

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 706**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2009 E 09790328 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2307055**

54 Título: **Prevención de la degeneración macular atrófica relacionada con la edad**

30 Prioridad:

18.07.2008 US 176238

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

21.06.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ROBINSON, MICHAEL R.;
BLANDA, WENDY M.;
HUGHES, PATRICK M.;
BURKE, JAMES A. y
WHITCUP, SCOTT M.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 574 706 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

Prevención de la degeneración macular atrófica relacionada con la edad

Antecedentes

5 La presente invención se refiere a un sistema de liberación de fármaco biocompatible para su uso en un método para prevenir o retrasar la progresión de la degeneración macular relacionada con la edad seca (DME) a la DME húmeda, comprendiendo el sistema de liberación de fármaco un agente anti-neovascular seleccionado de bevacizumab, ranibizumab y sus ésteres, sales y mezclas y un vehículo polimérico asociado con el agente anti-neovascular;

en donde:

10 el vehículo polimérico es un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico,
el método comprende la etapa de administrar el sistema de liberación de fármaco a un ojo del paciente con DME seca, y

el paciente tiene DME húmeda en el otro ojo.

15 en donde la administración de la etapa se lleva a cabo inyectando el sistema dentro de la cavidad vítrea del ojo de la DME seca.

20 En el mundo industrializado la esperanza de vida media es aproximadamente 80 años y sigue aumentando progresivamente. Desafortunadamente, la calidad de vida para los ancianos se ve a menudo drásticamente disminuida por enfermedades oculares conocidas como la degeneración macular relacionada con la edad ("la DMEA o "la DME"). La DME es la causa principal de la ceguera en el mundo entero y la Organización Mundial de la Salud ha estimado que aproximadamente 14 millones de personas son ciegas o se encuentran gravemente impedidas debido a la de DME. La afección de la DME tiene un gran impacto en la salud física y mental de la población geriátrica y sus familias y presenta una carga de salud pública significativa. Las características seminales de la DME es la pérdida progresiva de la visión central atribuible a cambios degenerativos y neovasculares en la mácula, un área especializada en el centro de la retina.

25 Hay dos formas de la DME, DME atrófica o seca y DME neovascular o húmeda. Típicamente, la DME comienza como una DME seca. La DME seca se caracteriza por la formación de placas amarillas del tipo depósitos denominados drusas en la mácula, entre el epitelio del pigmento retiniano (RPE) y la coroides basal. Aproximadamente el 15% de los pacientes con DME seca desarrollan la DME húmeda que se caracteriza por la neovascularización coroidea, que ocurre debido a la formación de nuevos vasos sanguíneos en la coroides y la pérdida de visión.

30 Aunque no haya cura para la DME, existen tratamientos conocidos para la DME húmeda (la de menor prevalencia de la DME), tales como el uso de agentes anti-neovasculares y terapia fotodinámica (irradiación laser de la mácula). Los agentes anti-neovasculares para el tratamiento de DME húmeda incluyen agentes que bloquean la acción del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) reduciendo con esto la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos en la retina) lo que conduce a la neovascularización coroidea y la pérdida de visión en los pacientes con DME húmeda. Tales " agentes anti-FCEV aprobados o en estudios clínicos para el tratamiento de la DME húmeda incluyen bevacizumab (Avastin), ranibizumab (Lucentis) y pegaptanib (Macugen). El Bevacizumab es un anticuerpo anti-FCEV de cadena completa aprobado para su uso en cáncer de colon metastásico. El Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal anti-FCEV humanizado que inhibe a todos los isotipos de FCEV y pegaptanib es un aptámero neutralizante de FCEV que inhibe específicamente una isoforma de FCEV (FCEV-165).

35 Otros agentes anti-FCEV conocidos incluyen pequeños ARN interferentes (siARN); corticosteroides tales como acetato de anacortavo, acetona de triamcinolona y acetona de fluocinolona; inhibidores del receptor de tirosina quinasa (tales como vatalanib y Ruboxistaurin [disminuyen la actividad de la proteína quinasa C]); lactato de escualamina, y; factores de crecimiento, incluyendo el factor derivado del epitelio de pigmento. Los siARNs pueden inhibir la producción de FCEV y la producción del receptor FCEV, los corticosteroides pueden tratar el aspecto de la DME a la DME húmeda, los inhibidores del receptor de tirosina quinasa inhiben los efectos posteriores del FCEV y la lactato de escualamina inhibe los canales iónicos de la membrana plasmática con efectos posteriores en el FCEV.

40 Una afección ocular puede incluir una enfermedad, dolencia o afección que afecte o implique al ojo o una de las partes de éste u otras regiones del ojo. En un sentido amplio, el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos periorbitales (tales como los músculos oblicuos y rectos) y la porción del nervio óptico que está dentro o adyacente al globo ocular. Un frente de la afección ocular o anterior ocular es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o que implica una región ocular o sitio, tales como un músculo periorbitario, un párpado del ojo o un tejido del globo ocular o el fluido que está situado anterior a la pared posterior de la cápsula del cristalino o los músculos ciliares. Por lo tanto, un frente de la afección ocular del ojo afecta o implica principalmente a la córnea, el tejido conjuntivo, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (detrás del iris pero en

frente de la pared posterior de la cápsula del cristalino), el cristalino y la cápsula del cristalino así como a los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios que vascularizan, mantienen o inervan una región o sitio ocular anterior.

5 Un frente de la afección ocular del ojo (anterior) puede incluir una enfermedad, dolencia o afección, tales como por ejemplo, afaquia; pseudofaquia; astigmatismo; blefaroespasma; cataratas; enfermedades del tejido conjuntivo; conjuntivitis; enfermedades de la córnea; úlcera corneal; síndromes del ojo seco; enfermedades del párpado; enfermedades del aparato lacrimal; obstrucción de los conductos lacrimales; miopía; presbicia; enfermedades de la pupila; enfermedades refractivas y estrabismo. El glaucoma puede ser considerado que es un frente de la afección ocular del ojo porque un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede ser reducir la hipertensión del fluido acuoso en la cámara anterior del ojo (es decir, reducir la presión intraocular).

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

15 Por tanto, una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección, tales como por ejemplo, degeneración macular (tales como degeneración macular no exudativa relacionada con el envejecimiento y degeneración macular exudativa relacionada con la edad); neovascularización coroidea; neuroretinopatía macular aguda; edema macular (tales como edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, trastornos retinianos, retinopatía diabética (incluyendo, retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva
20 arterial retiniana; oclusión de la vena retiniana central; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; trauma ocular que afecte al sitio o la localización ocular posterior; una afección ocular posterior causada o influida por un tratamiento laser ocular; condiciones oculares posteriores causadas o influidas por una terapia fotodinámica; fotocoagulación; retinopatía por radiación; trastornos de la membrana epiretiniana; oclusión de la vena retiniana central; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética no retinopática, retinitis pigmentosa y
25 glaucoma. El glaucoma también puede ser considerado una afección ocular posterior porque un fin terapéutico del tratamiento del glaucoma es prevenir la pérdida o reducción de la aparición de la pérdida de visión debido al daño o a la pérdida de células retinianas o células del nervio óptico (es decir, la neuroprotección).

30 Como se establece para la degeneración macular, tal como la DME, es una causa que conduce a la ceguera en el mundo y se estima que trece millones de estadounidenses han experimentado degeneración macular. La degeneración macular resulta en una rotura de la mácula, la parte sensible a la luz de la retina responsable de la visión nítida y directa necesaria para leer o conducir. La visión central está especialmente afectada. La degeneración macular se diagnostica tanto como seca (atrófica) como húmeda (exudativa). La forma seca de la degeneración macular es más común que la forma húmeda de la degeneración macular, siendo aproximadamente un 90% de la
35 pacientes con DME los que se diagnostican con DME seca. La forma húmeda de la enfermedad usualmente conduce a una pérdida de visión más seria. La degeneración macular puede producir una pérdida de visión lenta o repentina indolora. La causa de la degeneración macular no está clara. La forma seca de la DME puede resultar del envejecimiento y el afinamiento de los tejidos maculares, que depositan el pigmento en la macula o una combinación de los dos procesos. Con la DME húmeda, los nuevos vasos sanguíneos crecen debajo de la retina y filtran la sangre y los fluidos. Esta filtración causa que las células retinianas mueran y creen puntos de ceguera en la visión
40 central.

