

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 501 942**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2005 E 05735919 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 1740153**

54 Título: **Implantes oculares biodegradables con características de liberación a largo plazo**

30 Prioridad:

30.04.2004 US 837355

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

02.10.2014

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 DUPONT DRIVE
IRVINE, CALIFORNIA 92612, US**

72 Inventor/es:

**NIVAGGIOLI, THIERRY;
SHIAH, JANE GUO y
LIN, QING**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 501 942 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 oculares biodegradables con características de liberación a largo plazo

Antecedentes

5 Esta invención se refiere a implantes y a métodos para tratar una afección ocular. En particular la presente invención se refiere a implantes y a métodos para tratar una afección ocular mediante el implante en una región o sitio ocular de un implante bioerosionable de liberación prolongada que comprende un agente activo y un polímero bioerosionable. Los implantes bioerosionables de esta invención tienen velocidades de liberación variadas y prolongadas para proporcionar cinéticas mejoradas de liberación de uno o más agentes activos (terapéuticos) en el tiempo.

10 Una afección ocular puede incluir una enfermedad, dolencia o afección que afecta a o implica el ojo o una de las partes o regiones del ojo. Hablando ampliamente el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares (tales como los músculos oblicuo y recto) y la parte del nervio óptico que está en o es adyacente al globo ocular. Una afección ocular anterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta a o implica una región o sitio ocular anterior (es decir, parte frontal del ojo), tal como un músculo periocular, un tejido o fluido del párpado o del globo ocular que está localizado anterior a la pared posterior de la cápsula de la lente o músculos ciliares.

15 Así, una afección ocular anterior afecta a o implica principalmente, la conjuntiva, la córnea, la conjuntiva, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (detrás de la retina pero delante de la pared posterior de la cápsula de la lente), la lente o la cápsula de la lente y los vasos sanguíneos y nervio que vascularizan o inervan una región o sitio ocular anterior. Una afección ocular posterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta a o implica principalmente una región o sitio ocular posterior tal como coroides o esclera (en una posición posterior a un plano a través de la pared

20 posterior de la cápsula de la lente), vítreo, cámara vítrea, retina, nervio óptico (es decir, el disco óptico) y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior.

Así, una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección, tal como por ejemplo, degeneración macular (tal como degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa); neovascularización coroidal; neuroretinopatía macular aguda; edema macular (tal

25 como edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, trastornos retinianos, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión de vena retiniana central; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; trauma ocular que afecta un sitio o localización ocular posterior; una afección ocular posterior causada por o influida por un tratamiento de láser ocular; afecciones oculares posteriores causadas por o influidas por una terapia fotodinámica; fotocoagulación; retinopatía por radiación; trastornos de membrana epirretiniana; oclusión de una rama de la vena retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El glaucoma puede considerarse una afección ocular posterior porque el objetivo terapéutico es prevenir la pérdida de o reducir la aparición de pérdida de visión debida a daño en o pérdida de células retinianas o células del nervio óptico (es decir, neuroprotección).

Una afección ocular anterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección, tal como por ejemplo, afaquia; pesudofaquia; astigmatismo; blefaroespasma; cataratas; enfermedades conjuntivales; conjuntivitis; enfermedades corneales; úlcera corneal; síndromes del ojo seco; enfermedades del párpado; enfermedades del aparato lacrimal; obstrucción del conducto lacrimal; miopía; presbicia; trastornos de la pupila; trastornos refractarios y estrabismo: El glaucoma también puede considerarse que es 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

40 intraocular).

La presente invención se refiere y está dirigida a un implante de liberación prolongada y a métodos para el tratamiento de una afección ocular, tal como una afección ocular anterior o una afección ocular posterior o a una afección ocular que puede caracterizarse tanto como una afección ocular anterior como una afección ocular posterior.

45 Los compuestos terapéuticos útiles para el tratamiento de una afección ocular pueden incluir agentes activos con, por ejemplo, una actividad anti-neoplásica, anti-angiogénesis, inhibición de quinasa, anticolinérgica, anti-adrenérgica y/o anti-inflamatoria.

La degeneración macular, tal como degeneración macular relacionada con la edad ("AMD") es la causa principal de ceguera en el mundo. Se estima que trece millones de americanos tienen evidencia de degeneración macular. La degeneración macular resulta en la degradación de la mácula, la parte sensible a la luz de la retina responsable de la

50 visión aguda, directa necesaria para leer o conducir. La visión central se ve especialmente afectada. La degeneración macular se diagnostica bien como seca (atrófica) o húmeda (exudativa). La forma seca de la degeneración macular es más común que la forma húmeda de degeneración macular, diagnosticándose aproximadamente 90% de los pacientes con AMD con AMD seca. La forma húmeda de la enfermedad da lugar habitualmente a una pérdida de visión más grave. La degeneración macular puede producir una pérdida de visión indolora lenta o repentina. La causa de la degeneración

macular no está clara. La forma seca de AMD puede resultar del envejecimiento y adelgazamiento de los tejidos maculares, depósito de pigmento en la mácula o una combinación de los dos procesos. Con AMD húmeda, nuevos vasos sanguíneos crecen por debajo de la retina y se produce extravasación de sangre y fluido. Esta extravasación causa la muerte de las células retinianas y crea puntos ciegos en la visión central.

5 El edema macular ("ME") puede resultar en un hinchamiento de la mácula. El edema está causado por la extravasación de fluido desde los vasos sanguíneos retinianos. La sangre se extravasa fuera de las paredes del vaso debilitado en un área muy pequeña de la mácula que es rica en conos, las terminaciones nerviosas que detectan el color y de las que depende la visión diurna. El efecto borroso ocurre en la mitad o justo en el lado del campo visual central. La pérdida visual puede progresar durante un periodo de meses. La obstrucción de los vasos sanguíneos retinianos, inflamación del ojo, y la degeneración macular relacionada con la edad se han asociado con edema macular. La mácula también puede verse afectada por el hinchamiento posterior a la extracción de cataratas. Los síntomas de ME incluyen visión central borrosa, visión distorsionada, visión teñida de rosa y sensibilidad a la luz. Las causas de ME pueden incluir oclusión de la vena retiniana, degeneración macular, extravasación macular diabética, inflamación del ojo, corioretinopatía serosa central idiopática, uveítis anterior o posterior, pars planitis, retinitis pigmentosa, retinopatía por radiación, desprendimiento vítreo posterior, formación de membrana epirretiniana, telangiectasia retiniana yuxtafoveal idiopática, capsulotomía o iridotomía con Nd:YAG. Algunos pacientes con ME pueden tener un historial de uso de análogos de epinefrina o prostaglandina tópicos para glaucoma. La primera línea de tratamiento para ME es típicamente gotas anti-inflamatorias aplicadas tópicamente.

20 Puede usarse un agente anti-inflamatorio (es decir, inmunosupresor) para el tratamiento de una afección ocular, tal como una afección ocular posterior, que implica inflamación, tal como una uveítis o edema macular. Así, los glucocorticoides tópicos u orales se han usado para tratar la uveítis. Un problema principal con la administración tópica u oral de fármacos es la incapacidad del fármaco de alcanzar una concentración intraocular adecuada (es decir, terapéutica). Véase, por ejemplo, Bloch-Michel E. (1992). *Opening address: intermediate uveitis*, En *Intermediate Uveitis*, Dev. Ophthalmol, W.R.F. Böke et al. editores., Basilea: Karger, 23: 1-2; Pinar, V., et al. (1997). *Intraocular inflammation and uveitis*" En *Basic and Clinical Science Course. Sección 9 (1997-1998)* San Francisco: American Academy of Ophthalmology, p. 57-80, 102-103, 152-256; Böke, W. (1992). *Clinical picture of intermediate uveitis*, En *Intermediate Uveitis*, Dev. Ophthalmol. W.R.F. Böke et al. editores., Basilea: Karger, 23: 20-7; y Cheng C-K et al. (1995). *Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the treatment of experimental uveitis*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36: 442-53.

30 La administración sistémica de glucocorticoides puede usarse sola o además de glucocorticoides tópicos para el tratamiento de uveítis. Sin embargo, la exposición prolongada a concentraciones plasmáticas altas (administración de 1 mg/kg/día durante 2-3 semanas) de esteroides es frecuentemente necesaria de manera que puedan alcanzarse niveles terapéuticos en el ojo.

35 Desafortunadamente, estos altos niveles plasmáticos de fármaco dan lugar comúnmente a efectos secundarios sistémicos tales como hipertensión, hiperglucemia, susceptibilidad incrementada a la infección, úlceras pépticas, psicosis, y otras complicaciones. Cheng C-K et al. (1995). *Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the treatment of experimental uveitis*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36: 442-53; Schwartz, B. (1966). *The response of ocular pressure to corticosteroids*. Ophthalmol. Clin. North Am. 6: 929-89; Skalka, H.W. et al. (1980). *Effect of corticosteroids on cataract formation*, Arch Ophthalmol 98: 1773-7; y Renfro, L. et al. (1992). *Ocular effects of topical and systemic steroids*, Dermatologic Clinics 10: 505-12.

40 Además, la administración en el ojo de una cantidad terapéutica de un agente activo puede ser difícil, si no imposible, para fármacos con vidas medias plasmáticas cortas ya que la exposición del fármaco a los tejidos intraoculares es limitada. Por lo tanto, una manera más eficaz de administrar un fármaco para tratar una afección ocular posterior es poner el fármaco directamente en el ojo, tal como directamente en el vítreo. Maurice, D.M. (1983). *Micropharmaceutics of the eye*, Ocular Inflammation Ther. 1: 97-102; Lee, V.H.L. et al. (1989). *Drug delivery to the posterior segment*" Capítulo 25 En *Retina*. T.E. Ogden y A.P. Schachat eds., St. Louis: CV Mosby, Vol. 1, p. 483-98; y Olsen, T.W. et al. (1995). *Human scleral permeability: effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36: 1893-1903.

50 Las técnicas tales como inyección intravítrea de un fármaco han mostrado resultados prometedores, pero debido a la vida media intraocular corta del agente activo, tales como glucocorticoides (aproximadamente 3 horas), las inyecciones intravítreas deben repetirse frecuentemente para mantener un nivel de fármaco terapéutico. A su vez, este proceso repetitivo incrementa el potencial de efectos secundarios tales como desprendimiento de retina, endoftalmitis y cataratas. Maurice, D.M. (1983). *Micropharmaceutics of the eye*, Ocular Inflammation Ther. 1: 97-102; Olsen, T.W. et al. (1995). *Human scleral permeability: effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36: 1893-1903; y Kwak, H.W. y D'Amico, D.J. (1992). *Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection*, Arch. Ophthalmol. 110: 259-66.

- Además, el tratamiento con glucocorticoides tópico, sistémico y periocular debe monitorizarse de cerca debido a la toxicidad y los efectos secundarios a largo plazo asociados con las secuelas de la exposición sistémica crónica al fármaco. Rao, N.A. et al. (1997). *Intraocular inflammation and uveitis*, En Basic and Clinical Science Course. Sección 9 (1997-1998) San Francisco: American Academy of Ophthalmology, p. 57-80, 102-103, 152-156; Schwartz, B. (1996). *The response of ocular pressure to corticosteroids*, *Ophthalmol Clin North Am* 6: 929-89; Skalka, H.W. y Pichal, J.T. (1980). *Effect of corticosteroids on cataract formation*, *Arch Ophthalmol* 98: 1773-7; Renfro, L y Snow, J.S. (1992). *Ocular effects of topical and systemic steroids*, *Dermatologic Clinics* 10: 505-12; Bodor, N. et al. (1992). *A comparison of intraocular pressure elevating activity of loteprednol etabonate and dexamethasone in rabbits*, *Current Eye Research* 11: 525-30.
- 5
- La patente U.S. 6.217.895 discute un método para administrar un corticosteroide en el segmento posterior del ojo, pero no describe un implante bioerosionable.
- 10
- La Patente U.S. 5.501.856 describe preparaciones farmacéuticas de liberación controlada para implantes intraoculares para aplicarse en el interior del ojo después de una operación quirúrgica para trastornos en el retina/ cuerpo vítreo o para glaucoma.
- La Patente U.S. 5.869.079 describe combinaciones de entidades hidrofílicas e hidrofóbicas en un implante de liberación sostenida biodegradable y describe un implante de copolímero ácido poliláctico ácido poliglicólico (PLGA) que comprende dexametasona. Como se muestra por el ensayo *in vitro* de las cinéticas de liberación del fármaco, el implante de 100-120 µg 50/50 PLGA/dexametasona descrito no mostró una liberación apreciable del fármaco hasta el comienzo de la cuarta semana, a no ser que se añadiera un potenciador de la liberación, tal como HPMC a la formulación.
- 15
- La Patente U.S. 5.824.072 describe implantes para introducción en un espacio supracoroide o una región avascular del ojo, y describe un implante de metilcelulosa (es decir, no biodegradable) que comprende dexametasona. WO 9513765 describe implantes que comprenden agentes activos para introducción en una región supracoroide o avascular de un ojo para propósitos terapéuticos.
- 20
- Las Patentes U.S. 4.997.652 y 5.164.188 describen implantes oculares biodegradables que comprenden fármacos microencapsulados y describe el implante de microcápsulas que comprenden succinato de hidrocortisona en el segmento posterior del ojo.
- 25
- La Patente U.S. 5.164.188 describe agentes encapsulados para introducción en la supracoroide del ojo y describe poner microcápsulas y placas que comprenden hidrocortisona en la pars plana. Las Patentes U.S. Nos. 5.443.505 y 5.766.242 describen implantes que comprenden agentes activos para introducción en un espacio supracoroide o una región avascular del ojo, y describe poner microcápsulas y placas que comprenden hidrocortisona en la pars plana.
- 30
- Zhou *et al.* describen un implante de múltiples fármacos que comprende 5-fluorouridina, triamcinolona, y activador de plasminógeno tisular recombinante humano para la gestión intraocular de vitreoretinopatía proliferativa (PVR). Zhou, T, *et al.* (1998). *Development of a multiple-drug delivery implant for intraocular management of proliferative vitreoretinopathy*, *Journal of Controlled Release* 55: 281-295.
- 35
- La Patente U.S. 6.046.187 discute métodos y composiciones para modular anestésicos locales mediante la administración de uno o más agentes glucocorticosteroides antes, simultáneamente con o después de la administración de un anestésico local en un sitio en un paciente.
- La Patente U.S. 3.986.510 discute insertos oculares que tienen uno o más reservorios internos de una formulación de fármaco confinado en un material que controla la velocidad de liberación del fármaco bioerosionable con una forma adaptada para inserción y retención en el "saco del ojo", que se indica como que está unido por las superficies de la conjuntiva bulbar de la esclera del globo ocular y la conjuntiva palpebral del párpado, o para posicionamiento sobre la sección corneal del ojo.
- 40
- La Patente U.S. 6.369.116 discute un implante con un modificador de la liberación insertado en un colgajo escleral.
- EP 0 654256 discute el uso de un tapón escleral después de cirugía en un cuerpo vítreo, para taponar una incisión.
- La Patente U.S. 4.863.457 discute el uso de un implante bioerosionable para prevenir el fallo de la cirugía de filtración de glaucoma mediante el posicionamiento del implante bien en la región subconjuntival entre la membrana conjuntival superpuesta a ésta y la esclera por debajo de ésta o en la esclera en sí misma en un colgajo de esclera de grosor parcial.
- 45
- EP 488 401 discute implantes intraoculares, hechos de determinados ácidos polilácticos, para ser aplicados en el interior del ojo después de una operación quirúrgica para trastornos de la retina/cuerpo vítreo o para glaucoma.
- 50
- EP 430539 discute el uso de un implante bioerosionable que se inserta en la supracoroide.

Significativamente, se sabe que las formulaciones de co-polímero PLGA de un polímero bioerosionable que comprende un agente activo liberan típicamente el agente activo con un perfil de liberación sigmoide característico (como se observa como el tiempo frente al porcentaje de agente activo total liberado), es decir después de un periodo de espera inicial relativamente largo (la primera fase de liberación) cuando se libera poco, si es que algo, de agente activo, hay un periodo de pendiente positiva alta cuando se libera la mayor parte del agente activo (la segunda fase de liberación) seguido de otra fase de liberación casi horizontal (tercera), cuando la liberación del fármaco alcanza un plató.

US6331313, US4304765, WO0243785, US6306426, US5869079, Journal of Biomedical Materials Research. 51, 4. 2000. 635-641, WO2004062649 y EP1550471 describen varios implantes para uso oftálmico.

Así, existe una necesidad para un implante de liberación prolongada terapéuticamente eficaz para el tratamiento de una afección ocular, tal como una afección ocular posterior. En particular, existe una necesidad para la administración eficaz durante una duración prolongada, por ejemplo, periodos de tiempo que se prolongan hasta 60 días, 90 días, 120 días, 6 meses, 8 meses, 12 meses o más, preferiblemente con el mantenimiento de un nivel de fármaco terapéutico en una región o sitio ocular posterior deseado. Dicha administración prolongada de un agente activo puede ser ventajosa para prevenir la recurrencia de la afección inflamatoria u otra afección ocular posterior tratada. También puede minimizar el número de intervenciones quirúrgicas requeridas por el paciente en el tiempo para tratar la afección, comparado con el uso de implantes que tienen perfiles de liberación más cortos.

