre 9. Los gránulos se cargaron en el cilindro de un extrusor de pistón y se extruyeron en filamentos a la temperatura de extrusión del núcleo especificada, luego se cortaron en gránulos de tamaño de aproximadamente 1 mg. La masa fundida se preparó en obleas mediante una prensa Carver utilizada a una temperatura y presión apropiadas, y después hojas de polímero/fármaco prensadas se cortaron en obleas, que pesaban cada una aproximadamente 1 mg.

Pruebas de implantes que contienen timolol y una matriz polimérica biodegradable.

- 55 Se realizaron pruebas de velocidad de liberación de fármacos *in vitro* de la manera siguiente.

Cada implante, gránulo u oblea, se colocó en un vial con tapón roscado de 40 mL tornillo lleno cada uno con 10 mL de solución salina al 0,9% y los viales se colocaron en baño de agua agitado a 37°C/50 rpm. En los puntos de tiempo especificados, alícuotas de 8 mL se retiraron y se reemplazaron con un volumen igual de medio fresco. Los análisis del fármaco se llevaron a cabo por HPLC, que generalmente consiste en un sistema de HPLC Waters, incluyendo un módulo de separación 2690 (o un módulo de separación 2696), y un 2996 Photodiode Array Detector. Un Metachem Inertsil, RP C-18,5 µm; se utilizó una columna de 4,6 x 250 mm para la separación, y el detector se fijó en 295 nm. La fase móvil fue acetonitrilo-KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M (25:75), pH = 2,8, con un caudal de 1 mL/min y un tiempo de ejecución total de 6 min por muestra. Las velocidades de liberación se determinaron calculando la cantidad de fármaco que se libera en un volumen dado de medio durante el tiempo en µg/día.

Los análisis de los fármacos para las muestras *in vivo* se realizaron en las mismas condiciones de HPLC que los de las muestras *in vitro*, excepto la fase móvil era acetonitrilo-KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M (20:80), pH = 2,8.

Se identificaron implantes que contienen una carga de fármacos del 50% y diversos polímeros. El trabajo de detección de la formulación comenzó con RG502, RG503, RG504, R203, RG752, RG755, y R202H con peso molecular promedio ponderado (Pm) de 8.400; 28.300; na; 14.000; 11.200; 40.000 y 6.500 daltons, respectivamente. Volviendo a la Fig. 1, se presenta un gráfico que muestra perfiles de velocidad de liberación de maleato de timolol para los implantes con 50% de carga de fármacos construidos con estos diversos polímeros diferentes.

Los datos pusieron de manifiesto que todas las formulaciones con 50% de carga de fármaco presentaban muy rápida liberación en un día, la mitad de las formulaciones alcanzó una liberación mayor de aproximadamente el 90% el primer día, mientras que la otra mitad de las formulaciones liberaba entre 40% a 85% del maleato de timolol el primer día, como se muestra en Figura 1.

Esta alta velocidad de liberación del fármaco inicial se produjo, en parte, debido a la alta solubilidad de maleato de timolol en medio acuoso. Aunque no se desea estar ligado por ninguna teoría particular de operación, se cree que una vez el implante está en contacto con el medio de disolución, el maleato de timolol sobre la superficie del implante se disuelve rápidamente y se difunde fuera de la matriz dejando de ese modo los canales que permiten que se difunda más medio de disolución en el interior del implante y se disuelva más maleato de timolol.

La base libre de timolol, una forma no salina de maleato de timolol, es menos soluble en el mismo medio de disolución. Con esto en mente, se prepararon tres formulaciones diferentes de implantes de maleato de timolol con un equivalente de carbonato de sodio añadido en RG502, y por separado en R203 en un intento de generar la base libre *in situ* y por lo tanto ralentizar la velocidad de liberación de timolol. Se observó que, las velocidades de liberación de estos implantes se comportaron como si no se estuviera generando *in situ* base libre de timolol, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Formulación con un equivalente de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> añadido (solución salina, 37°C, n = 6)

Formulación nº	RT nº	Lote nº	Timolol	Polímero	Boquilla	Tamaño	Día 1
9	265-68	241-142	45%	RG502	380 µm	240 µg	78,70%
10	265-78	241-143	24%	RG502	380 µm	240 µg	61,30%
11	265-69	241-144	45%	R203	380 µm	240 µg	94,10%

Como se muestra, las formulaciones 9, 10 y 11 mostraban una liberación de aproximadamente 79%, 61% y 94%, respectivamente. Tras el primer día, se interrumpió este estudio de liberación concreto.

Las pruebas se realizaron en un intento de determinar alguna correlación entre la carga de fármaco y los perfiles de liberación del fármaco. Se prepararon implantes que tienen cargas de fármaco de 25% y 50% de maleato de timolol en RG502 y en R206. En la Figura 2 se muestra un gráfico de los perfiles de liberación de fármaco.

Se encontró que reduciendo la carga de fármaco a la mitad, la liberación en el primer día se redujo en más de dos veces. El primer día la liberación para el 25% de maleato de timolol en RG502 fue aproximadamente 13,7%, en comparación con aproximadamente el 66% para las muestras con 50% de carga de fármacos, y la liberación del primer día para 25% de maleato de timolol en R206 era aproximadamente 20,0% en comparación con aproximadamente 88,4% para las muestras con 50% de carga de fármacos.

Se observó que a medida que disminuían las velocidades de liberación con menor carga de fármacos, la duración de la liberación alargaba desde la liberación de un día (50% de maleato de timolol en RG502 o R206) hasta 28 días para el 25% de maleato de timolol en RG502 y hasta 60 días para 25% de maleato de timolol en R206.

Se fabricaron implantes con una carga de fármaco del 10% para determinar si una liberación de seis meses deseada se puede conseguir reduciendo la carga de fármaco. Los datos resultantes pusieron de manifiesto que para el 10% de maleato de timolol en RG502, la liberación total fue de aproximadamente 10,7% el día 7, pero a partir de entonces todos los implantes se desintegraron de tal que sólo quedó una nube amorfa en los viales de muestra. Por tanto, se suspendió el estudio de liberación. Sin embargo, la liberación del fármaco de la formulación que contiene 10% de maleato de timolol en R206 fue relativamente más lento. Este estudio de liberación se interrumpió después de 98 días con una liberación total de aproximadamente 29,1 por ciento, como se muestra en la Figura 3.

Se observa que Figura 3 también refleja los perfiles de liberación de la formulación de maleato de timolol al 10% (lote 241-192) en forma de oblea para comparar la liberación del fármaco de las obleas con la liberación del fármaco de varillas hechas con la misma formulación. Los datos demostraron que la liberación del fármaco de la oblea fue inicialmente más lenta que la varilla, pero entonces, después del día 63, ocurrió una transición después de la cual la liberación del fármaco desde la oblea fue más rápida que la liberación del fármaco de la varilla.

Durante la formulación de la maleato de timolol al 10% RG502 (lote 241-178) y maleato de timolol al 10% en R206 (lote 241-792), se utilizó una boquilla de 720  $\mu\text{m}$  para extruir los filamentos en vez de la de 380  $\mu\text{m}$  que se utilizó para todas las formulaciones anteriores. Además, el tamaño del implante para la formulación de maleato de timolol al 10% fue de 1 mg, en comparación con 240  $\mu\text{g}$  en las formulaciones anteriores.

Se llevó a cabo otra prueba para determinar cómo un cambio en el tamaño del implante afectaría a la velocidad de liberación del fármaco. Se prepararon cuatro formulaciones utilizando un único polímero RG502H y dos tamaños de boquillas diferentes de 380  $\mu\text{m}$  y 720  $\mu\text{m}$ . Los implantes se cortaron a un peso de 1 mg  $\pm$  10% para los filamentos extruidos desde la boquilla de 720  $\mu\text{m}$ , y 0,24 mg  $\pm$  10% para los filamentos extruidos de la boquilla de 380  $\mu\text{m}$ . En la Figura 4 se muestran los perfiles de liberación de estos implantes de diferentes tamaños.

Se observó que los implantes cortados a partir de un filamento de diámetro más pequeño presentaban una liberación más rápida de fármacos que la liberación del fármaco a partir de un filamento de mayor diámetro (241-185 frente a 241-184, y 241-187 frente a 241-186). Sin embargo, no se observó ninguna diferencia sustancial entre los implantes de 10% y 25% de carga de fármaco. Sin desear estar ligado por ninguna teoría particular de la invención, se cree que esta falta de cualquier diferencia sustancial en la liberación del fármaco en implantes del 10% y el 25% de carga de fármaco puede ser debido al hecho de que toda la liberación duró sólo 12 días, lo que puede ser demasiado rápido para que tenga lugar cualquier diferenciación significativa o profunda. Además, se cree que la utilización de Resomer RG502H puede haber contribuido a la aparente falta de diferenciación. Carga de fármaco y la formulación de polímero, o la clase, se cree que cada uno son parámetros importantes para controlar la duración de la liberación del fármaco, así como controlar el efecto de arranque inicial del fármaco. Para probar esta teoría, se prepararon una serie de formulaciones utilizando Resomer RG503, RG504, RG505, RG506, RG752, RG755, RG756, RG858, R203, R206 y R208 cada uno con una carga de 10% de fármaco para comparar las diversas matrices poliméricas. Las características de liberación se muestran en las Figuras 5A, 5B, y 5C, sobre la base de las diferentes clases de polímeros.