45 El edema macular ("ME") puede conducir a un inflamación de la mácula. El edema está causado por la infiltración de fluidos desde los vasos sanguíneos retinianos. La sangre se filtra fuera de las paredes de los vasos débiles dentro de un área muy pequeña de la mácula que es rica en conos, las terminaciones nerviosas que detectan el color y de la cual depende la visión diurna. La visión borrosa ocurre entonces en el medio o justo al lado del campo visual central. La pérdida visual puede progresar durante un periodo de meses. La obstrucción de los vasos sanguíneos retinianos, la inflamación del ojo y la degeneración macular relacionada con la edad han sido todas asociadas con la aparición del edema macular. La mácula también puede estar afectada por la inflamación después de la extracción de cataratas. Los síntomas del EM incluyen visión central borrosa, visión distorsionada, visión rosada y fotosensibilidad. Las causas de la EM pueden incluir oclusión de las venas retinianas, degeneración macular,
50 filtración macular diabética, inflamación ocular, corioretinopatía serosa central idiopática, uveítis anterior o posterior, pars planitis, retinitis pigmentosa, retinopatía por radiación, desprendimiento vítreo posterior, formación de membrana epiretiniana, telangiectasia retiniana juxtafóvea idiopática, capsulotomía Nd:YAG o iridotomía. Algunos pacientes con EM pueden tener una historia de uso de análogos de epinefrina tópica o prostaglandina para el glaucoma. La primera línea de tratamiento para el EM es típicamente gotas anti-inflamatorias aplicadas tópicamente.
55 El incremento en la permeabilidad capilar retiniana y el consecuente edema retiniano del edema macular puede derivar en una rotura de la barrera retiniana de la sangre mediada en parte por el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), una glicoproteína de 45 kD. Se sabe que el FCEV puede aumentar la permeabilidad vascular; posiblemente aumentando la fosforilación de las proteínas de unión estrecha, tales como ocludinas y zonula occluden. De forma similar, en estados de enfermedad no ocular humana, tales como ascitis, el FCEV se ha
60 caracterizado como un potente factor de la permeabilidad vascular (FPV).

Bioquímicamente, el FCEV se sabe que es un contribuyente principal que incrementa el número de capilares en el tejido que sufre angiogénesis. Las células endoteliales capilares bovinas proliferarán y mostrarán signos de estructuras tubulares *in vitro* con la estimulación del FCEV. La sobreexpresión del FCEV es un componente principal de la respuesta fisiológica para ejercer su función en la angiogénesis se sospecha que es un posible tratamiento en los daños vasculares.

El FCEV causa una cascada de señalización intracelular en células endoteliales. El FCEV se une al receptor-2 (FCEVR-2) que inicia una cascada de señalización de tirosina quinasa que estimula la producción de factores que estimulan diversamente la permeabilidad de los vasos (óxido nítrico sintasa epitelial; (eONS), proliferación/supervivencia (bFGF; factor de crecimiento de fibroblastos básico), migración (moléculas de adhesión intercelular (MAIC); moléculas de adhesión celular vascular (MACV); metaloproteasas de matriz (MPM)) y finalmente la diferenciación en vasos sanguíneos maduros. Como parte de la cascada de señalización angiogénica, el NO (óxido nítrico) se considera ampliamente que es un contribuyente principal de la respuesta angiogénica porque la inhibición de NO reduce significativamente los efectos de los factores de crecimiento angiogénicos.

La retina humana normal contiene poco o ningún FCEV; sin embargo, la hipoxia causa la sobreexpresión de la producción de FCEV. Los estados de enfermedad caracterizados por la sobreexpresión de FCEV inducida por hipoxia incluyen, sin limitación, CRVO y BRVO. Esta sobreexpresión inducida por la hipoxia del FCEV puede inhibirse farmacológicamente. Pe'er J. et al., Vascular Endothelial Growth Factor Upregulation In Human Central Retinal Vein Occlusion, OPTHALMOLOGY 1998; 105:412-416. Se ha demostrado que los anticuerpos anti-FCEV pueden inhibir la proliferación celular endotelial capilar conducida por el FCEV. Por tanto, la atenuación de los efectos del FCEV introduce una justificación para el tratamiento del edema macular en la enfermedad oclusiva venosa.

Además, la sobreexpresión de FCEV causa una mayor permeabilidad en los vasos sanguíneos además de estimular la angiogénesis. En la degeneración macular húmeda o exudativa, el FCEV causa la proliferación de capilares dentro de la retina. Ya que el incremento en la angiogénesis también causa edema, la sangre y otros fluidos retinianos se filtran dentro de la retina causando la pérdida de visión. La invención de los inventores incluye un nuevo tratamiento para la degeneración macular sin neovascularización mediante el uso de un agente anti-neovascular, tal como el aptámero del inhibidor de FCEV, u otro compuesto inhibidor del FCEV, tales como una parada de la principal cascada de señalización para la angiogénesis, previniendo con ello estos síntomas.

La retinopatía diabética es la causa principal de la ceguera entre adultos de 20 a 74 años. La isquemia macular es la causa principal de la pérdida de agudeza de la visión irreversible y de la menor sensibilidad de contraste en pacientes con retinopatía diabética. La no perfusión capilar y el menor flujo sanguíneo capilar que es el responsable de esta isquemia es observado clínicamente en el angiograma con fluoresceína como un incremento en la zona avascular fóvea (ZAF) o un irregularidad del contorno de la ZAF. Estos hallazgos son indicadores de las otras complicaciones de la retinopatía diabética amenazadora de la vista, quizás más conocidas, incluyendo el edema macular y la retinopatía proliferativa. Tal vez, más importante, la no perfusión capilar extensiva es también un indicador de un pronóstico visual pobre en la retinopatía diabética.

Hay tratamientos disponibles o en el desarrollo del edema macular y la retinopatía proliferativa, tales como la fotocoagulación laser, los corticoesteroides intravítreos y la terapias anti-FCEV. Aunque la fotocoagulación laser ha sido estudiada para la pérdida de visión directamente asociada con la isquemia macular, actualmente no hay ningún tratamiento conocido para esta indicación.

La superficie exterior del ojo mamífero del globo normal tiene una capa de tejido conocida como epitelio conjuntivo, bajo la cual está una capa de tejido denominada la cápsula de Tenon (también denominada tejido conjuntival del estroma). El grado de extensión hacia atrás de la cápsula de Tenon a través del globo forma una vaina facial conocida como la cápsula de Tenon. Debajo de la cápsula de Tenon está la epiesclerótica. En suma, el epitelio del tejido conjuntivo y la cápsula de Tenon se denominan la conjuntiva. Como se muestra, bajo la cápsula de Tenon está la epiesclerótica, debajo de la cual se extiende la esclerótica, seguido por la coroides. La mayor parte de los vasos linfáticos y su sistema de drenaje asociado, que es muy eficaz en la eliminación de agentes terapéuticos situados en su vecindad, están presentes en la conjuntiva del ojo.

Puede administrarse un agente terapéutico al ojo para tratar una afección ocular. Por ejemplo, el tejido diana para un agente terapéutico antihipertensor para tratar la elevada presión intraocular característica del glaucoma puede ser el cuerpo ciliar y/o la malla trabecular. Infelizmente, la administración de un agente farmacéutico antihipertensor tópico ocular en forma de colirio puede dar como resultado un rápido lavado de la mayor parte, si no todo, del agente terapéutico antes de que alcance el cuerpo ciliar y/o el tejido diana de la malla trabecular, requiriéndose con esto una frecuente redosificación para tratar eficazmente la afección hipertensora. Además, los efectos secundarios en pacientes con administración tópica de medicaciones antiglaucoma y sus conservantes varían desde molestias oculares a alteraciones amenazantes para la vista de la superficie ocular, incluyendo hiperemia de la conjuntiva (ojos rojos), picores, dolor, menor producción y función de las lágrimas, menor estabilidad de la película lacrimal, queratitis superficial punteada, metaplasia escamosa y cambios en la morfología celular. Estos efectos adversos de los colirios antiglaucoma tópicos pueden interferir en el tratamiento del glaucoma desalentando el cumplimiento terapéutico del paciente; y también el tratamiento a largo plazo con los colirios está asociado a un más alto fracaso de la cirugía por

filtración. Asbell P.A., et al Effects of topical antiglaucoma medications on the ocular surface, Ocul Surf 2005 Jan;3(1):27-40; Mueller M., et al. Tear film break up time and Schirmer test after different antiglaucomatous medications, Invest Ophthalmol Vis Sci 2000 Mar 15;41(4):S283.

5 Se conoce la administración de depósitos de fármacos al espacio sub-Tenon posterior (es decir, cerca de la mácula). Véase, por ejemplo, la columna 4 de la patente de EE.UU. 6.413.245. Además, se conoce la administración de implantes polilácticos al espacio sub-Tenon o en una localización supracoroidea. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 5.264.188 publicada y la solicitud de patente de EE.UU. 20050244463 publicada.

10 Puede usarse un agente anti-neovascular para el tratamiento de una afección ocular, tal como una afección ocular posterior, que implique la angiogénesis tal como la neovascularización coroidea ("NVC"). La liberación al ojo de una cantidad terapéutica de un agente anti-neovascular (un fármaco) puede ser difícil, si no es imposible, para fármacos con cortas semi-vidas en plasma ya que la exposición del fármaco a los tejidos intraoculares es limitada. Por tanto, una forma más eficaz de liberar un fármaco para tratar una afección ocular posterior, tal como la NVC, es colocar el fármaco directamente en el ojo, tal como directamente dentro de la cavidad vítrea. 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 In Retina. T.E. Ogden and A.P. Schachat eds., St. Louis: CV Mosby, Vol. 1, pp. 483-98; y Olsen, T.W. et al. (1995), Human scleral permeability: effects de age, cryoterapia, transscleral diode laser, and surgical thinning, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36:1893-1903.