Resumen

La presente invención satisface éstas y otras necesidades y proporciona implantes bioerosionables y sistemas de implante según la reivindicación 1. Puede liberar continuamente, o sustancialmente continuamente, el agente activo, tal como el agente anti-inflamatorio esteroideo dexametasona, a niveles correspondientes al menos a aproximadamente 5 ng/ml (y hasta aproximadamente 100 ng/ml) de dexametasona o equivalente de dexametasona en el humor vítreo durante un periodo de entre aproximadamente 30 días a aproximadamente 360 días o más para tratar una afección ocular, tal como una enfermedad retiniana. En determinadas variaciones, se consiguen niveles de liberación consistentes de al menos 10 a 50 ng/ml de dexametasona o equivalente de dexametasona. En otras variaciones, puede conseguirse un nivel de liberación de agente activo continuo o sustancialmente continuo *in vivo* (es decir, en el vítreo) durante al menos aproximadamente 90 días o más, 120 días o más, 6 meses o más, 8 meses o más, y 12 meses o más.

Definiciones

Los términos siguientes tal y como se usan en la presente memoria tienen los significados siguientes:

"Aproximadamente" significa aproximadamente o cerca de y en el contexto de un valor o intervalo numérico mostrado en la presente memoria significa $\pm 10\%$ del valor o intervalo numérico recitado o reivindicado.

"Agente activo" y "fármaco" se usan indistintamente y se refieren a cualquier sustancia usada para tratar una afección ocular.

"Polímero bioerosionable" significa un polímero que se degrada *in vivo*, y en el que se requiere la erosión del polímero en el tiempo para conseguir las cinéticas de liberación del agente activo según la presente invención. Así, los hidrogeles tales como metilcelulosa que actúan para liberar el fármaco mediante el hinchamiento del polímero se excluyen específicamente del término "polímero bioerosionable (o biodegradable)". Las palabras "bioerosionable" y "biodegradable" son sinónimos y se usan indistintamente en la presente memoria.

"Concentración equivalente a dexametasona", o "equivalente de dexametasona" significa una concentración de un agente activo, tal como un agente anti-inflamatorio esteroideo, necesaria para tener aproximadamente la misma eficacia *in vivo* que una dosis particular de dexametasona. Por ejemplo, la hidrocortisona es aproximadamente veinticinco veces menos potente que la dexametasona y así una dosis de 25 mg de hidrocortisona sería equivalente a una dosis de 1 mg de dexametasona. Un experto en la técnica será capaz de determinar la concentración equivalente a dexametasona para un agente anti-inflamatorio esteroideo particular a partir de uno de varios ensayos estándar conocidos en la técnica. Las potencias relativas de corticosteroides seleccionados pueden encontrarse, por ejemplo, en Gilman, A.G., *et al.*, eds. (1990). Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8ª Edición, Pergamon Press: Nueva York, p. 1447.

"Perfil de liberación acumulativo" significa el porcentaje total acumulativo de un agente activo liberado desde un implante en una región o sitio ocular *in vivo* en el tiempo o en un medio de liberación específico *in vitro* en el tiempo.

"Prolongado" como en "periodo prolongado" o "liberación prolongada" significa durante un periodo de tiempo mayor de treinta días, preferiblemente durante al menos 50 días (es decir, durante un periodo de tiempo de 50 días a 365 días) y lo más preferiblemente durante al menos 60 días. Una liberación prolongada puede persistir durante un año o más.

- "Glaucoma" significa glaucoma primario, secundario y/o congénito. El glaucoma primario puede incluir glaucoma de ángulo abierto o de ángulo cerrado. El glaucoma secundario puede ocurrir como una complicación de una variedad de otras afecciones, tales como lesión, inflamación, enfermedad vascular y diabetes.
- 5 "Mediada por inflamación" respecto a una afección ocular significa cualquier afección del ojo que puede beneficiarse de tratamiento con un agente anti-inflamatorio, y se pretende que incluya, pero no está limitada a, uveitis, edema macular, degeneración macular aguda, desprendimiento de retina, tumores oculares, infecciones fúngicas o virales, coroiditis multifocal, uveitis diabética, vitreoretinopatía proliferativa (PVR), oftalmia simpática, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis y difusión uveal.
- 10 "Lesión" o "daño" son intercambiables y se refieren a las manifestaciones celulares y morfológicas y síntomas que resultan de una afección mediada por inflamación, tal como, por ejemplo, inflamación.
- "Medido en condiciones sink ilimitadas *in vitro*", significa ensayos para medir la liberación del fármaco *in vitro*, en el que el experimento se diseña de manera que la concentración de fármaco en el medio receptor nunca excede el 5% de la saturación. Los ejemplos de ensayos adecuados pueden encontrarse, por ejemplo, en USP 23; NF 18 (1995) p. 1790-1798.
- 15 "Afección ocular" significa una enfermedad, dolencia o afección que afecta a o implica el ojo o una de las partes o regiones del ojo, tal como una enfermedad retiniana. El ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares (tal como los músculos oblicuo y recto) y la parte del nervio óptico que está en o es adyacente al globo ocular.
- "Pluralidad" significa dos o más.
- 20 "Afección ocular posterior" significa una enfermedad, dolencia o afección que afecta a o implica una región o sitio ocular posterior tal como coroides o esclera (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula de la lente), vítreo, cámara vítrea, retina, nervio óptico (es decir, el disco óptico) y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior.
- 25 "Agente anti-inflamatorio esteroideo" y "glucocorticoide" se usan indistintamente en la presente memoria y se pretende que incluyan agentes, compuestos o fármacos esteroideos que reducen la inflamación cuando se administran a un nivel terapéuticamente eficaz.
- 30 "Sustancialmente" respecto al perfil de liberación o la característica de liberación de un agente activo desde un implante bioerosionable como en la expresión "velocidad sustancialmente continua" de la velocidad de liberación del agente activo desde el implante significa, que la velocidad de liberación (es decir, cantidad de agente liberado/unidad de tiempo) no varía más del 100% y preferiblemente no varía más del 50%, durante el periodo de tiempo seleccionado (es decir, un número de días). "Sustancialmente" respecto a la combinación, mezclado o dispersión de un agente activo en un polímero, como en la expresión "dispersado sustancialmente homogéneamente" significa que no hay o esencialmente no hay partículas (es decir, agregaciones) del agente activo en dicha dispersión homogénea.
- 35 "Adecuado para inserción (o implante) en (o dentro de) una región o sitio ocular" respecto a un implante, significa un implante que tiene un tamaño (dimensiones) tal que puede insertarse o implantarse sin causar un daño excesivo en el tejido y sin interferir físicamente excesivamente con la visión existente del paciente en el que se implanta o inserta el implante.
- 40 "Niveles terapéuticos" o "cantidad terapéutica" significa una cantidad o una concentración de un agente activo que se ha administrado localmente en una región ocular que es apropiada para tratar de forma segura una afección ocular de manera que se reduce o previene un síntoma de una afección ocular.
- 45 En una variación, la presente invención proporciona un sistema de administración de fármacos para tratar afecciones del ojo que incluye una pluralidad de implantes bioerosionables, teniendo cada implante bioerosionable un único perfil de liberación de fármaco. Cuando se co-administran conjuntamente, una realización de este sistema de implante puede proporcionar una liberación continua prolongada del fármaco a niveles correspondientes al menos a aproximadamente 10 ng/ml vítreo de dexametasona o equivalente de dexametasona durante un periodo de al menos aproximadamente 120 días. En determinadas variaciones, este sistema de implante puede incluir tres implantes, cada uno de los cuales está formado por un polímero separado poli(láctido) (es decir, PLA) o copolímero poli(láctido-co-glicólido) (es decir, PLGA).
- 50 En otras variaciones, los implantes bioerosionables según la presente invención se preparan usando dos o más polímeros bioerosionables diferentes, teniendo cada uno diferentes características de liberación. En una variación, se mezcla una primera cantidad del fármaco o agente activo con un primer polímero y el material resultante se extruye y se

rompe en partículas que se mezclan con una cantidad adicional del fármaco o agente activo y el mismo o un segundo polímero para formar el implante bioerosionable final, bien por extrusión, moldeado por inyección o compresión directa. El implante resultante tiene un perfil de liberación diferente del de un implante creado por el mezclado inicial de los polímeros entre sí y proporciona una liberación continua o sustancialmente continua del agente activo a niveles correspondientes al menos a aproximadamente 10 ng/ml de dexametasona o equivalente de dexametasona durante al menos aproximadamente 60 días.

En más variaciones adicionales, el agente activo puede mezclarse separadamente con un primer y segundo polímeros bioerosionables para formar una primera y segunda mezclas de fármaco-polímero que pueden co-extruirse para producir implantes que tienen una primera y segunda regiones con características de liberación diferentes. El implante resultante tiene un perfil de liberación diferente del de un implante creado por el mezclado inicial de los dos polímeros entre sí y proporciona una liberación continua del fármaco a niveles correspondientes al menos a aproximadamente 10 ng/ml de dexametasona o equivalente de dexametasona durante al menos aproximadamente 60 días.

Nuestra invención engloba un sistema de administración de fármacos para tratar una afección ocular, el sistema de administración de fármacos puede comprender: (a) al menos un implante bioerosionable adecuado para inserción en una región o sitio ocular, comprendiendo el implante bioerosionable; (i) un agente activo, y; (ii) un polímero bioerosionable, en el que el implante bioerosionable puede liberar un nivel terapéutico del agente activo en la región o sitio ocular durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 30 días y aproximadamente 1 año. Preferiblemente, el implante bioerosionable puede liberar el nivel terapéutico del agente activo en la región o sitio ocular a una velocidad sustancialmente continua *in vivo*. Más preferiblemente, el implante bioerosionable puede liberar un nivel terapéutico del agente activo en la región o sitio ocular a una velocidad sustancialmente continua después de ser implantado en el vítreo durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 50 días y aproximadamente 1 año. El agente activo puede ser un agente anti-inflamatorio. El polímero bioerosionable puede ser un co-polímero PLGA.

El implante bioerosionable puede tener un peso entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 100 mg y una dimensión no menor de aproximadamente 0,1 mm y una dimensión no mayor de aproximadamente 20 mm.

Un sistema de administración de fármacos de reivindicación en el alcance de nuestra invención puede comprender una pluralidad de implantes bioerosionables. El agente activo puede dispersarse sustancialmente homogéneamente en el polímero bioerosionable o el agente activo puede asociarse con el polímero bioerosionable en la forma de partículas de agente activo y polímero bioerosionable.

En una realización preferida, el sistema de administración de fármacos puede comprender: (a) una parte del agente activo dispersado sustancialmente homogéneamente en una parte del polímero bioerosionable, y; (b) una parte del mismo agente activo o de uno diferente asociado con una parte del mismo polímero bioerosionable o de uno diferente en la forma de partículas de agente activo y el polímero bioerosionable.

En una realización adicional, el sistema de administración de fármacos puede comprender: (a) un implante bioerosionable adecuado para inserción en una región o sitio ocular, comprendiendo el implante bioerosionable; (i) un agente activo, y; (ii) un polímero bioerosionable, en el que el implante bioerosionable puede liberar un nivel terapéutico del agente activo después de ser insertado en una región o sitio ocular posterior durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 40 días.

Además, el sistema de administración de fármacos puede comprender: (a) una pluralidad de implantes bioerosionables implantables en una región o sitio ocular posterior, comprendiendo cada implante; (i) un agente activo, y; (ii) un polímero bioerosionable, en el que la pluralidad de implantes bioerosionables puede liberar sustancialmente continuamente *in vivo* un nivel terapéutico del agente activo durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 5 días y aproximadamente 1 año. Este sistema de administración de fármacos puede comprender: (a) un primer implante con una primera característica de liberación, y; (b) un segundo implante con una segunda característica de liberación, en el que la primera y segunda características de liberación son diferentes. El perfil de liberación del sistema de administración de fármacos puede corresponder a la suma del primer y segundo perfiles de liberación. De forma notable, este sistema de administración de fármacos puede comprender: (a) un primer implante con una primera característica de liberación, (b) un segundo implante con una segunda característica de liberación, y; (c) un tercer implante con una tercera característica de liberación. Y el perfil de liberación del sistema de administración de fármacos puede corresponder a la suma del primer, segundo y tercer perfiles de liberación. El sistema de administración de fármacos puede comprender al menos dos implantes diferentes que tienen diferentes polímeros bioerosionables. Así, el sistema de administración de fármacos puede comprender un primer, segundo y tercer implantes bioerosionables, en el que el primer implante comprende un primer polímero con un primer peso molecular promedio; el segundo implante comprende un segundo polímero con un segundo peso molecular promedio, y el tercer implante comprende un tercer polímero con un tercer peso molecular promedio.

Una realización particular de nuestra invención puede ser un sistema de administración de fármacos para tratar una afección ocular que comprende; (a) una pluralidad de implantes bioerosionables implantables en una región ocular posterior, comprendiendo cada implante (i) un fármaco anti-inflamatorio, y; (ii) un polímero bioerosionable, en el que la pluralidad de implantes bioerosionables puede liberar sustancialmente continuamente el fármaco anti-inflamatorio a un nivel de al menos aproximadamente un equivalente de dexametasona de 10 ng/ml durante un periodo de entre 5 días y 1 año.

Un método preferido para preparar un implante bioerosionable de liberación prolongada para tratar una afección ocular puede ser: (a) mezclando y extruyendo un agente activo y un primer polímero bioerosionable para formar un primer material sólido; (b) rompiendo el primer material sólido en partículas; (c) mezclando y extruyendo (o comprimiendo directamente) las partículas con el agente activo con un segundo polímero bioerosionable, para formar de esta manera un implante bioerosionable, en el que el implante bioerosionable puede liberar un nivel terapéutico de agente activo a una velocidad sustancialmente continua durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 50 días y aproximadamente 1 año.

En otra realización, un implante bioerosionable para tratar una afección ocular, el implante bioerosionable puede prepararse: (a) mezclando (seguido de extrusión, moldeo por inyección o semejantes) un fármaco anti-inflamatorio esteroideo y un primer polímero bioerosionable para formar un primer material sólido; (b) rompiendo el material sólido en partículas; (c) mezclando (seguido de extrusión, moldeo por inyección o semejantes) las partículas con el fármaco anti-inflamatorio esteroideo y un segundo polímero bioerosionable para formar un implante bioerosionable, en el que el implante bioerosionable puede liberar un nivel terapéutico del agente activo a una velocidad sustancialmente continua durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 50 días y aproximadamente 1 año. Dicho implante bioerosionable puede liberar sustancialmente continuamente el fármaco anti-inflamatorio esteroideo a un nivel de equivalente de dexametasona correspondiente al menos a 10 ng/ml durante un periodo de entre 50 días y un año. Por ejemplo, el implante bioerosionable puede liberar continuamente el fármaco anti-inflamatorio esteroideo a un equivalente de dexametasona correspondiente al menos a 50 ng/ml durante un periodo de al menos aproximadamente 50 días.

Un implante bioerosionable para tratar una afección ocular también puede prepararse como (a) una dispersión que comprende un agente activo dispersado con un primer polímero bioerosionable, (b) una partícula que comprende el agente activo y un segundo polímero bioerosionable, en el que la partícula tiene una característica de liberación del agente activo que es diferente de la característica de liberación del agente activo de la dispersión. Dicho implante puede liberar sustancialmente continuamente el agente activo a un nivel correspondiente al menos a 10 ng/ml de dexametasona o equivalente de dexametasona durante un periodo de al menos aproximadamente 50 días. Así, dicho implante bioerosionable puede liberar sustancialmente continuamente el agente activo a un nivel correspondiente al menos a 50 ng/ml de dexametasona o equivalente de dexametasona durante un periodo de al menos aproximadamente 50 días.

Una realización preferida de nuestra invención es un implante bioerosionable para tratar una afección del ojo mediada por inflamación, preparándose el implante: (a) mezclando un primer agente activo y un primer polímero bioerosionable para formar de esta manera una primera mezcla o matriz de agente activo polímero; (b) mezclando un segundo agente activo y un segundo polímero bioerosionable para formar de esta manera una segunda mezcla o matriz de agente activo polímero; (c) co-extruyendo la primera y segunda matrices de agente activo polímero para formar de esta manera un implante bioerosionable que contiene una primera y segunda regiones, conteniendo la primera región la primera matriz de agente activo polímero y conteniendo la segunda región la segunda matriz de agente activo polímero, en el que la primera y segunda regiones tienen diferentes características de liberación del agente activo. El primer agente activo y el segundo agente activo pueden ser el mismo agente activo o el primer agente activo y el segundo agente activo pueden ser agentes activos diferentes. Asimismo, el primer polímero y el segundo polímero pueden ser el mismo polímero o el primer polímero y el segundo polímero pueden ser polímeros diferentes. El implante puede liberar sustancialmente continuamente el agente activo a niveles correspondientes al menos a 10 ng/ml de dexametasona o equivalente de dexametasona durante un periodo de al menos aproximadamente 50 días. Así, el implante puede liberar sustancialmente continuamente el agente activo a niveles correspondientes al menos a 50 ng/ml de dexametasona o equivalente de dexametasona durante un periodo de al menos aproximadamente 50 días.