Como se muestra en las Tablas 5A, 5B y 5C, polímeros de poli(D,L-lactida-co-glicólido) 50:50, en general, tienen aproximadamente liberación de un mes, poli(D,L-lactida-co-glicólido) 75:25 y poli (D, L-lactida-co-glicólido) 85:15 tienen aproximadamente liberación de dos meses y las poli(D, L-lactidas) tienen aproximadamente liberación de tres meses o más.

Durante este estudio de liberación, se observó que determinadas formulaciones parecía tener liberaciones del fármaco mayores que el 100% de la teoría al final del estudio. No es raro en estos estudios a veces obtener un porcentaje total de liberación aparente mayor del 100%. Esto se puede explicar de la siguiente manera. El maleato de timolol es una sal, y el contenido real en peso de timolol es 73,16% del peso de la sal. Los patrones de HPLC se pueden preparar basándose en el peso de sal de maleato de timolol (Pm 432), o basándose en el peso de base libre de timolol (Pm 316) y a continuación se puede calcular por consiguiente el peso de maleato de timolol. Por lo tanto, para preparar una solución de 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de maleato de timolol, se pesa 5 mg de maleato de timolol que se disuelve a continuación en 5 litros de medio. Sin embargo, esta solución de 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de maleato de timolol en realidad contiene sólo 0,73  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de base libre de timolol. Por otra parte, para preparar una solución de 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de base libre de timolol, se tendría que pesar 6,835 mg de sal maleato de timolol, en lugar de 5 mg, que se disuelve a continuación en 5 litros de medio.

Otros perfiles de liberación se muestran en la figura 6.

Como se muestra, el maleato de timolol formulado con carga de fármaco del 20% en R206 (lote 295-13) presentó una liberación constante de 78% el día 106, a continuación una liberación ligeramente más lentamente que llega al 89% el día 134, y por último que se estabiliza gradualmente a 92% en el día 177. El maleato de timolol formulado con carga de fármaco de 26% en R206 (lote 295-12) presentó una liberación constante de 91% el día 106, más rápido que el lote 295-13, a continuación una liberación ligeramente más lenta que alcanza el 92% el día 134, y se mantuvo esencialmente sin cambios a 93% el día 177. Por el contrario, el maleato de timolol formulado con carga de fármaco del 20% en R203 (lote 295-15) presentó una liberación lenta que alcanza sólo el 28% el día 106, y que llega

al 39% el día 134, pero después se aceleró al 99% de liberación total el día 177.

Debido a que el tipo de polímero tendrá un efecto sobre la velocidad de liberación del agente activo en los implantes según la invención, se contempla que los implantes del sistema de administración de fármacos pueden formularse para tener una velocidad de liberación deseada mediante la combinación de dos o más polímeros como un material de matriz, con el agente activo. Los polímeros se seleccionan preferiblemente para lograr una velocidad de liberación deseada del componente activo en el implante.

Por ejemplo, las características de liberación de cortésia se pueden utilizar combinando dos polímeros diferentes, por ejemplo, en donde un polímero tiene un alto perfil de liberación que representa un límite máximo en una liberación deseada, y otro polímero tiene un perfil de liberación bajo que representa un límite inferior en una liberación deseada. Por ejemplo, tanto el polímero R203 como el R206 con maleato de timolol se pueden utilizar para lograr una velocidad de liberación que es más deseable con R203 o R206 solos. En otras palabras, se puede apreciar que si el 20% de maleato de timolol en R206 (295-13) se considera el límite superior de lo que nos gustaría conseguir, mientras que el 20% de maleato de timolol en R203 se considera el límite inferior, entonces un perfil de liberación más deseable en algún lugar entre los dos se puede conseguir cuando se combinan ambos polímeros juntos en diversas proporciones.

#### Ejemplo 2

Pruebas *in vivo* de implantes intraoculares que contienen timolol y una matriz polimérica biodegradable.

El primer estudio *in vivo* llevado a cabo en la formulación de timolol probó dos tipos diferentes de implantes, teniendo ambos una carga de fármaco del 10% y un polímero de R206. Los implantes fueron las mismas formulaciones de implante que tienen los perfiles de liberación mostradas en la Fig. 3. Ambos tipos se formularon con maleato de timolol al 10% en polímero R206. Un primer tipo de implante estaba en forma de gránulo, o varilla, y el segundo tipo estaba en forma de oblea.

El estudio inicial se realizó en dos animales. Las varillas del lote 241-179 se implantaron quirúrgicamente en la cámara anterior del ojo derecho y bajo conjuntiva del ojo izquierdo del primer animal. Las obleas del lote 241-192 se implantaron quirúrgicamente en la cámara anterior ("CA") del ojo derecho y bajo la conjuntiva del ojo izquierdo del segundo animal. Los días de muestreo en cámara anterior fueron los días 1, 4, 7, 12, 28, y cada dos semanas allí después. No se encontraron niveles detectables de timolol para ambos lotes hasta el día 47. El día 47, se extrajeron de los animales las dos varillas y dos obleas y se realizó el de análisis de contenido total. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 . Determinación de contenido total de maleato de timolol (lote 241-179 & lote 241- 192)

Conejo	Lote nº	Peso de la muestra, µg	Cantidad teórica timolol, µg	Conc. timolol µg/mL	Timolol recuperado (µg)	Porcentaje recuperado
7473-OD	241-179	1314	96,05	4,25	106,25	110,62
7473-OS	241-179	1324	96,78	1,87	93,50	96,61
7474-OD	241-192	1312	95,91	1,65	82,50	86,02
7474-OS	241-192	1230	89,91	1,64	82,00	91,20

Se extrajeron los implantes de ambos animales y el análisis del contenido total de los restos mostró que la mayoría de maleato de timolol estaba todavía en los implantes, lo que significa que sólo una diminuta cantidad de maleato de timolol se liberó de los implantes. Esto estaba en marcado contraste con los datos *in vitro*, que, como se ha descrito anteriormente con referencia a la Fig. 3, presentaba una liberación de 20,2% después de 35 días para el lote 241-179, y de 15,8% después de 35 días para el lote 241-192. Una posible explicación para la falta de liberación observada para estos dos lotes era que tal vez las varillas u obleas eran de tamaño demasiado grande, especialmente cuando se implantaron en la cámara anterior, que contiene aproximadamente 200-300 µl de humor acuoso o subconjuntiva. Por lo tanto, se utilizaron implantes relativamente más pequeños con carga de fármaco relativamente mayor para el estudio posterior *in vivo*.

El segundo estudio realizado *in vivo* de timolol fue en el lote 241-173 con 25% de maleato de timolol (p/p) en R206. El estudio se realizó en un animal, ambos ojos fueron implantados quirúrgicamente con implantes (240 µg) en la cámara anterior y se programó el muestreo de la CA para hacerlo después de 1 h, 6 h, 48 h, 7 días, 71 días y 75 días. Los datos *in vivo* se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Niveles de maleato de timolol ( $\mu\text{g/mL}$ ) en conejo (lote n° 241-173)

Conejo	1 h	6 h	24 h	48 h	7 días
7477-D	1,1	0,2	0,19	0,07	0,00
7477-S	4,19	0,37	0,11	0,06	0,00
Promedio	2,65	0,29	0,15	0,07	0,00
DT	2,18	0,12	0,06	0,01	0,00

Los niveles fueron elevados inicialmente, a aproximadamente  $2,65 \mu\text{g/mL}$ , probablemente debido al efecto del arranque de la formulación del implante, a continuación los niveles descendieron continuamente a aproximadamente  $0,29 \mu\text{g/mL}$ , aproximadamente  $0,15 \mu\text{g/mL}$ , aproximadamente  $0,07 \mu\text{g/mL}$  y aproximadamente  $0,00 \mu\text{g/mL}$  durante 6 h, 24 h, 48 h y 7 días, respectivamente. No estaba claro si los implantes simplemente detuvieron la liberación del fármaco el día 7, ya que los datos *in vitro* (Fig. 2) mostraban una liberación de timolol de aproximadamente 30% el día 7, o aproximadamente  $18 \mu\text{g}$ . Una posible explicación era la rápida velocidad de eliminación del maleato de timolol en los ojos de conejos. Supuestamente, si la velocidad de eliminación del maleato de timolol en el ojo es igual a la velocidad de liberación del maleato de timolol de la matriz polimérica, entonces el humor acuoso no podría producir ningún nivel cuando se analiza. Los dos implantes se extrajeron de los animales después de 75 días y se determinó su contenido total. Los resultados se resumen en la Tabla 4. El contenido total presentado aproximadamente el 89% de maleato de timolol se liberó del implante en el ojo derecho y aproximadamente el 88% se liberó del implante en el ojo izquierdo después de 75 días.

