(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 624 448**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61F 2/16 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2009 PCT/US2009/063490**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.05.2010 WO10056598**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2009 E 09799446 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2355795**

(54) Título: **Implantes poliméricos de agonistas alfa-2 adrenérgicos biodegradables**

(30) Prioridad:

17.11.2008 US 272548

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.07.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

SPADA, LON T.;
GHEBREMESKEL, ALAZAR N. y
ROBINSON, MICHAEL R.

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 624 448 T3

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

DESCRIPCIÓN

Implantes poliméricos de agonistas alfa-2 adrenérgicos biodegradables

Antecedentes

La presente invención se refiere a implantes intraoculares de liberación sostenida, bioerosionables y a métodos para tratar una enfermedad o afección ocular. La brimonidina (5-bromo-6-(2-imidazolidinilidenamino)quinoxalina) es un agonista selectivo de receptores alfa-2 adrenérgicos eficaz para tratar glaucoma de ángulo abierto disminuyendo la producción de humor acuoso y aumentando el flujo de salida uveoescleral. La brimonidina está disponible en al menos dos formas químicas, tartrato de brimonidina y base libre de brimonidina. Se ha usado una formulación de tartrato de brimonidina ocular tópica, Alphagan P® al 0,15 % (Allergan, Irvine, CA), para tratar el glaucoma de ángulo abierto. La solubilidad del tartrato de brimonidina en agua es de 34 mg/ml, mientras que la solubilidad de la base libre de brimonidina en agua es insignificante. Se administran diariamente formulaciones tópicas de brimonidina para tratar glaucoma. Por tanto, sería ventajoso tener una formulación de liberación sostenida de un agonista selectivo de receptores alfa-2 adrenérgicos, tal como brimonidina, que pudiera administrarse (es decir mediante inyección intraescleral o implantación de un implante adecuado) una vez cada de uno a seis meses para proporcionar una dosificación regular del agente terapéutico de agonista selectivo de receptores alfa-2 adrenérgicos al ojo de un paciente que lo necesita para tratar de ese modo una afección ocular tal como la elevada presión intraocular característica de glaucoma.

Estudios recientes han sugerido que la brimonidina puede promover también la supervivencia de células nerviosas ganglionares de la retina lesionadas mediante activación del adrenorreceptor alfa-2 en la retina y/o el nervio óptico. Por ejemplo, la brimonidina puede proteger neuronas lesionadas del daño adicional en varios modelos de isquemia y glaucoma. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. 5.856.329; 6.194.415; 6.248.741 y 6.465.464.

La degeneración de células ganglionares de la retina inducida por glaucoma (neurodegeneración) es una de las principales causas de ceguera. Esto indica que la brimonidina puede utilizarse en el tratamiento de glaucoma en el que la neuroprotección (a través de la mitigación de la neurodegeneración) y/o la reducción de presión intraocular son desenlaces valiosos del régimen terapéutico. Sin embargo, para que la brimonidina proteja el nervio óptico, debe tener acceso al segmento posterior del ojo a niveles terapéuticos. Por tanto, sería ventajoso tener una formulación de liberación sostenida de un agonista selectivo de receptores alfa-2 adrenérgicos, tal como brimonidina, que pueda administrarse (es decir mediante inyección intravítrea o implantación de un implante adecuado) una vez cada de uno a seis meses para proporcionar una dosificación regular del agente terapéutico de agonista selectivo de receptores alfa-2 adrenérgicos al ojo de un paciente que lo necesita para tratar de ese modo una afección ocular tal como neurodegeneración, otro trastorno o afección de la retina tal como degeneración macular, edema macular u otra retinopatía.

La degeneración macular, tal como degeneración macular senil ("DMS") es una causa principal de ceguera en el mundo. Se estima que trece millones de estadounidenses presentan pruebas de degeneración macular. La degeneración macular da como resultado una descomposición de la mácula, la parte sensible a la luz de la retina responsable de la visión directa, nítida requerida para leer o conducir. La visión central resulta especialmente afectada. La degeneración macular se diagnostica como o bien seca (atrófica) o bien húmeda (exudativa). La forma seca de degeneración macular es más común que la forma húmeda de degeneración macular, diagnosticándose a aproximadamente el 90 % de los pacientes con DMS, DMS seca. La forma húmeda de la enfermedad conduce habitualmente a pérdida de visión más grave. La degeneración macular puede producir una pérdida de visión indolora lenta o repentina. La causa de la degeneración macular no está clara. La forma seca de DMS puede resultar del envejecimiento y adelgazamiento de tejidos maculares, depósito de pigmento en la mácula, o una combinación de los dos procesos. Con DMS húmeda, crecen nuevos vasos sanguíneos bajo la retina y dejan escapar sangre y líquido. Este escape produce que mueran células de la retina y crea puntos ciegos en la visión central.

El edema macular ("EM") puede dar como resultado una hinchazón de la mácula. El edema está producido por escapes de líquido de los vasos sanguíneos de la retina. La sangre escapa de las paredes débiles de los vasos hacia un área muy pequeña de la mácula que es rica en conos, las terminaciones nerviosas que detectan el color y de las que depende la visión diurna. Entonces se produce borrosidad en el medio o justo en el lateral del campo visual central. La pérdida visual puede progresar a lo largo de un periodo de meses. La obstrucción de los vasos sanguíneos de la retina, inflamación ocular y degeneración macular senil se han asociado todas con el edema macular. La mácula puede resultar afectada también por la hinchazón tras la extracción de cataratas. Los síntomas de EM incluyen visión central borrosa, metamorfopsia, visión teñida de rosa y sensibilidad a la luz. Las causas de EM pueden incluir oclusión de venas de la retina, degeneración macular, escape macular diabético, inflamación ocular, coriorretinopatía serosa central idiopática, uveítis anterior o posterior, pars planitis, retinitis pigmentosa, retinopatía por radiación, desprendimiento vítreo posterior, formación de membrana epirretiniana, telangiectasia retiniana yuxtafoveal idiopática, capsulotomía o iridotomía por Nd:YAG. Algunos pacientes con EM pueden tener antecedentes de uso de epinefrina tópica o análogos de prostaglandina para glaucoma. La primera línea de tratamiento para EM es normalmente gotas antiinflamatorias aplicadas por vía tópica.

La retinopatía diabética es la causa principal de ceguera entre adultos de 20 a 74 años de edad. La isquemia macular es una causa importante de pérdida de agudeza visual irreversible y sensibilidad al contraste disminuida en pacientes con retinopatía diabética. La no perfusión capilar y el flujo sanguíneo capilar disminuido que es responsable de esta isquemia se observa clínicamente en la angiografía con fluoresceína como un aumento en la zona avascular foveal (ZAF) o una irregularidad del contorno de la ZAF. Estos hallazgos son factores pronósticos de las otras, quizás más conocidas, complicaciones de la retinopatía diabética que amenazan la vista, incluyendo edema macular y retinopatía proliferativa. Quizás de manera más importante, la no perfusión capilar extensa es también un factor pronóstico de un mal pronóstico visual de retinopatía diabética.

