

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 379**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2001 E 05025404 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 1637126**

54 Título: **Métodos para tratar la inflamación ocular**

30 Prioridad:

05.07.2000 US 216236 P
20.10.2000 US 693008

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

WONG, VERNON, G. y
HU, MAE, W., L.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 618 379 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

Métodos para tratar la inflamación ocular

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a métodos para tratar las dolencias oculares mediadas por inflamación implantando en el vítreo del ojo un implante bioerosionable que comprende un agente antiinflamatorio esteroideo y un polímero bioerosionable. Específicamente, se pueden usar estos métodos en la protección y el tratamiento de tejidos dañados, o susceptibles a daño, por dolencias mediadas por inflamación tales como uveítis, proporcionando niveles terapéuticos de un agente antiinflamatorio al vítreo del ojo.

Antecedentes de la técnica

15 Los glucocorticoides son una importante parte del tratamiento en la uveítis anterior, intermedia, y posterior, y en la panuveítis. Un problema principal con el presente tratamiento farmacológico es la incapacidad de conseguir una concentración de fármaco intraocular adecuada. En particular, la uveítis es bien conocida por su larga duración debido en parte a las dificultades asociadas con una mala penetración intraocular de las medicaciones tópicas en el segmento posterior (Bloch-Michel E. (1992). "Opening address: intermediate uveitis", en Intermediate Uveitis, Dev Ophthalmol. W.R.F. Boke et al. eds., Basilea: Karger, 23:1-2; Pinar, V. Intermediate uveitis. Massachusetts Eye & Ear Infirmary Immunology Service at <<http://www.immunology.meei.harvard.edu/imed.htm>> (visitada en 1998); 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, pp. 57-80, 102-103, 152-156; Böke, W. (1992). "Clinical picture of intermediate uveitis", en Intermediate Uveitis, Dev Ophthalmol. W.R.F. Boke et al. eds., Basilea: Karger, 23:20-7; Cheng C-K et al. (1995). "Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the treatment of experimental uveitis", Invest Ophthalmol Vis Sci. 36:442-53). La administración sistémica de glucocorticoides sistémica puede requerir una exposición prolongada a altas concentraciones en plasma (administración de 1 mg/kg/día durante 2-3 semanas) con el fin de que se puedan conseguir los niveles terapéuticos en el ojo (Pinar, V. "Intermediate uveitis," Massachusetts Eye & Ear Infirmary Immunology Service at <<http://www.immunology.meei.harvard.edu/imed.htm>> (visitada en 1998)). Estos elevados niveles de fármacos en plasma conducen a menudo a efectos secundarios sistémicos tales como hipertensión, hiperglucemia, susceptibilidad aumentada 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; Renfro, L. et al. (1992). "Ocular effects of topical and systemic steroids", Dermatologic Clinics 10:505-12). Además, la administración global del fármaco al ojo puede ser mala debido a la corta semivida en plasma que limita la exposición en tejidos intraoculares. La manera más eficaz de administrar fármaco al segmento posterior es colocarlo 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, pp. 483-98; Olsen, T.W. et al. (1995). "Human scleral permeability: effects of age, cryotherapy, trans scleral diode laser, and surgical thinning," Invest Ophthalmol Vis Sci 36:1893-1903). Las inyecciones intravítreas han mostrado prometedores resultados, sin embargo, debido a la corta semivida intraocular de los glucocorticoides (aproximadamente 3 horas), deben repetirse las inyecciones intravítreas para mantener los niveles farmacológicos, lo que aumenta la posibilidad 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, trans scleral diode laser, and surgical thinning," Invest Ophthalmol Vis Sci 36:1893-1903; 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). El tratamiento con glucocorticoides de forma tópica, sistémica, y periocular debe vigilarse estrechamente debido a la toxicidad y a los efectos secundarios a largo plazo asociados con las secuelas a 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, pp. 57-80, 102-103, 152-156; Schwartz, B. (1966). "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).

La patente de EE.UU. n.º 5.501.856 divulga preparaciones farmacéuticas de liberación controlada para implantes intraoculares que se van a aplicar en el interior del ojo tras una operación quirúrgica para trastornos en el cuerpo de la retina/vítreo o para el glaucoma.

La patente de EE.UU. n.º 5.869.079 divulga combinaciones de entidades hidrófilas e hidrófobas en un implante de liberación sostenida biodegradable, y describe un implante de copolímero de ácido poliláctico-ácido poliglicólico (PLGA) que comprende dexametasona. Como se muestra en el ensayo in vitro de la cinética de liberación del fármaco, el implante de 100-120 µg de PLGA/dexametasona 50/50 no muestra una liberación del fármaco apreciable hasta el

comienzo de la cuarta semana.

La patente de EE.UU. n.º 5.824.072 divulga implantes para su introducción en un espacio supracoroidal o una región avascular del ojo, y describe un implante de metilcelulosa que comprende dexametasona.

5 Las patentes de EE.UU. números 4.997.652 y 5.164.188 divulgan implantes oculares biodegradables que comprenden fármacos microencapsulados, y describe microcápsulas de implante que comprenden succinato de hidrocortisona en el segmento posterior del ojo.

10 La patente de EE.UU. n.º 5.164.188 divulga agentes encapsulados para su introducción en la supracoroides del ojo, y describe la colocación de microcápsulas y placas que comprenden hidrocortisona en la pars plana.

15 Las patentes de EE.UU. números 5.443.505 y 5.766.242 divulgan implantes que comprenden principios activos para su introducción en un espacio supracoroidal o una región avascular del ojo, y describe la colocación de microcápsulas y placas que comprenden hidrocortisona en la pars plana.

20 Zhou et al. divulgan un implante multifármaco que comprende 5-fluorouridina, triamcinolona, y un activador del plasminógeno tisular recombinante humano para la gestión intraocular de la vitreorretinopatía 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.)

Existe una necesidad continuada de tratamientos farmacológicos eficaces con la liberación intraocular sostenida para pacientes con dolencias inflamatorias.

25 **Divulgación de la invención**

La presente invención proporciona un método para tratar una dolencia ocular mediada por inflamación, que comprende: implantar en el vítreo del ojo un implante bioerosionable que comprende un agente esteroideo antiinflamatorio, uno o más agentes terapéuticos adicionales y un polímero bioerosionable, donde el implante libera el agente en el vítreo en una cantidad suficiente para alcanzar una concentración equivalente a al menos aproximadamente 0,05 µg/ml de dexametasona en aproximadamente 48 horas y mantiene una concentración equivalente a al menos aproximadamente 0,03 µg/ml de dexametasona durante al menos aproximadamente tres semanas.

35 **Modo de llevar a cabo la invención**

Definiciones

40 Tal como se usa en el presente documento, se entiende que el término "dolencia ocular mediada por inflamación" incluye cualquier dolencia ocular que pueda beneficiarse del tratamiento con un agente antiinflamatorio, y se entiende que incluye, aunque no de forma limitativa, uveítis, edema macular, degeneración macular aguda, desprendimiento de retina, tumores oculares, infecciones fúngicas o víricas, coroiditis multifocal, uveítis diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), oftalmia simpática, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, y difusión uveal.

45 El término "polímero bioerosionable" se refiere a polímeros que se degradan in vivo, y donde se requiere la erosión del polímero en el tiempo para alcanzar la cinética de liberación del agente de acuerdo con la invención. Específicamente, hidrogeles tales como metilcelulosa que actúan para liberar el fármaco mediante la hinchazón del polímero se excluyen del término "polímero bioerosionable". Los términos "bioerosionable" y "biodegradable" son equivalentes y se usan de manera indistinta en el presente documento.

50 Los términos "agente antiinflamatorio esteroideo" y "glucocorticoide" se usan de manera indistinta en el presente documento, y se entiende que incluyen agentes esteroideos, compuestos o fármacos que reducen la inflamación cuando se administran a un nivel terapéuticamente eficaz.