15 Tabla 4. Determinación del contenido total de maleato de timolol (lote 241-173)

Conejo	Lote n°	Peso de la muestra, $\mu\text{g}$	Cantidad teórica timolol, $\mu\text{g}$	Conc. timolol $\mu\text{g/mL}$	Timolol recuperado ( $\mu\text{g}$ )	Porcentaje recuperado
7477-OD	241-173	240	45,6	0,20	5,00	89,00
7477-OS	241-173	240	45,6	0,22	5,50	87,90

A fin de determinar si la velocidad de eliminación era una posible explicación, una cantidad conocida de una inyección intravenosa rápida de solución de maleato de timolol ( $1,5 \text{ mg}$  en  $25 \mu\text{l}$ ) se inyectó en los ojos de 10 conejos, cinco en la cámara anterior y los cinco restantes en el segmento posterior. El muestreo se realizó desde la cámara anterior para los cinco primeros animales después de 1 h, 3 h, 6 h, 12h, y 24 h, y tanto desde la cámara anterior como del segmento posterior de los cinco animales restantes después de 1 h, 3 h, 6 h, 24 h y 48 h. Se utilizó un animal para cada punto de tiempo. Los datos para los primeros cinco animales se muestran en la Tabla 5A, y de los cinco animales restantes en las Tablas 5B y 5C.



## ES 2 499 541 T3

Tabla 5A. Inyección de maleato de timolol en la cámara anterior (Niveles en CA, µg/mL)

Conejo	0 h	1 h	3 h	6 h	12 h	24 h
642-D	1500	1191,7				
642-S	1500	485,16				
628-D	1500		42,82			
628-S	1500		56,52			
623-D	1500			0,82		
623-S	1500			1,49,		
636-D	1500				0,08	
636-S	1500				0,05	
643-D	1500					0,02
643-S	1500					0,04
Promedio	1500	838,43	49,67	1,16	0,07	0,03
DT		499,60	9,69,	0,47	0,02	0,01

Tabla 5B. Inyección de maleato de timolol en el segmento posterior (Niveles en SP, µg/mL)

Conejo	0 h	1 h	3 h	6 h	24 h	48 h
635-D	1500	744,31				
635-S	1500	706,34				
641-D	1500		395,57			
641-S	1500		198,57			
640-D	1500			125,69		
640-S	1500			104,68		
637-D	1500				1,66	
637-S	1500				1,4	
639-D	1500					0,69
639-S	1500					0,15
Promedio	1500	725,33	297,07	115,19	1,53	0,42
DT		26,85	139,30	14,86	0,18	0,38

Tabla 5C. Inyección de maleato de timolol en el segmento posterior (Niveles en AC,  $\mu\text{g/mL}$ )

Conejo	0 h	1 h	3 h	6 h	24 h	48 h
635-D		0,75				
635-S		0,16				
641-D			2,13			
641-S			1,6			
640-D				0,78		
640-S				0,53		
637-D					0,39	
637-S					0,46	
639-D						0,43
639-S						0,16
Promedio		0,46	1,87	0,66	0,43	0,30
DT		0,42	0,37	0,18	0,05	0,19

- Los niveles eran elevados inicialmente después de la primera hora a aproximadamente  $838 \mu\text{g/mL}$ . Sin embargo, disminuyeron drásticamente después de 3 horas, 6 horas, 12 horas y 24 horas a aproximadamente  $49,67 \mu\text{g/mL}$ , aproximadamente  $1,16 \mu\text{g/mL}$ , aproximadamente  $0,07 \mu\text{g/mL}$ , y aproximadamente  $0,03 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente. El nivel en el punto de tiempo de 6 horas fue sólo alrededor de  $0,13\%$  respecto al momento de tiempo de una hora. Comparando este resultado con los niveles en los mismos dos puntos de tiempo para el implante de timolol (295-173, Tabla 2), se concluyó que la velocidad de eliminación del maleato de timolol en la cámara anterior puede ser un factor significativo en la medición de los niveles. A partir de este estudio *in vivo*, se calculó la velocidad de eliminación del maleato de timolol tomando la diferencia de niveles entre cualesquiera dos puntos de tiempo y dividiéndolo por la diferencia en el tiempo, es decir, entre cero horas y la primera hora, se calculó la velocidad de eliminación que era aproximadamente  $661 \mu\text{g/h}$ , y entre la primera hora y la tercera hora, se calculó la velocidad de eliminación que era aproximadamente  $394 \mu\text{g/h}$ , y etc. a partir de éstas, la vida media en la cámara anterior de conejo se calculó que era alrededor de  $1,43$  horas.
- Los niveles en el segmento posterior después de la misma inyección intravenosa rápida presentaron una velocidad de eliminación relativamente más lenta en el punto de tiempo de 1 hora, e incluso mucho más lento en los puntos de tiempo posteriores, tal como se presenta en la Tabla 5B. Se encontraron niveles detectables de maleato de timolol en la cámara anterior procedente de la inyección intravenosa rápida en segmento posterior, como se muestra en la Tabla 5C, aunque los niveles eran pequeños y se consideraron insignificantes.
- Ya que era difícil determinar los niveles de timolol en los ojos de los conejos, incluso con inyección intravenosa rápida, los inventores centraron su atención en la medición de la presión intraocular (IOP) para investigar la eficacia del implante.
- Esto llevó al cuarto estudio *in vivo*, que se diseñó para 9 animales. Se dividieron en tres grupos de tres animales cada uno. Los implantes de timolol se colocaron en tres áreas diferentes en los ojos, la cámara anterior, el segmento posterior y conjuntiva. Sólo el ojo derecho de cada animal recibió un implante, mientras que el ojo izquierdo se dejó solo como referencia. La presión intraocular de ambos ojos de cada conejo se midió una semana antes de la cirugía como fondo, y los días 1, 2, 3, 4, 7, y una vez a la semana hasta seis meses después de la intervención quirúrgica. La formulación elegida fue el lote 295-16 (véase la Fig. 6), que era  $26\%$  de maleato de timolol en R203. Esta formulación se eligió por su perfil de liberación de orden aparentemente cero hasta el día 21 de la liberación. Antes de la cirugía, se midieron las IOP de los nueve animales para obtener un valor de referencia. Los datos de la IOP de referencia para los animales se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Presión Intraocular de referencia – Antes de intervención quirúrgica (mm Hg)

Cámara Anterior								
Conejo	Día 1	2	3	4	5	8	Promedio	DT
1682-OD	23,5	18,5	19,0	18,0	18,5	19,5	19,5	2,0
1682-OS	23,0	18,0	21,0	21,0	20,5	17,5	20,2	2,1
1697-OD	19,0	19,0	18,0	17,5	18,5	15,0	17,8	1,5
1697-OS	16,5	18,0	17,0	18,5	17,5	16,5	17,3	0,8
1689-OD	16,0	18,0	20,0	19,0	19,0	18,5	18,4	1,4
1689-OS	16,5	19,0	17,0	16,5	17,0	17,5	17,3	0,9
Segmento Posterior								
Conejo	Día 1	2	3	4	5	8	Promedio	DT
1696-OD	15,0	19,5	15,0	16,5	15,0	16,0	16,2	1,8
1696-OS	18,0	15,5	17,0	15,0	16,0	15,5	16,2	1,1
1698-OD	19,5	18,5	19,5	20,0	19,5	19,5	19,4	0,5
1698-OS	19,5	17,5	16,0	16,0	17,0	16,5	17,1	1,3
1683-OD	20,5	21,0	20,0	20,5	19,0	20,0	20,2	0,7
1683-OS	16,5	16,0	16,0	17,0	16,5	17,5	16,6	0,6
Conjuntiva								
Conejo	Día 1	2	3	4	5	8	Promedio	DT
1694-OD	22,5	21,5	21,0	18,5	18,5	17,0	19,8	2,1
1694-OS	16,5	19,0	18,0	19,0	18,0	16,5	17,8	1,1
1693-OD	15,5	15,0	15,0	14,5	15,0	15,0	15,0	0,3
1693-OS	16,0	19,5	16,5	16,5	16,0	17,5	17,0	1,3
1685-OD	18,0	14,5	16,0	18,5	18,0	14,5	16,6	1,8
1685-OS	16,0	16,0	14,5	16,5	16,5	14,5	15,7	0,9

5 Como era de esperar, la IOP de cada animal fluctuó día a día, pero en un período de 8 días tiende a equilibrarse en torno a los adolescentes con una desviación típica que va desde baja de 0,3 a alta de 2,1. El día 15, se encontró uno que estaba enfermo y, por tanto, se sacrificó en el día 17 y los restantes se recuperaron para el análisis de contenido total. El día 35 el animal nº 1693 (conjuntiva), el animal nº 1697 (cámara anterior) y el animal nº 1698 (segmento posterior) se sacrificaron, y el día 69, los cinco animales restantes se sacrificaron y los restantes se retiraron para el análisis de contenido total. Los resultados se presentan en la Tabla 7 y los perfiles de liberación basadas en los restantes recuperados en cada punto de tiempo se muestran en la Fig. 7.