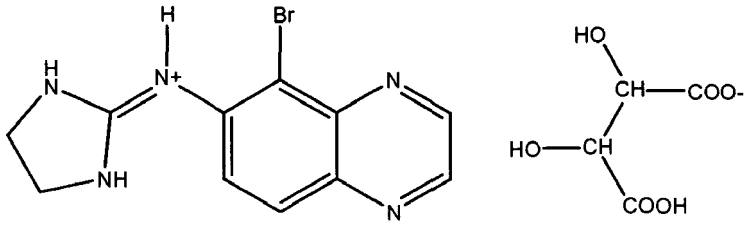
La superficie exterior del ojo de mamífero de globo normal tiene una capa de tejido conocida como epitelio conjuntivo, debajo del que hay una capa de tejido denominada fascia de Tenon (también denominada estroma conjuntivo). La extensión de la fascia de Tenon que se extiende hacia atrás a través del globo forma una vaina fascial conocida como cápsula de Tenon. Debajo de la fascia de Tenon está la epiesclerótica. En conjunto, el epitelio conjuntivo y la fascia de Tenon se denominan conjuntiva. Tal como se indica, debajo de la fascia de Tenon está la epiesclerótica, por debajo de la que se encuentra la esclerótica, seguida de la coroides. La mayoría de los vasos linfáticos y su sistema de drenaje asociado, que es muy eficaz en la retirada de agentes terapéuticos situados en su proximidad, 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 antihipertensivo para tratar la elevada presión intraocular característica del glaucoma puede ser el cuerpo ciliar y/o la malla trabecular. Desafortunadamente, la administración de un producto farmacéutico antihipertensivo tópico ocular en forma de gotas oftálmicas puede dar como resultado un rápido arrastre de la mayoría, si no todo, el agente terapéutico antes de que alcance el tejido diana del cuerpo ciliar y/o la malla trabecular, requiriendo de ese modo una redosificación frecuente para tratar de manera eficaz una afección hipertensiva. Adicionalmente, los efectos secundarios para los pacientes de la administración tópica de medicamentos antiglaucoma y sus conservantes oscilan desde molestia ocular hasta alteraciones de la superficie ocular que amenazan la vista, incluyendo hiperemia conjuntival (enrojecimiento de los ojos), escozor, dolor, producción y función lagrimal disminuidas, estabilidad de la película lagrimal disminuida, queratitis punteada superficial, metaplasia de células escamosas y cambios en la morfología celular. Estos efectos adversos de las gotas oftálmicas tópicas antiglaucoma pueden interferir con el tratamiento de glaucoma desalentando el cumplimiento de la dosificación por el paciente, y también el tratamiento a largo plazo con gotas oftálmicas está asociado con un mayor fracaso de la cirugía de filtración. Asbell P.A., *et al. Effects of topical antiglaucoma medications on the ocular surface*, Ocul Surf enero de 2005; 3(1):27-40; Mueller M., *et al. Tear film break up time and Schirmer test after different antiglaucomatous medications*, Invest Ophthalmol Vis Sci marzo de 2000, 15; 41(4):S283. Por tanto sería ventajoso tener una formulación de liberación sostenida intraocular de un agonista de alfa-2 para tratar glaucoma que no tuviera los efectos secundarios de arrastre rápido del fármaco, molestia ocular, hiperemia conjuntival (enrojecimiento de los ojos), escozor, dolor, producción y función lagrimal disminuidas, estabilidad de la película lagrimal disminuida, queratitis punteada superficial, metaplasia de células escamosas y cambios en la morfología celular.

Se conoce la administración de un fármaco de absorción retardada al espacio subtenoniano posterior (es decir, cerca de la mácula). Véase, por ejemplo, la columna 4 de la patente de EE. UU. 6.413.245. Adicionalmente, se conoce la administración de un implante poliláctico al espacio subtenoniano o a una ubicación supracoroidea. Véanse, por ejemplo, la patente de EE. UU. publicada 5.264.188 y la solicitud de patente de EE. UU. publicada 20050244463.

Se han formulado sistemas de administración de fármacos con diversos agentes activos. Por ejemplo, se conoce la elaboración de implantes de polímero de poli(ácido láctico) de 2-metoxiestradiol (como varillas y obleas), destinados para uso intraocular, mediante un método de extrusión en estado fundido. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente de EE. UU. publicada 20050244471. Adicionalmente, se conoce la elaboración de implantes de polímero de poli(ácido láctico) de brimonidina y microesferas destinados para uso intraocular. Véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente de EE. UU. publicadas 20050244463 y 20050244506, y la solicitud de patente de EE. UU. con número de serie 11/395.019. Además, se conoce la elaboración de implantes de polímero de poli(ácido láctico) que contienen bimatoprost y microesferas destinados para uso intraocular. Véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente de EE. UU. publicadas 2005 0244464 y 2006 0182781, y las solicitudes de patente de EE. UU. con números de serie 11/303.462 y 11/371.118.

La brimonidina es un agonista adrenérgico selectivo de α_{2B} usado para tratar glaucoma de ángulo abierto disminuyendo la producción de humor acuoso y aumentando el flujo de salida uveoescleral. La estructura química del tartrato de brimonidina es:



La fórmula química del tartrato de brimonidina es tartrato de F, 5-bromo-6-(2-imidazolidinilidenamino)quinoxalina, $C_{15}H_{16}N_5O_6Br$ o ($C_{11}H_{10}BrN_5.C_4H_6O_6$).

Se ha usado tartrato de brimonidina en disoluciones oftálmicas en concentraciones del 0,2 %, 0,15 % y 0,1 %. Se ha sugerido que la brimonidina puede tener un efecto neuroprotector sobre las células de la retina. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. 5.856.329; 6.194.415; 6.248.741 y 6.465.464.

Se han divulgado implantes biocompatibles para su colocación en el ojo en varias patentes, tales como las patentes de EE. UU. N.ºs 4.521.210; 4.853.224; 4.997.652; 5.164.188; 5.443.505; 5.501.856; 5.766.242; 5.824.072; 5.869.079; 6.074.661; 6.331.313; 6.369,116; 6.066.675 y 6.699.493. Las solicitudes de patente de EE. UU. relevantes incluyen los números de serie 10/020.541; 09/998.718; 10/836.911; 11/119.021; 11/394.765; 12/024.010; 12/024.014; 12/024.017; 10/837.143; 11/118.519; 11/927.613; 11/927.615; 11/395.019 y 11/565.917.

El documento WO 2005/110368 A1 divulga un implante intraocular biodegradable que comprende: un agonista de receptor alfa-2 adrenérgico asociado con una matriz de polímero biodegradable que libera fármaco a una tasa eficaz para liberar de manera sostenida una cantidad del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico del implante durante un tiempo eficaz para reducir la oclusión vascular ocular en un ojo en el que se coloca el implante, siendo el tiempo al menos de aproximadamente una semana después de que el implante se coloque en el ojo.

El documento WO 2008/070402 A2 divulga un sistema de administración de fármaco intraocular inyectable, biocompatible que comprende:

(a) una pluralidad de microesferas, y

(b) un vehículo acuoso para las microesferas,

en el que las microesferas consisten esencialmente en:

(1) un agente terapéutico que es un estradiol, y;

(2) uno o más polímeros biodegradables, siendo todos los polímeros biodegradables polímeros de poli(ácido láctico) (PLA), y;

en el que el sistema de administración de fármaco tiene una viscosidad que permite que el sistema de administración de fármaco se inyecte en una ubicación intraocular a través de una aguja de jeringuilla de calibre de 20 a 30.

Sería ventajoso proporcionar sistemas de administración de fármaco implantables en el ojo, tales como implantes intraoculares, y métodos de uso de dichos sistemas, que puedan liberar un agente terapéutico a una tasa sostenida o controlada durante periodos de tiempo prolongados y en cantidades con pocos o ningún efecto secundario negativo para tratar una enfermedad o afección ocular tal como glaucoma, neurodegeneración, o un trastorno o afección de la retina.