15 Técnicas, tales como la inyección intravítrea de un fármaco, han mostrado resultados prometedores, pero debido a la corta semi-vida intraocular del agente activo, incluyendo los agentes anti-neovasculares, las inyecciones intravítreas deben ser frecuentemente repetidas para mantener un nivel de fármaco terapéutico. A su vez, este procedimiento repetitivo incrementa el potencial de efectos secundarios tales como las infecciones, el desprendimiento retiniano, la endoftalmitis y las cataratas.

20 Un sistema de liberación de fármaco intraocular puede prepararse a partir de un polímero biodegradable, tales como polímeros de poli(láctida) (PAL), polímeros de poli(láctida-co-glicolido) (PALG), así como copolímeros de los polímeros PAL y PALG. Los polímeros PAL y PALG se degradan por hidrólisis, y los productos de degradación, el ácido láctico y el ácido glicólico, se metabolizan en dióxido de carbono y agua.

25 Se han formulado sistemas de liberación de fármacos con varios agentes activos. Por ejemplo, se sabe cómo preparar implantes del polímero de poli ácido láctico de 2-metoxiestradiol (como bastones y obleas), pretendidos para el uso intraocular, mediante un método de extrusión de fundido. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente de EE.UU. 20050244471 publicada. Además, se sabe cómo preparar implantes y microesferas del polímero del poli ácido láctico de brimonidina pretendidos para un uso intraocular. Véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente de EE.UU. 20050244463 y 20050244506 publicadas y la solicitud de patente de EE.UU. número de serie 11/395.019. Además, se sabe cómo preparar implantes y microesferas de polímero de poli(ácido láctico) que contienen bimatoprost pretendido para uso intraocular. Véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente de EE.UU. 2005 30 0244464 y 2006 0182781 publicadas y las solicitudes de patente de EE.UU. números de serie 11/303.462, y; 11/371.118.

El documento EP 488 401 discute implantes intraoculares, hechos de ciertos poli(ácidos lácticos), que se aplican al interior del ojo después de una operación quirúrgica para trastornos de la retina/cuerpo vítreo o para el glaucoma. El documento EP 430539 discute el uso de un implante bioerosionable que se inserta en el espacio supracoroideo.

40 La solicitud de patente de EE.UU. número de serie 11/565.917 presentada el 1 de diciembre de 2006 describe la administración intraocular (incluyendo sub-tenon's) de varios implantes sólidos que contienen fármaco.

45 Se conocen sistemas de liberación de fármacos intraoculares que son suturados o fijados en un lugar. Los medios de suturado u otras formas de fijación requieren que los tejidos oculares sensibles se pongan en contacto con aspectos del sistema de liberación de fármaco que no son requeridos con el fin de contener al agente terapéutico dentro o sobre el sistema de liberación de fármaco o para permitir que el agente terapéutico se libere *in vivo*. Como tales suturados o fijación ocular implican un valor meramente periférico o auxiliar y su uso puede aumentar el tiempo de curado, puede surgir el malestar del paciente y el riesgo de infección u otras complicaciones.

50 Las solicitudes de patente de EE.UU. números de serie 11/742.350; 11/859.310; 11/952.938; 11/364.687 discuten el uso de composiciones intraoculares que comprenden el agente terapéutico anti-FCEV, tal como el bevacizumab. Se conocen formulaciones de macromoléculas para uso intraocular; véase, por ejemplo, las solicitudes de número de serie 11/370.301; 11/364.687; 60/721.600; 11/116.698 y 60/567.423.

55 Significativamente, aunque la DME seca sea la forma más común de la DME, excepto para el uso de anti-oxidantes (tales como las altas dosis de vitaminas C, E, la beta caroteno y/o el cinc neutralizan las especies de oxígeno reactivas en la retina) "no hay terapias actuales para la forma más común de la DME seca". Gehrs K., et al., Age-related macular degeneration - emerging pathogenetic and therapeutic concepts, Ann Med 2006; 38: 450-471. Por lo tanto, no hay un tratamiento eficaz para la forma más prevalente atrófica (seca) de la DME". Petrukhin, K., New therapeutic targets in atrophic age-related macular degeneration, Expert Opin. Ther. Targets 92007) 11(5): 625-639.

Así, sería ventajoso disponer de un sistema de liberación de fármaco de liberación prolongada adecuado para el uso intraocular para prevenir o retrasar la progresión de la DME seca a la DME húmeda.

Compendio

5 La presente invención satisface esta necesidad proporcionando composiciones para su uso en un método que prevenga o retrase la progresión de la DME seca a la DME húmeda. En particular, la presente invención proporciona una terapia intraocular eficaz usando un sistema de liberación de fármaco de liberación prolongada adecuado para el uso intravítreo.

Definiciones

Los términos de abajo se definen según los siguientes significados:

10 "Agente anti-neovascular significa un compuesto que tiene un efecto anti-angiogénico cuando se administra a un ojo, tal como mediante inyección intravítrea o implantación.

15 Un "agente anti-FCEV" significa un compuesto que inhibe la actividad o el efecto del FCEV, e incluye bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib, aptámeros neutralizantes de FCEV, anticuerpos monoclonales de anti-FCEV, siARN, corticoesteroides, tales como acetato de anacortavo, acetona de triamcinolona y acetona de fluocinolona; inhibidores del receptor de tirosina quinasa, tales como vatalanib y Ruboxistaurin, lactato de escualamina, y; factores de crecimiento, incluyendo el factor derivado del epitelio de pigmento.

"Aproximadamente" significa más o menos o cerca y en el contexto de un valor o intervalo numérico puesto de aquí en adelante en este documento significa $\pm 10\%$ del valor o intervalo numérico citado o reivindicado.

20 "Agente activo", "fármaco" y "agente terapéutico" se usan de forma intercambiable en este documento y se refieren a cualquier sustancia (incluyendo una molécula biológica o macromolécula) usada para tratar una afección ocular.

"Biocompatible" con respecto a un sistema de liberación de fármaco significa que, bajo la administración intraocular del sistema de liberación de fármaco a un ojo de mamífero, no aparece ninguna reacción inmunogénica significativa.

25 "Polímero bioerosionable" significa un polímero que se degrada *in vivo*. El polímero puede ser un polímero tipo gel o hidrogel, polímero PAL o PALG o sus mezclas o derivados. Las palabras "bioerosionable" y "biodegradable" son sinónimos y se usan de forma intercambiable en este documento.

"Sistema de liberación de fármaco" significa una formulación líquida, gel, hidrogel, de alta viscosidad, implante sólido o microesferas de las cuales una cantidad terapéutica de un agente terapéutico puede liberarse bajo la administración *in vivo* del sistema de liberación de fármaco, sin ningún requerimiento de que el sistema de liberación de fármaco sea suturado al tejido ocular u otra forma de fijación en el lugar mediante un medio de unión.

30 La "DME seca" (también denominada degeneración macular relacionada con la edad atrófica) significa una afección retiniana humana en la que están presentes drusas en la mácula pero con poca o ninguna neovascularización retiniana. La DME seca incluye la DME categoría 1 (poco o solo pequeñas cantidades de drusas presentes), la DME categoría 2 (anticipadamente, la DME en la cual de pequeños a moderados tamaños de drusas están presentes) y la DME categoría 3 (intermedia, la DME en la cual numerosas drusas de medianas o grandes están presentes). Por el
35 contrario, la "DME húmeda" significa una afección retiniana humana caracterizada por la presencia de neovascularización retiniana (categoría 4 o DME avanzada) o pérdida de visión. Las drusas pequeñas tienen un diámetro menor de 63 micras, una drusa tamaño medio tiene un diámetro entre 63 y 124 micras y una drusa grande tiene un diámetro de 125 micras o más.

40 "Intraocular" significa dentro o bajo de un tejido ocular. Una administración intraocular de un sistema de liberación de fármaco incluye la administración del sistema de liberación de fármaco a localizaciones del sub-Tenon, subconjuntiva, supracoroidea, intravítrea y similares. Una administración intraocular de un sistema de liberación de fármaco excluye la administración del sistema de liberación de fármaco a una localización tópica, sistémica, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal y localizaciones similares.

45 Una "afección ocular" significa una enfermedad, dolencia o afección que afecta o implica al ojo o una de sus partes o regiones del ojo, tales como una enfermedad retiniana. El ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos periorbitales (tales como músculos de la oblicua y rectos) y la porción del nervio óptico que está dentro o adyacente al globo ocular.