Tabla 7. Contenido total de maleato de timolol *in vivo*

Animal nº	Peso de DDS	Cantidad teórica de timolol, (µg)	Sacrificado el día	Timolol recuperado (µg)	Recuperación de timolol (%)	Liberación de timolol (%)
1696 (SP)	809	150,47	17	105,50	70,11	28,89
1693 (Conj)	791	147,92	35	67,75	45,80	54,20
1697 (CA)	769	143,80	35	55,00	38,25	61,75
1698 (SP)	781	146,05	35	52,50	39,95	64,05
1694 (Conj)	770	143,22	69	36,00	25,14	74,86
1689 (CA)	763	141,92	69	29,00	20,43	79,57
1685 (Conj)	807	150,10	69	33,50	22,32	77,68
1683 (SP)	829	154,19	69	29,25	18,97	81,03
1682 (CA)	765	142,29	69	30,25	21,26	78,74

Como se muestra en la Fig. 7, los datos presentaban características de liberación similares de los tres lugares, cámara anterior, segmento posterior y conjuntiva.

- 5 En la comparación de los perfiles *in vivo* con los perfiles *in vitro*, mostrada en la Fig. 8, puede reconocerse una buena correlación entre los perfiles de liberación.

Se midió la presión intraocular de ambos ojos derecho e izquierdo de los nueve animales los días indicados, como se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8 Programa de IOP con maleato de timolol

Animal nº	Día
1696	1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 13,15
1693,1697,1698	1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 13, 15, 17, 20, 22, 24, 27, 29, 31, 34
1682, 1683, 1685, 1689, 1695	1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 13, 15, 17, 20, 22, 24, 27, 29, 31, 34, 38, 42, 45, 48, 52, 56, 60, 64

10

Los datos se recogieron en orden para compensar las variaciones de IOP de ojo a ojo de cada animal, tanto preoperatoria como posoperatoria, los cambios de IOP se calcularon de la manera siguiente:

$$\Delta\Delta IOP = \Delta IOP - \Delta IOP_{\text{referencia}} \quad (1)$$

$$\Delta IOP = \Delta IOP_{\text{tratada}} - \Delta IOP_{\text{controlada}} \quad (2)$$

15

donde  $\Delta IOP_{tratada}$  y  $\Delta IOP_{controlada}$  representan la IOP de ojo tratado (derecho) y controlado (izquierdo), respectivamente.  $\Delta IOP_{referencia}$  es la diferencia de IOP de ambos ojos en el tiempo 0. El efecto depresivo de la IOP de maleato de timolol en la cámara anterior, la cámara posterior y la conjuntiva se presentan en las Fig. 9A, 9B y 9C, como directriz, se observa que un valor relativamente más negativo del cambio de la IOP se traduce en un mejor efecto terapéutico y un valor de cero se traduce en ningún efecto terapéutico mensurable.

Los datos mostraron que cuando implantes de maleato de timolol, según la presente invención, se implantaron quirúrgicamente en la cámara anterior del ojo, el efecto depresivo de la IOP resultante era el más pronunciado en cada una de las tres posiciones en el ojo. Además, se concluyó que la implantación en el segmento posterior parecía ser la segunda más eficaz para reducir la IOP, y la implantación en la conjuntiva parecía ser la menos eficaz de las tres posiciones desde el punto de vista de eficacia en la depresión de la IOP. Se calculó la depresión media de la IOP en la cámara anterior, el segmento posterior y la conjuntiva. Este cálculo se presenta en la Fig. 10.

Este estudio parece indicar que la posición más eficaz para la implantación de sistemas o implantes para administración de fármacos de timolol según la presente invención está en la cámara anterior.

A fin de determinar que la depresión media de la IOP sería para un ojo que tenía los niveles terapéuticos de timolol, se utilizó colirio de timolol disponible en el mercado y se siguieron los regímenes recomendados descritos a continuación.

En el estudio quinto y final *in vivo*, se utilizaron tres animales. El ojo derecho de cada animal se le instiló con dos gotas de colirio de timolol al 0,5% por la mañana y el ojo izquierdo como referencia, y las IOP de ambos ojos se midieron a 1h, 3h y 6h. Esto se repitió durante dos días. Utilizando las mismas ecuaciones (1) y (2) para calcular la  $\Delta IOP$  y  $\Delta\Delta IOP$ . La depresión media de la IOP de los tres animales se muestra en la figura 11.

Como se muestra se observó una depresión marcada de la IOP aproximadamente a las 6 horas tras la instilación el primer día, pero dicha depresión no se observó el segundo día. Parecía que la depresión media de la IOP estaba localizada alrededor del intervalo de -2 mm Hg, que era similar a lo observado con las formulaciones del implante de la presente invención que comprendían aproximadamente el 26% de maleato de timolol en polímero R203 (lote 295-16).

### Conclusiones

Los implantes de maleato de timolol según la presente invención que se han formulado con poli (D,L-lactida) Resomer R206 y/o Resomer R203 (lote 295-15), han proporcionado características de liberación *in vitro* de aproximadamente seis meses. Debido a su alta solubilidad en agua, el maleato de timolol presenta características de liberación muy rápidas utilizando poli(lactida-co-glicolida) de diferentes viscosidades. Se descubrió que la carga de fármaco era un factor contribución importante que facilitó la rápida liberación del maleato de timolol en medio acuoso. Si la carga de fármaco se reducía desde el 50% a por debajo del intervalo 10-20%, podría conseguirse una liberación sostenida eficaz de 3 a 6 meses.

La primera formulación de timolol seleccionada para el estudio en animales fue del 10% de maleato de timolol en R203 en varillas (lote 241-179) y, en obleas (lote 241-192). Por desgracia, se detectó timolol y después se realizó la determinación del contenido total, se comprobó que todo el maleato de timolol estaba todavía en los implantes de administración de fármacos y no se habían liberado niveles detectables. Esto era diferente de los perfiles de liberación *in vitro*, que mostraron aproximadamente 20,2% de liberación para las varillas y aproximadamente 15,8% de liberación para las obleas después de aproximadamente 35 días. Se razonó que tal vez el tamaño de los implantes (1.300  $\mu\text{g}$ ) era demasiado grande para ser eficaz cuando se implanta en la cámara anterior. Utilizando implantes más pequeños, el siguiente estudio *in vivo* utilizó implantes de aproximadamente 26% de maleato de timolol en R203 (lote 295-16) y el tamaño del implante se redujo a aproximadamente 240  $\mu\text{m}$ .

Además los estudios *in vivo* demostraron que los implantes de polímero/timolol según la invención que se implantaban en la cámara anterior del ojo presentaban niveles terapéuticos mejores que los implantes idénticos implantados en el segmento posterior o la conjuntiva del ojo, como se indica por los valores de depresión de la IOP más negativos. Además, estos valores de depresión fueron similares a los obtenidos con los implantes formuladas con 26% de maleato de timolol en R203 (lote 295-16). De esto, se dedujo que el 26% de maleato de timolol en R203 (lote 295-16) probablemente proporcionaba niveles terapéuticos para deprimir eficazmente la IOP.