Sumario

La presente invención satisface esta necesidad y proporciona nuevos sistemas de administración de fármacos tal como se define en las reivindicaciones, y métodos de elaboración y uso de dichos sistemas para liberación de fármacos sostenida o prolongada en un ojo para tratar una enfermedad o afección ocular. Los sistemas de administración de fármacos están en forma de implantes intraoculares. Los presentes sistemas y métodos proporcionan ventajosamente tiempos de liberación prolongados de uno o más agentes terapéuticos. Por tanto, el paciente en cuyo ojo se ha colocado el implante recibe una cantidad terapéutica de un agente durante un periodo de tiempo largo o prolongado sin requerir administraciones adicionales del agente. Por tanto, el paciente tiene un nivel sustancialmente uniforme de agente terapéuticamente activo disponible para un tratamiento uniforme del ojo a lo largo de un periodo de tiempo relativamente largo, por ejemplo, del orden de al menos aproximadamente una semana, tal como entre aproximadamente dos y aproximadamente seis meses después de recibir un implante. Dichos tiempos de liberación prolongados facilitan la obtención de resultados de tratamiento exitosos.

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento los términos a continuación tienen los significados expuestos.

“Aproximadamente” significa más o menos el diez por ciento del valor, parámetro o característica así calificado.

“Biocompatible” significa que hay una respuesta inflamatoria insignificante tras el contacto del material biocompatible con un tejido ocular.

“Cantidad eficaz” tal como se aplica a un agente activo significa la cantidad del compuesto que es generalmente suficiente para efectuar un cambio deseado en el sujeto.

“Implante intraocular” significa un dispositivo o elemento que se estructura, dimensiona o configura de otro modo para colocarse en un ojo. Los implantes intraoculares son generalmente biocompatibles con estados fisiológicos de un ojo y no producen efectos secundarios adversos. Los implantes intraoculares pueden colocarse en un ojo sin alterar la visión del ojo.

“Componente terapéutico” significa una parte de un implante intraocular que comprende uno o más agentes terapéuticos o sustancias usadas para tratar una enfermedad del ojo. El componente terapéutico puede ser una región diferenciada de un implante intraocular, o puede distribuirse homogéneamente por todo el implante. Los agentes terapéuticos del componente terapéutico son normalmente oftalmológicamente aceptables, y se proporcionan en una forma que no produce reacciones adversas cuando el implante se coloca en un ojo.

“Componente de liberación sostenida de fármaco” significa una parte del implante intraocular que es eficaz para proporcionar una liberación sostenida de los agentes terapéuticos del implante. Un componente de liberación sostenida de fármaco puede ser una matriz de polímero biodegradable, o puede ser un recubrimiento que recubre una región de núcleo del implante que comprende un componente terapéutico.

“Asociado con” significa mezclado con, dispersado en, acoplado a, que recubre o que rodea.

“Región ocular” o “sitio ocular” significa cualquier área del globo ocular, incluyendo el segmento anterior y posterior del ojo, y que generalmente incluye, pero no se limita a, cualquier tejido funcional (por ejemplo, para la visión) o estructural que se encuentra en el globo ocular, o tejidos o capas celulares que revisten parcial o completamente el interior o exterior del globo ocular. Los ejemplos específicos de áreas del globo ocular en una región ocular incluyen la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, la coroides, el espacio supracoroideo, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio epiesclerótico, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la pars plana, regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula y la retina.

“Afección ocular” significa una enfermedad, dolencia o afección que afecta o implica al ojo o a una de las partes o regiones del ojo. En términos generales el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y líquidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares (tales como los músculos oblicuo y recto) y la parte del nervio óptico que está dentro o adyacente al globo ocular.

Una afección ocular anterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o que implica a una región o sitio ocular anterior (es decir parte frontal del ojo), tal como un músculo periocular, un párpado de ojo o un tejido o líquido del globo ocular que está situado anterior a la pared posterior de la cápsula del cristalino o músculos ciliares. Por tanto, una afección ocular anterior afecta o implica principalmente a la conjuntiva, la córnea, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (detrás de la retina pero delante de la pared posterior de la cápsula del cristalino), el cristalino o la cápsula del cristalino y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular anterior.

Por tanto, una afección ocular anterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección, tal como por ejemplo, afaquia; pseudofaquia; astigmatismo; blefaroespasmo; cataratas; enfermedades de la conjuntiva; conjuntivitis; enfermedades corneales; úlcera corneal; síndromes de ojo seco; enfermedades del párpado; enfermedades del aparato lagrimal; obstrucción del conducto lagrimal; miopía; presbicia; trastornos de la pupila; trastornos refractivos y estrabismo. El glaucoma puede considerarse también como una afección ocular anterior debido a que un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede ser reducir una hipertensión de líquido acuoso en la cámara anterior del ojo (es decir reducir la presión intraocular).

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

Por tanto, una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección, tal como por ejemplo, neurorretinopatía macular aguda; enfermedad de Behcet; neovascularización coroidea; uveítis diabética;

histoplasmosis; infecciones, tales como infecciones producidas por virus u hongos; degeneración macular, tal como degeneración macular aguda, degeneración macular senil no exudativa y degeneración macular senil exudativa; edema, tal como edema macular, edema macular cistoide y edema macular diabético; coroiditis multifocal; traumatismo ocular que afecta a un sitio o ubicación ocular posterior; tumores oculares; trastornos de la retina, tales como oclusión venosa central de la retina, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa), vitreorretinopatía proliferativa (VRP), enfermedad oclusiva arterial de la retina, desprendimiento de retina, enfermedad uveítica de la retina; oftalmia simpática; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH); difusión uveal; una afección ocular posterior producida por o influida por un tratamiento láser ocular; afecciones oculares posteriores producidas por o influidas por una terapia fotodinámica, fotocoagulación, retinopatía por radiación, trastornos de la membrana epirretiniana, oclusión de rama venosa de la retina, neuropatía óptica isquémica anterior, disfunción retiniana diabética distinta de retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El glaucoma puede considerarse una afección ocular posterior debido a que el objetivo terapéutico es evitar la pérdida o reducir la aparición de pérdida de visión debida al daño a o pérdida de células de la retina o células del nervio óptico (es decir neuroprotección).

“Polímero biodegradable” significa un polímero o polímeros que se degradan *in vivo*, y en los que la erosión del polímero o polímeros a lo largo del tiempo se produce simultáneamente con o de manera posterior a la liberación del agente terapéutico. Específicamente, hidrogeles tales como metilcelulosa que actúan liberando fármaco a través de hinchamiento de polímero están excluidos específicamente del término “polímero biodegradable”. Los términos “biodegradable” y “bioerosionable” son equivalentes y se usan indistintamente en el presente documento. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero o un polímero que comprende más de dos unidades poliméricas diferentes.

“Trata”, “que tratar” o “tratamiento” significa una reducción o resolución o prevención de una afección ocular, lesión o daño ocular, o promover la curación de tejido ocular lesionado o dañado.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa el nivel o la cantidad de agente necesario para tratar una afección ocular, o reducir o prevenir la lesión o el daño ocular sin producir efectos secundarios negativos o adversos significativos al ojo o una región del ojo.

Los implantes intraoculares según la divulgación en el presente documento se definen en las reivindicaciones.

El componente de polímero biodegradable de los implantes anteriores puede ser una mezcla de polímeros biodegradables, en la que al menos uno de los polímeros biodegradables es un polímero de poli(ácido láctico) que tiene un peso molecular menor de 64 kiloDaltons (kD). Los implantes anteriores comprenden un primer polímero biodegradable de un poli(ácido láctico), y un segundo polímero biodegradable diferente de un poli(ácido láctico). Además, los implantes anteriores pueden comprender una mezcla de diferentes polímeros biodegradables, teniendo cada polímero biodegradable una viscosidad inherente en un intervalo de desde aproximadamente 0,2 (o aproximadamente 0,3) decilitros/gramo (dl/g) hasta aproximadamente 1,0 dl/g.