50 Una "afección ocular posterior" significa una enfermedad, dolencia o afección que afecta o implica a la región o al sitio ocular posterior tales como la coroides o la esclera (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), el humor vítreo, la cámara vítrea, la retina, el nervio óptico (es decir, el disco óptico) y los vasos sanguíneos y los nervios que vascularizan o inervan la región o el sitio ocular posterior.

"Sustancialmente" significa entre 51% y 100% del elemento o de la cantidad así calificada.

"Adecuado para la inserción (o implantación) en (o dentro de) una región del sitio ocular" o con respecto a un sistema de liberación de fármaco, significa un sistema de liberación de fármaco que tiene un tamaño (dimensiones) tal que puede administrarse, inyectarse, insertarse o implantarse sin causar un daño de tejido excesivo y sin interferir indebidamente físicamente con la visión existente del paciente en el que el implante se implante o inserte.

5 "Prolongado" como en "un periodo prolongado" de liberación o una "liberación prolongada" significa durante un periodo de tiempo mayor que tres días, preferiblemente durante al menos 20 días (es decir, durante un periodo de tiempo entre 20 días y 365 días) y lo más preferiblemente durante al menos 30 días. Una liberación prolongada puede persistir entre aproximadamente dos meses y aproximadamente cuatro meses.

10 "Los niveles terapéuticos" o la "cantidad terapéutica" significa una cantidad o una concentración de un agente activo que ha sido liberada localmente a una región ocular que es apropiada para tratar de forma segura una afección ocular para reducir o prevenir un síntoma de una afección ocular.

15 "Tratar" significa administrar un tratamiento a un paciente humano. Tratar incluye un tratamiento que actúe para reducir un síntoma clínico existente (tal como la cantidad o el grado de drusas presentes) de una afección ocular diagnosticada presente (tal como la DME seca), así como la prevención de la deterioración de (o la ralentización de la velocidad de deterioración de) la afección ocular diagnosticada presente a otra afección ocular (tal como la DME húmeda) que tiene síntomas clínicos adicionales o nuevos (tales como la pérdida de visión y/o la neovascularización).

20 Una realización de la invención de los inventores es un sistema para su uso en un método para prevenir o retrasar la progresión de la DME seca a la DME húmeda. El agente anti-neovascular es un agente del anti-factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) que es bevacizumab o ranibizumab, así como sus ésteres, sales y mezclas.

El agente anti-neovascular se administra como parte de un sistema de liberación de fármaco biocompatible. Por lo tanto, el sistema de liberación de fármaco biocompatible comprende el agente anti-neovascular y un vehículo polimérico asociado con el agente anti-neovascular. El vehículo polimérico es un co-polímero ácido de ácido láctico-ácido glicólico ("PALG").

25 El agente anti-neovascular puede estar asociado con el vehículo polimérico estando dispersado homogéneamente a través del vehículo polimérico. La etapa de administrar del método se lleva a cabo inyectando el agente anti-neovascular dentro de la cavidad vítrea.

30 Otra realización de la invención de los inventores es un sistema de liberación de fármaco biocompatible para su uso en un método para prevenir o retrasar la progresión de DME seca a DME húmeda, en donde el sistema comprende un agente anti-neovascular (es decir, bevacizumab o un éster o su sal) y un vehículo de PALG polimérico asociado con el agente anti-neovascular e inyectar el sistema de liberación de fármaco dentro de la cavidad vítrea del ojo de un paciente con DME seca.

35 Preferiblemente, un sistema de liberación de fármaco dentro del ámbito de la invención de los inventores puede contener o comprender de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 3 mg de un agente anti-neovascular, el bevacizumab. Dicho de algún modo de otra manera, el sistema de liberación de fármaco dentro del ámbito de la invención de los inventores puede liberar *in vivo* un promedio de entre aproximadamente 10 ng a aproximadamente 40 µg de un agente anti-neovascular (tal como el bevacizumab) en un periodo de 24 horas después de la inyección intraocular de la implantación del sistema de liberación de fármaco. Preferiblemente, el sistema de liberación de fármaco libera un promedio de entre aproximadamente 14 µg a aproximadamente 28 µg del agente anti-neovascular (es decir, el bevacizumab) en un periodo de 24 horas después de la inyección intraocular de la implantación del sistema de liberación de fármaco. Más preferiblemente, el sistema de liberación de fármaco puede liberar un promedio de entre aproximadamente 7 µg a aproximadamente 14 µg del agente anti-neovascular (es decir, el bevacizumab) en un periodo de 24 horas después de la inyección intraocular de la implantación del sistema de liberación de fármaco. En una realización, el sistema de liberación de fármaco puede liberar entre 10 ng y 45 aproximadamente 200 µg de un agente anti-neovascular (tal como el bevacizumab) en un periodo de 24 horas después de la inyección intraocular de la implantación del sistema de liberación de fármaco.

El sistema de liberación de fármaco puede tener una viscosidad de entre aproximadamente 130.000 cps y aproximadamente 300.000 cps a una velocidad de cizalla de aproximadamente 0,1/segundos a aproximadamente 25° C y el sistema de liberación de fármaco puede inyectarse a través de una jeringuilla de calibre 25 a 30.

50 El sistema para su uso en un método para prevenir o retrasar la progresión de DME seca a DME húmeda puede prevenir el desarrollo de la neovascularización corioidea.

Dibujos

55 La Figura 1 es una gráfica que muestra la viabilidad porcentual (eje Y) *in vitro* de las células epiteliales del pigmento retiniano AEPR-19 (viabilidad del eje y 100% es la viabilidad de la células AEPR-19 a tiempo cero) después de un periodo de incubación *in vitro* de 24, 48 y 72 horas a las concentraciones de polisorbato 80 mostradas en el eje X.

Descripción

La invención de los inventores se basa en el descubrimiento de que un agente anti-neovascular puede usarse para prevenir o retrasar la progresión de la DME seca a la DME húmeda, incluso cuando no haya neovascularización presente en el ojo de la DME seca del paciente que se trata. Antes de la invención de los inventores no se sabía que el agente anti-neovascular podía usarse donde no había neovascularización presente en el ojo del paciente que se trata. Véase, por ejemplo, Lin J., et al., Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms in Age-related Macular Degeneration, *Am J Ophthalmol.* 2008 Mar 29 (gen del FCEV no asociado con el ADN del paciente con AMP seca, y; Cook H., et al., Age-related macular degeneration: diagnosis and management, *Br Med Bull.* 2008;85:127-49 ("...no hay tratamiento para la DME seca avanzada..."). la invención de los inventores previene o retrasa la progresión de la DME seca a DME húmeda.

Sin desear vincularse a ninguna teoría, los inventores pueden postular un mecanismo para la eficacia de la invención de los inventores y las realizaciones de ésta. Por tanto, puede estimarse que un paciente con DME húmeda en un ojo tiene un cambio de 10% (cada año) de desarrollar la neovascularización (DME húmeda) en el otro ojo. Estos porcentajes son acumulativos de modo que a los 5 años el paciente con una DME húmeda en un ojo tiene un cambio del 50% de desarrollar la DME húmeda en el otro ojo, posiblemente debido a la presencia de mutación en el gen del factor H complementario. Los inventores creen que los procesos genéticamente mediados que conducen al desarrollo de la DME húmeda en un ojo prevendrán con el tiempo al otro ojo, de modo que dichos pacientes están en alto riesgo de desarrollar la DME húmeda (neovascular) en ambos ojos y prevenir las medidas indicadas por tanto para reducir el cambio del paciente que desarrolla la pérdida de visión severa en ambos ojos.

Por lo tanto, los inventores postulan que la terapia anti-neovascular puede ser eficaz para tratar la DME seca, para prevenir con esto su progresión a la DME húmeda, incluso aunque del ojo de la DME seca que se trate tenga poca o ninguna neovascularización. Para reducir el cambio de la progresión de la DME seca a húmeda, las dianas relevantes incluyen la ruta del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV). El FCEV es una proteína de señalización importante implicada en ambas la vasculogénesis y la angiogénesis. En pacientes con DME seca, una sobre-expresión del FCEV ha sido implicado en la progresión a la NVC. El FCEV se ha validado como una importante diana a consecuencia de bloqueantes de FCEV, tales como Macugen™ (pegaptanib), un aptámero pegilado que bloquea de forma específica FCEV165, y más importante, Avastin™ (bevacizumab), un anticuerpo monoclonal que es más promiscuo y bloquea todas las isoformas de FCEV conocidas FCEV121, FCEV165, FCEV189 y FCEV20. Los bloqueantes de FCEV han sido usados ampliamente para la NVC asociada con la DME, la retinopatía diabética proliferativa (RDP), el glaucoma neovascular, el edema macular diabético (EMD) y el edema macular secundario a la oclusión de las venas retinianas (OVR). Los resultados con el bloqueo de anti-FCEV son más impresionantes para la NVC asociada con la DME.