Un implante bioerosionable para tratar una afección ocular posterior puede prepararse: (a) mezclando un primer agente activo y un primer polímero bioerosionable para formar de esta manera una primera mezcla de agente activo polímero; (b) co-extruyendo la primera mezcla de agente activo polímero con un segundo polímero para formar de esta manera un implante bioerosionable que contiene una primera y segunda regiones, conteniendo la primera región la primera mezcla de agente activo polímero y conteniendo la segunda región la segunda mezcla de polímero.

Un implante bioerosionable para tratar una afección ocular posterior puede comprender: (a) una primera región que contiene una primera mezcla de un agente activo y un primer polímero bioerosionable, y; (b) una segunda región que contiene una segunda mezcla del agente activo y un segundo polímero bioerosionable, en el que la primera y segunda

regiones tienen características de liberación del agente activo diferentes. Este implante puede liberar sustancialmente continuamente el agente activo a niveles correspondientes al menos a 10 ng/ml de dexametasona o equivalente de dexametasona durante un periodo de al menos aproximadamente 50 días. Alternativamente, este implante puede liberar sustancialmente continuamente el agente activo a niveles correspondientes al menos a 50 ng/ml de dexametasona o equivalente de dexametasona durante un periodo de al menos aproximadamente 50 días.

5

Un método para tratar una afección ocular según nuestra invención puede comprender implantar en una región o sitio ocular un sistema de administración de fármacos mostrado en la presente memoria.

Dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra la liberación acumulativa *in vitro* de dexametasona (como un porcentaje de la cantidad total de dexametasona cargada en los implantes) como una función del tiempo, para el sistema de tres implantes (total de 1.500 µg de dexametasona) de los Ejemplos 1 y 2.

10

La Figura 1B es un gráfico que muestra la misma liberación acumulativa *in vitro* de dexametasona mostrada por la Figura 1, y muestra asimismo la liberación acumulativa *in vitro* de dexametasona desde cada uno de los tres polímeros separados (control).

15

La Figura 2 es un gráfico que muestra de forma comparativa la concentración de dexametasona *in vivo* (como nanogramos de dexametasona por mililitro de fluido vítreo) como una función del tiempo, para: (a) un único implante de dexametasona de 350 µg; (b) un único implante de dexametasona de 700 µg, y: (c) el sistema de tres implantes del Ejemplo 1 y 3.

20

La Figura 3 es un gráfico que muestra la liberación acumulativa *in vitro* de dexametasona (como un porcentaje de la cantidad total de dexametasona cargada en cada implante) como una función del tiempo, para los sistemas de implante único, de polímero múltiple de los Ejemplos 4 y 5.

La Figura 4 es un gráfico que muestra la liberación acumulativa *in vitro* de dexametasona (como un porcentaje de la cantidad total de dexametasona cargada en cada implante) como una función del tiempo, para realizaciones adicionales del sistema de implante único, de polímero múltiple de los Ejemplos 4 y 5.

25

La Figura 5 es un gráfico que muestra de forma comparativa la concentración de dexametasona *in vivo* (como nanogramos de dexametasona por mililitro de fluido vítreo) como una función del tiempo, para: (a) un implante con un único polímero (RG755) de 3 mg cargado con 1.500 µg de dexametasona; (b) un polímero múltiple particular (R203 isla y RG502H mar) de 3 mg preparado según el método del Ejemplo 4 cargado con 1.500 µg de dexametasona; (c) un implante con un único polímero de 0,5 mg cargado con 350 µg de dexametasona, y; (d) un implante con un único polímero de 1 mg cargado con 700 µg de dexametasona.

30

Descripción

La presente invención se basa en el descubrimiento de implantes bioerosionables que pueden liberar una cantidad terapéutica de un agente activo durante un periodo prolongado de tiempo para tratar una afección ocular posterior. La presente invención engloba implantes oculares biodegradables y sistemas de implante y métodos para usar dichos implantes y sistemas de implante para tratar afecciones oculares posteriores. Los implantes pueden formarse para ser monolíticos, esto es, el agente activo se distribuye o dispersa homogéneamente a lo largo de la matriz de polímero biodegradable. Además, los implantes pueden formarse para liberar un agente activo en una región ocular del ojo durante varios periodos de tiempo de liberación prolongada. Así, el agente activo puede liberarse desde implantes preparados según la presente invención durante periodos prolongados de tiempo de aproximadamente 60 días o más, 90 días o más, 120 días o más, 6 meses o más, 8 meses o más ó 12 meses o más.

35

40

Implantes biodegradables para tratar una afección ocular

Los implantes de la presente invención pueden incluir un agente activo mezclado con o dispersado en un polímero biodegradable. Las composiciones de implante pueden variar según el perfil de liberación del fármaco preferido, el agente activo particular usado, la afección ocular que se está tratando y el historial médico del paciente. Los agentes activos que pueden usarse incluyen, pero no están limitados a (bien por sí mismo en un implante en el alcance de la presente invención o en combinación con otro agente activo): inhibidores de ace, citoquinas endógenas, agentes que influyen en la membrana basal, agentes que influyen en el crecimiento de células endoteliales, agonistas o bloqueantes adrenérgicos, agonistas o bloqueantes colinérgicos, inhibidores de aldosa reductasa, analgésicos, anestésicos, antialérgicos, agentes anti-inflamatorios, antihipertensores, vasopresores, antibacterianos, antivirales, antifúngicos, antiprotozoarios, anti-infecciosos, agentes antitumorales, antimetabolitos, agentes antiangiogénicos, inhibidores de tirosina quinasa, antibióticos tales como aminoglicósidos tales como gentamicina, kanamicina, neomicina y vancomicina;

45

50

anfenicoles tales como cloranfenicol; cefalosporinas, tales como cefazolina HCl; penicilinas tales como ampicilina, penicilina, carbenicilina, oxilicina, metilicina; lincosamidas tales como lincomicina; antibióticos polipeptídicos tales como polimixina y bacitracina; tetraciclinas tales como tetraciclina; quinolonas tales como ciproflaxina, etc.; sulfonamidas tales como cloramina T; y sulfonas tales como ácido sulfanílico como la entidad hidrofílica, fármacos anti-virales, por ejemplo, 5 aciclovir, ganciclovir, vidarabina, azidotimidina, dideoxiinosina, dideoxicitosina, dexametasona, ciproflaxina, antibióticos solubles en agua, tales como aciclovir, ganciclovir, vidarabina, azidotimidina, dideoxiinosina, dideoxicitosina; epinefrina; isoflurfato; adriamicina; bleomicina; mitomicina; ara-C; actinomicina D; escopolamina; y semejantes, analgésicos, tales como codeína, morfina, ketorolac, naproxeno, etc., un anestésico, por ejemplo, lidocaína; bloqueante beta-adrenérgico o 10 agonista beta-adrenérgico, por ejemplo, efedrina, epinefrina, etc.; inhibidor de aldosa reductasa, por ejemplo, epalrestat, ponalrestat, sorbinilo, tolrestat; antialérgico, por ejemplo, cromolina, beclometasona, dexametasona y flunisolido; colchicina, agentes antihelmínticos, por ejemplo, ivermectina y suramina sodio; agentes antiamébicos, por ejemplo, cloroquina y clortetraciclina; y agentes antifúngicos, por ejemplo, anfotericina, etc., compuestos anti-angiogénesis tales como acetato de anecortave, retinoides tales como Tazaroteno, agentes anti-glaucoma, tales como brimonidina (Alphagan y Alphagan P), acetazolamida, bimatoprost (Lumigan), timolol, mebefunolol; memantina; agonistas del 15 receptor alfa-2-adrenérgico; 2-metoxiestradiol; anti-neoplásicos, tales como vinblastina, vincristina, interferones; alfa, beta y gamma., antimetabolitos, tales como ácido fólico y análogos, análogos de purina y análogos de pirimidina; inmunosupresores tales como azatioprina, ciclosporina y mizoribina; agentes mitóticos, tales como carbacol, agentes midriáticos tales como atropina, etc., inhibidores de proteasa tales como aprotinina, carmostat, gabexato, vasodilatadores tales como bradiquinina, etc., y varios factores de crecimiento, tales como factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos básico, factores de crecimiento nervioso y semejantes.

En una variación, el agente activo es metotrexato. En otra variación, el agente activo es un ácido retinoico. En otra variación, el agente activo es un agente anti-inflamatorio tal como un agente anti-inflamatorio no esteroideo. Los agentes anti-inflamatorios no esteroideos que pueden usarse incluyen, pero no están limitados a, aspirina, diclofenac, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketorolac, naproxeno y suprofeno. En una variación más, el agente anti-inflamatorio es un 25 agente anti-inflamatorio esteroideo, tal como dexametasona.

Agentes anti-inflamatorios esteroideos

Los agentes anti-inflamatorios esteroideos que pueden usarse en los implantes oculares incluyen, pero no están limitados a, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticoesterona, cortisona, cortivazol, 30 deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluzacort, flucloxonida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetona, fluocinonida, flucortin butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednido, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, 35 parametasona, prednicarbo, prednisolona, 25-dietilamino-acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetona, triamcinolona benetonida, triamcinolona hexacetona y cualquiera de sus derivados.

En una realización, cortisona, dexametasona, fluocinolona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona, y sus derivados, son agentes anti-inflamatorios esteroideos preferidos. En otra variación preferida, el 40 agente anti-inflamatorio esteroideo es dexametasona. En otra variación, el implante biodegradable incluye una combinación de dos o más agentes anti-inflamatorios esteroideos.

El agente activo, tal como un agente anti-inflamatorio esteroideo, puede comprender de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso del implante. En una variación, el agente es de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% en peso del implante. En una variación preferida, el agente comprende aproximadamente 60% 45 en peso del implante. En una realización más preferida de la presente invención, el agente puede comprender aproximadamente 50% en peso del implante.

Polímeros biodegradables

En una variación, el agente activo puede dispersarse homogéneamente en el polímero biodegradable del implante. El implante puede prepararse, por ejemplo, por un método de extrusión secuencial o doble. La selección del polímero 50 biodegradable usado puede variar con las cinéticas de liberación deseadas, la tolerancia del paciente, la naturaleza de la enfermedad que se va a tratar y semejantes. Las características del polímero que se consideran incluyen, pero no están limitadas a, la biocompatibilidad y biodegradabilidad en el sitio del implante, la compatibilidad con el agente activo de interés y las temperaturas de procesamiento. La matriz del polímero biodegradable comprende habitualmente al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 20, al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 40, al 55 menos aproximadamente 50, al menos aproximadamente 60, al menos aproximadamente 70, al menos

aproximadamente 80, o al menos aproximadamente 90 en porcentaje en peso del implante. En una variación, la matriz del polímero biodegradable comprende aproximadamente 40% a 50% en peso del implante.

5 Los polímeros biodegradables que pueden usarse incluyen, pero no están limitados a, polímeros compuestos por monómeros tales como ésteres o éteres orgánicos, que cuando se degradan resultan en productos de degradación fisiológicamente aceptables. También pueden usarse anhídridos, amidas, ortoésteres, o semejantes, en sí mismos o en combinación con otros monómeros. Los polímeros son generalmente polímeros de condensación. Los polímeros pueden estar entrecruzados o no entrecruzados. Si están entrecruzados, no están habitualmente más que ligeramente entrecruzados y están menos de 5% entrecruzados, habitualmente menos de 1% entrecruzados.

10 Para la mayor parte, además de carbono e hidrógeno, los polímeros incluirán oxígeno y nitrógeno, particularmente oxígeno. El oxígeno puede estar presente como oxo, por ejemplo, hidroxilo o éter, carbonilo, por ejemplo, no oxo carbonilo, tal como éster de ácido carboxílico, y semejantes. El nitrógeno puede estar presente como amida, ciano y amino. Una lista ejemplar de polímeros biodegradables que pueden usarse se describe 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).

15 Son particularmente interesantes los polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, bien homo o copolímeros, y polisacáridos. Incluidos entre los poliésteres de interés están homo o copolímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, caprolactona, y combinaciones de éstos. Los copolímeros de ácido glicólico y láctico tienen un interés particular, donde la velocidad de biodegradación está controlada por la proporción de ácido glicólico a láctico. El porcentaje de cada monómero en el copolímero ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) puede ser 0-20 100%, aproximadamente 15-85%, aproximadamente 25-75% o aproximadamente 35-65%. En determinadas variaciones, se usan copolímeros 25/75 PLGA y/o 50/50 PLGA. En otras variaciones, se usan copolímeros PLGA conjuntamente con polímeros poliálactido.

25 También pueden emplearse matrices de polímero biodegradable que incluyen mezclas de PLGA con terminación hidrofílica e hidrofóbica y son útiles para modular las velocidades de degradación de la matriz de polímero. El PLGA con terminación hidrofóbica (también referidos como protegidos o con extremo protegido) tiene una unión éster de naturaleza hidrofóbica en el extremo del polímero. Los grupos terminales hidrofóbicos típicos incluyen, pero no están limitados a, ésteres de alquilo y ésteres aromáticos. El PLGA con terminación hidrofílica (también referido como no protegido) tiene un grupo terminal de naturaleza hidrofílica en el extremo del polímero. El PLGA con grupos terminales hidrofílicos en el extremo del polímero se degrada más rápido que el PLGA con terminación hidrofóbica porque capta agua y experimenta 30 hidrólisis a una velocidad más alta (Tracy et al., *Biomaterials* 20: 1057-1062 (1999)). Los ejemplos de grupos terminales hidrofílicos adecuados que pueden incorporarse para aumentar la hidrólisis incluyen, pero no están limitados a, carboxilo, hidroxilo y polietilén glicol. El grupo terminal específico resultará típicamente del iniciador empleado en el proceso de polimerización. Por ejemplo, si el iniciador es agua o ácido carboxílico, los grupos terminales resultantes serán carboxilo e hidroxilo. De manera similar, si el iniciador es un alcohol monofuncional, los grupos terminales 35 resultantes serán éster o hidroxilo.

Agentes adicionales

Pueden emplearse otros agentes en la formulación para una variedad de propósitos. Por ejemplo, pueden emplearse agentes tamponadores y conservantes. Los conservantes que pueden usarse incluyen, pero no están limitados a, 40 bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, metilparabeno, alcohol polivinílico y alcohol feniletílico. Los ejemplos de agentes tamponadores que pueden emplearse incluyen, pero no están limitados a, carbonato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, y semejantes, según está aprobado por la FDA para la ruta deseada de administración. También pueden incluirse en la formulación electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio.

45 Los implantes oculares biodegradables también pueden incluir compuestos hidrofílicos o hidrofóbicos adicionales que aceleran o retardan la liberación del agente activo. Además, pueden incluirse en los implantes moduladores de la liberación como los descritos en la Patente U.S. No. 5.869.079. La cantidad de modulador de la liberación empleada dependerá del perfil de liberación deseado, la actividad del modulador, y del perfil de liberación del glucocorticoide en ausencia de modulador. Cuando el agente tamponador o potenciador o modulador de la liberación es hidrofílico, también puede actuar como un acelerador de la liberación. Los aditivos hidrofílicos actúan para incrementar las velocidades de liberación a través de una disolución más rápida del material que rodea las partículas de fármaco, lo que incrementa el 50 área superficial del fármaco expuesta, incrementando de esta manera la velocidad de difusión del fármaco. De manera similar, un agente tamponador o potenciador o modulador hidrofóbico puede disolverse más lentamente, ralentizando la exposición de las partículas de fármaco y ralentizando de esta manera la velocidad de difusión del fármaco.

Cinéticas de liberación

Un implante en el alcance de la presente invención puede formularse con partículas de un agente activo dispersadas en una matriz de polímero biodegradable. Sin estar vinculado a ninguna teoría, se cree que la liberación del agente activo puede conseguirse por erosión de la matriz de polímero biodegradable y por difusión del agente particulado en un fluido ocular, por ejemplo, el vítreo, con la disolución posterior de la matriz del polímero y liberación del agente activo. Los factores que influyen en las cinéticas de liberación del agente activo desde el implante pueden incluir características tales como el tamaño y forma del implante, el tamaño de las partículas del agente activo, la solubilidad del agente activo, la proporción de agente activo a polímero(s), el método de fabricación, el área superficial expuesta, y la velocidad de erosión del o de los polímeros. Las cinéticas de liberación conseguidas por esta forma de liberación del agente activo son diferentes de las conseguidas mediante formulaciones que liberan los agentes activos mediante el hinchamiento del polímero, tal como con hidrogeles entrecruzados. En ese caso, el agente activo no se libera mediante la erosión del polímero, sino mediante el hinchamiento del polímero y difusión del fármaco, lo que libera el agente al difundir el líquido a través de las rutas expuestas.