Un método de elaboración de los presentes implantes implica combinar o mezclar el agonista de receptor alfa-2 adrenérgico con un polímero o polímeros biodegradables. La mezcla puede entonces extruirse o comprimirse para formar una composición individual. La composición individual puede entonces procesarse para formar implantes individuales adecuados para su colocación en un ojo de un paciente.

Los implantes pueden colocarse en una región ocular para tratar una variedad de afecciones oculares, incluyendo afecciones tales como vasculopatías oculares que afectan a una región anterior o región posterior de un ojo. Por ejemplo, los implantes pueden usarse para tratar muchas afecciones del ojo, incluyendo, sin limitación, afecciones asociadas con oclusión vascular.

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

El agonista de receptor alfa-2 adrenérgico puede dispersarse dentro del polímero biodegradable del implante. El polímero biodegradable puede comprender una mezcla de un primer polímero biodegradable de poli(ácido láctico) y un segundo polímero biodegradable diferente de poli(ácido láctico). El polímero puede liberar fármaco a una tasa eficaz para liberar de manera sostenida una cantidad del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico del implante durante más de un mes o durante más de cuarenta días o durante menos de treinta y cinco días desde el momento en que el implante se coloca en el humor vítreo del ojo.

Una realización de la presente invención es un método de elaboración de un implante intraocular biodegradable extruyendo una mezcla de un agonista de receptor alfa-2 adrenérgico y un componente de polímero biodegradable para formar un material biodegradable que libera fármaco a una tasa eficaz para liberar de manera sostenida una cantidad del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico del implante durante un tiempo eficaz para mejorar la visión en un ojo en el que se coloca el implante.

Otra realización de la presente invención es un implante biodegradable para su uso en un método para tratar glaucoma tal como se define en reivindicación 7.

Según la invención, el implante intraocular biodegradable comprende el agonista de receptor alfa-2 adrenérgico y un polímero biodegradable, en el que el polímero biodegradable comprende un polímero biodegradable con extremos ocupados con éster y un polímero biodegradable con extremos ocupados con ácido.

El polímero biodegradable del implante comprende un primer y un segundo polímero biodegradable con extremos ocupados con éster.

La invención también divulga un procedimiento para elaborar un implante intraocular biodegradable mezclando un agonista de receptor alfa-2 adrenérgico y un polímero biodegradable, en el que el polímero biodegradable comprende un polímero biodegradable con extremos ocupados con éster y un polímero biodegradable con extremos ocupados con ácido; calentando la mezcla, y extruyendo la mezcla calentada, para elaborar de ese modo un implante intraocular biodegradable.

Un implante dentro del alcance de la invención puede ser un filamento extruido con un diámetro de aproximadamente 0,5 mm, una longitud de aproximadamente 6 mm y un peso de aproximadamente 1 mg. El agonista de receptor alfa-2 adrenérgico puede distribuirse homogéneamente por todo el implante.

El implante intraocular biodegradable descrito en el presente documento comprende un agonista de receptor alfa-2 adrenérgico y un polímero biodegradable. El agonista de receptor alfa-2 adrenérgico es una brimonidina y la brimonidina está presente en dos formas en el implante. Las dos formas de brimonidina presentes en el implante son base libre de brimonidina y tartrato de brimonidina.

La invención divulga un procedimiento para elaborar un implante intraocular biodegradable que comprende (a) mezclar una pluralidad de formas de agonista de receptor alfa-2 adrenérgico y un polímero biodegradable; (b) calentar la mezcla, y; (c) extruir la mezcla calentada, para elaborar de ese modo un implante intraocular biodegradable. El implante puede extruirse como un filamento con un diámetro de aproximadamente 0,5 mm, una longitud de aproximadamente 6 mm y un peso de aproximadamente 1 mg. El implante puede elaborarse también mediante un método de compresión directa o extracción con disolvente. La forma del implante puede ser también como un comprimido, gránulo o varilla.

Finalmente, la invención divulga un implante biodegradable para su uso en un método de tratamiento de un síntoma de glaucoma colocando el implante intraocular biodegradable que comprende un agonista de receptor alfa-2 adrenérgico asociado con un polímero biodegradable en el humor vítreo de un ojo, tratando de ese modo un síntoma del glaucoma. El síntoma del glaucoma puede reducirse durante al menos aproximadamente 35 días después de la colocación intravítrea del implante. El síntoma del glaucoma tratado puede ser una presión intraocular elevada.

Se exponen aspectos y ventajas adicionales de la presente invención en las siguientes descripción y reivindicaciones, particularmente cuando se consideran junto con los dibujos adjuntos.

Dibujos

La figura 1 es una gráfica que muestra la liberación total acumulada *in vitro* de base libre de brimonidina (“BFB”) (eje y) a lo largo del tiempo en días (eje x) de tres implantes poliméricos diferentes elaborados según el método del ejemplo 1. La leyenda en la figura proporciona para cada uno de los tres implantes el número de formulación con guiones, de siete dígitos seguido del porcentaje en peso de BFB en el implante (es decir “35-API” significa el 35 % en peso de BFB), y luego los porcentajes en peso de cada uno de los tres polímeros usados para elaborar cada uno de los tres implantes mostrados.

La figura 2 es una gráfica que muestra la liberación total acumulada *in vitro* de dos formulaciones de implante polimérico de BFB más BT en comparación con un único implante polimérico de BFB, teniendo los ejes y la leyenda el mismo formato que en la figura 1.

La figura 3a es un dibujo de un implante con forma de barra y la figura 3b es un dibujo de un implante con forma de disco, que muestran dimensiones de implante a modo de ejemplo, tal como se explica en el ejemplo 3.

La figura 4 es una gráfica que muestra la liberación total acumulada *in vitro* de tres implantes de BFB con forma de barra, tal como se expone en el ejemplo 3.

La figura 5 es una gráfica que muestra la liberación total acumulada *in vitro* de un implante de BFB con forma de disco, tal como se expone en el ejemplo 3.

La figura 6 es una gráfica que muestra el cambio de PIO a lo largo de un periodo de 63 días desde la PIO inicial a día cero en conejos que recibieron administración subtenoniana de seis barras de BT de 400 ug (2400 μg de tartrato

de brimonidina), tal como se expone en el ejemplo 3.

Descripción

La invención se basa en el descubrimiento de formulaciones y configuraciones novedosas de dos formas de un agente terapéutico de agonista selectivo de receptor alfa-2 adrenérgico y un polímero biodegradable que una vez que se extruyen por calor, o se elaboran mediante moldeo por inyección, forman implantes adecuados para administración intraocular para tratar enfermedades y afecciones oculares. Las realizaciones divulgadas en el presente documento tienen características de liberación de agente terapéutico sustancialmente lineales y/o alta carga de fármaco (mayor del 50 % en peso) en el implante.

Los implantes comprenden una composición polimérica farmacéuticamente aceptable y se formulan para liberar los agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Los implantes son eficaces para proporcionar una dosificación terapéuticamente eficaz del agente o agentes directamente a una región del ojo para tratar o prevenir una o más afecciones oculares no deseadas. Por tanto, con una única administración, los agentes terapéuticos estarán disponibles en el sitio en el que se necesitan y se mantendrán durante un periodo de tiempo prolongado, en vez de someter al paciente a repetidas inyecciones o, en el caso de gotas auto-administradas, tratamiento ineficaz con solo ráfagas limitadas de exposición al agente o agentes activos.