Aunque no está actualmente aprobado por la FDA para dicho uso, la inyección de 1,25 a 2,5 mg de bevacizumab acuoso (es decir, de liberación inmediata) (esto es, no como una liberación prolongada o sistema de liberación de fármaco ampliada) dentro de la cavidad vítrea ha sido realizada sin toxicidad intraocular significativa presenciado en ambos estudios en animales y en humanos. La semi-vida vítrea de un anticuerpo monoclonal anti-FCEV, tal como el bevacizumab, después de la inyección dentro del vítreo de una formulación de liberación inmediata (es decir, acuosa) es solo de 5 a 6 días. Las formulaciones de liberación inmediata anti-neovascular no pueden por lo tanto proporcionar ningún efecto terapéutico continuo o prolongado (debido a la liberación inmediata de una vez) y requieren la re-inyección frecuente y dolorosa para tratar la afección ocular.

Así, aunque la formulación acuosa intravítrea de bevacizumab, dosis tan altas como de 1,25 a 2,5 mg, hayan sido administradas para tratar la neovascularización macular (DME húmeda) los inventores creen que es posible que una dosis de bevacizumab menor del 1% de administraciones intravítreas conocidas (es decir, menos de 12 µg) puede suprimir la neovascularización. Los inventores postulan que una dosis de bevacizumab tan baja como de 6,2 µg (es decir, tan pequeña como 0,5% de la dosis conocida de 1,25 mg) puede usarse para tratar o prevenir la neovascularización intraocular en seres humanos (es decir, para tratar la DME seca). Así, de 1,25 mg a 2,5 mg de un agente anti-neovascular, tal como el bevacizumab, pueden liberarse dentro del humor vítreo en un periodo de 3-6 meses a partir de un sistema de liberación de fármaco de liberación prolongada para proporcionar un tratamiento a largo plazo de una afección ocular crónica, tal como la DME seca.

El sistema de liberación de fármaco es un implante de PALG.

La invención de los inventores también abarca formulaciones del sistema de liberación de fármaco particular y métodos para administrar estos sistemas de liberación de fármacos para su uso en un método para prevenir o retrasar la progresión de la DME seca a la DME húmeda. La presente invención abarca el sistema de liberación de fármacos que se estructuran y configuran solamente para la administración intraocular, en oposición a la administración tópica o sistémica. La administración intraocular es mediante inyección dentro de la cavidad vítrea (cámara posterior) del ojo. Los sistemas de liberación de fármaco biocompatibles dentro del ámbito de la invención de los inventores pueden ser implantes y/o microesferas biodegradables. El sistema de liberación de fármacos puede ser monolítico, que es el agente activo que se distribuye o dispersa homogéneamente a través del polímero biodegradable. El agente terapéutico puede liberarse desde el sistema de liberación de fármacos, hecho de acuerdo con la presente invención, durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 2 horas a 12 meses o más. Una

importante característica del sistema de liberación de fármacos de los inventores es que no incluye ningún medio (tal como una tapa, pestaña de protrusión o sutura) para fijar el sistema de liberación de fármaco a la localización intraocular a la que se administre.

5 Una importante característica del sistema de liberación de fármaco dentro del ámbito de la invención de los inventores es que puede inyectarse dentro de una localización intraocular para proporcionar la liberación prolongada del agente terapéutico sin la aparición o la persistencia de una inmunogenicidad significativa en y adyacente al sitio de la inyección intraocular.

10 Los polímeros de polilactida (PAL) existen en 2 formas químicas, poli(L-lactida) y poli(D,L-lactida). La poli(L-lactida) pura es regio-regular y por lo tanto también es altamente cristalina y, por lo tanto, se degrada *in vivo* a una velocidad muy lenta. La poli(D,L-lactida) es regio-aleatoria, lo que conduce a una degradación *in vivo* más rápida. Por lo tanto, un polímero PAL que sea una mezcla del polímero de poli(L-lactida) predominantemente, siendo el restante un polímero de poli(D-lactida), se degradará *in vivo* a una velocidad menor que un polímero de PAL que sea un polímero de poli(D-lactida) predominantemente. Un PALG es un copolímero que combina poli(D,L-lactida) con poli(glicolido) en varias proporciones posibles. Cuanto mayor sea el contenido de glicólido en un PALG más rápida será la degradación del polímero.

15 En una realización de la invención de los inventores, el sistema de liberación de fármaco para administración intraocular (es decir, mediante la implantación intravítrea o la inyección) comprende configurado, consiste en, o consiste esencialmente en al menos un 75 por ciento en peso de un PAL y no más de aproximadamente un 25 por ciento en peso de un polímero de poli(D,L-lactida -co-glicolido).

20 El sistema de liberación de fármacos de la invención de los inventores puede incluir un agente terapéutico adicional mezclado o dispersado dentro de un polímero biodegradable. El sistema de liberación de fármacos puede variar de acuerdo con el perfil de liberación del fármaco preferido, el agente activo particular usado, la afección ocular que se trate y la historia médica del paciente. Otros agentes terapéuticos que pueden usarse en el sistema de liberación de fármacos de los inventores (además del bevacizumab y/o del ranibizumab o sus ésteres o sales y mezclas) incluyen, pero sin limitación: inhibidores de ace, citoquinas endógenas, agentes que influyen en la membrana basal, agentes que influyen en el crecimiento de las células endoteliales, agonistas o bloqueantes adrenérgicos, agonistas o bloqueantes colinérgicos, inhibidores de aldosa reductasa, analgésicos, antiérgicos, antiérgicos, agentes anti-inflamatorios, antihipertensores, dilatantes, antibacterianos, antivirales, antifúngicos, antiprotozoarios, anti-infecciosos, agentes anti-tumorales, antimetabolitos, agentes antiangiogénicos, inhibidores de tirosina quinasa, antibióticos tales como aminoglicósidos tales como gentamicina, kanamicina, neomicina y vancomicina; amfenicoles tales como cloramfenicol; cefalosporinas, tales como ceZAFolina 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 el ácido sulfanílico como una entidad hidrofílica, fármacos anti-virales, por ejemplo, aciclovir, ganciclovir, vidarabina, azidotimidina, azatioprina, didesoxiinosina, didesoxicitosina, dexametasona, ciproflaxina, antibióticos solubles en agua, tales como aciclovir, ganciclovir, vidarabina, azidotimidina, didesoxiinosina, didesoxicitosina; epinefrina; isoflurfato; adriamicina; bleomicina; mitomicina; ara-C; actinomicina D; escopolamina; y similares, analgésicos, tales como codeína, morfina, keterolac, naproxeno, etc., un anestésico, por ejemplo, lidocaína; bloqueantes beta-adrenérgicos o agonistas beta-adrenérgicos, por ejemplo, efedrina, epinefrina, etc.; inhibidor de aldosa reductasa, por ejemplo epalrestat, ponalrestat, sorbinilo, tolrestat; antiérgicos, por ejemplo, cromolina, beclometasona, dexametasona y flunisolida; colquicina, agentes antihelmínticos, por ejemplo ivermectina y suramina sodio; agentes antiamebianos, por ejemplo, cloroquina y clortetraciclina; y agentes antifúngicos, por ejemplo, amfotericina, etc., compuestos anti-angiogénesis tales como acetato de anecortavo, retinoides tales como Tazaroteno, agentes anti-glaucoma, tales como brimonidina (Alphagan y Alphagan P), acetazolamida, bimatoprost (Lumigan), timolol, mebefulolol; memantina, latanoprost (Xalatan); agonistas del receptor alfa-2 adrenérgico; 2-metoxiestradiol; anti-neoplásicos, tales como vinblastina, vincristina, interferones; alfa, beta y gamma, antimetabolitos, tales como análogos del ácido fólico, análogos de purina y análogos de pirimidina; inmunodepresivos tales como azatioprina, ciclosporina y mizoribina; agentes mióticos, tales como carbacol, agentes midriáticos tales como atropina, inhibidores de proteasa tales como aprotinina, camostat, gabexato, vasodilatantes tales como bradiquinina y varios factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de fibroblastos básico, factores de crecimiento nervioso, inhibidores de anhidrasa carbónica y similares.

55 El agente activo usado es un compuesto que bloquea o reduce la expresión de los receptores de FCEV (FCEVR) o ligandos de FCEV y es tanto un anticuerpo monoclonal anti-FCEV (es decir, Bevacizumab) y/o fragmentos de anticuerpo (es decir, Ranibizumab).

60 En otra realización o variación de la invención de los inventores, un agente activo adicional que está comprendido es el metotrexato. En otra variación, otro agente activo que está comprendido es el ácido retinoico. En otra variación, un agente activo adicional que está comprendido es un agente anti-inflamatorio tal como un agente anti-inflamatorio no esteroideo. Los agentes anti-inflamatorios no esteroideos que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, aspirina, diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketorolac, naproxeno y suprofeno. En una variación adicional, los agentes anti-inflamatorios son agentes anti-inflamatorios esteroideos, tales como dexametasona.