55 "Una concentración equivalente a dexametasona", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la concentración de un agente antiinflamatorio esteroideo necesaria para tener aproximadamente la misma eficacia in vivo que una dosis concreta de dexametasona. Por ejemplo, hidrocortisona es aproximadamente veinticinco veces menos potente que dexametasona, y de esta manera, una dosis de 25 mg de hidrocortisona sería equivalente a 1 mg de dosis de dexametasona. Una persona normalmente experta en la materia sería capaz de determinar la concentración equivalente a dexametasona de un agente antiinflamatorio esteroideo concreto a partir de uno de varios ensayos normalizados conocidos en la materia. Se pueden encontrar potencias relativas de los corticoesteroides seleccionados, 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.

65 Un "individuo" es un vertebrado, preferentemente un mamífero, más preferentemente, un ser humano. Los mamíferos incluyen, pero no de forma limitativa, seres humanos, animales de competición y mascotas, tales como perros,

caballos.

Los términos "lesión" o "daño" como se usa en el presente documento son indistintos y se refieren a las manifestaciones y síntomas celulares y morfológicos resultantes de una dolencia mediada por un trastorno inflamatorio, tales como, por ejemplo, inflamación.

El término "tratar" como se usa en el presente documento, significa reducir o evitar la lesión o el daño ocular.

El término "niveles terapéuticos" como se usa en el presente documento, se refiere al nivel de agente necesario para evitar la lesión o el daño ocular.

Por "medido en condiciones de sumidero infinitas in vitro," se entienden ensayos que miden la liberación del fármaco in vitro, donde el experimento se diseña de tal manera que la concentración del fármaco en el medio receptor nunca excede del 5 % de saturación. Se pueden encontrar ejemplos de ensayos adecuados, por ejemplo, en (USP 23; NF 18 (1995) pp. 1790-1798).

"Uno", "uno" y "el" incluyen las referencias plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

Métodos para tratar una dolencia mediada por inflamación

Se han desarrollado sistemas de liberación de fármacos glucocorticoides intraoculares preparados a partir de una matriz polimérica biodegradable que pueden liberar cargas de fármacos durante varios periodos de tiempo programados. Estos sistemas de liberación que, cuando se insertan en el vítreo, proporcionan niveles terapéuticos de glucocorticoides durante periodos extendidos de tiempo (por ejemplo, 3 semanas o más). En particular, estos sistemas de liberación proporcionan un nivel de "dosis de carga" inicial de fármaco de al menos aproximadamente 0,05 µg/ml de dexametasona equivalente a la del segmento posterior del ojo. Estos sistemas de liberación han mostrado resultados inesperados en el tratamiento de enfermedades tales como la uveítis y PVR.

De acuerdo con ello, la presente invención proporciona un método para tratar una dolencia ocular mediada por inflamación, que comprende: implantar en el vítreo del ojo un implante bioerosionable que comprende un agente antiinflamatorio esteroideo y un polímero bioerosionable, donde el implante libera el agente en el vítreo en una cantidad suficiente para alcanzar una concentración equivalente a al menos aproximadamente 0,05 µg/ml de dexametasona en aproximadamente 48 horas y mantiene una concentración equivalente a al menos aproximadamente 0,03 µg/ml de dexametasona durante al menos aproximadamente tres semanas.

En otra realización de la invención, se proporciona un método para tratar una dolencia ocular mediada por inflamación, que comprende: implantar un cuerpo sólido en el vítreo del ojo, comprendiendo dicho cuerpo partículas de un agente antiinflamatorio esteroideo atrapado en un polímero bioerosionable, por lo cual, dicho agente se libera desde el cuerpo mediante la erosión del polímero, y por lo cual, dicho agente se libera en el vítreo a una velocidad y durante un tiempo suficiente para alcanzar una concentración equivalente a al menos aproximadamente 0,05 µg/ml de dexametasona en aproximadamente 48 horas, y mantiene una concentración equivalente a al menos aproximadamente 0,03 µg/ml de dexametasona durante al menos aproximadamente tres semanas.

Las dolencias oculares mediadas por inflamación preferidas que se pueden tratar con los métodos de la invención incluyen uveítis, edema macular, degeneración macular aguda, desprendimiento de retina, tumores oculares, infecciones fúngicas o víricas, coroiditis multifocal, uveítis diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), oftalmia simpática, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, y difusión veal. En una realización preferida, la dolencia ocular mediada por inflamación es uveítis. En otra realización preferida, la dolencia ocular mediada por inflamación es vitreorretinopatía proliferativa (PVR).

Los sistemas de liberación se diseñan para liberar el glucocorticoide a niveles terapéuticos en el vítreo durante un periodo de tiempo prolongado. En una realización, el implante libera el agente en el vítreo en una cantidad suficiente para alcanzar una concentración equivalente a al menos 0,05 µg/ml de dexametasona en aproximadamente 48 horas. En otras realizaciones, el implante libera el agente al vítreo en una cantidad suficiente para alcanzar una concentración equivalente a al menos 0,06 µg/ml, al menos 0,07 µg/ml, al menos 0,08 µg/ml, al menos 0,1 µg/ml, al menos 0,125 µg/ml, al menos 0,15 µg/ml de dexametasona en aproximadamente 48 horas.

Una concentración equivalente a al menos 0,03 µg/ml, al menos 0,05 µg/ml, al menos 0,07 µg/ml de dexametasona puede mantenerse durante un periodo extendido de tiempo, al menos aproximadamente tres semanas.

Los niveles de concentración preferidos del fármaco en el vítreo pueden variar de acuerdo con la dolencia mediada por inflamación que se está tratando. Para tratar la uveítis se prefiere una concentración equivalente de al menos aproximadamente 0,01 a 0,1 µg/ml de dexametasona.

En una realización, dicha concentración se mantiene durante al menos aproximadamente cuatro semanas. En otras realizaciones, dicha concentración se mantiene durante al menos aproximadamente cinco semanas, al menos

aproximadamente seis semanas, al menos aproximadamente siete semanas, al menos aproximadamente ocho semanas, al menos aproximadamente nueve semanas, al menos aproximadamente 10 semanas, al menos aproximadamente 12 semanas. La duración preferida de liberación del fármaco puede determinarse según la dolencia inflamatoria mediada que se está tratando. Para tratar la uveítis es preferible una duración de liberación del fármaco de al menos aproximadamente tres semanas, más preferentemente al menos aproximadamente cuatro semanas. En una realización, más de un implante puede implantarse secuencialmente en el vítreo para mantener las concentraciones del fármaco incluso durante periodos más largos.

Los implantes pueden insertarse en el ojo mediante una variedad de métodos, incluyendo la colocación mediante pinzas o mediante trocar haciendo una incisión de 2-3 mm en la esclerótica. El método de colocación puede afectar la cinética de liberación del fármaco. Por ejemplo, implantar el dispositivo con un trocar puede dar como resultado la colocación del dispositivo más profundamente en el vítreo de lo que se consigue con las pinzas, lo que puede dar como resultado que el implante esté más cercano al borde del vítreo. La localización del dispositivo implantado puede influir sobre los gradientes de concentración de fármaco alrededor del dispositivo, y de esta manera, alterar las velocidades de liberación (por ejemplo, un dispositivo colocado más cerca del borde del vítreo dará como resultado una velocidad de liberación más baja).

Implantes para su uso en el tratamiento de dolencias mediadas por inflamación

La formulación de los implantes para su uso en la invención puede variar de acuerdo con el perfil de liberación del fármaco preferido, la dolencia que se está tratando, y los antecedentes médicos del paciente.

Los implantes de la invención se formulan con partículas del agente antiinflamatorio esteroideo atrapado en la matriz polimérica bioerosionable. La liberación del agente se consigue mediante la erosión del polímero seguida por la exposición de las partículas del agente atrapadas previamente en el vítreo, y la posterior disolución y liberación del agente. Las cinéticas de liberación conseguidas mediante esta forma de liberación del fármaco son diferentes que las conseguidas a través de formulaciones donde el fármaco se libera mediante la hinchazón del polímero, tal como con hidrogeles tales como metilcelulosa. En este caso, el fármaco no se libera a través de la erosión polimérica, sino a través de la hinchazón del polímero, que libera el fármaco a medida que el líquido se difunde a través de las rutas expuestas. Los parámetros que determinan la cinética de liberación incluyen el tamaño de las partículas de fármaco, la solubilidad en agua del fármaco, la relación de fármaco a polímero, el método de fabricación, el área superficial expuesta, y la velocidad de erosión del polímero.