Un implante intraocular según la divulgación en el presente documento comprende un componente terapéutico y un componente de liberación sostenida de fármaco asociado con el componente terapéutico. Según la presente invención, el componente terapéutico comprende, consiste esencialmente en, o consiste en, un agonista de receptor alfa-2 adrenérgico. El componente de liberación sostenida de fármaco está asociado con el componente terapéutico para liberar de manera sostenida una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico en un ojo en que se coloca el implante. La cantidad terapéutica del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico se libera en el ojo durante un periodo de tiempo mayor de aproximadamente una semana después de que el implante se coloque en el ojo.

Los implantes intraoculares se han desarrollado de modo que puedan liberar cargas de fármaco a lo largo de diversos periodos de tiempo. Estos implantes, cuando se insertan en un ojo, tal como en el humor vítreo de un ojo, proporcionan niveles terapéuticos de un agonista de receptor alfa-2 adrenérgico durante periodos de tiempo prolongados (por ejemplo, durante aproximadamente 1 semana o más). Los implantes divulgados son eficaces para tratar afecciones oculares, tales como afecciones oculares posteriores.

Según la presente invención, el implante intraocular comprende una matriz de polímero biodegradable. La matriz de polímero biodegradable es un tipo de un componente de liberación sostenida de fármaco. La matriz de polímero biodegradable es eficaz para formar un implante intraocular biodegradable. El implante intraocular biodegradable comprende un agonista de receptor alfa-2 adrenérgico asociado con la matriz de polímero biodegradable. La matriz se degrada a una tasa eficaz para liberar de manera sostenida una cantidad del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico durante un tiempo mayor de aproximadamente una semana desde el momento en que el implante se coloca en una región o sitio ocular, tal como el humor vítreo de un ojo.

El agonista de receptor alfa-2 adrenérgico del implante es base libre de brimonidina y tartrato de brimonidina. La sal de tartrato es más soluble que la base libre en diversos medios acuosos. Puesto que tanto la sal de tartrato como la base libre son estables químicamente y tienen puntos de fusión mayores de 200 ºC, ambas formas son adecuadas para formar los presentes implantes.

El agonista de receptor alfa-2 adrenérgico puede estar en forma particulada o de polvo y estar atrapado en la matriz de polímero biodegradable. Habitualmente, las partículas de agonista de receptor alfa-2 adrenérgico tendrán un tamaño promedio eficaz menor de aproximadamente 3000 nanómetros. En determinados implantes, las partículas pueden tener un tamaño de partícula promedio eficaz de aproximadamente un orden de magnitud menor de 3000 nanómetros. Por ejemplo, las partículas pueden tener un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 500 nanómetros. En implantes adicionales, las partículas pueden tener un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 400 nanómetros, y todavía en realizaciones adicionales, un tamaño menor de aproximadamente 200 nanómetros.

El agonista de receptor alfa-2 adrenérgico del implante es preferiblemente de desde aproximadamente el 10 % hasta el 90 % en peso del implante. Más preferiblemente, el agonista de receptor alfa-2 adrenérgico es de desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 80 % en peso del implante. En una realización preferida, el agonista de receptor alfa-2 adrenérgico comprende aproximadamente el 20 % en peso del implante (por ejemplo, el 15 %-25 %). En otra realización, el agonista de receptor alfa-2 adrenérgico comprende aproximadamente el 50 % en peso del implante.

La matriz de polímero biodegradable del implante intraocular es una mezcla de

(i) un primer polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster,

(ii) un segundo polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster, y

(iii) un polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con ácido;

en el que los primer y segundo polímeros de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster son polímeros de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster diferentes.

La liberación de un fármaco a partir de un polímero erosionable es la consecuencia de varios mecanismos o combinaciones de mecanismos. Algunos de estos mecanismos incluyen desorción de la superficie del implante, disolución, difusión a través de los canales porosos del polímero hidratado y erosión. La erosión puede ser masiva o superficial o combinación de ambas. Tal como se analiza en el presente documento, la matriz del implante intraocular puede liberar fármaco a una tasa eficaz para liberar de manera sostenida una cantidad del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico durante más de una semana después de la implantación en un ojo. En determinados implantes, se liberan cantidades terapéuticas del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico durante no más de aproximadamente 30-35 días después de la implantación. Por ejemplo, un implante puede comprender tartrato de brimonidina, y la matriz del implante se degrada a una tasa eficaz para liberar de manera sostenida una cantidad terapéuticamente eficaz de tartrato de brimonidina durante aproximadamente un mes después de colocarse en un ojo. Como otro ejemplo, el implante puede comprender tartrato de brimonidina, y la matriz libera fármaco a una tasa eficaz para liberar de manera sostenida una cantidad terapéuticamente eficaz de tartrato de brimonidina durante más de cuarenta días, tal como durante aproximadamente seis meses.

El implante intraocular biodegradable comprende el agonista de receptor alfa-2 adrenérgico asociado con una matriz de polímero biodegradable, que comprende una mezcla de diferentes polímeros biodegradables. Al menos uno de los polímeros biodegradables puede ser polilactida que tiene un peso molecular de desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 80 kD. Un segundo polímero biodegradable puede ser una polilactida que tiene un peso molecular de desde aproximadamente 10 hasta 20 kD. Una mezcla de este tipo es eficaz en la liberación de manera sostenida de una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico durante un periodo de tiempo mayor de aproximadamente un mes desde el momento en el que el implante se coloca en un ojo.

Otro ejemplo de un implante intraocular biodegradable comprende un agonista de receptor alfa-2 adrenérgico asociado con una matriz de polímero biodegradable, que comprende una mezcla de diferentes polímeros biodegradables, teniendo cada polímero biodegradable una viscosidad inherente de desde aproximadamente 0,16 dl/g hasta aproximadamente 1,0 dl/g. Por ejemplo, uno de los polímeros biodegradables puede tener una viscosidad inherente de aproximadamente 0,3 dl/g. Un segundo polímero biodegradable puede tener una viscosidad inherente de aproximadamente 1,0 dl/g. Las viscosidades inherentes identificadas anteriormente pueden determinarse en cloroformo al 0,1 % a 25 ºC.

Un implante particular comprende tartrato de brimonidina asociado con una combinación de dos polímeros de polilactida diferentes. El tartrato de brimonidina puede presentar hasta aproximadamente el 60 % en peso del implante. Un polímero de polilactida puede tener un peso molecular de aproximadamente 14 kD y una viscosidad inherente de aproximadamente 0,3 dl/g, y el otro polímero de polilactida puede tener un peso molecular de aproximadamente 63,3 kD y una viscosidad inherente de aproximadamente 1,0 dl/g. Los dos polímeros de polilactida pueden estar presentes en el implante en una razón de 1:1. Un implante de este tipo proporciona liberación de la brimonidina durante más de dos meses *in vitro,* tal como se describe en el presente documento. El implante se proporciona en forma de una varilla, barra o disco o un filamento producido mediante un procedimiento de extrusión o moldeo por inyección.

La liberación del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico del implante intraocular que comprende una matriz de polímero biodegradable puede incluir una ráfaga inicial de liberación seguida de un aumento gradual en la cantidad del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico liberada, o la liberación puede incluir un retraso inicial en la liberación del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico seguido de un aumento en la liberación. Cuando el implante se degrada sustancialmente por completo, el porcentaje del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico que se ha liberado es de aproximadamente cien. En comparación con los implantes existentes, los implantes divulgados en el presente documento no liberan completamente, o liberan aproximadamente el 100 % del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico, hasta después de aproximadamente una semana de colocarse en un ojo.

Puede ser deseable proporcionar una tasa relativamente constante de liberación del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico del implante a lo largo de la vida del implante. Por ejemplo, puede ser deseable que el agonista de receptor alfa-2 adrenérgico se libere en cantidades de desde aproximadamente 0,01 μg hasta aproximadamente 2 μg al día durante la vida del implante. Sin embargo, la tasa de liberación puede cambiar a o bien aumentar o bien disminuir dependiendo de la formulación de la matriz de polímero biodegradable. Además, el perfil de liberación del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico puede incluir una o más partes lineales y/o una o más partes no lineales. Preferiblemente, la tasa de liberación es mayor de cero una vez que el implante ha empezado a degradarse o erosionarse.