La velocidad de liberación del agente activo puede depender al menos en parte de la velocidad de degradación del componente o componentes del núcleo del polímero que constituyen la matriz del polímero biodegradable. Por ejemplo, los polímeros de condensación pueden degradarse por hidrólisis (entre otros mecanismos) y por lo tanto cualquier cambio en la composición del implante que potencie la captación de agua por el implante incrementará probablemente la velocidad de hidrólisis, incrementando de esta manera la velocidad de la degradación y erosión del polímero y así incrementando la velocidad de la liberación del agente activo.

Las cinéticas de liberación de los implantes de la presente invención pueden depender en parte del área superficial de los implantes. Un área superficial mayor expone más polímero y agente activo al fluido ocular, causando una erosión más rápida de la matriz del polímero y disolución de las partículas del agente activo en el fluido. Por lo tanto, el tamaño y forma del implante también pueden usarse para controlar la velocidad de liberación, periodo de tratamiento y concentración del agente activo en el sitio del implante. A cargas iguales del agente activo, los implantes mayores administrarán una dosis proporcionalmente mayor, pero dependiendo de la proporción superficie a masa, pueden poseer una velocidad de liberación más lenta. Para el implante en una región ocular, el peso total del implante varía preferiblemente, por ejemplo, de aproximadamente 100 μg a aproximadamente 15 mg, Más preferiblemente, de aproximadamente 300 μg a aproximadamente 10 mg y lo más preferiblemente de aproximadamente 500 μg a aproximadamente 5 mg. En una realización particularmente preferida de la presente invención, el peso de un implante es entre aproximadamente 500 μg y aproximadamente 2 mg, tal como entre aproximadamente 500 μg y aproximadamente 1 mg.

Los implantes bioerosionables son típicamente sólidos, y pueden formarse como partículas, láminas, parches, placas, películas, discos, fibras, varillas, y semejantes, o pueden tener cualquier tamaño o forma compatible con el sitio seleccionado de implante, siempre que los implantes tengan las cinéticas de liberación deseadas y administren una cantidad de agente activo que sea terapéutica para la afección médica del ojo pretendida. El límite superior para el tamaño del implante será determinado por factores tales como las cinéticas de liberación deseadas, la tolerancia para el implante en el sitio del implante, las limitaciones de tamaño en la inserción, y la facilidad de manejo. Por ejemplo, la cámara vítrea es capaz de acomodar implantes con forma de varilla relativamente grandes, que tienen generalmente diámetros de aproximadamente 0,05 mm a 3 mm y una longitud de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mm. En una variación, las varillas tienen diámetros de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 1 mm. En otra variación, las varillas tienen diámetros de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 0,75 mm. En una variación adicional más, también pueden usarse otros implantes que tengan geometría variables pero volúmenes aproximadamente similares.

Las proporciones de agente activo, polímero y cualesquiera otros modificadores pueden determinarse empíricamente formulando varios implantes con proporciones variadas. Puede usarse un método aprobado por USP para ensayo de disolución o liberación para medir la velocidad de liberación (USP 23; NF 18 (1995) p. 1790-1798). Por ejemplo, usando el método "sink" ilimitado, una muestra pesada del dispositivo de administración de fármacos se añade a un volumen medido de una disolución que contiene 0,9% NaCl en agua, en el que el volumen de la disolución será tal que la concentración de fármaco después de la liberación es menor de 20%, y preferiblemente menor de 5%, de saturación. La mezcla se mantiene a 37°C y se agita lentamente para asegurar la difusión del fármaco después de la bioerosión. La aparición del fármaco disuelto como una función del tiempo puede seguirse por varios métodos conocidos en la técnica, tal como espectrofotométricamente, HPLC, espectroscopía de masas, etc.

Aplicaciones

Los ejemplos de afecciones oculares que pueden tratarse por los implantes y métodos de la invención incluyen, pero no están limitadas a, glaucoma, uveítis, edema macular, degeneración macular, desprendimiento de retina, tumores

oculares posteriores, infecciones fúngicas o virales, coroiditis multifocal, retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa (PVR), oftalmia simpática, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, difusión uveal y oclusión vascular. En una variación, los implantes son particularmente útiles para tratar afecciones médicas tales como uveítis, edema macular, afecciones oclusivas vasculares, vitreoretinopatía proliferativa (PVR) y varias otras retinopatías.

5 Métodos de implante

Los implantes biodegradables pueden insertarse en el ojo mediante una variedad de métodos, incluyendo el posicionamiento por fórceps, por trocar, o por otros tipos de aplicadores, después de hacer una incisión en la esclera. En algunos casos, puede usarse un trocar o aplicador sin crear una incisión. En una variación preferida, se usa un aplicador manual para insertar uno o más implantes biodegradables en el ojo. El aplicador manual comprende típicamente una
10 aguja de acero inoxidable 18-30 GA, una palanca, un actuador y un émbolo. Los dispositivos adecuados para insertar un implante o implantes en una región o sitio ocular posterior incluyen los descritos en la solicitud de patente de los Estados Unidos número de serie 10/666.872.

El método de implante implica generalmente en primer lugar acceder al área diana en la región ocular con la aguja, trocar o dispositivo de implante. Una vez en el área diana, por ejemplo, la cavidad vítrea, puede oprimirse una palanca
15 en un dispositivo manual para causar que un actuador dirija un émbolo hacia delante. Al moverse el émbolo hacia delante, puede empujar el implante o implantes en el área diana (es decir, el vítreo).

Métodos para preparar implantes

Pueden emplearse varias técnicas para preparar implantes en el alcance de la presente invención. Las técnicas útiles incluyen métodos de separación de fase, métodos de interfase, métodos de extrusión, métodos de compresión, métodos
20 de moldeo, métodos de moldeo por inyección, método de prensado con calor y semejantes.

Le elección de la técnica, y la manipulación de los parámetros de la técnica empleada para producir los implantes pueden influir en las velocidades de liberación del fármaco. Los métodos de compresión a temperatura ambiente resultan en un implante con micropartículas discretas de fármaco y polímero intercaladas. Los métodos de extrusión resultan en implantes con una dispersión progresivamente más homogénea del fármaco en una matriz de polímero continua, al
25 incrementar la temperatura de producción.

El uso de los métodos de extrusión permite una fabricación a gran escala de los implantes y resulta en implantes con una dispersión homogénea del fármaco en la matriz del polímero. Cuando se usan los métodos de extrusión, los polímeros y los agentes activos que se eligen son estables a las temperaturas requeridas para la fabricación, habitualmente al menos aproximadamente 50°C. Los métodos de extrusión usan temperaturas de aproximadamente
30 25°C a aproximadamente 150°C, más preferiblemente aproximadamente 60°C a aproximadamente 130°C

Diferentes métodos de extrusión pueden rendir implantes con diferentes características, incluyendo pero no limitado a la homogeneidad de la dispersión del agente activo en la matriz del polímero. Por ejemplo, el uso de un extrusor de pistón, un extrusor de tornillo único y un extrusor de tornillo doble producirá generalmente implantes con una dispersión progresivamente más homogénea del activo. Cuando se usa un método de extrusión, los parámetros de extrusión tales
35 como temperatura, velocidad de extrusión, geometría del troquel y acabado de la superficie del troquel tendrán un efecto en el perfil de liberación de los implantes producidos.

En una variación de la producción de implantes por un método de extrusión con pistón, el fármaco y el polímero se mezclan en primer lugar a temperatura ambiente y después se calientan a un intervalo de temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 150°C, más habitualmente de aproximadamente 100°C durante un periodo
40 de tiempo de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 hora, más habitualmente de aproximadamente 0 a aproximadamente 30 minutos, más habitualmente aún de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos, y lo más habitualmente durante aproximadamente 10 minutos. Los implantes se extruyen entonces a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 130°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 90°C.

En un método de extrusión con tornillo ejemplar, la mezcla de polvo de agente activo y polímero se añade a un extrusor de tornillo único o doble preajustado a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 130°C, y se extruye directamente como un filamento o varilla con un tiempo de residencia mínimo en el extrusor. El filamento o varilla extruido se corta en implantes pequeños que tienen la dosis de carga de agente activo apropiada para tratar la afección
45 médica de su uso pretendido.

Los sistemas de implante según la invención pueden incluir una combinación de varios implantes bioerosionables, teniendo cada uno composiciones de polímero y perfiles de liberación de fármaco únicos que cuando se co-administran proporcionan una liberación continua prolongada del fármaco. Además, la liberación continua conseguida del fármaco es tanto prolongada como distinta del perfil de liberación que ocurriría con un único implante que consiste en una mezcla de
50

los polímeros. Por ejemplo, para conseguir una liberación continua de al menos 120 días, pueden emplearse tres implantes individuales constituidos por polímeros separados que tienen unas características de liberación rápidas, medias y lentas, liberando el implante con la liberación rápida la mayor parte del fármaco de 0-60 días, liberando el implante con la liberación media la mayor parte del fármaco de 60-100 días y liberando el implante con la liberación lenta la mayor parte del fármaco de 100 días en adelante. Los ejemplos de implantes de liberación rápida incluyen los constituidos por determinados polímeros poliláctido de bajo peso molecular, con perfil de degradación rápida, tal como R104 preparado por Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania, que es un poli(D,L-láctido) con un peso molecular de aproximadamente 3.500. Los ejemplos de implantes de liberación media incluyen los constituidos por determinados copolímeros PLGA de medio peso molecular con perfil de degradación intermedia, tales como RG755 preparado por Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania, que es un poli(D,L-láctido-co-glicólido con p/p 75% láctido:25% glicólido, un peso molecular de aproximadamente 40.000 y una viscosidad inherente de 0,50 a 0,70 dl/g. Los ejemplos de implantes de liberación lenta incluyen los constituidos por otros determinados polímeros poliláctido de alto peso molecular con perfil de degradación más lenta, tales como R203/RG755 preparado por Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania, para los que el peso molecular es aproximadamente 14.000 para R203 (viscosidad inherente de 0,25 a 0,35 dl/g) y aproximadamente 40.000 para RG755. Cuando se administran conjuntamente, estos implantes proporcionan una liberación continua prolongada del fármaco durante un periodo de al menos 120 días *in vitro* que puede resultar en niveles (concentración) de fármaco sostenidos de al menos aproximadamente 5-10 ng de equivalente de dexametasona/mL en el vítreo (es decir, *in vivo*) durante hasta aproximadamente 240 días.

Los implantes bioerosionables únicos con perfiles de liberación prolongada también pueden prepararse según la invención usando dos o más polímeros bioerosionables diferentes teniendo cada uno diferentes características de liberación. En uno de dichos métodos, las partículas de un fármaco o agente activo se mezclan con un primer polímero y se extruyen para formar un filamento o varilla. Este filamento o varilla se rompe en sí mismo en primer lugar en piezas pequeñas y se muele adicionalmente en partículas con un tamaño (diámetro) entre aproximadamente 30 μm y aproximadamente 50 μm , que se mezclan con cantidades adicionales del fármaco o agente activo y un segundo polímero. Esta segunda mezcla se extruye en filamentos o varillas que se cortan hasta el tamaño apropiado para formar el implante final. El implante resultante tiene un perfil de liberación diferente del de un implante creado por el mezclado inicial de los dos polímeros entre sí y extruyéndolo. Se propone que el implante formado incluye partículas iniciales del fármaco y primer polímero que tienen determinadas características de liberación específicas unidas en la segunda mezcla del polímero y fármaco que en sí misma tiene características de liberación específicas que son distintas de las de la primera. Los ejemplos de implantes incluyen los formados con RG755, R203, RG503, RG502, RG 502H como el primer polímero, y RG502, RG 502H como el segundo polímero. Otros polímeros que pueden usarse incluyen polímeros PDL (poli(D,L-láctido)) y PDLG (poli(D,L-láctido-co-glicólido)) disponibles en PURAC América, Inc. Lincolnshire, IL. También pueden usarse polímeros poli(caprolactona). Las características de los polímeros especificados son (1) RG755 tiene un peso molecular de aproximadamente 40.000, un contenido de láctido (en peso) de 75% y un contenido de glicólido (en peso) de 25%; (2) R203 tiene un peso molecular de aproximadamente 14.000 y un contenido de láctido de 100%; (3) RG503 tiene un peso molecular de aproximadamente 28.000, un contenido de láctido de 50% y un contenido de glicólido de 50%; (4) RG502 tiene un peso molecular de aproximadamente 11.700 (viscosidad inherente de 0,16 a 0,24 dl/g), un contenido de láctido de 50% y un contenido de glicólido de 50%, y; (5) RG502H tiene un peso molecular de aproximadamente 8.500, un contenido de láctido de 50%, un contenido de glicólido de 50% y ácido graso en el extremo de la cadena de polímero.

Generalmente, si la viscosidad inherente es 0,16 el peso molecular es aproximadamente 6.300 y si la viscosidad inherente es 0,28 el peso molecular es aproximadamente 20.700. Es importante indicar que todos los pesos moleculares de polímeros mostrados en la presente memoria son pesos moleculares promedio en Daltons.

Según nuestra invención, puede conseguirse la liberación continua o sustancialmente continua de fármaco a niveles correspondientes al menos a 10 ng/ml de dexametasona o equivalente de dexametasona durante al menos 60 días.

En otros métodos, pueden prepararse implantes únicos usando polímeros con diferentes características de liberación cuando mezclas separadas de fármaco-polímero se preparan y se co-extruyen para crear implantes que contienen diferentes áreas o regiones que tienen diferentes perfiles de liberación. El perfil de liberación global del fármaco de estos implantes co-extruidos es diferente del de un implante creado mezclando inicialmente los polímeros entre sí y extruyéndolos. Por ejemplo, pueden crearse primera y segunda mezclas de fármaco o agente activo con diferentes polímeros y las dos mezclas pueden extruirse co-axialmente para crear un implante con una región de núcleo interno que tiene determinadas características de liberación y una región de cubierta externa que tiene unas segundas características de liberación diferentes.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes ilustran aspectos y realizaciones de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de sistema de liberación prolongada de tres implantes de dexametasona

Se preparó un sistema de implante bioerosionable para la administración prolongada de dexametasona mezclando el agente activo dexametasona (Pharmacia Corp., Peapack, NJ) separadamente con cada uno de los tres polímeros diferentes siguientes:

1. poli(D,L-láctido) (R104, Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania),
2. poli(D,L-láctido-co-glicólido) como una mezcla 75:25 (%p/%p) de láctido-glicólido (RG755, Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania), y;
3. poli(D,L-láctido) (R203, Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania), de manera que se obtienen tres mezclas diferentes de dexametasona-polímero.

R203 y R104 son ambos polímeros poli(D,L-láctido), pero con diferentes pesos moleculares. El peso molecular para R203 es aproximadamente 14.000, mientras que el peso molecular para R104 es aproximadamente 3.500. RG755 es un co-polímero poli(láctido-co-glicólido). El peso molecular de RG755 es aproximadamente 40.000.

La dexametasona y uno de los tres polímeros especificados anteriormente se mezclaron concienzudamente en una proporción de 50/50 en proporción en peso de dexametasona y cada uno de los tres polímeros.

Cada uno de los tres lotes separados de las tres mezclas dexametasona-polímero se alimentaron en un extrusor térmico de único pistón y se prepararon de esta manera tres filamentos diferentes de dexametasona-polímero extruidos. Los filamentos se procesaron adicionalmente para obtener segmentos (implantes) individuales, siendo cada segmento aproximadamente un implante de 1 mg que contiene aproximadamente 0,5 mg de dexametasona. El sistema de tres implantes consistía en uno de cada uno de los implantes de 1 mg para cada uno de los tres polímeros (R104, RG755 o R203) que se había combinado separadamente con 0,5 mg de dexametasona). La concentración total de dexametasona en los tres implantes combinados era aproximadamente 1,5 mg, ya que los tres implantes pesaban aproximadamente 1 mg y cada uno de los tres implantes contenía aproximadamente 50% en peso de dexametasona. Se preparó de esta manera un sistema de liberación prolongada de dexametasona de tres implantes.

Ejemplo 2

Liberación *in vitro* de dexametasona desde el Sistema de liberación prolongada de tres implantes

Se midió *in vitro* la liberación acumulativa de dexametasona del sistema de tres implantes del Ejemplo 1. El sistema de tres implantes se puso en un vial de vidrio relleno con medio receptor (0,1 M disolución fosfato, pH 4,4, a 37 grados C). Para permitir condiciones "sink ilimitadas", el volumen del medio receptor se eligió de manera que la concentración nunca excediera del 5% de saturación. Para minimizar fenómenos de transporte secundario, por ejemplo, polarización de la concentración en la capa límite estática, el vial de vidrio se puso en un baño de agua con agitación a 37°C. Se tomaron muestras para análisis por HPLC del vial a puntos de tiempo definidos. Los valores de concentración se usaron para calcular los datos de liberación acumulativa, como se muestra en la Tabla 1 y en la Figura 1 correspondiente. En la Tabla 1 "Día" es el día de la medida *in vitro* de la cantidad acumulativa de dexametasona liberada de los tres implantes, "Cum." es una abreviatura para acumulativo y "Dex" es una abreviatura para dexametasona.