El agente antiinflamatorio esteroideo es dexametasona. En otra realización, el implante bioerosionable comprende más de un agente antiinflamatorio esteroideo.

Los implantes comprenden uno o más agentes terapéuticos adicionales, tal como antimetabolitos y/o antibióticos. Los antimetabolitos incluyen, pero no de forma limitativa, análogos de ácido fólico (por ejemplo, denopterina, edatrexato, metotrexato, piritrexim, pteropterina, Tomudex®, trimetrexato), análogos de purina (por ejemplo, cladribina, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tiaguanina), y análogos de pirimidina (por ejemplo, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, doxifluridina, emitefur, encitabina, flouxuridina, fluorouracilo, gemcitabina, tegafur). Los antibióticos específicos incluyen, aunque no de forma limitativa:

Antibióticos antibacterianos:

Aminoglicósidos(por ejemplo, amicacina, apramicina, arbecacina, bambermicinas, butirosina, dibecacina, dihidroestreptomina, fortimicina(s), gentamicina, isepamicina, kanamicina, micronomicina, neomicina, undecilenato de neomicina, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomina, estreptomina, tobramicina, trospectomicina), anfenicoles (por ejemplo, azidamfenicol, cloranfenicol, florfenicol, tianfenicol), ansamicinas (por ejemplo, rifamida, rifampina, rifamicina sv, rifapentina, rifaximina), β -lactamas (por ejemplo, carbacefenos (por ejemplo, loracarbef), carbapenemos (por ejemplo, biapenemo, imipenemo, meropenemo, panipenemo), cefalosporinas (por ejemplo, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolina, cefcapeno pivoxil, cefclidina, cefdiniro, cefditoreno, cefepima, cefetamet, cefixima, cefmenoxima, cefodizima, cefonicida, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotiam, ceftazopranol, cefpimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefpodoxima proxetil, cefprozilo, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, cefteteram, ceftetzol, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefacetil de sodio, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalosporina, cefalotina, cefafirina de sodio, cefradina, pivcefalexina), cefamicinas (por ejemplo, cefbuperazona, cefmetazol, cefminox, cefotetan, cefoxitina), monobactamas (por ejemplo, aztreonamo, carumonamo, tigemonamo), oxacefemos, flomoxef, moxalactamo), penicilinas (por ejemplo, amdinocilina, amdinocilina pivoxil, amoxicilina, ampicilina, apalcilina, aspoxicilina, azidocilina, azlocilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina de sodio, carbenicilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclacilina, dicloxacilina, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, hetacilina, lenampicilina, metampicilina, metcilina de sodio, mezlocilina, nafcilina de sodio, oxacilina, penamecilina, yodhidrato fenetemato, penicilina g benetamina, penicilina g benzatina, penicilina g benzhidrilamina, penicilina g de calcio, penicilina g hidrabamina, penicilina g de potasio, penicilina g procaína, penicilina n, penicilina o, penicilina v, penicilina v benzatina, penicilina v hidrabamina, penimepicilina, feneticilina de potasio, piperacilina, pivampicilina, propicilina, quinacilina, sulbenicilina, sultamicilina, talampicilina, temocilina, ticarcilina), otros (por ejemplo, ritipenem), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina,

lincomicina), macrólidos (por ejemplo, azitromicina, carbomicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, acistrato de eritromicina, estolato de eritromicina, glucoheptonato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, propionato de eritromicina, estearato de eritromicina, josamicina, leucomicinas, midecamicinas, miocamicina, oleandomicina, primicina, roquitamicina, rosaramicina, roxitromicina, spiramicina, troleandomicina), polipéptidos (por ejemplo, anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, fusafungina, gramicidina s, gramicidina (s), micamicina, polimixina, pristinamicina, ristocetina, teicoplanina, tioestreptón, tuberactinomicina, tirocidina, tirotricina, vancomicina, viomicina, virginiamicina, bacitracina de cinc), tetraciclinas (por ejemplo, apiciclina, clortetraciclina, clomociclina, demeclociclina, doxiciclina, guameciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, penimepiciclina, pipaciclina, rolitetraciclina, sanciclina, tetraciclina), y otros (por ejemplo, cicloserina, mupirocina, tuberina).

Antibacterianos sintéticos:

2,4-Diaminopirimidinas (por ejemplo, brodimoprim, tetroxoprim, trimetoprim), nitrofuranos (por ejemplo, furaltadona, cloruro de furazolio, nifuradeno, nifuratel, nifurfolina, nifurpirinol, nifurprazina, nifurtoinol, nitrofurantoina), quinolonas y análogos (por ejemplo, cinoxacina, ciprofloxacina, clinafloxacina, difloxacina, enoxacina, fleroxacina, flumequina, grepafloxacina, lomefloxacina, miloxacina, nadifloxacina, ácido nalidixico, norfloxacina, ofloxacina, ácido oxolínico, pazufloxacina, pefloxacina, ácido pipemídico, ácido piromídico, rosoxacina, rufloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, tosufloxacina, trovafloxacina), sulfonamidas (por ejemplo, acetil sulfametoxipirazina, bencilsulfamida, cloramina-b, cloramina-t, dicloramina t, n²-formilsulfisomidina, n⁴-β-d-glucosilsulfanilamida, mafenida, 4'-(metilsulfamoil) sulfanilnilida, nopriilsulfamida, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, salazosulfadimidina, succinilsulfatiazol, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfaclorpiridazina, sulfacrisoidina, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadicramida, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaetidol, sulfaguanidina, sulfaguanol, sulfaleno, ácido sulfalóxico, sulfamerazina, sulfameter, sulfametazina, sulfametizol, sulfametomidina, sulfametoxazol, sulfametoxipiridazina, sulfametrol, sulfamidocrisoidina, sulfamoxol, sulfanilamida, ácido 4-sulfanilamidosalicílico, n4-sulfanililsulfanilamida, sulfanillurea, n-sulfanilil-3,4-xilamida, sulfanitrán, sulfaperina, sulfafenazol, sulfaproxilina, sulfapirazina, sulfapiridina, sulfasomizol, sulfasimazina, sulfatiazol, sulfatiourea, sulfatolamida, sulfisomidina, sulfisoxazol) sulfonas (por ejemplo, acedapsona, acediasulfona, acetosulfona de sodio, dapsona, diatimosulfona, glucosulfona de sodio, solasulfona, succisulfona, ácido sulfanílico, p-sulfanililbencilamina, sulfoxona de sodio, tiazolsulfona), y otros (por ejemplo, clofocetol, hexedina, metenamina, metenamina anhidrometileno-citrato, hipurato de metenamina, mandelato de metenamina, sulfosalicilato de metenamina, nitroxolina, taurolidina, xibornol).

Antibióticos antifúngicos:

Polienos (por ejemplo, anfotericina b, candidicina, dermostatina, filipina, fungicromina, hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina), otros (por ejemplo, azaserina, griseofulvina, oligomicinas, undecilenato de neomicina, pirrolnitrina, sicanina, tubercidina, viridina).

Antifúngicos sintéticos:

Alilaminas (por ejemplo, butenafina, naftifina, terbinafina), imidazoles (por ejemplo, bifonazol, butoconazol, clordantoína, clormidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, ketoconazol, lanconazol, miconazol, omoconazol, nitrato de oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol), tiocarbamatos (por ejemplo, tolclolato, tolindato, tolnaftato), triazoles (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol) otros (por ejemplo, acrisorcina, amorolfina, bifenamina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, propionato de calcio, clorfenesina, ciclopirox, cloxiquina, coparafinato, diclorhidrato de diamtazol, exalamida, flucitosina, haletazol, hexetidina, loflucarban, nifuratel, yoduro de potasio, ácido propiónico, piritona, salicilanilida, propionato de sodio, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ujtion, ácido undecilénico, propionato de cinc).