Los implantes pueden ser monolíticos, es decir, tener el agente o agentes activos distribuidos homogéneamente a través de la matriz polimérica, o encapsulados, en donde un depósito de agente activo se encapsula por la matriz polimérica o como un tipo de implante de núcleo-corteza. Debido a su facilidad de fabricación, se prefieren habitualmente implantes monolíticos con respecto a las formas encapsuladas. Sin embargo, el mayor control proporcionado por el implante de tipo depósito, encapsulados puede ser beneficioso en algunas circunstancias, cuando el nivel terapéutico del fármaco se encuentra dentro de una ventana estrecha. Además, el componente terapéutico, incluyendo el agonista de receptor alfa-2 adrenérgico, puede distribuirse en un patrón no homogéneo en la matriz. Por ejemplo, el implante puede incluir una parte que tiene una mayor concentración del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico en relación a una segunda parte del implante.

Los implantes intraoculares divulgados en el presente documento pueden tener un tamaño de entre aproximadamente 5 μm y aproximadamente 2 μm, o entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 1 mm para administración con una aguja, mayor de 1 mm, o mayor de 2 mm, tal como 3 mm o hasta 10 mm, para administración mediante implantación quirúrgica. La cámara vítrea en humanos puede acomodar implantes relativamente grandes de geometrías variables, que tienen longitudes de, por ejemplo, 1 a 10 mm. El implante puede ser un gránulo cilíndrico (por ejemplo, varilla) con dimensiones de aproximadamente 2 mm x 0,75 mm de diámetro. O el implante puede ser un gránulo cilíndrico con una longitud de aproximadamente 7 mm a aproximadamente 10 mm, y un diámetro de aproximadamente 0,75 mm a aproximadamente 1,5 mm.

Los implantes pueden ser también al menos algo flexibles para facilitar tanto la inserción del implante en el ojo, tal como en el humor vítreo, como la acomodación del implante. El peso total del implante es habitualmente de aproximadamente 250-5000 μg, más preferiblemente de aproximadamente 500-1000 μg. Por ejemplo, un implante puede ser de aproximadamente 500 μg, o aproximadamente 1000 μg. Para individuos no humanos, las dimensiones y peso total del/de los implante(s) pueden ser mayores o menores, dependiendo del tipo de individuo. Por ejemplo, los humanos tienen un volumen de humor vítreo de aproximadamente 3,8 ml, en comparación con aproximadamente 30 ml en caballos, y aproximadamente 60-100 ml en elefantes. Un implante dimensionado para su uso en un humano puede ampliarse o reducirse a escala por consiguiente para otros animales, por ejemplo, aproximadamente 8 veces mayor para un implante para un caballo, o aproximadamente, por ejemplo, 26 veces mayor para un implante para un elefante.

Por tanto, pueden prepararse implantes en los que el centro puede ser de un material y la superficie puede tener una o más capas de la misma o una composición diferente, en donde las capas pueden estar reticuladas, o ser de un peso molecular diferente, diferente densidad o porosidad, o similares. Por ejemplo, cuando es deseable liberar rápidamente un bolo inicial de fármaco, el centro puede ser un polilactato recubierto con un copolímero de polilactato-poliglicolato, para potenciar la tasa de degradación inicial. Alternativamente, el centro puede ser poli(alcohol vinílico) recubierto con polilactato, de modo que tras la degradación del exterior de polilactato, el centro se disolvería y se arrastraría rápidamente del ojo.

Los implantes pueden ser de cualquier geometría incluyendo fibras, láminas, películas, microesferas, esferas, discos circulares, placas y similares. El límite superior para el tamaño del implante se determinará mediante factores tales como tolerancia para el implante, limitaciones de tamaño en la inserción, facilidad de manipulación, etc. Cuando se emplean láminas o películas, las láminas o películas estarán en el intervalo de al menos aproximadamente 0,5 mm x 0,5 mm, habitualmente de aproximadamente 3-10 mm x 5-10 mm con un grosor de aproximadamente 0,1-1,0 mm para facilidad de manipulación. Cuando se emplean fibras, el diámetro de la fibra estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,05 a 3 mm y la longitud de la fibra estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,5-10 mm. Las esferas pueden estar en el intervalo de 0,5 μm a 4 mm de diámetro, con volúmenes comparables para otras partículas conformadas.

El tamaño y la forma del implante pueden usarse también para controlar la tasa de liberación, el periodo de tratamiento y la concentración de fármaco en el sitio de implantación. Implantes más grandes administrarán una dosis proporcionalmente mayor, pero dependiendo de la razón de superficie con respecto a masa, pueden tener una tasa de liberación menor. El tamaño y geometría particulares del implante se eligen para adecuarse al sitio de implantación.

Las proporciones del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico, polímero y cualquier otro modificador puede determinarse empíricamente formulando varios implantes con proporciones variables. Puede usarse un método aprobado por la USP para pruebas de disolución o liberación para medir la tasa de liberación (USP 23; NF 18 (1995) págs. 1790-1798). Por ejemplo, usando el método de exceso de medio de disolución infinito, se añade una muestra pesada del implante a un volumen medido de una disolución que contiene NaCl al 0,9 % en agua, en donde el volumen de disolución será tal que la concentración de fármaco después de la liberación será menor del 5 % de saturación. Se mantiene la mezcla a 37 ºC y se agita lentamente para mantener los implantes en suspensión. La aparición del fármaco disuelto en función del tiempo puede seguirse mediante diversos métodos conocidos en la técnica, tales como espectrofotométricamente, por HPLC, espectroscopía de masas, etc. hasta que la absorbancia se vuelva constante o hasta que se haya liberado más del 90 % del fármaco.

Además del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico o agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos incluidos en los

implantes intraoculares divulgados en el presente documento, los implantes intraoculares pueden incluir también uno o más agentes terapéuticos oftalmológicamente aceptables adicionales. Por ejemplo, el implante puede incluir uno o más antihistamínicos, uno o más antibióticos, uno o más betabloqueantes, uno o más esteroides, uno o más agentes antineoplásicos, uno o más agentes inmunosupresores, uno o más agentes antivíricos, uno o más agentes antioxidantes y mezclas de los mismos.

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

Los ejemplos de antihistamínicos incluyen, y no se limitan a, loratadina, hidroxicina, difenhidramina, clorfeniramina, bromfeniramina, ciproheptadina, terfenadina, clemastina, triprolidina, carbinoxamina, difenilpiralina, fenindamina, azatadina, tripelenamina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, metdilacina y trimprazina doxilamina, feniramina, pirilamina, clorciclizina, tonzilamina y derivados de las mismas.

Los ejemplos de antibióticos incluyen, sin limitación, cefazolina, cefradina, cefaclor, cefapirina, ceftizoxima, cefoperazona, cefotetán, cefutoxima, cefotaxima, cefadroxilo, ceftazidima, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefoxitina, cefonicid, ceforanida, ceftriaxona, cefadroxilo, cefradina, cefuroxima, ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V potásica, piperacilina, oxacilina, bacampicilina, cloxacilina, ticarcilina, azlocilina, carbenicilina, meticilina, nafcilina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, aztreonam, cloramfenicol, ciprofloxacino clorhidrato, clindamicina, metronidazol, gentamicina, lincomicina, tobramicina, vancomicina, polimixina B sulfato, colistimetato, colistina, azitromicina, augmentine, sulfametoxazol, trimetoprima, y derivados de los mismos.