La Figura 1B es un gráfico que muestra la misma liberación acumulativa *in vitro* de dexametasona mostrada en la Figura 1 y muestra asimismo la liberación acumulativa *in vitro* de dexametasona de cada uno de los tres polímeros separados (control) liberada separadamente de cada uno de los implantes de 1 mg para cada uno de los tres polímeros (R104, RG755 o R203) que se habían combinado separadamente con 0,5 mg de dexametasona. La Tabla 1B muestra los datos para la Figura 1B.

Este experimento mostró que el uso de la liberación acumulativa de dexametasona desde el sistema de tres implantes del Ejemplo 1 permitió la liberación *in vitro* durante un periodo de 161 días, una liberación sustancialmente continua del agente activo a una velocidad de liberación sustancialmente constante (es decir, pendiente aproximadamente lineal, positiva).

Ejemplo 3

Liberación *in vivo* de dexametasona desde el Sistema de liberación prolongada de tres implantes

El sistema de tres implantes del Ejemplo 1 se implantó en el vítreo de los ojos de ocho conejos. Esto se llevó a cabo cargando los tres implantes del Ejemplo 1 en un trocar simple con un soporte de muestra y émbolo, haciendo una

incisión a través de la esclera frontal inferior, insertando el trocar a través de la incisión escleral y oprimiendo el émbolo del trocar para depositar los tres implantes del Ejemplo 1 en el vítreo. Las concentraciones vítreas *in vivo* de dexametasona se monitorizaron por muestreo vítreo, usando LC/MS (cromatografía líquida y espectrometría de masas). Las concentraciones de dexametasona para cada ojo se midieron en los días 7, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 y 240 y 360 para el sistema de tres implantes del Ejemplo 1. Los resultados promedio de una medida de concentración mixta se muestran por las dos columnas del lado izquierdo de la Tabla 2.

También se llevaron a cabo estudios de comparación usando implantes únicos (Posurdex) de dexametasona y un polímero PLGA bioerosionable. Específicamente, los implantes del estudio de comparación únicos extruidos estaban formados por dexametasona mezclada con ácido poliláctico-ácido poliglicólico (PLGA) como el polímero biodegradable a una proporción de 60/30/10 en peso de dexametasona (60% en peso), PLGA (RG502, Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania) (10% en peso) y PLGA con extremo de ácido libre (RG502H, Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania) (30% en peso), respectivamente. Se prepararon dos versiones de estos implantes de estudio de comparación; uno contenía 350 µg de dexametasona y el otro implante contenía 700 µg de dexametasona. Estos implantes únicos de dexametasona bioerosionables (Posurdex) se usaron de la misma manera que para los sistemas de tres implantes implantados en el vítreo de los ojos de los conejos (obsérvese que sólo uno del implante bioerosionable de 350 µg de dexametasona ó 700 µg de dexametasona se puso en cada ojo) y se monitorizaron las concentraciones vítreas *in vivo* de dexametasona desde los implantes únicos del estudio de comparación de 350 µg y 700 µg por muestreo vítreo. Las concentraciones de dexametasona para cada ojo se midieron en los días 1, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 42; como se muestra como las tres columnas del lado derecho de la Tabla 2.

Los polímeros RG502 (peso molecular es aproximadamente 11.700) y RG502H (peso molecular es aproximadamente 8.500) usados son ambos poli(D,L-láctido-co-glicólido). R502H tiene un ácido libre en el extremo de su cadena de polímero.

Todas las mediciones de dexametasona son como concentraciones en ng de dexametasona por ml de fluido vítreo.

La Figura 2 muestra (usando los datos de la Tabla 2) las concentraciones vítreas de dexametasona ensayadas después de diferentes periodos de tiempo después del implante intra-vítreo *in vivo* del sistema de implante del Ejemplo 1 en comparación con las concentraciones vítreas de dexametasona obtenidas para el implante único intra-vítreo de los implantes de 350 µg ó 700 µg de dexametasona descritos anteriormente en este Ejemplo 3.

Este experimento mostró que el sistema de implante bioerosionable del Ejemplo 1 puede liberar dexametasona *in vivo* en el vítreo: (1) durante un periodo de tiempo mucho mayor que (es decir, aproximadamente 360 días frente a aproximadamente 30 días) y de una manera mucho más lineal que un implante único de agente dexametasona (estudio de comparación). Significativamente, este experimento mostró que el uso de los tres implantes de dexametasona poliméricos bioerosionables en los que cada uno de los polímeros del implante era diferente permitió (como una vista acumulativa de las características de liberación de los tres implantes tomadas conjuntamente), *in vivo* durante un periodo de 360 días, una liberación sustancialmente continua del agente activo dexametasona a una velocidad de liberación sustancialmente constante (es decir, liberación aproximadamente lineal con una pendiente sustancialmente cero).

Además, este experimento mostró que el sistema de implante bioerosionable del Ejemplo 1 puede liberar y mantener una concentración de dexametasona (o equivalente de dexametasona) en el vítreo *in vivo* de al menos 10 ng/ml o de al menos aproximadamente 100 ng/ml durante un periodo de tiempo de 120 días o durante 360 días. Este experimento también mostró que por comparación, los implantes únicos (350 ó 700 µg) agotaron la administración de dexametasona en el vítreo después de aproximadamente 30 días y que incluso durante este periodo de liberación más corto el implante único bioerosionable no pudo liberar o mantener una concentración de dexametasona (o equivalente de dexametasona) en el vítreo *in vivo* con una liberación sustancialmente continua o con una velocidad de liberación sustancialmente constante del agente activo.

Ejemplo 4

Preparación de implantes únicos de administración prolongada de dexametasona

A. Se prepararon implantes de administración prolongada que contienen dexametasona como sigue. El agente activo dexametasona se mezcló en primer lugar concienzudamente con un polímero seleccionado a una proporción de 60% en peso de dexametasona y 40% en peso de polímero en cinco lotes separados con cada uno de los cinco polímeros bioerosionables diferentes siguientes:

1. poli (D,L-láctido) (R203, Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania),

2. poli (D,L-láctido-co-glicólido) (PLGA) a 50% láctido/50% ácido glicólico (50/50) (R502, Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania),

3. PLGA con extremo de ácido libre (50/50) (RG502H, Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania),
4. PLGA 50/50 (R503, Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania), y;
5. PLGA 75% láctido/25% ácido glicólico (RG755, Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania).
- B. RG755: peso molecular es aproximadamente 40.000; láctido es 75% en peso y glicólido es 25% en peso.
- 5 R203: peso molecular es aproximadamente 14.000, láctido= 100%
- RG503: peso molecular es aproximadamente 28.300, láctido= 50%, glicólido= 50%
- RG502: peso molecular es aproximadamente 11.700, láctido= 50%, glicólido= 50%
- RG502H: peso molecular es aproximadamente 8.500, láctido= 50%, glicólido= 50%, ácido libre en el extremo de la cadena de polímero.
- 10 C. El agente activo dexametasona y el polímero (uno de los cinco) se mezclaron concienzudamente a una proporción de 60/40 (p/p) en peso de dexametasona y polímero para cada lote. Esto se llevó a cabo con cada uno de los cinco polímeros para obtener cinco mezclas diferentes dexametasona-polímero (misma cantidad de dexametasona en cada una de las cinco mezclas diferentes de polímero).
- 15 D. Cada uno de los cinco lotes separados de las cinco mezclas diferentes 60% dexametasona-40% polímero se alimentaron separadamente en un extrusor y se recogieron cinco filamentos extruidos diferentes dexametasona-polímero. Los filamentos así obtenidos se molieron separadamente en partículas dexametasona-polímero con un diámetro de 30 µm a 50 µm. Se prepararon de esta manera cinco "islas" diferentes, como se explica más adelante.
- E. Se prepararon separadamente: (1) una mezcla de dexametasona y polímero RG502 (como dexametasona 40% en peso/RG502 60% en peso), y; (2) una mezcla de dexametasona y polímero RG502H (como dexametasona 40% en peso/RG502H 60% en peso). Se prepararon de esta manera dos "mares" diferentes, como se explica más adelante.
- 20 F. Para cada uno los cinco lotes de partículas (las islas) de dexametasona-polímero (uno de cinco) obtenidos, las partículas se mezclaron separadamente y concienzudamente bien con la mezcla dexametasona-polímero bioerosionable RG502 o con la mezcla dexametasona-polímero bioerosionable RG502H (es decir, con uno de los mares). La mezcla resultante (isla y mar) se alimentó de nuevo en un extrusor y los filamentos extruidos dexametasona-polímero se recogieron y se procesaron adicionalmente para obtener segmentos individuales, cada uno proporcionando un único implante compuesto que comprende 500 µg de dexametasona.
- 25 En resumen, el primer filamento extruido con 500 µg de dexametasona (60/40 dexametasona/polímero) se molió en partículas y las partículas se mezclaron con el segundo lote de 500 µg (que era 40/60 dexametasona/polímero) de manera que la cantidad de dexametasona en el filamento extruido de 1 mg final: era $(500 \mu\text{g} \times 60\%) + (500 \mu\text{g} \times 40\%) = 500 \mu\text{g}$ de dexametasona.
- 30 G. La palabra "isla" se usa aquí para significar la partícula dexametasona-polímero bioerosionable preparada en el párrafo D anterior. La palabra "mar" se usa para describir dexametasona dispersada (tal como dispersada homogéneamente) en un segundo polímero bioerosionable (es decir, no como partículas o islas), como se muestra en el párrafo E anterior.
- 35 También se prepararon tres implantes control. Los tres implantes control fueron todos implantes mar (sin islas). El primer implante control consistió en dexametasona dispersada en el polímero bioerosionable RG502H. El segundo implante control consistió en dexametasona dispersada en el polímero bioerosionable RG502. El tercer implante control consistió en dexametasona dispersada en el polímero bioerosionable R203. Todos los implantes control se prepararon extruyendo una única mezcla polímero y dexametasona. Los tres implantes control eran esencialmente implantes de tipo Posurdex.
- 40 Todas las muestras del grupo control se prepararon en 50/50% peso de dexametasona y polímero individual, y se prepararon como un implante de 1 mg que contenía 500 µg de dexametasona).
- Cada una de estos dos implantes isla y mar y cada uno de los tres implantes control contenían 500 µg de dexametasona.
- 45 Los implantes mostrados anteriormente en el Ejemplo 4 se prepararon como implantes cilíndricos de 1 mg. También se prepararon, triplicando las cantidades de polímero y dexametasona mostradas anteriormente, implantes de 3 mg (1.500 µg de dexametasona) de polímero único RG755 e implantes de 3 mg (1.500 µg de dexametasona) de dos polímeros R203/RG502H.

Ejemplo 5

Comportamiento *in vitro* de los implantes únicos de administración prolongada de dexametasona

Se midió *in vitro* la liberación de dexametasona desde implantes seleccionados del Ejemplo 4. También se prepararon y ensayaron implantes control, los implantes control preparados extruyendo una mezcla de polímero único y dexametasona. En todos los grupos control, las muestras se prepararon en 50/50% en peso de dexametasona y polímero individual, y había 500 µg de dexametasona por cada implante de 1 mg. Los implantes se pusieron en viales de vidrio rellenos con medio receptor (0,1 M disolución fosfato, pH 4,4, a 37 grados C). Para permitir condiciones "sink ilimitadas", el volumen del medio receptor se eligió de manera que la concentración nunca excediera del 5% de saturación. Para minimizar fenómenos de transporte secundario, por ejemplo, polarización de la concentración en la capa límite estática, los viales de vidrio se pusieron en un baño de agua con agitación a 37⁰C. Se tomaron muestras para análisis por HPLC de los viales en los días 1, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 42 y 49 días. Algunas muestras también se tomaron en los días 63 y 77. Los valores de concentración se usaron para calcular los datos de liberación acumulativa, como se muestra en la Tabla 3 y en las Figuras 3 y 4.

La Figura 3 presenta la característica de liberación de dexametasona *in vitro* para dos implantes: (1) uno en el que la isla del implante consistió en partículas de dexametasona-polímero R203 y el mar del mismo implante consistió en dexametasona dispersada en polímero RG502H, y; (2) un segundo implante en el que la isla de este segundo implante consistió en partículas de dexametasona-polímero R203 y el mar de este segundo implante consistió en dexametasona dispersada en material de polímero RG502. Se observó que dichas formulaciones de implante isla y mar dieron lugar a perfiles de liberación no predecibles a partir de las características individuales de los polímeros bioerosionables de la isla o mar solos con dexametasona.

La Figura 4 presenta la característica de liberación de dexametasona *in vitro* para dos implantes: (1) uno en el que la isla del implante consistió en partículas de dexametasona-polímero RG755 y el mar del mismo implante consistió en dexametasona dispersada en polímero RG502H, y; (2) un segundo implante en el que la isla de este segundo implante consistió en partículas de dexametasona-polímero RG755 y el mar de este segundo implante consistió en dexametasona dispersada en material de polímero RG502. Se observó que dichas formulaciones de implante isla y mar dieron lugar a perfiles de liberación no predecibles a partir de las características individuales de los polímeros bioerosionables de la isla o mar solos con dexametasona.

Estos resultados de liberación *in vitro* muestran que los implantes preparados a partir de una pluralidad de polímeros pueden tener perfiles de liberación *in vitro* variados que permiten la liberación sustancialmente lineal de dexametasona durante hasta al menos aproximadamente 80 días.

Ejemplo 6

Liberación *in vivo* de dexametasona desde implantes de liberación prolongada

Los implantes del Ejemplo 4 se implantaron en el vítreo de ojos separados de catorce conejos. Esto se llevó a cabo cargando el implante en un trocar, haciendo una incisión a través de la esclera, insertando el trocar a través de la incisión escleral y oprimiendo el émbolo del trocar para depositar el Ejemplo 5 en el vítreo de ojos separados. Las concentraciones de dexametasona vítreas *in vivo* se monitorizaron por muestreo vítreo usando LC/MS. Las concentraciones de dexametasona para cada ojo se midieron en los días 7, 21, 35, 49, 63, 77 y 112. Los resultados promedio de las mediciones se muestran en la Tabla 4 para un implante de polímero RG755 de 3 mg (1.500 µg de dexametasona) y para un implante de R203 (isla)/RG502H (mar) de 3 mg (1.500 µg de dexametasona).

También se llevaron a cabo estudios de comparación usando implantes únicos (Posurdex) de 0,5 mg ó 1 mg de (350 µg ó 700 µg) de dexametasona y un polímero bioerosionable ("Implantes de Polímero Único" en la Tabla 4). Específicamente, los implantes de proceso extruidos únicos estaban formados por dexametasona mezclada con ácido poliláctico-ácido poliglicólico (PLGA) como el polímero biodegradable a una proporción de 70/30 en peso de dexametasona (70% en peso) y PLGA (Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, Alabama, viscosidad inherente 0,16) (30% en peso). Se prepararon dos versiones de los implantes, uno contenía 350 µg de dexametasona y el otro implante contenía 700 µg de dexametasona. Estos implantes únicos bioerosionables de dexametasona (Posurdex) se implantaron de la misma manera en el vítreo de los ojos de conejos (obsérvese que sólo uno del implante bioerosionable de 350 µg de dexametasona ó 700 µg de dexametasona se puso en cada ojo) y las concentraciones de dexametasona vítreas *in vivo* se monitorizaron por muestreo vítreo. Las concentraciones de dexametasona para cada ojo se midieron en los días 1, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 42; como también se muestra en la Tabla 4. Las concentraciones de dexametasona ensayadas (como ng de dexametasona por ml de vítreo) se muestran en la Tabla 4 a la derecha de las columnas "Día".

La Figura 5 muestra (usando los datos de la Tabla 4) las concentraciones obtenidas (cantidad de dexametasona ensayada después de diferentes periodos de tiempo después del implante intra-vítreo *in vivo* del sistema de implante del Ejemplo 6 en comparación con los perfiles de liberación obtenidos para el único implante intra-vítreo de un implante de dexametasona de 350 µg ó 700 µg de dexametasona.

5 Este experimento mostró que los implantes bioerosionables isla y mar particulares del Ejemplo 5 pueden liberar dexametasona *in vivo* en el vítreo: (1) durante un periodo de tiempo mucho mayor que (es decir, al menos aproximadamente 112 días frente a aproximadamente 30 días) y de una manera mucho más lineal de lo que puede un implante de agente activo con un único polímero. Significativamente, este experimento mostró que el implante isla y mar
10 *in vivo* durante un periodo de 360 días, una liberación sustancialmente continua del agente activo a una velocidad de liberación sustancialmente constante (es decir, liberación aproximadamente lineal con una pendiente sustancialmente cero).

Significativamente, como se muestra en la Tabla 4 y Figura 5, el implante de polímero único RG755 de 3 mg (1.500 µg de dexametasona) presentó un perfil de liberación prolongado, mostrando de esta manera que un único polímero 75:25
15 (% en peso) láctido:glicólido con una viscosidad inherente de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 0,70 dl/g puede ser adecuado para preparar un implante de liberación prolongada.