Antineoplásicos:

Antibióticos y análogos (por ejemplo, aclacinomicinas, actinomicina Tjl antramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carubicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, menogaril, mitomicina, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, pirarubicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, zinostatina, zorrubicina), antimetabolitos (por ejemplo análogos de ácido fólico (por ejemplo, denopterina, edatrexato, metotrexato, piritrexim, pteropterina, Tomudex®, trimetrexato), análogos de purina (por ejemplo, cladribina, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina), o análogos de pirimidina (por ejemplo, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, doxifluridina, emitefur, encitabina, floxuridina, fluorouracilo, gemcitabina, tagafur).

El agente antiinflamatorio esteroideo representa entre un 50 y un 80 % del implante. En una realización preferida, el agente comprende aproximadamente un 50 % en peso del implante. En una realización especialmente preferida, el agente comprende aproximadamente un 70 % en peso del implante.

Los implantes son monolíticos, es decir, tienen el glucocorticoide distribuido de forma homogénea en la totalidad de la matriz polimérica. La selección de la composición polimérica que se va a emplear variará con la cinética de liberación

deseada, la tolerancia del paciente, la naturaleza de la enfermedad que se va a tratar y similares. Las características de los polímeros incluirán la biodegradabilidad en el sitio del implante, la compatibilidad con el agente de interés, la facilidad de encapsulación, la insolubilidad en agua, y similares. Preferentemente, la matriz polimérica no se degradará completamente hasta que se haya liberado la carga de fármaco. El polímero comprenderá usualmente al menos aproximadamente 10, más normalmente al menos aproximadamente 20 por ciento en peso del implante.

Las composiciones poliméricas biodegradables son ésteres orgánicos que, cuando se degradan, dan como resultado productos de degradación fisiológicamente aceptables, incluyendo los monómeros. Los polímeros serán polímeros de condensación. Los polímeros pueden ser reticulados o no reticulados, normalmente solo levemente reticulados, generalmente menos de un 5 %, usualmente menos de un 1 %. Para la mayor parte, además del carbono y el 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-oxocarbonilo, tal como éster de ácido carboxílico, y similares. El nitrógeno puede estar presente como amida, ciano y amino. Se pueden usar los polímeros biodegradables que se muestran 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). Incluidos entre los poliésteres de interés están los polímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, policaprolactona, y combinaciones de los mismos. Mediante el uso del L-lactato o el D-lactato se consigue un polímero lentamente biodegradable, aunque la degradación está sustancialmente potenciada con el racemato. Los copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico son de particular interés, donde la velocidad de biodegradación está controlada por la relación de ácido glicólico a ácido láctico. El % de ácido poliláctico en el copolímero de ácido-poliláctico ácido poliglicólico (PLGA) puede ser de 0-100 %, preferentemente aproximadamente 15-85 %, más preferentemente aproximadamente 35-65 %. En una realización especialmente preferida, se usa un copolímero 50/50 de PLGA. El copolímero que se degrada más rápidamente tiene cantidades aproximadamente iguales de ácido glicólico y ácido láctico, donde cualquiera de los homopolímeros es más resistente a la degradación. La relación entre el ácido glicólico y el ácido láctico afectará también la fragilidad del implante, cuando se desea un implante más flexible para geometrías más grandes. El tamaño de las partículas poliméricas es preferentemente de aproximadamente 1-100 μm de diámetro, más preferentemente aproximadamente 5-50 μm de diámetro, más preferentemente aproximadamente 9-12 μm de diámetro, aún de forma más preferente aproximadamente 10 μm de diámetro.

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

Además, se pueden incluir en los implantes moduladores de la liberación tales como los descritos en la patente de EE.UU. n.º 5.869.079. La cantidad de modulador liberado emplead dependerá del perfil de liberación deseado, la actividad del modulador, y del perfil de liberación del glucocorticoide en ausencia de modulador.

Se pueden emplear otros agentes en la formulación para una variedad de fines. Por ejemplo, se pueden emplear agentes tamponantes y conservantes. Los conservantes solubles en agua que se pueden emplear incluyen bisulfito de sodio, bisulfato sódico, tiosulfato de sodio, cloruro de benzalconio, clorobutano, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, metilparabeno, alcohol polivinílico y alcohol feniletílico. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades individuales de entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 % en peso y preferentemente aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 %. Los agentes tamponantes solubles en agua adecuados que se pueden emplear son carbonato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, etc., según autoriza la FDA para la vía de administración deseada. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades suficientes para mantener el pH del sistema de 2 a 9 y preferentemente 4 a 8. De esta forma, el agente tamponante puede representar como máximo un 5 % sobre una base de peso de la composición total. Se pueden incluir también en la formulación electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio. Cuando el agente tamponante o potenciador es hidrófilo, puede actuar también como acelerador de la liberación. Los aditivos hidrófilos actúan aumentando las velocidades de liberación a través de una disolución más rápida del material que rodea las partículas de fármaco, que aumenta el área superficial del fármaco expuesto, aumentando por tanto la velocidad de bioerosión del fármaco. De manera similar, un agente tamponante o potenciador hidrófobo se disuelve más lentamente, retrasando la exposición de las partículas de fármaco, y ralentizando por tanto la velocidad de la bioerosión del fármaco.

Las proporciones de glucocorticoide, polímero, y cualesquiera otros modificadores pueden determinarse empíricamente formulando algunos implantes con proporciones variables. Se puede usar un método homologado por la USP para el ensayo de disolución o liberación para medir la velocidad de liberación (USP 23; NF 18 (1995) pp. 1790-1798). Por ejemplo, utilizando el método del sumidero infinito, se añade una muestra pesada del dispositivo de liberación del fármaco a un volumen medido de una solución que contiene NaCl al 0,9 % en agua, donde el volumen de solución será tal que la concentración del fármaco tras la liberación es menor del 5 % de saturación. La mezcla se mantiene a 37 °C y se agita lentamente para mantener los implantes en suspensión. El aspecto del fármaco disuelto en función del tiempo puede seguirse mediante diversos métodos conocidos en la técnica, tal como espectrofotométricamente, FIPLC, espectroscopia de masas, etc., hasta que la absorbancia se vuelve constante o hasta que se ha liberado más del 90 % del fármaco.

La cinética de liberación de los dispositivos de liberación de fármaco de la invención son dependientes en parte del área superficial de los dispositivos. El área superficial más grande expone más polímeros en el vítreo, dando lugar a una erosión y disolución más rápida de las partículas de fármaco atrapadas por el polímero. El tamaño y la forma del implante se pueden usar para controlar la velocidad de liberación, el período de tratamiento, y la concentración del fármaco en el sitio del implante. Implantes más grandes liberarán una dosis proporcionalmente más grande, pero dependiendo de la relación entre la superficie y la masa, pueden tener una velocidad de liberación más lenta. Los implantes pueden ser partículas, láminas, parches, placas, películas, discos, fibras, microcápsulas y similares y pueden tener cualquier tamaño o forma compatible con el sitio de inserción seleccionado, siempre que los implantes tengan la cinética de liberación deseada. Preferentemente, el implante que se va a insertar se formula como una única partícula, aunque el implante puede formularse también como más de una partícula. Preferentemente, el implante no migrará desde el sitio de inserción tras la implantación. El límite superior para el tamaño del implante se determinará por factores tales como la cinética de liberación deseada, la tolerancia del implante, los límites de tamaño relacionados con la inserción, facilidad de manipulación, tipo de individuo que se está tratando, etc. La cámara del vítreo en seres humanos puede aceptar implantes relativamente grandes de geometrías variables, que tienen longitudes de, por ejemplo, 1 a 3 mm, por ejemplo, 1 a 10 mm. En una realización preferida, el implante es un aglomerado cilíndrico (por ejemplo, una varilla) con dimensiones de aproximadamente 2 mm x 0,75 mm de diámetro. Los implantes serán también preferentemente al menos algo flexibles con el fin de facilitar la inserción del implante en el vítreo y la adaptación del implante. El peso total del implante es de 250-5000 µg, preferentemente aproximadamente 500-1000 µg. En una realización, el implante tiene aproximadamente 500 µg. En una realización especialmente preferida, el implante tiene aproximadamente 1000 µg. Para individuos no humanos, las dimensiones y el peso total del(de los) implante(s) pueden ser mayores o menores, dependiendo del tipo de individuo. Por ejemplo, los seres humanos tienen un volumen de vítreo de aproximadamente 3,8 ml, en comparación con aproximadamente 30 ml para los caballos, y aproximadamente 60-100 ml para los elefantes. Un implante dimensionado para su uso en un ser humano puede escalarse hacia arriba o hacia abajo convenientemente para otros animales, por ejemplo, aproximadamente 8 veces más para un implante destinado un caballo, o aproximadamente, por ejemplo, 26 veces más para un implante para un elefante.