### Ejemplo 3

Una mujer de 72 años ha sido diagnosticado con glaucoma de ángulo abierto asociado a la edad que está empeorando cada vez más. Su presión intraocular oscila entre aproximadamente 26 mm Hg y aproximadamente 28 mm Hg. Un implante que contiene un 15% de maleato de timolol en una matriz que comprende cantidades iguales (relación 1:1) de polímeros biodegradables (R203 y R206) se coloca en el vítreo de ambos ojos de la mujer utilizando un trocar. Durante varios días siguientes, el médico mide la presión intraocular en los ojos y encuentra que la presión intraocular parece estar disminuyendo y se estabiliza en aproximadamente 20 mm Hg. La mujer también informa que nota una disminución de las molestias en los ojos. Los implantes siguen proporcionando una dosis

- eficaz relativamente constante de timolol en los ojos durante los próximos 4 meses. Aproximadamente al quinto mes, el médico mide la presión intraocular y determina que los implantes ya no parecen estar manteniendo la presión intraocular deseada en los ojos de la mujer. Se supone que los implantes se han degradado completamente. El médico repite el procedimiento cada 5 meses durante el resto de la vida de la mujer. Los implantes según la invención evitan cualquier pérdida adicional significativa de visión para la mujer.
- 5
- Los implantes descritos en la presente memoria también pueden configurarse para liberar agentes terapéuticos adicionales, como se describió anteriormente, que pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades o afecciones, tales como las siguientes:
- 10 Maculopatías/degeneración de la retina: Degeneración macular no exudativa asociada a la edad (DMAE), Degeneración macular exudativa asociada a la edad (DMAE), neovascularización coroidea, retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide, edema macular diabético.
- 15 Uveitis/retinitis/coroiditis: Epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behçet, retinocoroidopatía en perdigonada, enfermedades infecciosas (sífilis, de Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedias (Pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome múltiple del punto blanco evanescente (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretiniana y síndrome de uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.
- Enfermedades vasculares/enfermedades exudativas: Enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, papiloflebitis, angeítis de ramas congeladas, retinopatía drepanocítica y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreorretinopatía exudativa familiar.
- 20 Enfermedades traumático/quirúrgicas: Oftalmía simpática, enfermedad uveítica de la retina, desprendimiento de retina, traumatismo, Láser, PDT, fotocoagulación, hipoperfusión durante la intervención quirúrgica, retinopatía por radiación, retinopatía por trasplante de médula ósea.
- Trastornos proliferativos: Retinopatía proliferativa del vítreo y membranas epirretinianas, retinopatía diabética proliferativa.
- 25 Trastornos infecciosos: Histoplasmosis ocular, toxocarosis ocular, síndrome de histoplasmosis ocular presunto (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas a la infección por el VIH, enfermedades coroideas asociada a la infección por el VIH, enfermedad uveítica asociada a la infección por el VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades fúngicas de la retina, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis subaguda unilateral difusa, miasis.
- 30 Trastornos genéticos: Retinitis pigmentaria, trastornos generalizados con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de conos, Enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, Enfermedad de Best, distrofia en patrón del epitelio pigmentado de la retina, retinosquiasis ligada a X, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, pseudoxantoma elástico.
- Desgarros/agujeros de la retina: Desprendimiento de retina, agujero macular, desgarro retiniano gigante.
- 35 Tumores: Enfermedad de la retina relacionada con tumores, hipertrofia congénita del EPR, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentado de retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano, tumores intraoculares linfoides.
- 40 Varios: Coroidopatía punteada interna, epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica, epitelitis pigmentaria retiniana aguda y similares.

**REIVINDICACIONES**

1. Un implante para administración de fármacos para su utilización en un método de tratamiento de glaucoma, implante que comprende:
  - 5 un antagonista de receptores beta adrenérgicos asociado a una matriz polimérica biodegradable que libera fármacos a una velocidad eficaz para la liberación sostenida de una cantidad de antagonista de receptores beta adrenérgicos procedente del implante durante un tiempo eficaz para reducir la presión intraocular en un ojo en el que se coloca el implante, siendo el tiempo al menos aproximadamente una semana después de colocar el implante en el ojo, en donde el antagonista de receptores beta adrenérgicos se selecciona del grupo consistente en timolol, sus sales y sus mezclas; y
  - 10 en donde el método incluye la colocación del implante en la cámara anterior del ojo.
2. El implante de la reivindicación 1, en donde el antagonista de receptores beta adrenérgicos es el maleato de timolol.
3. El implante de la reivindicación 1, en donde el antagonista de receptores beta adrenérgicos está disperso dentro de la matriz polimérica biodegradable.
- 15 4. El implante de la reivindicación 1, en donde la matriz comprende una mezcla de un primer polímero biodegradable y un segundo polímero biodegradable diferente.
5. El implante de la reivindicación 1, en donde el antagonista de receptores beta adrenérgicos se proporciona en una cantidad de hasta aproximadamente 50% en peso del implante.
- 20 6. El implante de la reivindicación 1, en donde el antagonista de receptores beta adrenérgicos se proporciona en una cantidad de hasta aproximadamente 30% en peso del implante.
7. El implante de la reivindicación 1, en donde el antagonista de receptores beta adrenérgicos se proporciona en una cantidad de hasta aproximadamente 10% en peso del implante.
8. El implante de la reivindicación 1, en donde el antagonista de receptores beta adrenérgicos es el maleato de timolol y se proporciona en una cantidad de hasta aproximadamente 26% en peso del implante.
- 25 9. El implante de la reivindicación 1, en donde la matriz libera fármaco a una velocidad eficaz para la liberación sostenida de una cantidad del antagonista de receptores beta adrenérgicos del implante durante al menos aproximadamente un mes a partir del momento en que se coloca el implante en el ojo.
10. El implante de la reivindicación 1, en donde la matriz libera fármaco a una velocidad eficaz para la liberación sostenida de una cantidad del antagonista de receptores beta adrenérgicos del implante durante al menos aproximadamente 3 meses a partir del momento en que se coloca el implante en el ojo.
- 30 11. El implante de la reivindicación 1, en donde el antagonista de receptores beta adrenérgicos es un maleato de timolol proporcionado en una cantidad de aproximadamente 20% en peso del implante, y la matriz polimérica biodegradable comprende una combinación de dos polímeros diferentes de polilactida.
12. El implante de la reivindicación 1 que tiene forma de filamento.

Figura 1. Perfiles de liberación del maleato de timolol (solución salina, 37°C, n = 6)

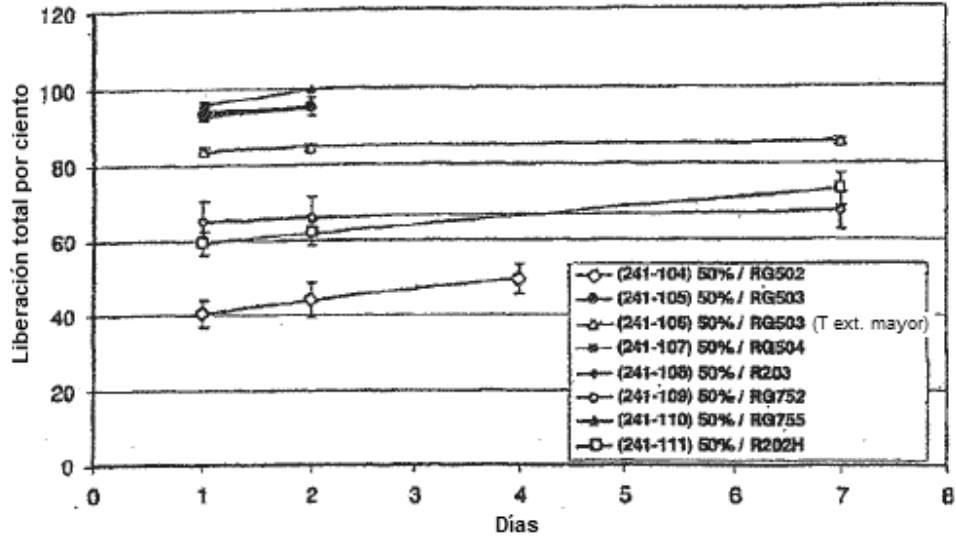


Fig. 1

Figura 2. Perfiles de liberación de maleato de timolol con diferente carga de fármacos (solución salina, 37°C, n = 6)

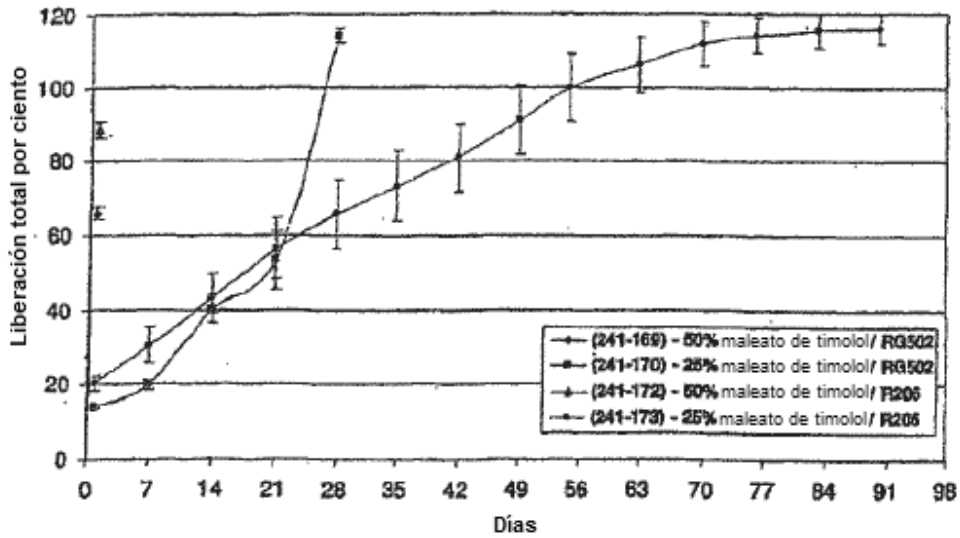


Fig. 2



Figura 3. Perfiles de liberación del maleato de timolol (solución salina, 37°C, n = 6)