Además, este experimento mostró que el sistema de implante bioerosionable del Ejemplo 5 puede liberar y mantener una concentración de dexametasona (o equivalente de dexametasona) en el vítreo *in vivo* de al menos 10 ng/ml o de al menos aproximadamente 100 ng/ml durante un periodo de tiempo de 120 días o durante 360 días. Este experimento
20 también mostró que por comparación, los implantes únicos (350 µg ó 700 µg de dexametasona) agotaron la administración de dexametasona en el vítreo después de aproximadamente 30 días y que incluso durante este periodo de liberación más corto el implante bioerosionable con un único polímero no pudo liberar o mantener una concentración de dexametasona (o equivalente de dexametasona) en el vítreo *in vivo* con una liberación sustancialmente continua o con una velocidad de liberación sustancialmente constante del agente activo.

25 Ejemplo 7

Tratamiento de una afección ocular con un sistema de liberación prolongada de agente activo anti-inflamatorio

Puede usarse un sistema de implante de liberación prolongada para tratar una afección ocular. El implante puede contener un esteroide, tal como un esteroide anti-inflamatorio, tal como dexametasona como el agente activo. Alternativamente o además, el agente activo puede ser un anti-inflamatorio no esteroideo, tal como ketoralac (disponible
30 en Allergan, Irvine, California como disolución oftálmica de ketoralac trometamina, con el nombre comercial Acular). Así, por ejemplo, un sistema de implante de liberación prolongada de dexametasona o ketoralac del Ejemplo 1 o del Ejemplo 4 puede implantarse en una región o sitio ocular (es decir, en el vítreo) de un paciente con una afección ocular para un efecto terapéutico deseado. La afección ocular puede ser una afección inflamatoria tal como uveítis o el paciente puede padecer una o más de las afecciones siguientes: degeneración macular (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa); neovascularización coroidal; neuroretinopatía macular aguda; edema macular (incluyendo edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión de la vena retiniana central; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; retinopatía; un trastorno de membrana epirretiniana; oclusión de una rama de la vena retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El o los implantes pueden insertarse en el
40 vítreo usando el procedimiento (implante con trocar) mostrado en el Ejemplo 2 y 6. El o los implantes pueden liberar una cantidad terapéutica, por ejemplo, de dexametasona o ketoralac durante un periodo de tiempo prolongado para tratar de esta manera un síntoma de la afección ocular.

Ejemplo 8

Preparación y uso terapéutico de un o unos implantes de liberación prolongada anti-angiogénesis

Un implante para tratar una afección ocular según la presente invención puede contener un esteroide, tal como un esteroide anti-angiogénesis, tal como un anecortave, como el agente activo. Así, un sistema de implante bioerosionable para la administración prolongada de acetato de anecortave (un esteroide angiostático) puede prepararse usando el método del Ejemplo 1 o el método del Ejemplo 4, pero con el uso de acetato de anecortave como el agente activo, en
50 lugar de dexametasona. El implante o implantes pueden cargarse con un total de aproximadamente 15 mg del anecortave (es decir, 5 mg de anecortave pueden cargarse en cada uno de tres implantes preparados según el método del Ejemplo 1).

El sistema de implante de liberación prolongada de acetato de anecortave puede implantarse en una región o sitio ocular (es decir, en el vítreo) de un paciente con una afección ocular para un efecto terapéutico deseado. La afección ocular puede ser una afección angiogénica o una afección inflamatoria tal como uveítis o el paciente puede padecer una o más de las afecciones siguientes: degeneración macular (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa); neovascularización coroidal; neuroretinopatía macular aguda; edema macular (incluyendo edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión de la vena retiniana central; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; retinopatía; un trastorno de membrana epirretiniana; oclusión de una rama de la vena retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El o los implantes pueden insertarse en el vítreo usando el procedimiento (implante con trocar) mostrado en el Ejemplo 2 y 6. El o los implantes pueden liberar una cantidad terapéutica del anecortave durante un periodo de tiempo prolongado para tratar de esta manera un síntoma de la afección ocular.

Ejemplo 9

15 Preparación y uso terapéutico de un o unos implantes de liberación prolongada anti-VEGF

El VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) (también conocido como VEGF-A) es un factor de crecimiento que puede estimular el crecimiento, supervivencia y proliferación de las células del endotelio vascular. Se cree que VEGF juega un papel central en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y la supervivencia de los vasos sanguíneos inmaduros (mantenimiento vascular). La expresión en tumores de VEGF puede dar lugar al desarrollo y mantenimiento de una red vascular, que estimula el crecimiento tumoral y la metástasis. Así, la expresión incrementada de VEGF se correlaciona con una pronóstico pobre en muchos tipos tumorales. La inhibición de VEGF puede ser una terapia anticancerosa usado solo o para complementar modalidades terapéuticas actuales (por ejemplo, radiación, quimioterapia, terapias de biológicos dirigidas).

Se cree que VEGF ejerce sus efectos uniéndose a y activando dos receptores de membrana con actividad tirosina quinasa relacionados estructuralmente, receptor 1 de VEGF (VEGFR-1 o flt-1) y VEGFR-2 (flt-2 o KDR), que se expresan por las células endoteliales en la pared de los vasos sanguíneos. VEGF también puede interactuar con el receptor estructuralmente distinto neuropilina-1. La unión de VEGF a estos receptores inicia una cascada de señalización, que resulta en efectos en la expresión génica y supervivencia, proliferación y migración celulares. VEGF es un miembro de una familia de proteínas estructuralmente relacionadas (véase la Tabla A más adelante). Estas proteínas se unen a una familia de VEGFR (receptores de VEGF), estimulando de esta manera varios procesos biológicos. El factor de crecimiento placentario (PIGF) y VEGF-B se unen principalmente a VEGFR-1. PIGF modula la angiogénesis y también puede jugar un papel en la respuesta inflamatoria. VEGF-C y VEGF-D se unen principalmente a VEGFR-3 y estimulan la linfangiogénesis en lugar de la angiogénesis.

Tabla A

Miembros de la familia VEGF	Receptores	Funciones
VEGF (VEGF-A)	VEGFR-1, VEGFR-2, neuropilina-1	Angiogénesis mantenimiento vascular
VEGF-B	VEGFR-1	No establecida
VEGF-C	VEGF-R, VEGFR-3	Linfangiogénesis
VEGF-D	VEGFR-2, VEGFR-3	Linfangiogénesis
VEGF-E (factor viral)	VEGFR-2	Angiogénesis
PIGF	VEGFR-1, neuropilina-1	Angiogénesis e inflamación

Puede usarse un sistema de implante bioerosionable de liberación prolongada para tratar una afección ocular mediada por un VEGF. Así, el implante puede contener como agente activo un compuesto que actúa para inhibir la formación de VEGF o para inhibir la unión de VEGF a su VEGFR. El agente activo puede ser, por ejemplo, ranibizumab (rhuFab V2) (Genentech, San Francisco Sur, California) y el o los implantes pueden prepararse usando el método del Ejemplo 1 o el método del Ejemplo 4, pero con el uso de ranibizumab como el agente activo, en lugar de dexametasona. Ranibizumab es un producto anti-VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) que puede tener una utilidad particular para pacientes con degeneración macular, incluyendo la forma húmeda de degeneración macular relacionada con la edad. El

implante o implantes pueden cargarse con un total de aproximadamente 300-500 µg del ranibizumab (es decir, aproximadamente 150 µg de ranibizumab pueden cargarse en cada uno de los tres implantes preparados según el método del Ejemplo 1.

5 El sistema de implante de liberación prolongada de ranibizumab puede implantarse en una región o sitio ocular (es decir, en el vítreo) de un paciente con una afección ocular para un efecto terapéutico deseado. La afección ocular puede ser una afección inflamatoria tal como uveítis o el paciente puede padecer una o más de las afecciones siguientes: degeneración macular (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa); neovascularización coroidal; neuroretinopatía macular aguda; edema macular (incluyendo edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión de la vena retiniana central; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; retinopatía; un trastorno de membrana epirretiniana; oclusión de una rama de la vena retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El o los implantes pueden insertarse en el vítreo usando el procedimiento (implante con trocar) mostrado en el Ejemplo 2 y 6. El o los implantes pueden liberar una cantidad terapéutica del ranibizumab durante un periodo de tiempo prolongado para tratar de esta manera un síntoma de la afección ocular.

10 Pegaptanib es un aptámero que puede unirse selectivamente a y neutralizar VEGF y puede tener utilidad para el tratamiento, por ejemplo, de la degeneración macular relacionada con la edad y el edema macular diabético inhibiendo el crecimiento anormal de los vasos sanguíneos y estabilizando o revirtiendo la extravasación de los vasos sanguíneos en el fondo del ojo lo que resulta en una visión mejorada. Un sistema de implante bioerosionable para la administración prolongada de pegaptanib sodio (Macugen; Pfizer Inc, Nueva York o Eyetech Pharmaceuticals, Nueva York) también puede prepararse usando el método del Ejemplo 1 o el método del Ejemplo 4, pero con el uso de pegaptanib sodio como el agente activo, en lugar de dexametasona. El implante o implantes pueden cargarse con un total de aproximadamente 1 mg a 3 mg de Macugen según el método del Ejemplo 1.

15 El sistema de implante de liberación prolongada de pegaptanib sodio puede implantarse en una región o sitio ocular (es decir, en el vítreo) de un paciente con una afección ocular para un efecto terapéutico deseado.

Un implante intraocular bioerosionable de liberación prolongada para tratar una afección ocular, tal como un tumor ocular también puede prepararse como se muestra en este Ejemplo 9, usando aproximadamente 1-3 mg del compuesto trampa de VEGF disponible en Regeneron, Tarrytown, Nueva York.

Ejemplo 10

30 Preparación y uso terapéutico de un o unos implantes de liberación prolongada beta bloqueantes

Un sistema de implante de liberación prolongada para tratar una afección ocular puede contener un antagonista del receptor beta-adrenérgico (es decir, un "beta bloqueante") tal como levobunolol, betaxolol, carteolol, timolol hemihidrato y timolol. El maleato de timolol se usa comúnmente para tratar glaucoma de ángulo abierto. Así, un sistema de implante bioerosionable de liberación prolongada que contiene maleato de timolol (disponible en múltiples proveedores diferentes con los nombres comerciales Timoptic, Timopol o Loptomit) como el agente activo puede prepararse usando el método del Ejemplo 1 o el método del Ejemplo 4, pero con el uso de maleato de timolol en lugar de dexametasona. Así, aproximadamente 50 µg a 150 µg de maleato de timolol pueden cargarse en cada uno de los tres implantes preparados según el método del Ejemplo 1.

40 El sistema de implante de liberación prolongada con timolol puede implantarse en una región o sitio ocular (es decir, en el vítreo) de un paciente con una afección ocular para un efecto terapéutico deseado. La afección ocular puede ser una afección inflamatoria tal como uveítis o el paciente puede padecer una o más de las afecciones siguientes: degeneración macular (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa); neovascularización coroidal; neuroretinopatía macular aguda; edema macular (incluyendo edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión de la vena retiniana central; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; retinopatía; un trastorno de membrana epirretiniana; oclusión de una rama de la vena retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El o los implantes pueden insertarse en el vítreo usando el procedimiento (implante con trocar) mostrado en el Ejemplo 2 y 6. El o los implantes pueden liberar una cantidad terapéutica del timolol durante un periodo de tiempo prolongado para tratar de esta manera un síntoma de la afección ocular, por ejemplo, causando una depresión de la presión intra-ocular.

Ejemplo 11

Preparación y uso terapéutico de un o unos implantes de liberación prolongada de prostamida

Puede usarse un sistema de implante de liberación prolongada para tratar una afección ocular que puede contener una prostamida. Las prostamidas son sustancias naturales biosintetizadas a partir de anandamida en una ruta que incluye COX2. Bimatoprost (Lumigan) es un análogo sintético de la prostamida relacionado químicamente con la prostamida F. Lumigan se ha aprobado por la FDA para la reducción de la presión intraocular (IOP) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que son intolerantes a o no responden suficientemente a otras medicaciones para disminuir la IOP. Se cree que Lumigan disminuye la presión intraocular incrementando el flujo de salida del humor acuoso.

Así, un sistema de implante bioerosionable de liberación prolongada que contiene Lumigan (Allergan, Irvine, California) como el agente activo puede prepararse usando el método del Ejemplo 1 o el método del Ejemplo 4, pero con el uso de maleato de timolol en lugar de dexametasona. Así, aproximadamente 100 µg a 300 µg de Lumigan pueden cargarse en cada uno de los tres implantes preparados según el método del Ejemplo 1.

El sistema de implante de liberación prolongada de Lumigan puede implantarse en una región o sitio ocular (es decir, en el vítreo) de un paciente con una afección ocular para un efecto terapéutico deseado. La afección ocular puede ser una afección inflamatoria tal como uveítis o el paciente puede padecer una o más de las afecciones siguientes: degeneración macular (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa); neovascularización coroidal; neuroretinopatía macular aguda; edema macular (incluyendo edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión de la vena retiniana central; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; retinopatía; un trastorno de membrana epirretiniana; oclusión de una rama de la vena retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El o los implantes pueden insertarse en el vítreo usando el procedimiento (implante con trocar) mostrado en el Ejemplo 2 y 6. El o los implantes pueden liberar una cantidad terapéutica del Lumigan durante un periodo de tiempo prolongado para tratar de esta manera un síntoma de la afección ocular, por ejemplo, causando una depresión de la presión intra-ocular.

Ejemplo 12

Preparación y uso terapéutico de un o unos implantes de liberación prolongada de alfa-2

Puede usarse un sistema de implante de liberación prolongada para tratar una afección ocular en el que el implante contiene como el agente activo un agonista del receptor adrenérgico alfa-2, tal como clonidina, apraclonidina o brimonidina. Así, un sistema de implante bioerosionable de liberación prolongada que contiene brimonidina (Allergan, Irvine, California, como Alphagan o Alphagan P) como el agente activo puede prepararse usando el método del Ejemplo 1 o el método del Ejemplo 4, pero con el uso de Alphagan en lugar de dexametasona. Así, aproximadamente 50 µg a 100 µg de Alphagan pueden cargarse en cada uno de los tres implantes preparados según el método del Ejemplo 1.

El sistema de implante de liberación prolongada de brimonidina puede implantarse en una región o sitio ocular (es decir, en el vítreo) de un paciente con una afección ocular para un efecto terapéutico deseado. La afección ocular puede ser una afección inflamatoria tal como uveítis o el paciente puede padecer una o más de las afecciones siguientes: degeneración macular (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa); neovascularización coroidal; neuroretinopatía macular aguda; edema macular (incluyendo edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión de la vena retiniana central; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; retinopatía; un trastorno de membrana epirretiniana; oclusión de una rama de la vena retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El o los implantes pueden insertarse en el vítreo usando el procedimiento (implante con trocar) mostrado en el Ejemplo 2 y 6. El o los implantes pueden liberar una cantidad terapéutica de la brimonidina durante un periodo de tiempo prolongado para tratar de esta manera un síntoma de la afección ocular, por ejemplo, causando una depresión de la presión intra-ocular.

Ejemplo 13

Preparación y uso terapéutico de un o unos implantes de liberación prolongada de retinoide

Puede usarse un sistema de implante de liberación prolongada para tratar una afección ocular. El implante puede contener un retinoide tal como un etil nicotinato, tal como tazaroteno. Así, un sistema de implante bioerosionable de liberación prolongada que contiene tazaroteno (Allergan, Irvine, California) como el agente activo puede prepararse usando el método del Ejemplo 1 o el método del Ejemplo 4, pero con el uso de tazaroteno en lugar de dexametasona. Así, aproximadamente 100 µg a 500 µg de tazaroteno pueden cargarse en cada uno de los tres implantes preparados según el método del Ejemplo 1.

El sistema de implante de liberación prolongada de tazaroteno puede implantarse en una región o sitio ocular (es decir, en el vítreo) de un paciente con una afección ocular para un efecto terapéutico deseado. La afección ocular puede ser una afección inflamatoria tal como uveítis o el paciente puede padecer una o más de las afecciones siguientes: degeneración macular (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa); neovascularización coroidal; neuroretinopatía macular aguda; edema macular (incluyendo edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión de la vena retiniana central; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; retinopatía; un trastorno de membrana epirretiniana; oclusión de una rama de la vena retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El o los implantes pueden insertarse en el vítreo usando el procedimiento (implante con trocar) mostrado en el Ejemplo 2 y 6. El o los implantes pueden liberar una cantidad terapéutica del tazaroteno durante un periodo de tiempo prolongado para tratar de esta manera un síntoma de la afección ocular, por ejemplo, causando una depresión de la presión intra-ocular.