Los agentes anti-inflamatorios esteroideos que pueden usarse en el sistema de liberación de fármacos de los inventores como agentes activos adicionales pueden incluir, pero sin limitación, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticoesterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednata, enoxolona, fluazacort, flucloronida, flumetasona, flunisolida, flucinolona acetona, flucinolona, flucortina butilo, flucortolona, fluorometolona, fluperolona acetato, fluprednida acetato, fluprednisolona, flurandrenolida, fluticasona propionato, formocortal, halcinonida, halobetasol propionato, halometasona, halopredona acetato, hidrocortamato, hidrocortisona, loteprednol etabonato, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, mometasona furoato, parametasona, prednicarato, prednisolona, prednisolona 25-dietilamino-acetato, prednisolona sodio fosfato, prednisona, prednival, prednilidena, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetona, triamcinolona benetonida, triamcinolona hexacetona y cualquiera de sus derivados.

En una realización, cortisona, dexametasona, flucinolona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona y sus derivados, son agentes anti-inflamatorios esteroideos preferidos que pueden usarse como agentes activos adicionales. En otra variación preferida, el 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, es decir, el agente anti-neovascular, puede comprender de aproximadamente 1% a aproximadamente 90% en peso del implante o del sistema de liberación de fármaco. En una variación, el agente es de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso del implante. En una variación preferida, el agente comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 60% en peso del implante. En una realización más preferida de la presente invención, el agente puede comprender aproximadamente 50% en peso del implante.

El agente activo terapéutico presente en el sistema de liberación de fármacos de los inventores puede ser homogéneamente dispersado en el polímero biodegradable del sistema de liberación de fármaco. La selección del polímero biodegradable usado (es decir, PALG) puede variar con la cinética de liberación deseada, la tolerancia del paciente, la naturaleza de la enfermedad que se trate y similares. Las características del polímero que se consideran incluyen, pero sin limitación, la biocompatibilidad y la biodegradabilidad en el sitio de implantación, la compatibilidad con el agente activo de interés y las temperaturas de procesamiento. La matriz del polímero biodegradable normalmente comprende al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 20, al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 40, al menos aproximadamente 50, al menos aproximadamente 60, al menos aproximadamente 70, al menos aproximadamente 80, o al menos aproximadamente 90 por ciento en peso del implante. En una variación, la matriz del polímero biodegradable comprende aproximadamente de 40% a 50% en peso del sistema de liberación de fármaco.

El PALG puede incluir repetir unidades de D-ácido láctico, L-ácido láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico y sus combinaciones. Los copolímeros de ácido glicólico y láctico son de particular interés, donde la velocidad de biodegradación es controlada por la relación entre el ácido glicólico y el láctico. El porcentaje de cada monómero en el copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PALG) puede ser 0-100%, aproximadamente 15-85%, aproximadamente 25-75%, o aproximadamente 35-65%. En ciertas variaciones, se usan los copolímeros 25/75 PALG y/o 50/50 PALG.

Pueden emplearse otros agentes en la formulación del sistema de liberación de fármaco para una variedad de fines. Por ejemplo, pueden emplearse agentes tampón y conservantes. Los conservantes que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, benzalkonio cloro, clorobutanol, timerosal, acetato de fenilmercúrico, nitrato de fenilmercúrico, metilparaben, alcohol polivinílico y alcohol feniletílico. Ejemplos de agentes tampón que pueden emplearse incluyen, pero sin limitación, carbonato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio y similares, como está aprobado por la FDA para la ruta deseada de administración. Los tensioactivos que pueden usarse para estabilizar las partículas en un coloide y/o electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio pueden incluirse también en la formulación. El sistema de liberación de fármaco también puede ser excipientes ácidos y básicos que controlan el pH en el medio ambiente así como en las interfaces (capa estancada difusional).

El sistema de liberación de fármacos biodegradable también puede incluir compuestos hidrófilos o hidrófobos adicionales que aceleran o retardan la liberación del agente activo. Además, pueden incluirse en los implantes moduladores de liberación tales como los descritos en la patente de EE.UU. No. 5.869.079. La cantidad del modulador de liberación empleado será dependiente del perfil de liberación deseado, la actividad del modulador y del perfil de liberación del glucocorticoide en ausencia de modulador. Cuando el agente tampón o el potenciador de liberación o el modulador es hidrófilo, también puede actuar como acelerador de la liberación. Los aditivos hidrófilos actúan para incrementar las velocidades de liberación a través de una disolución más rápida del material circundante de las partículas de fármaco, lo que incrementa el área de superficie del fármaco expuesto, incrementando con ello la velocidad de difusión del fármaco. De forma similar, el agente tampón hidrófobo o potenciador o modulador puede disolverse más lentamente, retardando la exposición de las partículas de fármaco y retardando con ello la velocidad de difusión del fármaco.

Un sistema de liberación de fármaco dentro del ámbito de la presente invención puede formularse con partículas de un agente activo dispersado dentro de un polímero biodegradable. Sin vincularse a ninguna teoría, se piensa que la liberación del agente activo puede lograrse mediante la erosión de la matriz del polímero biodegradable y mediante la difusión del agente particulado dentro de un fluido ocular, por ejemplo, el humor vítreo, con la disolución posterior de la matriz del polímero y la liberación del agente activo. Los factores que influyen en la cinética de liberación del agente activo desde el implante puede incluir características tales como el tamaño y la forma del implante, el tamaño de las partículas del agente activo, la solubilidad del agente activo, la relación del agente activo al(a los) polímero(s), el método de fabricación, el área de la superficie expuesta, la densidad del implante y la velocidad de erosión del(de los) polímero(s).

La velocidad de liberación del agente activo puede depender al menos en parte de la velocidad de degradación del componente o de los componentes de la estructura polimérica que conforman la matriz del polímero biodegradable. Por ejemplo, pueden degradarse por hidrólisis (entre otros mecanismos) polímeros de condensación y, por lo tanto, cualquier cambio en la composición del implante que potencie la captación del agua por el implante incrementará probablemente la velocidad de hidrólisis, incrementando con ello la velocidad de degradación y la erosión del polímero y, por lo tanto, incrementando la velocidad de liberación del agente activo. La velocidad de liberación del agente activo también puede verse influida por el estado de cristalinidad del agente activo, el pH en el implante y el pH en las interfases.

La cinética de liberación del sistema de liberación de fármacos de la presente invención puede depender en parte del área superficial del sistema de liberación de fármacos. Una área superficial mayor expone más polímero y agente activo al fluido ocular, causando una erosión más rápida del polímero y la disolución de las partículas del agente activo en el fluido.

El sistema de liberación de fármacos de la invención de los inventores puede inyectarse a una localización intraocular mediante una jeringuilla. En una variación preferida, se usa un aplicador manual para insertar uno o más implantes biodegradables dentro del ojo. El aplicador manual comprende típicamente una aguja de acero inoxidable de 18-30 GA, un nivelador, un accionador y un émbolo. Los dispositivos adecuados para insertar un implante o varios implantes dentro de una región o de un sitio ocular posterior incluyen los descritos en la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 10/666.872.

El método de administración generalmente implica primero acceder al área diana dentro de la región ocular con la aguja o el dispositivo de implantación. Una vez se está dentro del área diana, es decir, la cavidad vítrea, puede accionarse una palanca en un dispositivo manual para hacer que el accionador lleve al émbolo hacia adelante. Como el émbolo se mueva hacia adelante, puede empujar el implante o los implantes dentro del área diana (es decir, dentro de la cavidad vítrea).

Pueden emplearse varias técnicas para preparar implantes dentro del ámbito de la presente invención. Las técnicas útiles incluyen métodos de separación de fases, métodos interfaciales, métodos de extrusión, métodos de compresión, métodos de moldeo, métodos de moldeo por inyección, métodos de presión por calor y similares.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran aspectos y realizaciones de la invención de los inventores.

Ejemplo 1

Microesferas de Bevacizumab-PALG intravítreas para el tratamiento de la DME seca

Un hombre de 78 años padece degeneración macular relacionada con la edad y cataratas en ambos ojos. El paciente también tiene una historia de enfermedad cardiovascular y ha padecido un infarto de miocardio de la pared inferior en los 6 meses previos. El paciente se queja de visión borrosa y metamorfopsia en el ojo derecho y su examen revela una agudeza visual de 20/400 para el ojo derecho y 20/32 para el ojo izquierdo. El examen retiniano muestra neovascularización coroidea subfóvea (NCV) (DME húmeda para el ojo derecho) aproximadamente 1 área de disco de tamaño con hemorragia alrededor y edema en el ojo derecho. El ojo izquierdo pareja muestra características de padecer alto riesgo de desarrollar una DME húmeda, tales como drusas que aparecen blandas y amorfas que incluyen la fovea pero sin signos de neovascularización coroidea y puede confirmarse mediante angiografía por fluoresceína (DME seca del ojo izquierdo). El paciente empieza con inyecciones intravítreas mensuales de ranibizumab (un agente anti-neovascular) en el ojo derecho con DME húmeda con resolución del edema y hemorragia y una vuelta de la agudeza visual del 20/125 a los 4 meses.