Los ejemplos de betabloqueantes incluyen acebutolol, atenolol, labetalol, metoprolol, propranolol, timolol, y derivados de los mismos.

Los ejemplos de esteroides incluyen corticoesteroides, tales como cortisona, prednisolona, flurometolona, dexametasona, medrisona, loteprednol, fluazacort, hidrocortisona, prednisona, betametasona, prednisona, metilprednisolona, triamcinolona hexacetónido, parametasona acetato, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, triamcinolona, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, duanorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, mitomicina, metotrexato, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), metil-CCNU, cisplatino, etopósido, interferones, camptotecina y derivados de los mismos, fenesterina, taxol y derivados de los mismos, taxotere y derivados del mismo, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, etopósido, piposulfán, ciclofosfamida y flutamida, y derivados de los mismos.

Los ejemplos de agentes inmunosupresores incluyen ciclosporina, azatioprina, tacrolimús, y derivados de los mismos.

Los ejemplos de agentes antivíricos incluyen interferón gamma, zidovudina, amantadina clorhidrato, ribavirina, aciclovir, valciclovir, dideoxicitidina, ácido fosfonofórmico, ganciclovir, y derivados de los mismos.

Los ejemplos de agentes antioxidantes incluyen ascorbato, alfa-tocoferol, manitol, glutatión reducido, diversos carotenoides, cisteína, ácido úrico, taurina, tirosina, superóxido dismutasa, luteína, zeaxantina, criotpxantina, astazantina, licopeno, N-acetil-cisteína, carnosina, gamma-glutamilcisteína, quercitina, lactoferrina, ácido dihidrolipoico, citrato, extracto de Ginkgo Biloba, catequinas de té, extracto de arándano, vitaminas E o ésteres de vitamina E, palmitato de retinilo y derivados de los mismos.

Otros agentes terapéuticos incluyen escualamina, inhibidores de anhidrasa carbónica, agonistas alfa, prostamidas, prostaglandinas, antiparasitarios, antifúngicos, y derivados de los mismos.

La cantidad de agente o agentes activos empleada en el implante, individualmente o en combinación, variará ampliamente dependiendo de la dosificación eficaz requerida y la tasa de liberación deseada del implante. Habitualmente el agente será al menos aproximadamente el 1, más habitualmente al menos aproximadamente el 10 por ciento en peso del implante, y habitualmente no más del aproximadamente 80, más habitualmente no más del aproximadamente 40 por ciento en peso del implante.

Además del componente terapéutico, los implantes intraoculares divulgados en el presente documento pueden incluir cantidades eficaces de agentes tamponantes, conservantes y similares. Los agentes tamponantes solubles en agua adecuados incluyen, sin limitación, carbonatos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos, succinatos alcalinos y alcalinotérreos y similares, tales como fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato, carbonato de sodio y similares. Estos agentes están presentes ventajosamente en cantidades suficientes para mantener el pH del sistema entre aproximadamente 2 y aproximadamente 9 y más preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. Como tal el agente tamponante puede ser como mucho aproximadamente el 5 % en peso del implante total. Conservantes solubles en agua adecuados incluyen bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, ascorbato, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato

fenilmercúrico, parabenos, metilparabeno, poli(alcohol vinílico), alcohol bencílico, feniletanol y similares y mezclas de los mismos. Estos agentes puede estar presentes en cantidades de desde el 0,001 hasta aproximadamente el 5 % en peso y preferiblemente del 0,01 a aproximadamente el 2 % en peso. En al menos uno de los presentes implantes, se proporciona un conservante Purite en el implante, tal como cuando el agonista de receptor alfa-2 adrenérgico es brimonidina. Por tanto, estos implantes pueden contener una cantidad terapéuticamente eficaz de Alphagan -P®.

En algunas situaciones pueden utilizarse mezclas de implantes empleando los mismos o diferentes agentes farmacológicos. De este modo, se logra un cóctel de perfiles de liberación, proporcionando una liberación bifásica o trifásica con una única administración, en donde el patrón de liberación puede ser muy variado.

Adicionalmente, pueden incluirse moduladores de la liberación tales como los descritos en la patente de EE. UU. n.º 5.869.079 en los implantes. La cantidad de modulador de la liberación empleada dependerá del perfil de liberación deseado, la actividad del modulador y del perfil de liberación del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico en ausencia de modulador. También pueden incluirse electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio en el implante. Cuando el agente tamponante o potenciador es hidrófilo, puede actuar también como acelerador de la liberación. Los aditivos hidrófilos actúan aumentando las tasas de liberación a través de una disolución más rápida del material que rodea las partículas de fármaco, lo que aumenta el área de superficie del fármaco expuesto, aumentando de ese modo la tasa de bioerosión del fármaco. De manera similar, un agente tamponante o potenciador hidrófobo se disuelve más lentamente, ralentizando la exposición de las partículas de fármaco y ralentizando de ese modo la tasa de bioerosión del fármaco.

En determinados implantes, un implante (o una pluralidad de hasta seis implantes) que comprende brimonidina o tartrato de brimonidina y una matriz de polímero biodegradable puede liberar o administrar una cantidad de brimonidina de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2,4 mg durante aproximadamente 3-6 meses después de la implantación en el ojo. El implante puede configurarse como una varilla, barra, disco u oblea. Un implante con forma de varilla puede derivarse de filamentos extruidos de una boquilla de 720 μm y cortarse en un tamaño de 1 mg. Un implante con forma de oblea puede ser un disco circular que tiene un diámetro de aproximadamente 2,5 mm, un grosor de aproximadamente 0,127 mm y un peso de aproximadamente 1 mg.

Las formulaciones de liberación de 3 meses propuestas pueden ser estériles y bioerosionables en forma de una varilla, una oblea o una microesfera que contiene tartrato de brimonidina dentro de una matriz de PLA o una matriz de POE. Los implantes se diseñan para retrasar el aclaramiento del fármaco y reducir la necesidad de implantaciones repetidas a lo largo de un periodo de 3 meses, disminuyendo de ese modo el riesgo de complicaciones.

Pueden emplearse diversas técnicas para producir los implantes descritos en el presente documento. Las técnicas útiles incluyen, pero no se limitan necesariamente a, métodos de evaporación de disolvente, métodos de separación de fases, métodos interfaciales, métodos de moldeo, métodos de moldeo por inyección, métodos de extrusión, métodos de coextrusión, método de prensa Carver, métodos de troquelado, compresión por calor, combinaciones de los mismos y similares.

Se analizan métodos específicos en la patente de EE. UU. N.º 4.997.652. Pueden usarse métodos de extrusión para evitar la necesidad de disolventes en la fabricación. Cuando se usan métodos de extrusión, el polímero y fármaco se eligen de modo que sean estables a las temperaturas requeridas para la fabricación, habitualmente al menos aproximadamente a 85 grados Celsius. Los métodos de extrusión usan temperaturas de aproximadamente 25 grados C a aproximadamente 150 grados C, más preferiblemente de aproximadamente 65 grados C a aproximadamente 130 grados C. Puede producirse un implante llevando la temperatura hasta de aproximadamente 60 grados C a aproximadamente 150 grados C para el mezclado de fármaco/polímero, tal como aproximadamente 130 grados C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 0 a 1 hora, de 0 a 30 minutos o de 5-15 minutos. Por ejemplo, un periodo de tiempo puede ser de aproximadamente 10 minutos, preferiblemente de aproximadamente 0 a 5 min. Los implantes se extruyen entonces a una temperatura de aproximadamente 60 grados C a aproximadamente 130 grados C, tal como aproximadamente 75 grados C.