Ejemplo 14

15 Preparación y uso terapéutico de un o unos implantes de liberación prolongada de inhibidor de tirosina quinasa

Generalmente, los inhibidores de tirosina quinasa son inhibidores que son moléculas pequeñas de la señalización de los factores de crecimiento. Las proteínas tirosina quinasa (PTK) comprenden una clase grande y diversa de proteínas que tienen actividad enzimática. Las PTK juegan un papel importante en el control del crecimiento y diferenciación celulares. Por ejemplo, la transducción de la señal mediada por la tirosina quinasa de receptores se inicia por la interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), seguido de la dimerización del receptor, estimulación transitoria de la actividad de la proteína tirosina quinasa intrínseca y fosforilación. De esta manera se crean sitios de unión para moléculas de transducción de la señal intracelulares y da lugar a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplásmicas que facilitan la respuesta celular apropiada (por ejemplo, división celular, homeostasis metabólica y respuestas al microentorno extracelular).

25 Respecto a las tirosina quinasa de receptores, también se ha mostrado que los sitios de fosforilación de tirosina funcionan como sitios de unión de alta afinidad para los dominios SH2 (homología src) de moléculas de señalización. Se han identificado varias proteínas sustrato intracelulares que se asocian con tirosina quinasa de receptores (RTK). Pueden dividirse en dos grupos principales: (1) sustratos que tienen un dominio catalítico; y (2) sustratos que carecen de dicho dominio pero funcionan como adaptadores y se asocian con moléculas catalíticamente activas. La especificidad de las interacciones entre receptores o proteínas y dominios SH2 de sus sustratos está determinada por los residuos de aminoácidos que rodean inmediatamente al residuo de tirosina fosforilado. Las diferencias en las afinidades de unión entre dominios SH2 y las secuencias de aminoácidos que rodean los residuos fosfotirosina en receptores particulares son consistentes con las diferencias observadas en sus perfiles de fosforilación de sustrato. Estas observaciones sugieren que la función de cada tirosina quinasa de receptor está determinada no sólo por su patrón de expresión y disponibilidad de ligando sino también por el conjunto de rutas de transducción de la señal aguas abajo que se activan por un receptor particular. Así, la fosforilación proporciona una etapa reguladora importante que determina la selectividad de las rutas de señalización reclutadas por receptores de factores de crecimiento específicos, así como receptores de factores de diferenciación.

40 Se ha mostrado que la expresión aberrante o mutaciones en las PTK dan lugar bien a proliferación celular incontrolada (por ejemplo, crecimiento de tumor maligno) o a defectos en procesos del desarrollo claves. Consecuentemente, la comunidad biomédica ha invertido recursos significativos en descubrir el papel biológico específico de miembros de la familia PTK, su función en los procesos de diferenciación, su implicación en la tumorigénesis y en otras enfermedades, los mecanismos bioquímicos subyacentes a sus rutas de transducción de la señal activadas después de la estimulación por el ligando y el desarrollo de nuevos fármacos.

45 Las tirosina quinasa pueden ser de tipo receptor (que tienen dominios extracelular, transmembrana e intracelular) o de tipo no receptor (siendo totalmente intracelulares). Las RTK comprenden una gran familia de receptores transmembrana con diversas actividades biológicas. La función intrínseca de RTK se activa después de la unión del ligando, lo que resulta en la fosforilación del receptor y múltiples sustratos celulares y posteriormente en una variedad de respuestas celulares.

50 Actualmente, se han identificado al menos diecinueve (19) subfamilias distintas de RTK. Se cree que una subfamilia de RTK, designada la subfamilia HER, está comprendida por EGFR, HER2, HER3 y HER4. Los ligandos de la subfamilia Her de receptores incluyen factor de crecimiento epitelial (EGF), TGF- α , anfiregulina, HB-EGF, betacelulina y heregulina.

Una segunda familia de RTK, designada la subfamilia de insulina, está comprendida por el INS-R, el IGF-1R y el IR-R. Una tercera familia, la subfamilia "PDGF" incluye los receptores PDGF α y β , CSFIR, c-kit y FLK-II. Se cree que otra

5 subfamilia de RTK, identificada como la familia FLK, está comprendida por el receptor con dominio de inserto quinasa-quinasa 1 de hígado fetal (KDR/FLK-1), la quinasa 4 de hígado fetal (FLK-4) y la tirosina quinasa 1 semejante a fms 1 (flt-1). Inicialmente se creyó que cada uno de estos receptores eran receptores para factores de crecimiento hematopoyético. Dos subfamilias más de RTK se han designado como la familia del receptor de FGF (FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4) y la subfamilia Met (c-met y Ron).

Debido a las similitudes entre las subfamilias PDGF y FLK, las dos subfamilias se consideran frecuentemente conjuntamente. Las subfamilias conocidas de RTK están identificadas en Plowman et al, 1994, DN&P 7(6): 334-339.

10 Las tirosina quinazas no de receptor representan una colección de enzimas celulares que carecen de secuencias extracelulares y transmembrana. Actualmente, se han identificado más de veinticuatro tirosina quinazas no de receptor individuales, que comprenden once (11) subfamilias (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack y LIMK). Actualmente, la subfamilia Scr de tirosina quinazas no de receptor está comprendida por el mayor número de PTK e incluye Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr e Yrk. La subfamilia de enzimas Src se ha ligado a la oncogénesis. Una discusión más detallada de tirosina quinazas no de receptor se proporciona en Bolen, 1993, Oncogen 8: 2025-2031.

15 Se ha encontrado que muchas de las tirosina quinazas, ya sean RTK o tirosina quinasa no de receptor, están implicadas en rutas de señalización celular que dan lugar a cascadas de señal celular que dan lugar a afecciones patogénicas, incluyendo cáncer, psoriasis y respuesta hiper inmune.

20 A la vista de la importancia supuesta de las PTK para el control, regulación y modulación de la proliferación celular en las enfermedades y trastornos asociados con la proliferación celular anormal, se han hecho muchos intentos para identificar "inhibidores" de tirosina quinasa de receptor y no de receptor usando una variedad de estrategias, incluyendo el uso de ligandos mutantes (Patente U.S. No. 4.966.849), receptores solubles y anticuerpos (Solicitud PCT No. WO 94/10202; Kendall y Thomas, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. 90: 10705-09; Kim et al, 1993, Nature 362: 841-844), ligandos ARN (Jellinek, et al, Biochemistry 33: 10450-56); Takano, et al, 1993, Mol. Bio. Cell 4: 358A; Kinsella, et al, 1992, Exp. Cell Res. 199: 56-62; Wright, et al., 1992, J. Cellular Phys. 152: 448-57) e inhibidores de tirosina quinasa (Solicitudes PCT Nos. WO 94/03427; WO 92/21660; WO 91/15495; WO 94/14808; Patente U.S. No. 5.330.992; Mariani, et al, 1994, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 35: 2268).

30 Puede usarse un sistema de implante de liberación prolongada para tratar una afección ocular en el que el implante contiene un inhibidor de tirosina quinasa (TKI) tal como un TKI mostrado en la solicitud de patente publicada U.S. 2004 00019098 (disponible en Allergan, Irvine, California) como el agente activo puede prepararse usando el método del Ejemplo 1 o el método del Ejemplo 4, pero con el uso de un TKI en lugar de dexametasona. Así, aproximadamente 100 µg a 300 µg de un TKI pueden cargarse en cada uno de los tres implantes preparados según el método del Ejemplo 1.

35 El sistema de implante de liberación prolongada de TKI puede implantarse en una región o sitio ocular (es decir, en el vítreo) de un paciente con una afección ocular para un efecto terapéutico deseado. La afección ocular puede ser una afección inflamatoria tal como uveítis o el paciente puede padecer una o más de las afecciones siguientes: degeneración macular (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa); neovascularización corooidal; neuroretinopatía macular aguda; edema macular (incluyendo edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión de la vena retiniana central; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; retinopatía; un trastorno de membrana epirretiniana; oclusión de una rama de la vena retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El o los implantes pueden insertarse en el vítreo usando el procedimiento (implante con trocar) mostrado en el Ejemplo 2 y 6. El o los implantes pueden liberar una cantidad terapéutica del TKI durante un periodo de tiempo prolongado para tratar de esta manera un síntoma de la afección ocular, por ejemplo, causando una depresión de la presión intra-ocular.

Ejemplo 15

45 Preparación y uso terapéutico de un o unos implantes de liberación prolongada de antagonista de NMDA

50 Se cree que la sobreestimulación del receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) por glutamato está implicada en una variedad de trastornos. La memantina es un antagonista de NMDA que puede usarse para reducir el daño neuronal mediado por el complejo del receptor de NMDA. La memantina está disponible en Merz Pharmaceuticals, Greensboro, Carolina del Norte, con el nombre comercial Axura. Puede usarse un sistema de implante de liberación prolongada para tratar una afección ocular. El implante puede contener una antagonista de NMDA tal como memantina. Así, un sistema de implante bioerosionable de liberación prolongada que contiene memantina como el agente activo puede prepararse usando el método del Ejemplo 1 o el método del Ejemplo 4, pero con el uso de memantina en lugar de dexametasona. Así, aproximadamente 400 µg a 700 µg de memantina pueden cargarse en cada uno de los tres implantes preparados según el método del Ejemplo 1.

El sistema de implante de liberación prolongada de memantina puede implantarse en una región o sitio ocular (es decir, en el vítreo) de un paciente con una afección ocular para un efecto terapéutico deseado. La afección ocular puede ser una afección inflamatoria tal como uveítis o el paciente puede padecer una o más de las afecciones siguientes: degeneración macular (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa); neovascularización coroidal; neuroretinopatía macular aguda; edema macular (incluyendo edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión de la vena retiniana central; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; retinopatía; un trastorno de membrana epirretiniana; oclusión de una rama de la vena retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El o los implantes pueden insertarse en el vítreo usando el procedimiento (implante con trocar) mostrado en el Ejemplo 2 y 6. El o los implantes pueden liberar una cantidad terapéutica de la memantina durante un periodo de tiempo prolongado para tratar de esta manera un síntoma de la afección ocular.

Ejemplo 16

Preparación y uso terapéutico de un o unos implantes de liberación prolongada de estratropona

15 Determinadas estratroponas tienen actividad anti-angiogénesis, antineoplásica y actividades terapéuticas útiles relacionadas. Puede usarse un sistema de implante de liberación prolongada para tratar una afección ocular. El implante puede contener una estratropona tal como 2-metoxiestradiol (disponible en Entremed, Inc., de Rockville, Maryland con el nombre comercial Panzem). Así, un sistema de implante bioerosionable de liberación prolongada que contiene memantina como el agente activo puede prepararse usando el método del Ejemplo 1 o el método del Ejemplo 4, pero
20 con el uso de 2-metoxiestradiol en lugar de dexametasona. El 2-metoxiestradiol puede usarse como un inhibidor angiogénico de molécula pequeña para bloquear la formación anormal de vasos sanguíneos en el fondo del ojo. Así, aproximadamente 400 µg a 700 µg de 2-metoxiestradiol pueden cargarse en cada uno de los tres implantes preparados según el método del Ejemplo 1.

25 El sistema de implante de liberación prolongada de 2-metoxiestradiol puede implantarse en una región o sitio ocular (es decir, en el vítreo) de un paciente con una afección ocular para un efecto terapéutico deseado. La afección ocular puede ser una afección inflamatoria tal como uveítis o el paciente puede padecer una o más de las afecciones siguientes: degeneración macular (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa); neovascularización coroidal; neuroretinopatía macular aguda; edema macular (incluyendo edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, retinopatía diabética
30 (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión de la vena retiniana central; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; retinopatía; un trastorno de membrana epirretiniana; oclusión de una rama de la vena retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El o los implantes pueden insertarse en el vítreo usando el procedimiento (implante con trocar) mostrado en el Ejemplo 2 y 6. El o los implantes pueden liberar una cantidad terapéutica del 2-
35 metoxiestradiol durante un periodo de tiempo prolongado para tratar de esta manera un síntoma de la afección ocular.

Usando la misma metodología, pueden prepararse implantes de polímero único o múltiple de liberación prolongada adicionales en los que el agente activo es, por ejemplo, un agente para tratar hemorragia intravítrea (tal como Vitrase, disponible en Ista Pharmaceuticals), un antibiótico (tal como ciclosporina, o gatifloxacina, estando disponible el primero en Allergan, Irvine, California con el nombre comercial Restasis y el último en Allergan con el nombre comercial Zymar),
40 ofloxacina, un andrógeno, epinastina (Elestat, Allergan, Irvine, CA), o con una combinación de dos o más agentes activos (tal como una combinación en un único implante de liberación prolongada de una prostamida (es decir, brimatoprost) y un beta bloqueante (es decir, timolol) o una combinación de un agonista alfa 2 adrenérgico (es decir, brimonidina) y un beta bloqueante, tal como timolol) en el mismo sistema de administración prolongada. Un implante en el alcance de la presente invención puede usarse conjuntamente con una terapia fotodinámica o procedimiento láser en
45 un tejido ocular.

REVINDICACIONES

1. Un sistema de administración de fármacos para tratar una afección ocular, comprendiendo el sistema de administración de fármacos:
- 5 (a) una pluralidad de implantes bioerosionables que son implantables en una región o sitio ocular posterior, comprendiendo cada implante:
- (i) un agente activo, y
- (ii) un polímero bioerosionable;
- en el que la pluralidad de implantes bioerosionables puede liberar sustancialmente continuamente *in vivo* un nivel terapéutico del agente activo durante un periodo de entre 5 días ($\pm 10\%$) y 1 año ($\pm 10\%$); y
- 10 en el que el sistema de administración de fármacos comprende:
- (a) un primer implante que tiene una primera característica de liberación, y
- (b) un segundo implante que tiene una segunda característica de liberación,
- en el que el primer y segundo implantes comprenden diferentes polímeros bioerosionables y la primera y segunda características de liberación son diferentes.
- 15 2. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 1, en el que el perfil de liberación del sistema de administración de fármacos corresponde a la suma del primer y segundo perfiles de liberación.
3. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 1, que comprende además:
- (c) un tercer implante que tiene una tercera característica de liberación.
- 20 4. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 3, en el que el perfil de liberación del sistema de administración de fármacos corresponde a la suma del primer, segundo y tercer perfiles de liberación.
5. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 3, en el que el primer implante comprende un primer polímero bioerosionable que tiene un primer peso molecular promedio, el segundo implante comprende un segundo polímero bioerosionable que tiene un segundo peso molecular promedio y el tercer implante comprende un tercer polímero bioerosionable que tiene un tercer peso molecular promedio.
- 25 6. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 1, en el que el agente activo es un compuesto anti-inflamatorio.
7. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 6, en el que el compuesto anti-inflamatorio es dexametasona.
- 30 8. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 1, en el que el agente activo es un compuesto anti-angiogénesis.
9. El sistema de administración de fármacos de cualquier reivindicación anterior para uso en un método para tratar una afección ocular.
10. El sistema de administración de fármacos para uso según la reivindicación 9, en el que la afección ocular es una afección ocular posterior.
- 35 11. El sistema de administración de fármacos para uso según la reivindicación 9, en el que la afección ocular es glaucoma, uveítis, edema macular, degeneración macular, desprendimiento de retina, un tumor ocular posterior, una infección fúngica o viral, coroiditis multifocal, retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa (PVR), oftalmia simpática, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, difusión uveal u oclusión vascular.