En una realización preferida, se proporciona un implante bioerosionable sólido para tratar una dolencia ocular mediada por inflamación, que consistente esencialmente en: partículas de dexametasona atrapadas en un copolímero de ácido poliláctico-ácido poliglicólico (PLGA), donde el implante comprende aproximadamente un 70 por ciento en peso de dexametasona y aproximadamente un 30 por ciento en peso de PLGA, donde la masa total del implante es aproximadamente de 800-1100 µg, y donde el implante libera al menos aproximadamente un 10 % de la carga de fármaco en 1 semana cuando se midió en condiciones de sumidero infinitas in vitro. En una realización más preferida, la masa total del implante es de aproximadamente 1000 µg. En otras realizaciones, el implante libera al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, de la carga del fármaco en 1 semana cuando se mide en condiciones de sumidero infinitas in vitro. En otras realizaciones, el implante libera al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, de la carga del fármaco en 2 semanas cuando se mide en condiciones de sumidero infinitas in vitro.

Métodos para preparar los implantes de la invención

Se pueden emplear diversas técnicas para producir los implantes. 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 termocompresión y similares.

La selección de la técnica, y manipulación de los parámetros de la técnica empleados para producir los implantes pueden afectar a las velocidades de liberación del fármaco. Los métodos de compresión a temperatura ambiente dan como resultado un implante con micropartículas discretas del fármaco y el polímero intercaladas. Los métodos de extrusión dan como resultado implantes con una dispersión del fármaco en el polímero progresivamente más homogénea a medida que aumenta la temperatura de producción. Cuando se utilizan los métodos de extrusión, el polímero y el fármaco se seleccionan para que sean estables a las temperaturas requeridas para la fabricación, usualmente al menos aproximadamente 85 °C. Los métodos de extrusión utilizan temperaturas de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 130 °C. Generalmente, los métodos de compresión dan como resultado implantes con velocidades de liberación más rápidas que los métodos de extrusión, y temperaturas superiores dan como resultado implantes con velocidades de liberación más lentas.

En una realización preferida, se usan métodos de compresión para producir los implantes de la invención. Preferentemente, los métodos de compresión utilizan presiones de 50-150 psi (344,73-1034,21 kPa), más preferentemente aproximadamente 70-80 psi (482,63-551,58 kPa), incluso más preferentemente aproximadamente 76 psi (524 kPa), y temperaturas de uso de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 115 °C, más preferentemente aproximadamente 25 °C. En otra realización preferida, se usan métodos de extrusión. Preferentemente, los implantes producidos mediante métodos de extrusión se calientan a un intervalo de temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 150 °C para la mezcla de fármaco/polímero, más preferentemente aproximadamente 130 °C,

durante un periodo de tiempo de aproximadamente 0 a 1 hora, 0 a 30 minutos, 5-15 minutos, preferentemente aproximadamente 10 minutos, preferentemente aproximadamente 0 a 5 min. Preferentemente, los implantes se extruden a continuación a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 130 °C, más preferentemente aproximadamente 75 °C.

5

La invención se ilustra completamente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

10 **Ejemplo 1: Fabricación y ensayo *in vitro* del sistema de administración de fármaco bioerosionable de metasona en el segmento posterior (DEX PS DDS®)**

15 2100 mg de dexametasona en polvo (Upjohn) (tamaños de partícula inferior a 10 µm de diámetro) se mezclaron con 900 mg de ácido láctico-ácido poliglicólico 50/50 (PLGA) (tamaños de partícula de aproximadamente 9-12 µm de diámetro) a temperatura ambiente. Un tubo de Teflon® pequeño se llenó con 900-1100 µg de la mezcla anterior, y se colocó directamente en la cavidad de la matriz. El polvo se empujó fuera del tubo al interior de la cavidad de la matriz con un alambre de acero inoxidable, y el tubo y el alambre se sacaron de la matriz. El polvo se comprimió usando una prensa para comprimidos (aproximadamente 76 psi (524 kPa)), se extrajo con el interruptor de expulsión, y se retiró con pinzas. El aglomerado resultante tenía aproximadamente 2 mm x 0,75 mm.

20

Se midió la liberación de dexametasona desde el sistema DEX PS DDS®. Un DDS se introdujo en un vial de vidrio lleno de medio receptor (NaCl al 0,9 % en agua). Para permitir condiciones de "sumidero infinito", se seleccionó el volumen de medio receptor de tal forma que la concentración nunca superó el 5 % de saturación. Para minimizar el fenómeno de transporte secundario, por ejemplo, la polarización por compresión de la capa límite estacionaria, el vial de vidrio se introdujo en un baño de agua en agitación a 37°C. Se extrajeron muestras del vial para su análisis mediante HOLC en puntos temporales definidos. EL método HPLC fue como se describe en la USP 23(1995) pp. 1791-1798. Se usaron los valores de concentración para calcular los datos de liberación acumulada, como se muestra en la Tabla 1.

25

Tabla 1. DEX PS DDS®, liberación *in vitro*

Día	% Liberación total
1	10,1
2	16,4
7	39,4
14	55,5
21	69,3
28	80,7
35	88,1

30

La Tabla 1 muestra una liberación *in vitro* casi lineal de dexametasona durante un período de tiempo de un mes.

Ejemplo 2: Ensayo *in vivo* de DEX PS DDS® en conejos

35 Se implantó un DEX PS DDS® por ojo en el vítreo de cuatro conejos con pinzas. Las concentraciones de dexametasona *in vivo* en el vítreo para cada uno de los cuatro ojos se vigilaron mediante muestreo del vítreo. Por ejemplo, en el día 2, las concentraciones medidas fueron 0,03 µg/ml, 0,1 µg/ml, 0,33 µg/ml y 0,19 µg/ml. Las concentraciones de cada uno de los cuatro ojos se midieron en los días 2, 7, 21, 28 y 35; los resultados promedio se resumen en la Tabla 2. El volumen de ojos de los conejos es aproximadamente un 60-70 % por ciento del de los ojos humanos.

40

Tabla 2. Concentraciones *in vivo* de dexametasona (DDS colocado con pinzas)

Día	µg/ml
2	0,16 ± 0,13
7	0,15 ± 0,16
21	0,08 ± 0,07
28	0,005 ± 0,01
35	0,037 ± 0,03

El mismo DDS se ensayó *in vivo* en conejos, donde el DDS se colocó a una profundidad de aproximadamente 5-10 mm en el vítreo con trócar. Los niveles de dexametasona en el vítreo se muestran en la Tabla 3.