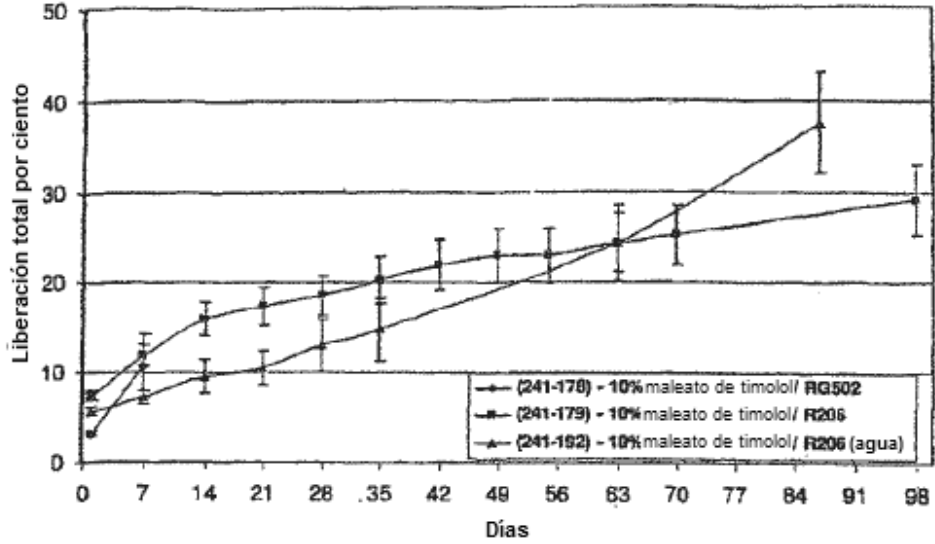


Fig. 3

Figura 4. Perfiles de liberación del maleato de timolol (solución salina, 37°C, n = 6)

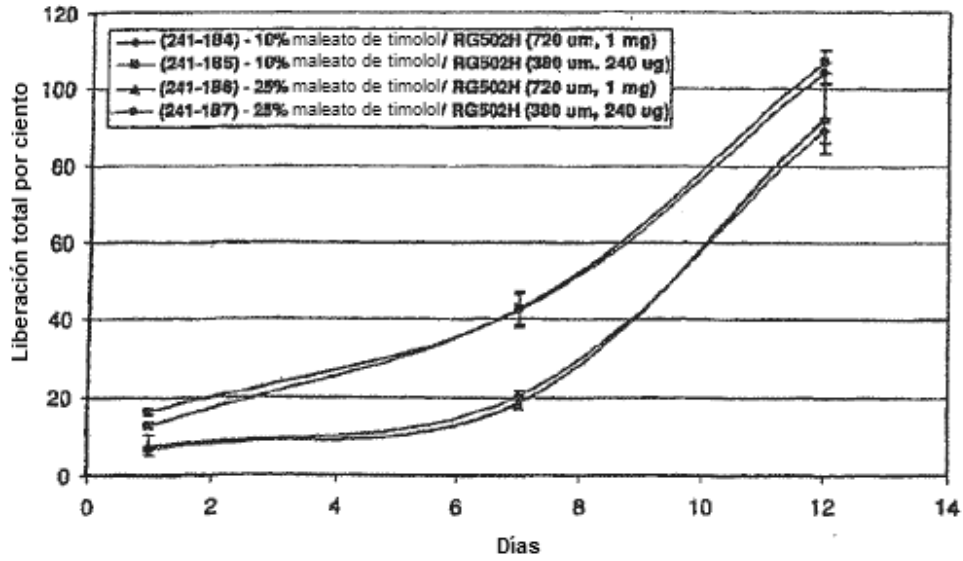


Fig. 4

Figura 5A. Liberación de maleato de timolol con lactida:glicolida PLGA (solución salina, 37°C, n = 6)

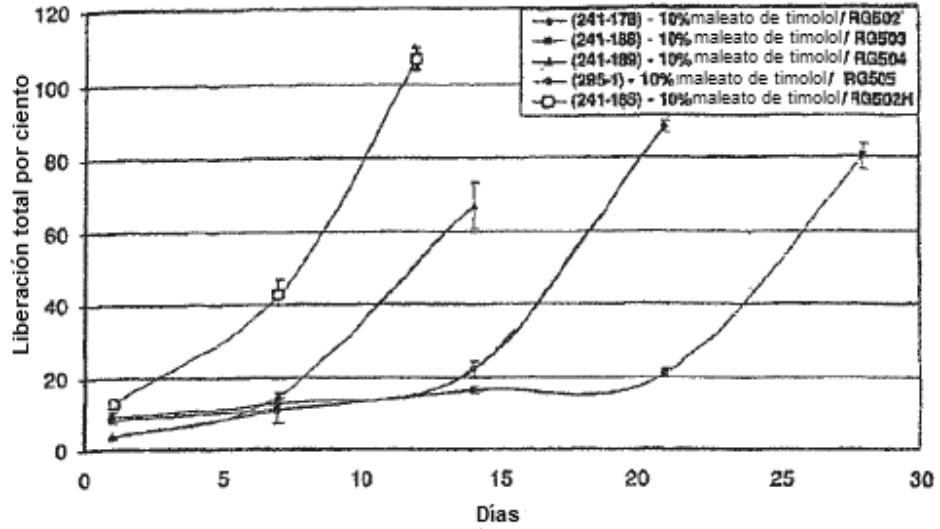


Fig. 5A

Figura 5B. Perfiles de liberación de maleato de timolol (solución salina, 37°C, n=4)

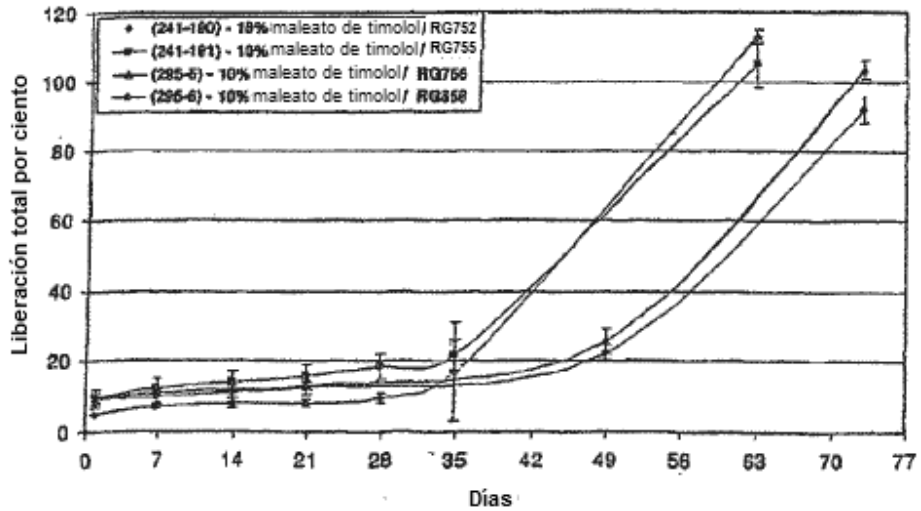


Fig. 5B

Figura 5C. Perfiles de liberación de maleato de timolol (solución salina, 37°C, n = 4)

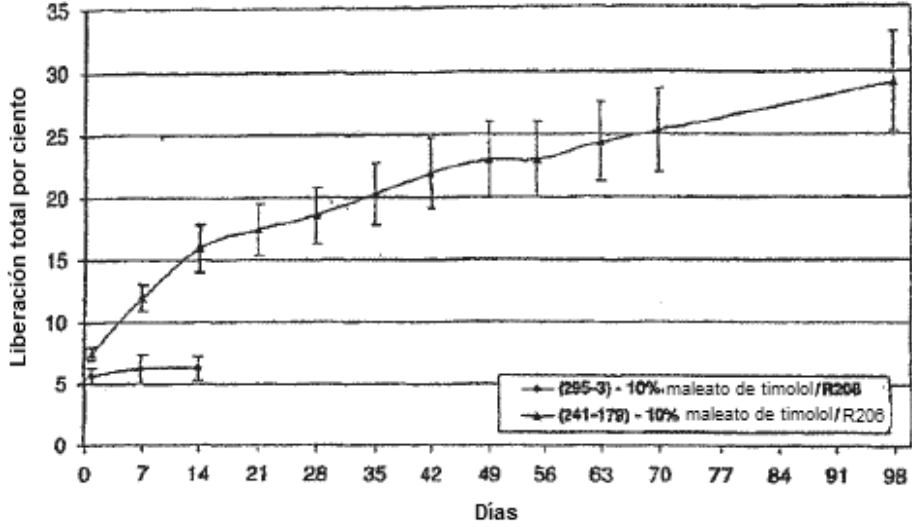


Fig. 5C

Figura 6. Perfiles de liberación de maleato de timolol (solución salina, 37°C, n = 4)