En el ojo izquierdo, el paciente recibe una inyección intravítrea de una formulación de anticuerpo monoclonal anti-FCEV de liberación prolongada (opcionalmente con un potenciador de la penetración) para generar la profilaxis frente al desarrollo de NVC en este ojo dado que tiene un alto riesgo de desarrollar DME húmeda en el ojo izquierdo con mejor vista. El volumen inyectado es de 50 μ l comprendiendo bevacizumab incorporado de las microesferas de PALG con un peso total de bevacizumab (el fármaco) de 2,5 mg.

Las microesferas de polisorbato 20 PALG con una velocidad de liberación in vitro de 10 ug/día también se colocan en la formulación para potenciar la permeabilidad retiniana. Las microesferas de bevacizumab y polisorbato 20 se colocan en un ácido hialurónico reticulado a una concentración de 1,2% con una razonable capacidad de ser inyectado usando una aguja del calibre 27G.

- 5 El paciente recibe las inyecciones intravítreas en el ojo izquierdo de 50 ul de las microesferas de la invención de bevacizumab-PALG (peso total del fármaco 2,5 mg) cada 6 meses y al final de un periodo de seguimiento de 7 años el paciente disfruta de una visión mantenida en el ojo izquierdo con 20/32. Su riesgo de desarrollar DME húmeda en este ojo izquierdo fue aproximadamente del 50%, sin embargo el examen repetido no revela signos de NVC en el ojo izquierdo. Infelizmente, al final del periodo de seguimiento de 7 años, la visión en el ojo derecho se deteriora hasta el 10 20/400 con cicatrices disciformes organizadas presentes en el examen en el área macular central. Dado que no padece pérdida de visión en el ojo izquierdo, es capaz de mantener su licencia de conducir y un estilo de vida independiente durante este marco de tiempo. A pesar de que fue expuesto a una terapia con una dosis de anti-FCEV lenta y prolongada en el ojo, los pacientes con enfermedad cardiovascular permanecen sin cambios y sin padecer ningún acontecimiento tromboembólico.
- 15 Las microesferas usadas terapéuticamente en los Ejemplos de 1 a 3 pueden prepararse mediante un método de evaporación con disolventes de cloruro de metileno dentro de una solución de PVA (alcohol polivinílico). Desde 10 a 100 mg/mL de las microesferas pueden suspenderse en una solución de tampón fosfato isotónica y desde 50 a 200 µL de la suspensión de microesferas puede administrarse a una localización intraocular.

- 20 Las microesferas del agente anti-neovascular con el agente anti-neovascular homogéneamente distribuido o dispersado a través del poli(ácido láctico) (PAL) seleccionado o la resina PALG pueden fabricarse usando una técnica de emulsión/evaporación con disolvente. El no disolvente (fase acuosa continua) se satura con el agente anti-neovascular para prevenir la pérdida del agente anti-neovascular desde la fase polimérica e incrementar la eficiencia de la carga. Además, el agente anti-neovascular saturado con metanol puede usarse para inactivar a la emulsión. El metanol sirvió como un sumidero para eliminar rápidamente el diclorometano, endureciendo a las 25 microesferas antes que el agente anti-neovascular pueda difundirse fuera de estas.

Ejemplo 2

Microesferas a baja dosis de Bevacizumab-PALG intravítreas para el tratamiento de la DME seca

- A un hombre de 74 años se le diagnostica con DME seca relacionada con la edad en un ojo (el derecho) y DME húmeda en el otro ojo (el izquierdo). Padece una visión de 20/40 en su ojo derecho. Se trata con una inyección 30 intravítrea dentro del ojo de la DME seca con el sistema de liberación de fármaco de liberación prolongada. El sistema de liberación de fármaco de liberación prolongada comprende un total de aproximadamente 6 microgramos (baja dosis) del agente activo bevacizumab en un vehículo polimérico. El vehículo polimérico es un ácido hialurónico de alta viscosidad o un PALG o PAL asociado con el agente anti-neovascular de bevacizumab para formar tanto una pluralidad de microesferas como un implante monolítico individual en el cual el bevacizumab está homogéneamente 35 distribuido. De forma alternativa, el sistema de liberación de fármaco de liberación prolongada puede comprender las microesferas de bevacizumab o el implante en el ácido hialurónico (reticulado o no reticulado), de modo que ambos vehículos poliméricos, el viscoso (el ácido hialurónico) y el sólido (las microesferas de PAL o PALG o el implante), están presente en el mismo sistema de liberación de fármaco. El sistema de liberación de fármaco puede liberar 6 µg de bevacizumab dentro de la cavidad vítrea en un periodo de 1 a 6 meses, después del cual el ojo derecho del 40 paciente' no muestra signos de neovascularización y la misma visión es mantenida (20/40) en su ojo derecho.

Ejemplo 3

Microesferas de Ranibizumab-PALG intravítreas para el tratamiento de la DME seca

- Una mujer de 83 años se despierta con visión borrosa en el ojo izquierdo. Tiene una historia de glaucoma, eliminación de cataratas s/p con LIO (lentes intraoculares) y DME seca en ambos ojos y medicada con colirios de 45 Alphagan P. Los oftalmólogos la examinan y se le diagnostica en el ojo izquierdo una DME húmeda y se envía inmediatamente a un especialista de la retina. La visión era de 20/25 en el ojo derecho y 20/200 en el ojo izquierdo. El examen de la retina muestra cambios secos en la mácula del ojo derecho pero con alto riesgo de desarrollar características tales como grandes drusas y numerosos cambios pigmentarios en la región subfóvea. La mácula del ojo izquierdo muestra una NVC subfóvea de aproximadamente 2 áreas de disco en tamaño con una edema macular 50 alrededor y hemorragias intraretinianas. La angiografía con fluoresceína confirma la presencia de NVC en el ojo izquierdo predominantemente clásica en apariencia. La paciente comienza inmediatamente con inyecciones intravítreas mensuales de ranibizumab en el ojo izquierdo con DME húmeda con una resolución del edema retiniano en un periodo de 3 meses aunque solo experimenta una modesta mejora de la agudeza visual del ojo izquierdo a 20/100. Ya que el paciente tenía alto riesgo de desarrollar NVC en su ojo derecho, y la visión en el ojo izquierdo no 55 mejora aparentemente en un periodo de 3 meses, ella recibe una inyección intravítrea dentro del ojo derecho de 50 ul que comprendía 4,8 mg de ranibizumab incorporado dentro de las microesferas de PALG, para generar la profilaxis frente al desarrollo de NVC en el ojo derecho. También pueden colocarse microesferas de polisorbato 20 PALG con una velocidad de liberación in vitro de 5 ug/día en la formulación para potenciar la permeabilidad

retiniana. Las microesferas se colocan en un ácido hialurónico (AH) parcialmente reticulado a una concentración de AH de 2,1 %. Dicho AH reticulado se obtiene de Allergan Medical (Irvine, California) de las marcas comerciales Juvederm Ultra Plus, Juvederm 30, Captique y Voluma.

- 5 La paciente repite las inyecciones intravítreas del ojo derecho con los 50 ul que comprenden 4,8 mg de microesferas de ranibizumab-PALG cada 6 meses durante un periodo de tiempo de 4 años quedando la agudeza visual en 20/25 en el ojo derecho y 20/200 para el ojo izquierdo. El examen retiniano muestra una DME seca en el ojo derecho y cicatrices disciformes organizadas en el ojo izquierdo con fibrosis subfóvea media. La paciente puede vivir de forma independiente en su propia casa dada la excelente visión que puede mantener en su ojo derecho.

Ejemplo 4

- 10 Sistema de liberación de fármaco anti-neovascular con un potenciador de la penetración retiniana

Se lleva a cabo un experimento para examinar la toxicidad de un potenciador retiniano penetrante de polisorbato a células epiteliales de pigmento retinianas ("EPR"). Así, se incubaron células AEPR-19 *in vitro* (véase Dunn K. et al., AEPR-19, a human retinal pigment epithelial cell line with differentiated properties, Exp Eye Res. 1996 Feb;62(2):155-69) a concentraciones de polisorbato 80 en el intervalo de 0% a 0,10% p/p y se realizó un ensayo de viabilidad celular.

- 15 El protocolo para este experimento *in vitro* fue como sigue: Se sembraron células AEPR-19 (paso del 11 a 23) el día antes de la experimentación en placas de 24 pocillos a 125.000 células/pocillo en medio DMEM:F12 suplementado con FBS al 10%. El curso de tiempo y la respuesta a la dosis fueron realizadas simultáneamente en células AEPR-19. Se midieron los parámetros de las soluciones incubantes tales como el pH, la osmolaridad para cada concentración. Los tiempos de incubación fueron 24h, 48h y 72h. Un control negativo (no tratado) y uno positivo (H₂O₂ 5mM) fueron incluidos. La afección no tratada fue un medio de cultivo celular suplementado con suero. Se preparó H₂O₂ 5mM a partir de una solución madre de H₂O₂ al 3% (875 mM). Las concentraciones aplicadas a las células fueron determinadas considerando diversos parámetros, tales como:

(a) la concentración comúnmente usada en la formulación.