45

Tabla 3. Concentraciones de dexametasona *in vivo* (DDS colocado con trócar)

ID Muestra	5293-D	5295=D	5293-S	5295-S	5304-D	5306-D	5304-S	5306-S	Prom	SD
Horas	Conc. muestra, ug/ml									
2	0,56	3,07							1,82	1,77
4			5,48	6,95					6,22	1,04
6					2,08	5,15			3,62	2,17
24							2,33	2,69	2,51	0,25
N.º animal/día	peso DDS ug	peso Dex ug	Dex ug/ml							
			2	7	14	21	28	35		
21427-D	990	693	2,29							
21427-S	1023	715,1	1,56							
21433-D	804	562,8	1,2							
21433-S	1057	739,9	0,77							
21428-D	1003	702,1		9,26						
21428-S	1025	717,5		0,35						
21434-D	863	604,1		3,31						
21434-S	1106	774,2		0,84						
21429-D	1013	709,1			n/a					
21429-S	927	648,9			0,19					
21435-D	1104	772,8			0,43					
21435-S	941	658,7			0,11					
21432-D	860	692				0,43				
21432-S	941	685,7				1,72				
21436-D	1010	707				0,31				
21436-S	1054	737,8				0,13				
21431-D	996	697,2					0,52			
21431-S	918	642,6					1,15			
21437-D	1049	732,9					0,19			
21437-D	1075	752,5					0,48			
21430-D	994	695,8								0,06
21430-S	1086	760,2								0,18
21438-D	974	681,8								0,03
21438-S	831	581,7								8,35
Pro.	985,17	694,43	1,46	3,44	0,24	0,65	0,59	2,16		
Imposible determinar debido a muestra insuficiente										

Los datos indican que el DEX PS DDS® libera dexametasona al vítreo en concentraciones superiores a 0,01 µg/ml durante un periodo de tiempo prolongado. Además, los datos indican que la colocación del dispositivo con el trocar da como resultado niveles mucho más elevados de liberación del fármaco que la colocación con pinzas, lo más probablemente, debido a la colocación del dispositivo más profundamente dentro del vítreo. Los datos a dos, cuatro, seis, y 24 horas en la Tabla 3 muestra un enriquecimiento inicial de liberación del fármaco.

Ejemplo 3: Tratamiento de la uveítis grave en pacientes humanos con DEX PS DDS®

Tres ojos de dos pacientes (edades de 5 y 55 años) con uveítis progresiva grave se trataron con el DEX PS DDS®. EL uso del DEX PS DDS® en situaciones de uso paliativo y emergencias se realizó según una solicitud de nuevo fármaco en investigación (IND) autorizado por la F.D.A. estadounidense. Se solicitó el consentimiento informado de los pacientes participantes.

Los sujetos de este estudio se sometieron a vitrectomía de la pars plana. Inmediatamente después de la vitrectomía, el DEX PS DDS® se introdujo en la cavidad del vítreo a través de la pars plana. El aglomerado DDS aparentemente se quedó en el sitio donde fue colocado, y liberó el fármaco durante al menos aproximadamente 4-5 semanas.

El paciente n.º 1 era una mujer de 55 años que inicialmente mostró neuritis óptica en 1990. Esta paciente desarrolló posteriormente una uveítis posterior recurrente secundaria a poliartritis inflamatoria. La respuesta al tratamiento sistémico y periocular con esteroides fue intermitente. Se descubrió que metotrexato y ciclosporina eran eficaces; estos fármacos indujeron graves efectos secundarios. El metotrexato produjo una elevación de enzimas pancreáticas y pancreatitis. La paciente desarrolló dermatitis pustular con el tratamiento con ciclosporina. Posteriormente se usó citoxano, tanto por vía intravenosa como por vía oral, con resultados correctos inicialmente. Posteriormente, la poliartritis inflamatoria se controló con inyecciones de oro. La diabetes de Tipo I de la paciente estaba bien controlada y la pancreatitis se resolvió.

La paciente derivó a los inventores en septiembre de 1998 para evaluación adicional y tratamiento de la uveítis debido a una pérdida visual progresiva y falta de respuesta a medicaciones convencionales. Se había llevado a cabo una vitrectomía sobre su ojo derecho algunos años antes para el tratamiento de la uveítis. La agudeza visual en ambos ojos permitía contar los dedos. La presión intraocular en ambos ojos era de 20 mm Hg. La exploración mediante lámpara de hendidura de la cámara anterior derecha reveló trazas de eritema y 1-5 células. La exploración de la cámara anterior izquierda no reveló eritema y 8-9 células. Una leve catarata esclerótica nuclear intermedia aparecía en el ojo derecho, y se apreció una moderada en el ojo izquierdo. En el vítreo anterior del ojo derecho aparecían 0-100 células pequeñas. Había 6-7 células en el vítreo izquierdo anterior.

Durante la exploración oftalmoscópica del ojo derecho, el vítreo aparecía turbio, y se obtuvo poca visión. Era posible observar una cicatriz peripapilar y numerosas cicatrices retinales de tipo histoplasmosis 360° desde el polo posterior lejos de la periferia. En el ojo izquierdo, el vítreo no estaba tan turbio y el aspecto de la retina era muy similar al del ojo derecho. Se seleccionó el ojo derecho para el tratamiento inicial debido a su mayor implicación y respuesta inflamatoria más grave.

En octubre de 1998 se llevó a cabo una vitrectomía de la pars plana con sistema de tres puertos convencional, y el DEX PS DDS® se introdujo a través de la pars plana. Al finalizar la cirugía, la paciente recibió 1 cc de una suspensión de celestona (fosfato de β-metazona de sodio/acetato de β-metazona, Schering-Plough) periocular y gentamicina 0,1 cc periocular (Abbott Laboratories). Se prescribieron medicaciones tópicas fueron Tobradex® (tobramicina/dexametasona, Alcon Labs) y Cyclogyl®, colirio al 1% (ciclopentolato HCl, Alcon Labs) q.i.d. La retina se observó claramente por primera vez durante la cirugía durante la eliminación del vítreo. Había una cicatriz peripapilar y numerosas cicatrices curadas de tipo histoplasmosis 360° desde el polo posterior hasta la periferia. Además, había varias pequeñas hemorragias retinales que parecían ser consistentes con retinopatía diabética. No se observó retinitis inflamatoria o coroiditis active. Estaba presente una pequeña cantidad de gliosis epiretinal a las seis en punto de la periferia intermedia. No se apreciaron evidencias de opacidades de tipo banco de nieve o bola de nieve.

El primer ojo (derecho) del paciente n.º 1 mejoró desde contar dedos a 20/200 el primer día después de la intervención. La mejor visión fue 20/40 a los seis meses. A un año, la agudeza fue 20/50 y, en la última visita (16 meses), la visión fue 20/60 (Tabla 3).

Tabla 4. Paciente 1: Agudeza visual ojo derecho

	Agudeza visual
PreOp	CF
Día 1	20/200
Mes 1	20/200
Mes 2	20/80
Mes 3	20/60
Mes 4	20/40
Mes 5	20/50
Mes 16	20/60

Después de la operación, el eritema en la cámara anterior estaba comprendido entre cero y traza, y las células variaron entre 1 y 6. El eritema del vítreo estaba comprendido entre cero y traza. Las células del vítreo estaban comprendidas entre cero y 20.

Durante la oftalmoscopia, se descubrió que la retina y el vítreo estaban totalmente tranquilos. El implante DEX PS DDS® se resorbió en aproximadamente cinco semanas. Las hemorragias retinales desaparecieron. No hubo aumento detectable en la catarata del paciente. La angiografía con fluoresceína no reveló ninguna evidencia de edema macular. Las medicaciones actuales del ojo consisten en Acular® (ketorolac prometamina al 0,5 %, Allergan) gotas q.i.d.

Tras determinar que se consiguieron resultados favorables en el ojo derecho, el paciente recibió el mismo tratamiento para el ojo izquierdo en abril de 1999. El ojo izquierdo se presentaba muy similar al ojo derecho, salvo una catarata más significativa y siendo la uveítis de tipo más crónico. De forma notable, se había realizado una vitrectomía en la pars plana de este ojo, debido a esta dolencia, 3 años antes.