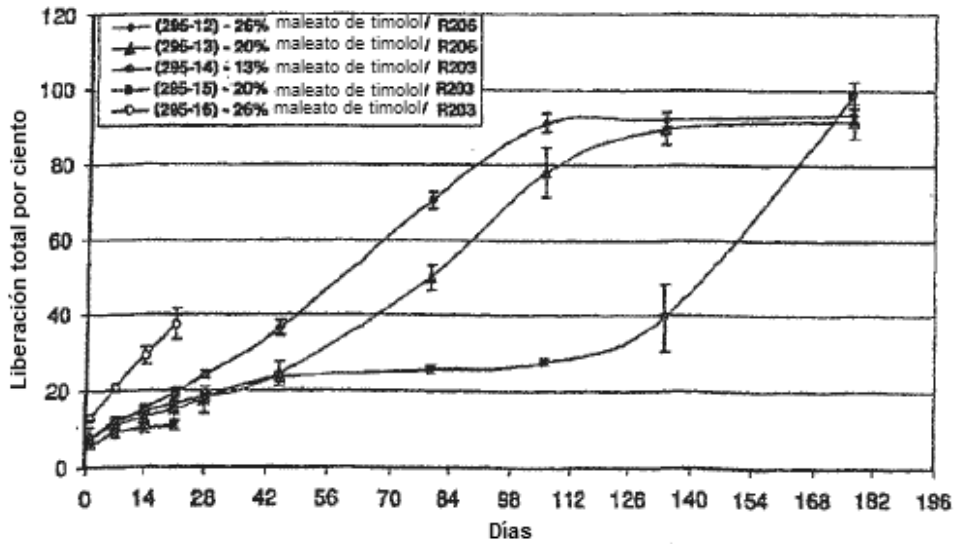


Fig. 6

Figura 7. Liberación de maleato de timolol *in vivo* referida al contenido total de DDS recuperado

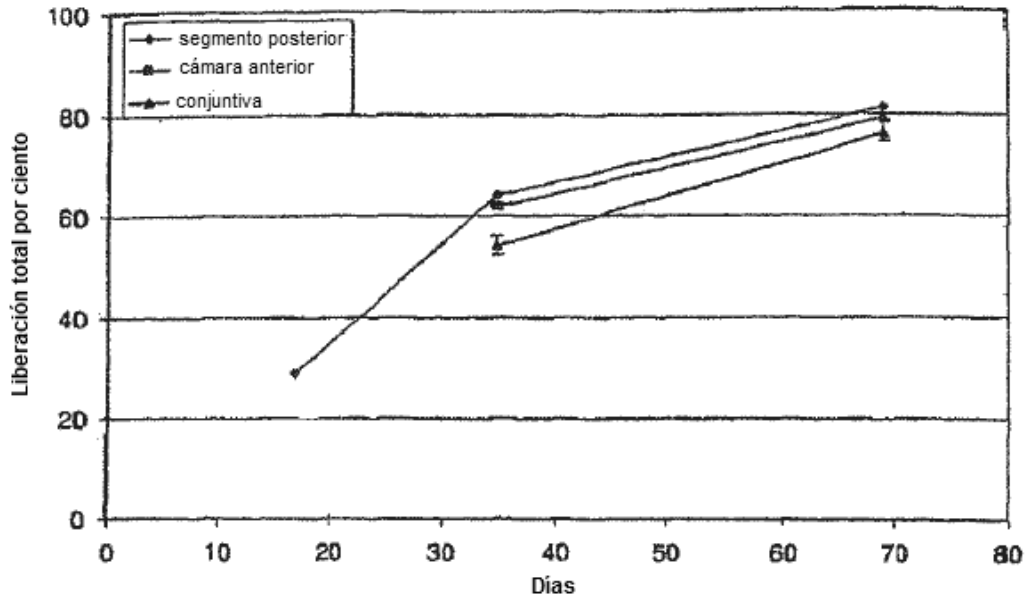


Fig. 7

Figura 8. Perfiles de liberación de maleato de timolol (lote 295-16) (37°C, solución salina, n=4)

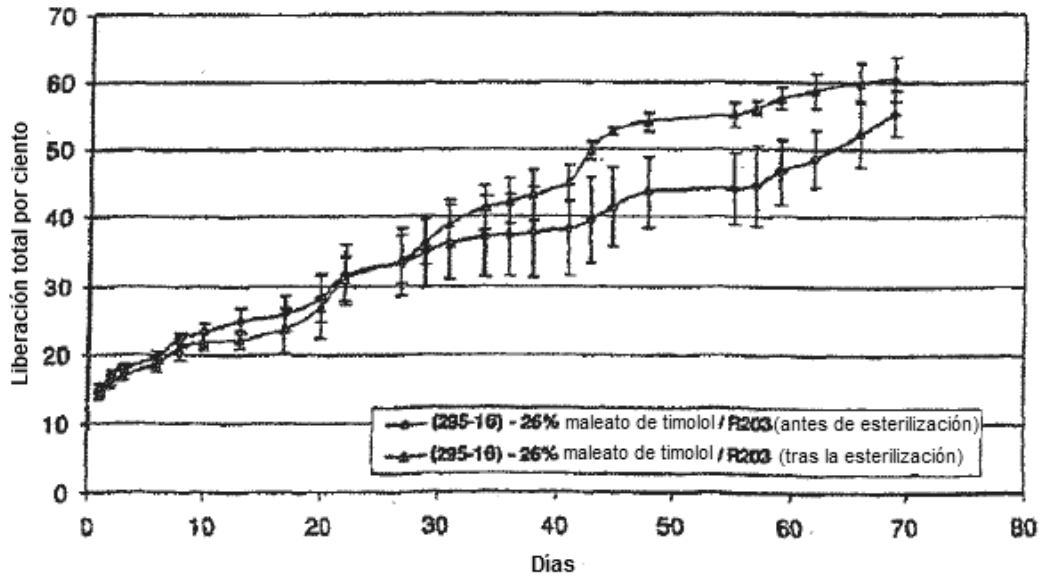


Fig. 8

Figura 9A. Efecto depresivo de la PIO de DDS con maleato de timolol en la cámara anterior

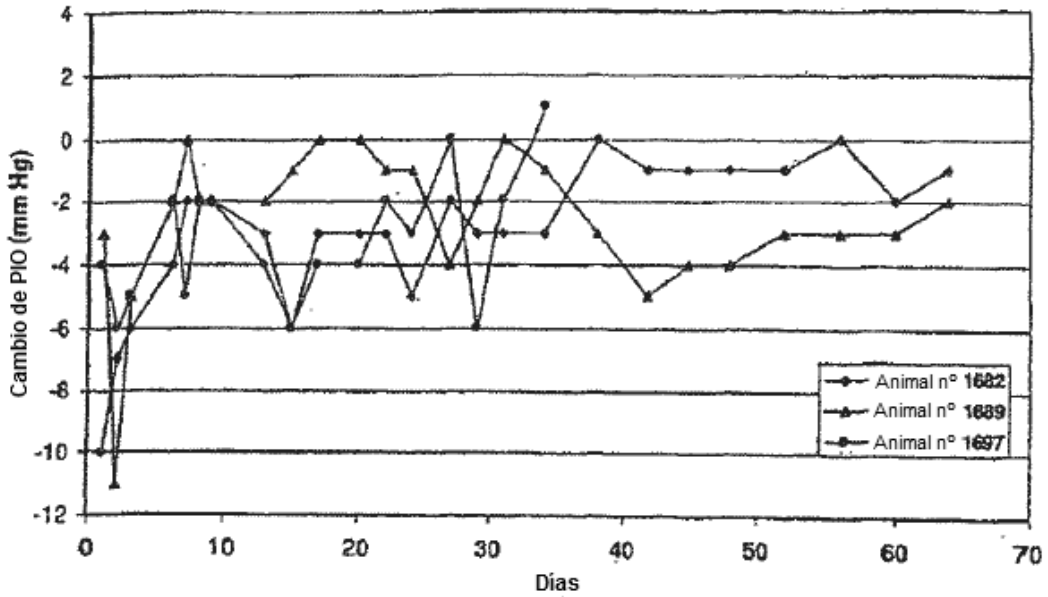


Fig. 9A

Figura 9B. Efecto depresivo de PIO del DDS con maleato de timolol en el segmento posterior