Figura 1

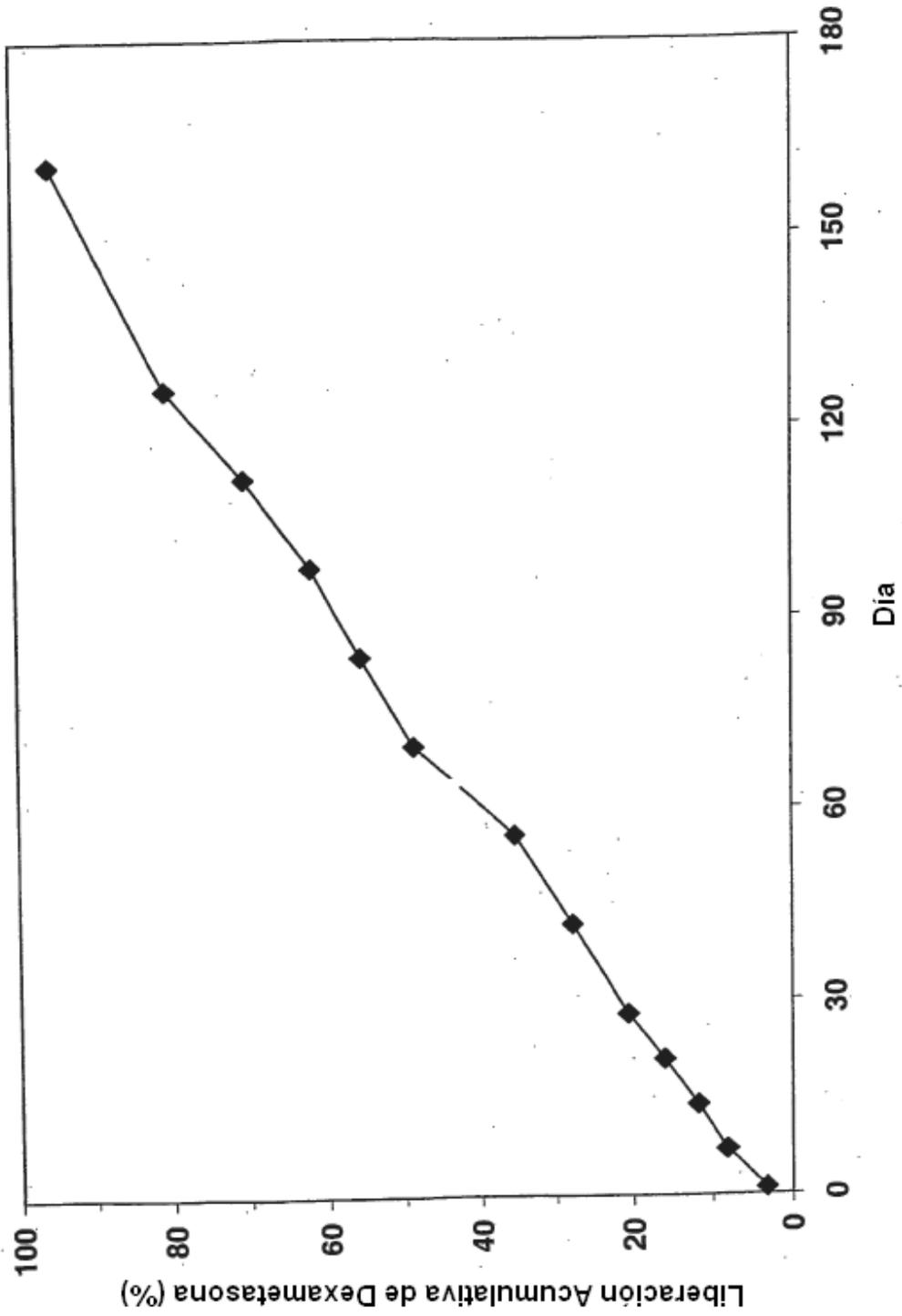


Figura 1B

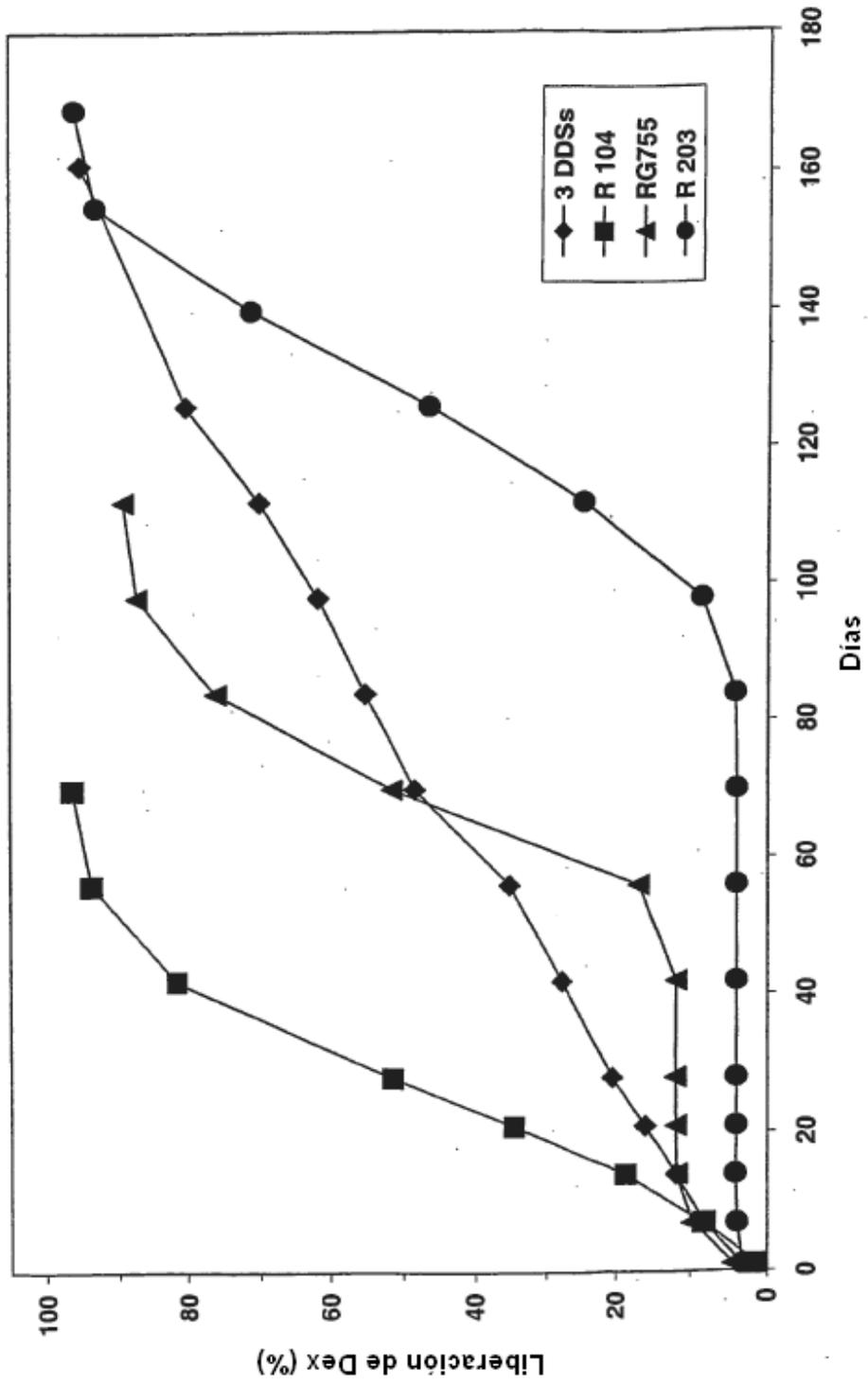


Figura 2

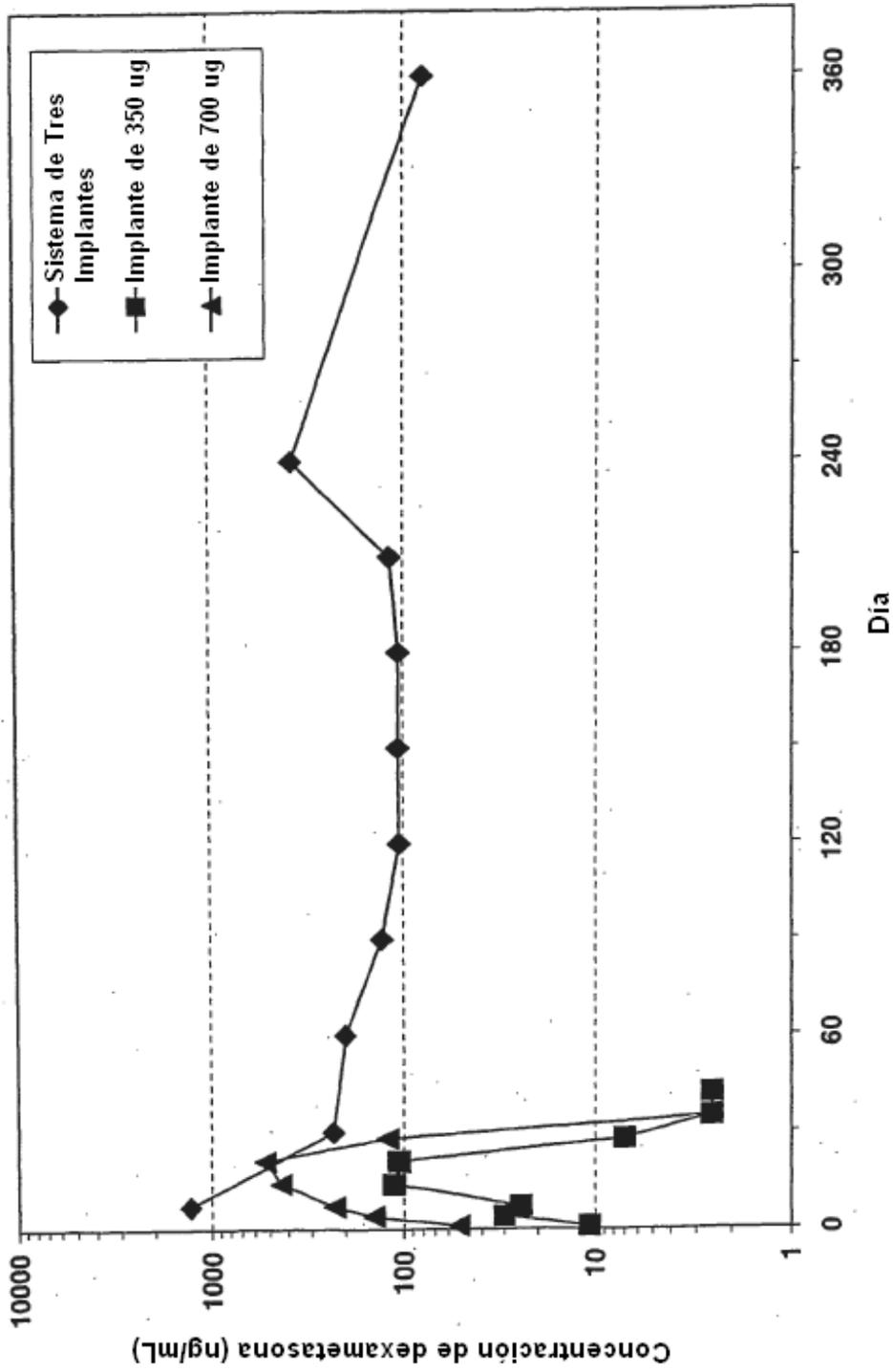


Figura 3

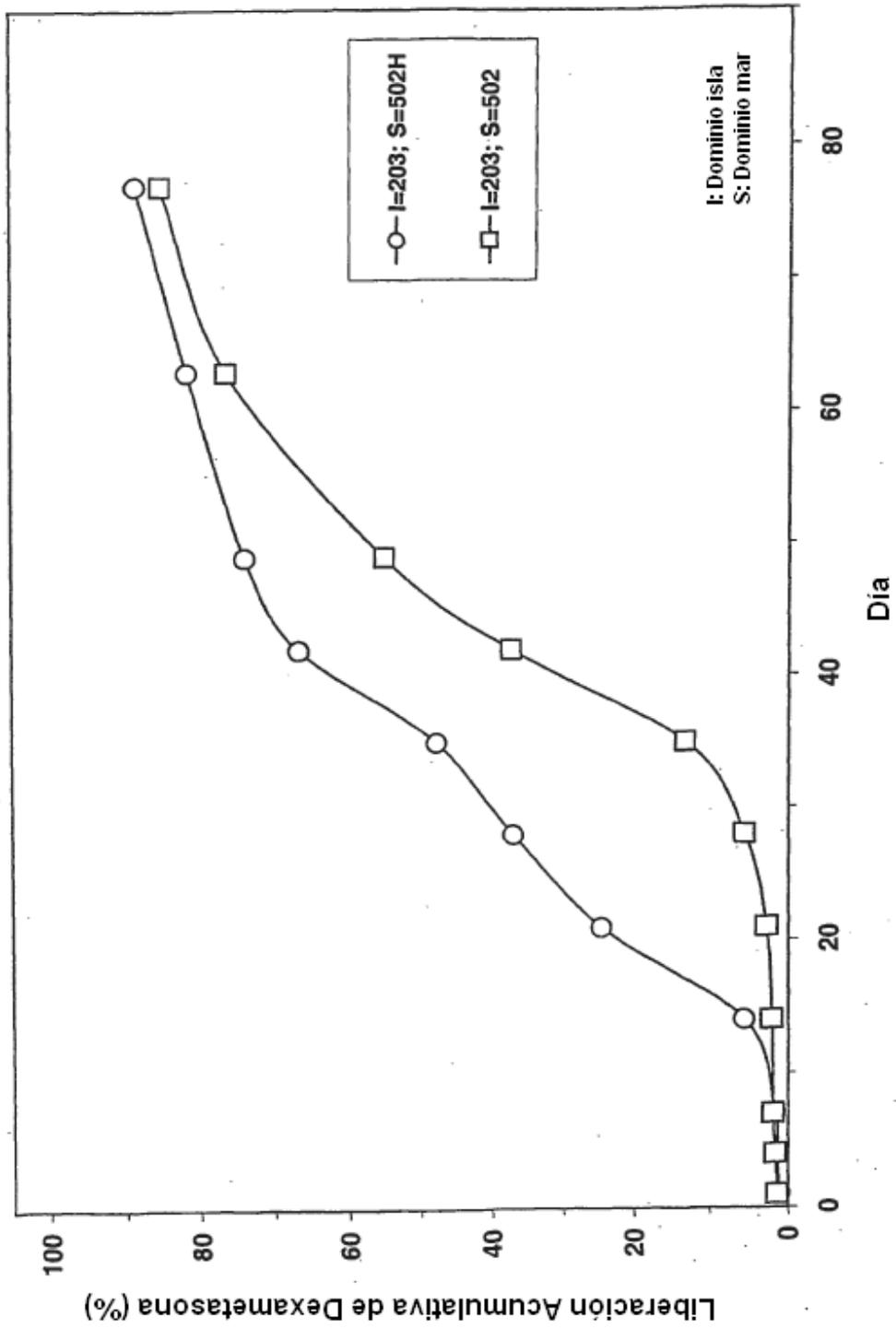


Figura 4

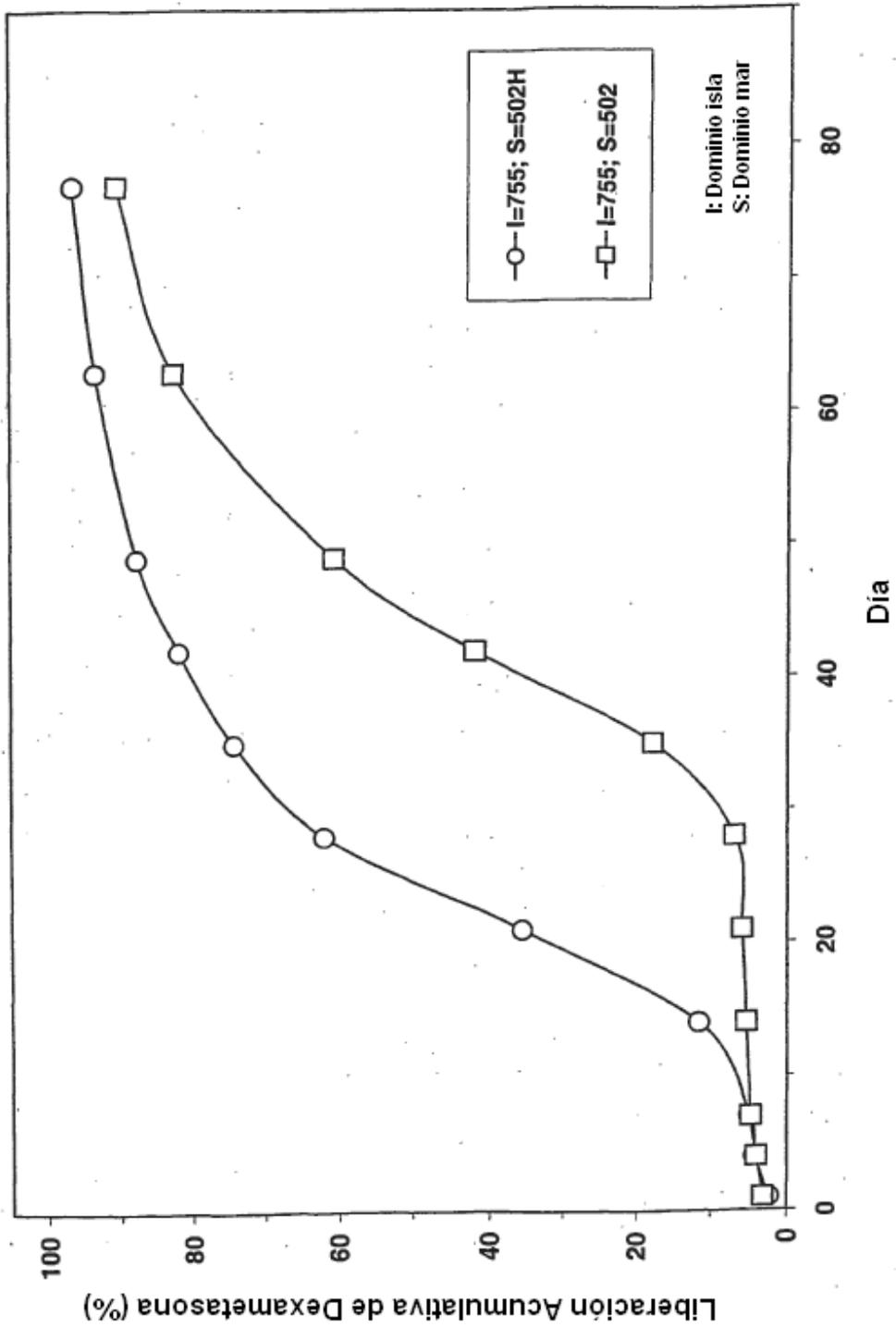


Figura 5