El segundo ojo (izquierdo) del paciente n.º 1 mejoró inicialmente hasta una agudeza visual de 20/400 (3 meses después de la intervención), pero después volvió a contar los dedos (7,5 meses). Este declive en la agudeza visual pareció ser secundario a la progresión de la catarata. Después de la intervención (10 meses), durante la exploración con la lámpara de hendidura, el eritema en la cámara anterior estaba comprendido entre cero y moderado, y las células estaban comprendidas entre 0 y >30. El eritema del vítreo estaba comprendido entre cero y grave, y las células del vítreo estaban comprendidas entre 0 y >250. En la última visita (11 meses), no hubo eritema AC ni células, y no se observaron detalles del vítreo debido a la catarata. No se habían detectado eritema o células vítreas en la visita anterior (10 meses). La agudeza visual a los 11 meses era para contar los dedos. Las medicaciones actuales del ojo

consisten en Acular® gotas q.i.d.

El paciente n.º 2 es un paciente de 5 años de edad con antecedentes de pars planitis bilateral. El ojo derecho era suave y estable, pero el ojo izquierdo era progresivo y grave, solamente con una respuesta transitoria a esteroides tópicos y subtenonianos. Se trataba de una uveítis idiopática. El paciente desarrolló complicaciones en el ojo izquierdo incluida una disminución en la visión de 20/200, una catarata subcapsular posterior, queratopatía en banda, y glaucoma con presiones intraoculares en la escala inferior de 30. Había eritema leve y 20 células en la cámara anterior.

El vítreo anterior era muy prominente, y las células eran demasiado numerosas para contarlas. Durante la oftalmoscopia, se descubrió que el paciente tenía opacidades vítreas en forma de bola de nieve, bancos de nieve, y retinoquiasis periférica o un pequeño desprendimiento de retina. Múltiples consultas sobre uveítis ofrecieron opciones de tratamiento con esteroides sistémicos, antimetabolitos sistémicos, y vitrectomía de la pars plana. Debido a la corta edad del paciente, y los posibles efectos secundarios de los tratamientos sistémicos, se eligió realizar una vitrectomía de la pars plana. La cirugía se llevó a cabo sin complicaciones en septiembre de 1999. El tratamiento consistió en una vitrectomía de la pars plana, inserción de DEX PS DDS®, y criopexia transconjuntival.

El paciente n.º 2 tuvo una agudeza visual un día después de la intervención de 20/400 y la mejor visión fue 20/70 (Tabla 4).

Tabla 5. Paciente 2: Agudeza visual ojo izquierdo

	Agudeza visual
PreOp	20/200
Mes 1	20/70
Mes 2	20/100
Mes 3	20/70
Mes 4	20/80
Mes 5	20/100
Mes 6	20/80

La agudeza visual a los cinco meses disminuyó a 20/100 posterior a la progresión de la catarata subcapsular posterior. Durante la exploración con la lámpara de hendidura, el eritema en la cámara anterior estaba comprendido entre cero y leve, y las células estaban comprendidas entre 0 y 4. El eritema del vítreo era 0, y las células del vítreo estaban comprendidas entre 0 y 10. Durante la oftalmoscopia, fue evidente una cantidad leve de bolas de nieve y bancos de nieve residuales. Es desprendimiento/esquisis retinal periférico había cicatrizado bien y era plano. El ojo respondió muy bien, con la excepción de la presión intraocular. Las presiones estaban en la parte superior de la escala de 20 en el periodo inmediatamente posterior a la operación, y después de dos meses, la presión subió a 44 mm Hg. Se obtuvo una consulta sobre glaucoma, y se concluyó que el aumento de la presión intraocular era debido al colirio combinado de antibióticos y esteroides típicos utilizados después de la intervención. La medicación se retiró, y se prescribió al paciente una medicación tópica contra el glaucoma. La última medición de presión después de la intervención (6 meses) fue 13 mm Hg. No había evidencias de daño al nervio óptico. La medicación actual consiste en Timoptic® 0,25 % (maleato de timolol, Falcon Pharmaceuticals), Acular®, y Vexol® 1 % (rimexolone, Alcon Labs) todos dos veces al día.

Los resultados de estos dos pacientes sugieren que DEX PS DDS® puede ser muy eficaz en el tratamiento de la uveítis grave. Parece que el DEX PS DDS® se tolera bien, y que el sistema de administración de un mes de duración puede ser eficaz durante un periodo de tiempo mucho más largo durante el tratamiento de estos pacientes con uveítis crónica.

Ejemplo 4: Tratamiento de la uveítis grave y recalcitrante en pacientes humanos con DEX PS DDS®

Cuatro ojos de 4 pacientes que habían fracasado en el tratamiento de la uveítis grave se trataron con el DEX PS DDS®. Los sujetos de este estudio se sometieron a una vitrectomía de la pars plana de 3 puertos convencional. Inmediatamente después de la vitrectomía, el DEX PS DDS® se insertó en el interior de la cavidad del vítreo a través de la pars plana. El aglomerado DDS parecía permanecer en el lugar donde fue colocado, y liberó el fármaco durante aproximadamente 1 mes.

Tres pacientes recibieron un único procedimiento con inserción de DEX PS DDS® y 1 paciente recibió una segunda inserción de DEX PS DDS® cuando se necesitó cirugía para atender complicaciones de la enfermedad. Todos los pacientes mostraron una notable respuesta a la medición, y la visión de todos los pacientes mejoró. La visión inicial fue tan baja como para contar dedos, y la mejora fue hasta incluso de 20/30. Tras 2-22 meses de seguimiento, todos los pacientes habían respondido positivamente y no se produjeron nuevas recurrencias. El paciente que recibió 2 inserciones mostró remisión completa de la enfermedad.

Ejemplo 5. Uso de DEX PS DDS® en el tratamiento del desprendimiento de retina recurrente

Se evaluó el efecto de DEX PS DDS® como adyuvante en el tratamiento de los desprendimientos de retina recurrentes asociados con la PVR. Seis ojos de seis pacientes con 2-4 procedimientos retinales anteriores, y que presentaban recurrencia debido a PVR se trataron con DEX PS DDS®, que se introdujo en la cavidad del vítreo después de vitrectomía de la pars plana de 3 puertos convencional con separación de la membrana, endolaser, y un intercambio aire-fluido-gas o aceite de silicona, con o sin indentación en la esclerótica.

Cuatro pacientes se sometieron a cirugía con recolocación en una operación. Dos pacientes se sometieron a un segundo procedimiento debido a la eliminación incompleta inicial del PVR existente. Con el segundo procedimiento, la retina de un paciente permaneció unida. El segundo paciente desarrolló PVR recurrente, y un desprendimiento adicional, y se sometió a una cirugía adicional. A los 3-13 meses de seguimiento, cinco retinas quedaron unidas sin nuevo PVR.

El DEX PS DDS® pareció ser muy eficaz para el tratamiento de los desprendimientos de retina relacionados con PVR.

Ejemplo 6: Fabricación y ensayo *In vitro* del sistema de administración de fármaco dexametasona/PLGA 50/50 en el segmento posterior

2,5 g de PLGA (tamaños de partícula de aproximadamente 9-12 µm de diámetro) se introdujeron en un recipiente de mezcla. El recipiente se introdujo en el horno (130°C) durante 10 minutos. 2,5 g de dexametasona (tamaño de partículas inferior a aproximadamente 10 µm de diámetro) se añadieron al recipiente, y el recipiente se devolvió al horno durante 10 minutos. La mezcla PLGA/dexametasona se mezcló bien, la mezcla se cargó en un cilindro, y se extrudieron filamentos de 650-790 µm de diámetro. Los filamentos resultantes se cortaron en longitudes de aproximadamente 0,94 y 1,87 mm para las formulaciones de 500 µg y 1000 µg, respectivamente.