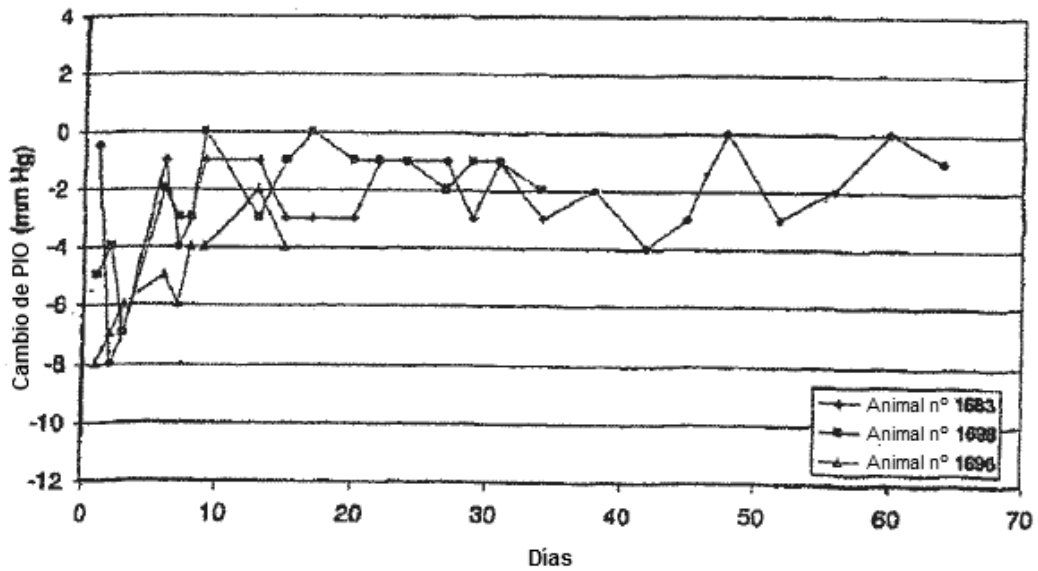


Fig. 9B

Figura 9C. Efecto depresor de la PIO del DDS con maleato de timolol bajo la conjuntiva

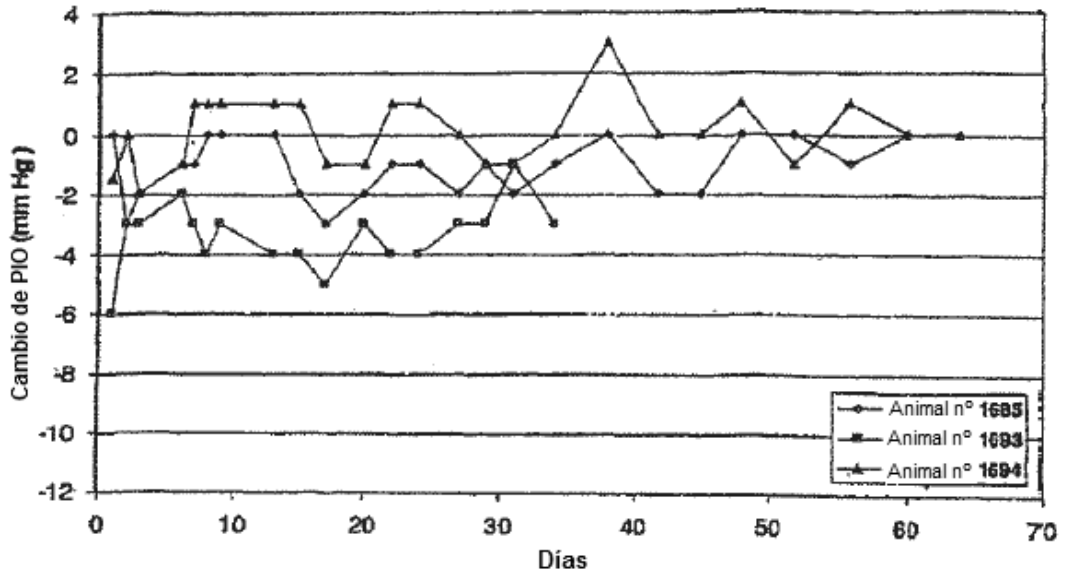


Fig. 9C

Figura 10. Depresión media de la PIO en CA, SP y conjuntiva

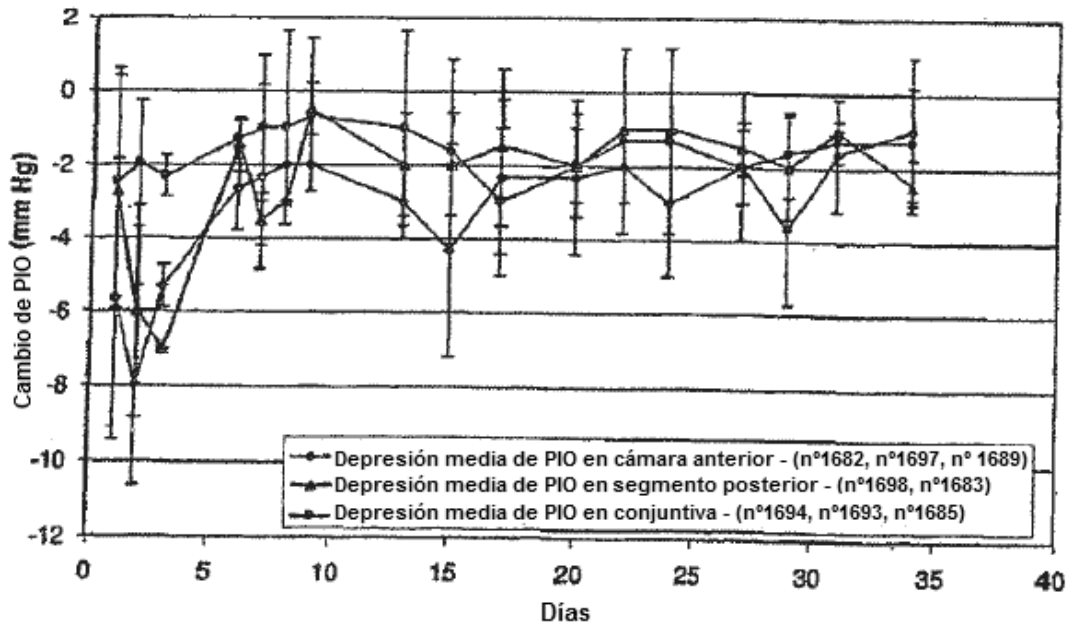
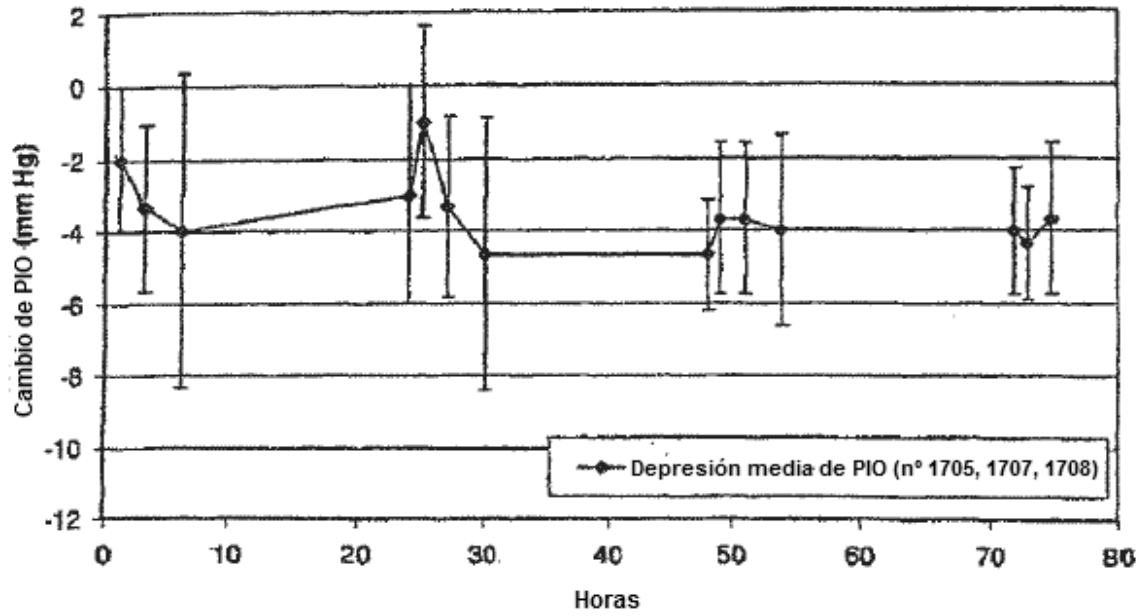


Fig. 10

Figura 11. Depresión media de PIO tras la instilación de colirio con timolol (N=3)



**Fig. 11**