- 25 (b) la concentración limitante a la solubilidad del compuesto:

(c) la concentración limitante a los valores aplicables de viscosidad, osmolaridad y pH.

- 30 En un primer enfoque, las concentraciones cubrieron un amplio intervalo (Exp.1). Después de los resultados preliminares, un segundo juego de experimentos (Exp. de 2 a 4) determinaron más precisamente las concentraciones del compuesto que conducía a la inhibición del 50% de la viabilidad celular, según el ensayo de viabilidad celular y el aspecto morfológico. Todo el intervalo de concentraciones se obtuvo con una dilución en serie a partir de la afección más concentrada dentro del medio del cultivo celular (DMEM:F12 suplementado con FBS al 10%). Los resultados del ensayo MTT se expresaron como el porcentaje de viabilidad celular calculado como sigue:

$$\% \text{ de viabilidad celular} = \text{OD}_{\text{ensayo}} / \text{OD}_{\text{control}} \times 100$$

- 35 Después de 3 experimentos fueron completados independientemente en las mismas condiciones y una gráfica fue representada a partir de 3 juegos de valores, produciendo valores de variación estándar inter-experimentales. Por lo tanto, fue determinada la concentración Gap que llevaba un 50% de viabilidad celular. La apariencia morfológica fue analizada mediante puntuación semi-cuantitativa en el intervalo de 5 a 1, a partir del fenotipo de normal a letal, respectivamente.

- 40 Se observó que las concentraciones de polisorbato 80 a aproximadamente 0,06% (0,6 mg/ml) estaban asociadas con la reducción de la viabilidad celular de RPE, y que las concentraciones de polisorbato 80 mayores que aproximadamente 0,09% (0,9 mg/ml) estaban asociadas con viabilidades celulares menores que el 50%, como se muestra en la Figura 1. Asumiendo un volumen vítreo de 4 ml en un ojo humano, el peso total máximo de polisorbato en el humor vítreo en una vez, por lo tanto, no debería sobrepasar los 3,6 mg.

- 45 En cada uno de los Ejemplos 1-3 anteriores uno o más potenciadores de la penetración retiniana pueden incluirse en el sistema de liberación de fármaco para incrementar la permeabilidad de la retina frente al agente anti-neovascular usado. De este modo, puede añadirse un potenciador de la penetración retiniana al sistema de liberación de fármaco de liberación prolongada para liberar de forma concomitante el agente anti-neovascular (es decir, un compuesto anti-FCEV). La liberación simultánea de ambos el compuesto anti-FCEV a bajas dosis y un potenciador de la penetración durante un periodo de 6 meses puede optimizar la eficacia de los compuestos anti-FCEV especialmente los mayores tales como un anticuerpo monoclonal, para alcanzar el espacio sub-retiniano para tratar la NVC.

Un potenciador penetrante retiniano preferido es el polisorbato 20 (por ejemplo, Tween 20 o C12-sorbitan-E20) y el polisorbato 80, añadidos al sistema de liberación de fármaco como una solución acuosa con una concentración del potenciador de penetración retiniana en la solución acuosa de entre aproximadamente 0,005% a 0,10% (de 0,05 mg

a 1 mg del potenciador de penetración retiniana por ml de agua). Potenciadores de penetración retiniana alternativos incluyen, pero sin limitación, laurilsulfato de sodio, cloruro de benzalkonio y ciclodextranos.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de liberación de fármaco biocompatible para su uso en un método para prevenir o retrasar la progresión de la degeneración macular relacionada con la edad seca (de la DME) a la DME húmeda, comprendiendo el sistema de liberación de fármaco un agente anti-neovascular seleccionado de bevacizumab, ranibizumab y sus ésteres, sales y mezclas y un vehículo polimérico asociado con el agente anti-neovascular;
- 5 en donde:
- el vehículo polimérico es un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico,
- comprendiendo el método la etapa de administrar el sistema de liberación de fármaco a un ojo del paciente con DME seca, y
- 10 el paciente tiene DME húmeda en el otro ojo,
- en donde la administración de la etapa se lleva a cabo inyectando el sistema dentro de la cavidad vítrea del ojo de la DME seca.
2. Un sistema de liberación de fármaco para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente anti-neovascular está asociado con el vehículo polimérico que se dispersa homogéneamente a través del vehículo polimérico.
- 15 3. Un sistema de liberación de fármaco para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente anti-neovascular es bevacizumab o su éster o sal.
4. Un sistema de liberación de fármaco para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el sistema de liberación de fármaco comprende de 5 µg a 3 mg de bevacizumab.
- 20 5. Un sistema de liberación de fármaco para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el sistema de liberación de fármaco libera un promedio de 10 ng a 40 µg del bevacizumab en un periodo de 24 horas, preferiblemente un promedio de 14 µg a 28 µg o un promedio de 7 µg a 14 µg del bevacizumab en un periodo de 24 horas.
- 25 6. Un sistema de liberación de fármaco para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sistema de liberación de fármaco tiene una viscosidad de entre 130.000 cps y 300.000 cps a una velocidad de cizalla de 0,1/segundo y una temperatura de 25°C.
7. Un sistema de liberación de fármaco para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método comprende la inyección del sistema dentro del ojo usando una jeringuilla de calibre de 25 a 30.

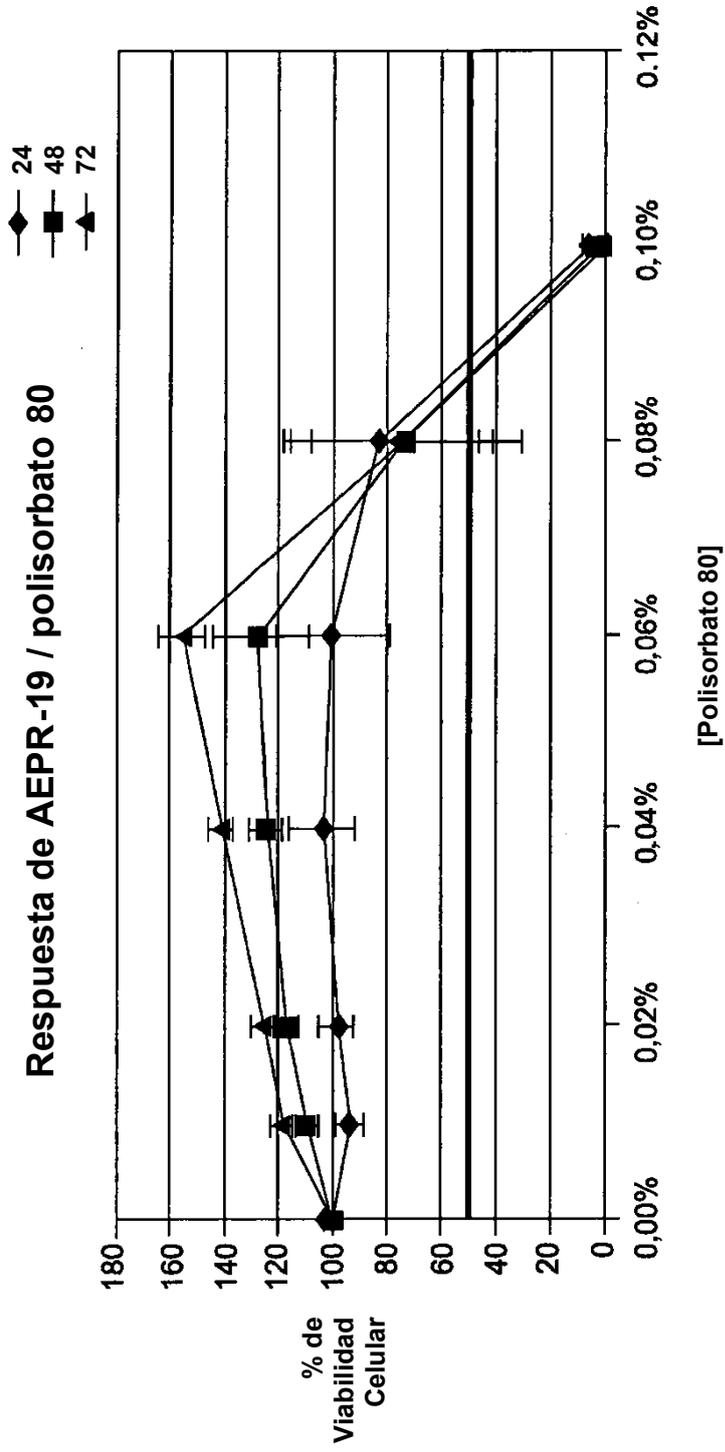


FIG. 1