Se midió la liberación de dexametasona desde las formulaciones dexametasona/PLGA DDS 50/50. Un DDS se introdujo en un vial de vidrio lleno de medio receptor (NaCl al 0,9 % en agua). Para permitir condiciones de "sumidero infinito", se seleccionó el volumen de medio receptor de tal forma que la concentración nunca superó el 5 % de saturación. Para minimizar el fenómeno de transporte secundario, por ejemplo, la polarización por compresión de la capa límite estacionaria, el vial de vidrio se introdujo en un baño de agua en agitación a 37°C. Se extrajeron muestras del vial para su análisis mediante HOLC en puntos temporales definidos. EL método HPLC fue como se describe en la USP 23(1995) pp. 1791-1798. Se usaron los valores de concentración para calcular los datos de liberación acumulada, como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Liberación *in vitro* de Dex-PS 50 % (formulación de 0,5 mg)

Réplica 1 del sistema Dex PS 0,5 mg 50 %		
Día	Liberación Dex ug/día	% Liberación total
1	3,00	1,41
7	1,99	7,93
13	0,90	13,43
20	1,79	30,21
27	1,54	49,77
34	1,93	80,52
41	0,24	85,05
48	0,24	90,38
55	0,10	93,00
62	0,15	97,44
69	0,07	99,84
76	0,07	102,25

ES 2 618 379 T3

Réplica 2 del sistema Dex PS 0,5 mg 50 %		
Día	Liberación Dex ug/día	% Liberación total
1	6,00	2,17
7	1,66	6,38
13	0,99	11,05
20	1,21	19,82
27	2,29	42,23
34	2,34	71,05
41	0,44	77,54
48	0,29	82,61
55	0,14	85,34
62	0,20	89,80
69	0,10	92,21
76	0,06	84,38
Réplica 3 del sistema Dex PS 0,5 mg 50 %		
Día	Liberación Dex ug/día	% Liberación total
1	5,70	3,27
7	1,11	7,71
13	0,83	13,83
20	0,05	14,47
27	1,63	39,63
34	1,52	69,26
41	0,21	74,10
48	0,19	79,23
55	0,08	81,69
62	0,14	86,58
69	0,07	89,46
76	0,06	92,26

Tabla 7. Liberación *in vitro* de Dex-PS 50 % (formulación de 1 mg)

Réplica 1 del sistema Dex PS 1 mg 50 %		
Día	Liberación Dex ug/día	% Liberación total
1	6,90	1,28
7	3,48	5,78
13	1,93	10,43
20	3,46	23,22
27	3,74	41,89
34	3,94	66,83
41	1,79	80,17
48	1,28	91,49
55	0,21	93,59
62	0,24	96,39
69	0,11	97,85
76	0,09	99,11

Réplica 2 del sistema Dex PS 1 mg 50 %		
Día	Liberación Dex ug/día	% Liberación total
1	3,90	0,71
7	2,26	3,62
13	1,66	7,57
20	3,14	19,09
27	4,32	40,48
34	4,06	65,77
41	1,61	77,90
48	1,34	89,70
55	0,19	91,60
62	0,23	94,18
69	0,10	95,50
76	0,09	96,78
Réplica 3 del sistema Dex PS 1 mg 50 %		
Día	Liberación Dex ug/día	% Liberación total
1	4,50	0,91
7	2,16	3,98
13	1,69	8,42
20	1,25	13,48
27	3,88	34,67
34	3,53	58,97
41	1,85	74,28
48	0,88	82,85
55	0,19	84,94
62	0,26	88,15
69	0,11	89,75
76	0,10	91,26

Ejemplo 7: Ensayo *in vivo* de formulaciones de dexametasona/PLGA 1 mg 50/50 en conejos

- 5 Se implantó una formulación DDS de dexametasona/PLGA 1 mg 50/50 por ojo, en el vítreo de 6 conejos mediante un trócar. Se introdujo un DDS en el trócar, se perforó un orificio a través de la esclerótica, se introdujo el trócar a través del orificio, y se oprimió el émbolo del trócar para introducir el DDS en el vítreo. Se siguieron las concentraciones de dexametasona en el vítreo *in vivo*, como se muestra en la Tabla 8.

10

Tabla 8. Concentraciones de dexametasona en el vítreo *in vivo*

ID Muestra	5293-D	5295=D	5293-S	5295-S	5304-D	5306-D	5304-S	5306-S	Prom	SD
Horas	Conc. muestra, ug/ml									
2	1,38	1,69							1,54	0,22
4			2,16	0,96					0,47	0,37
6					0,73	0,21			0,47	0,37
24							0,57	0,74	0,66	0,12

N.º animal/día	Dex ug/ml				
	7	21	35	49	63
2953-D	0,5			0,58	
2953-S	0,11			0,69	
2952-D	0,13			1,2	
2952-S	0,12			0,55	
2946-D		0,19			2,55
2946-S		* 3			0,14
2949-D		⁴ 5,44			0,28
2949-S		0,0248			0,01
2982-D			1,087		
2982-S			0,058		
2983-D			0,018		
2983-S			0,045		
Pro.	0,22	2,16	0,30	0,76	0,75

* El nivel elevado se debió al artefacto quirúrgico

5 Los datos indican que el DDS de dexametasona/PLGA 50/50 libera dexametasona al vítreo en concentraciones superiores a 0,01 µg/ml durante un periodo de tiempo prolongado. Los datos a dos, cuatro, seis, y 24 horas en la Tabla 8 muestra un enriquecimiento inicial de liberación del fármaco, debido al fármaco que no está encapsulado mediante el sistema de administración.

10 El implante de 100-120 µg de PLGA/dexametasona 50/50 divulgado en la patente de Estados Unidos n.º 5.869.079 muestra una cinética de liberación in vitro similar al del implante de PLGA/dexametasona 50/50 de 500 y 1000 µg divulgado en el presente documento. Sin embargo, el implante anteriormente divulgado no proporcionaría concentraciones en el vítreo en los niveles anteriormente descritos en el presente documento.

15 Las modificaciones de los modos anteriormente descritos para llevar a cabo la invención que son evidentes para los expertos en técnica quirúrgica, sustancias farmacéuticas, o técnicas relacionadas, están previstas en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un implante bioerosionable sólido adecuado para tratar una dolencia ocular mediada por inflamación en un individuo, comprendiendo dicho implante: un primer agente terapéutico, que es un agente antiinflamatorio esteroideo que es dexametasona, y uno o más agentes terapéuticos adicionales, dispersados de forma homogénea en un polímero de poliéster bioerosionable, donde el agente antiinflamatorio esteroideo constituye del 50 % al 80 % en peso del implante;
la masa del implante es de 250 µg a 5000 µg y el implante está estructurado para introducirse en el vítreo del ojo, y donde, después del implante, se consigue una concentración de 0,05 µg/ml de dexametasona en el interior del vítreo en un plazo de 48 horas y posteriormente una concentración de al menos 0,03 µg/ml se mantiene durante al menos 3 semanas.
2. El implante de la reivindicación 1, donde el agente antiinflamatorio esteroideo comprende aproximadamente el 70 % en peso del implante.
3. El implante de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente antiinflamatorio esteroideo comprende aproximadamente el 50 % en peso del implante.
4. El implante de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el polímero bioerosionable es un copolímero de ácido poliláctico-ácido poliglicólico (PLGA).
5. El implante de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la dolencia ocular mediada por inflamación es uveítis, edema macular, degeneración macular aguda, desprendimiento de retina, tumor ocular, infección fúngica, infección vírica, coroiditis multifocal, uveítis diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), oftalmia simpática, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, o difusión uveal.
6. El implante de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el individuo es un ser humano.
7. Un implante bioerosionable sólido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento de una dolencia ocular mediada por inflamación.
8. El implante de acuerdo con la reivindicación 7, donde la dolencia ocular mediada por inflamación es uveítis, edema macular, degeneración macular aguda, desprendimiento de retina, tumor ocular, infección fúngica, infección vírica, coroiditis multifocal, uveítis diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), oftalmia simpática, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, o difusión uveal.
9. El implante de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en un método de tratamiento de la uveítis.
10. Uso de un agente antiinflamatorio esteroideo que es dexametasona y un polímero de poliéster bioerosionable en la fabricación de un implante de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento de una dolencia ocular mediada por inflamación.
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, donde la dolencia ocular mediada por inflamación es uveítis, edema macular, degeneración macular aguda, desprendimiento de retina, tumor ocular, infección fúngica, infección vírica, coroiditis multifocal, uveítis diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), oftalmia simpática, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, o difusión uveal.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde la dolencia ocular mediada por inflamación es uveítis.