Además, el implante puede coextruirse de modo que se forme un recubrimiento sobre una región de núcleo durante la fabricación del implante.

Pueden usarse métodos de compresión para elaborar los implantes, y normalmente producen implantes con tasas de liberación más rápidas que los métodos de extrusión. Los métodos de compresión pueden usar presiones de aproximadamente 0,34-1,03 MPa (50-150 psi), más preferiblemente de aproximadamente 0,48-0,55 MPa (70-80 psi), incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,52 MPa (76 psi), y usar temperaturas de aproximadamente 0 grados C a aproximadamente 115 grados C, más preferiblemente de aproximadamente 25 grados C.

Los implantes de la presente invención pueden insertarse en el ojo, por ejemplo la cámara vítrea del ojo, mediante una variedad de métodos, incluyendo colocación mediante fórceps o mediante trócar tras hacer una incisión de 2-3 mm en la esclerótica. Un ejemplo de un dispositivo que puede usarse para insertar los implantes en un ojo se divulga en la publicación de patente de EE. UU. n.º 2004/0054374. El método de colocación puede influir en la

cinética de liberación del fármaco o componente terapéutico. Por ejemplo, suministrar el implante con un trócar puede dar como resultado la colocación del implante más profundamente dentro del humor vítreo que la colocación mediante fórceps, que puede dar como resultado que el implante esté más cerca al borde del humor vítreo. La ubicación del implante puede influir en los gradientes de concentración del componente terapéutico o fármaco que rodea el elemento, y por tanto influir en las tasas de liberación (por ejemplo, un elemento colocado más cerca del borde del humor vítreo puede dar como resultado una tasa de liberación más lenta).

Los presentes implantes están configurados para liberar una cantidad de agonista de receptor alfa-2 adrenérgico en un ojo durante un periodo de tiempo para minimizar una oclusión vascular ocular, tal como una oclusión vascular retiniana. La oclusión vascular retiniana puede resultar de una variedad de enfermedades tales como enfermedad oclusiva arterial retiniana, oclusión venosa central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de rama venosa de la retina, cambios en el fondo de ojo hipertensivos, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales retinianos, oclusión de la vena hemirretiniana, oclusión arterial central de la retina, oclusión de rama arterial de la retina, enfermedad de arteria carótida (cad), enfermedad de Eales y vasculopatías asociadas con diabetes. Implantando los implantes que contienen el agonista de receptor alfa-2 adrenérgico en el humor vítreo de un ojo, se cree que el agonista es eficaz para reducir la oclusión dentro de los vasos sanguíneos situados en el ojo.

Además, los presentes implantes pueden estar configurados para liberar un agonista de receptor alfa-2 adrenérgico en una cantidad terapéuticamente eficaz durante un periodo de tiempo eficaz para tratar glaucoma de un paciente.

Los implantes divulgados en el presente documento pueden estar configurados también para liberar agentes terapéuticos adicionales, tal como se describió anteriormente, que pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades o afecciones, tales como las siguientes:

Maculopatías/degeneración retiniana: degeneración macular, incluyendo degeneración macular senil (DMS), tal como degeneración macular senil no exudativa y degeneración macular senil exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, neuroretinopatía macular aguda y crónica, coriorretinopatía serosa central y edema macular, incluyendo edema macular cistoide y edema macular diabético. Uveítis/retinitis/coroiditis: epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía de Birdshot, enfermedades infecciosas (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis, incluyendo uveítis intermedia (pars planitis) y uveítis anterior, coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (SMPBE), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretiniana, síndrome de uveítis y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Enfermedades vasculares/enfermedades exudativas: enfermedad oclusiva arterial retininiana, oclusión venosa central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de rama venosa de la retina, cambios en el fondo de ojo hipertensivos, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales retinianos, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión de la vena hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión arterial central de la retina, oclusión de rama arterial de la retina, enfermedad de arteria carótida (CAD), angeítis de rama congelada, retinopatía de célula falciforme y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreorretinopatía exudativa hereditaria, enfermedad de Eales. Traumáticas/quirúrgicas: oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, traumatismo, láser, PDT, fotocoagulación, hipoperfusión durante cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía por trasplante de médula ósea. Trastornos proliferativos: retinopatía vítrea proliferativa y membranas epirretinianas, retinopatía diabética proliferativa. Trastornos infecciosos: histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (SPHO), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades retinianas asociadas con infección por VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por VIH, enfermedad uveítica asociado con infección por VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis subaguda unilateral difusa y miasis. Trastornos genéticos: retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de conos, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Bests, distrofia en patrón del epitelio pigmentario de la retina, retinosquisis ligada al cromosoma X, distrofia del fondo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, pseudoxantoma elástico. Desgarros/agujeros retinianos: desprendimiento de retina, agujero macular, desgarro retiniano gigante. Tumores: enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del RPE, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y el epitelio pigmentario de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano, tumores linfoides intraoculares. Diversos: coroidopatía punctata interna, epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica, epitelitis pigmentaria retiniana aguda y similares.

En una realización, se administra un implante, tal como los implantes divulgados en el presente documento, a un segmento posterior de un ojo de un paciente humano o animal, y preferiblemente, un humano o animal vivo. En al menos una realización, se administra un implante sin acceder al espacio subretiniano del ojo. Por ejemplo, un método de tratamiento de un paciente puede incluir colocar el implante directamente en la cámara posterior del ojo. En otras realizaciones, un método de tratamiento de un paciente puede comprender administrar un implante al paciente mediante al menos una de inyección intravítrea, inyección subconjuctival, inyecciones subtenonianas, inyección retrobulbar e inyección supracoroidea.

En al menos una realización, un método de reducción de la oclusión vascular retiniana en un paciente comprende administrar uno o más implantes que contienen uno o más agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos, tal como se divulga en el presente documento a un paciente mediante al menos una de inyección intravítrea, inyección subconjuctival, inyección subtenoniana, inyección retrobulbar e inyección supracoroidea. Un aparato de jeringuilla que incluye una aguja dimensionada apropiadamente, por ejemplo, una aguja de calibre 27 o una aguja de calibre 30, puede usarse de manera eficaz para inyectar la composición en el segmento posterior de un ojo de un humano o animal. A menudo no son necesarias inyecciones repetidas debido a la liberación prolongada de los agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos de los implantes.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan kits para tratar una afección ocular del ojo, que comprenden: a) un depósito que comprende un implante de liberación prolongada que comprende un componente terapéutico incluyendo un agonista de receptor alfa-2 adrenérgico, tal como base libre de brimonidina o tartrato de brimonidina (por ejemplo, Alphagan -P), y un componente de liberación sostenida de fármaco; y b) instrucciones para su uso. Las instrucciones pueden incluir etapas de cómo manejar los implantes, cómo insertar los implantes en una región ocular, y qué esperar del uso de los implantes.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones de la invención. Se desarrollaron las formulaciones expuestas en los ejemplos a continuación con dificultad considerable. Por tanto, se sometieron a prueba en torno a cien formulaciones antes de llegar a la formulación útil específica expuesta en los ejemplos a continuación. Se determinó que con cargas de fármaco (es decir, brimonidina) mayores de aproximadamente el 35 % en peso, se garantizan una alta ráfaga y mal perfil de liberación de fármaco posterior. Por tanto, se determinó que muchas formulaciones de base libre de brimonidina (BFB) presentaban *in vitro* un periodo de liberación de retardo mientras que muchas formulaciones de tartrato de brimonidina (BT) mostraban una liberación en ráfaga inicial. Adicionalmente, se determinó que muchas formulaciones 50:50 (BT:BFB) presentaban liberación de fármaco en ráfaga y mala liberación en fase tardía (muy lenta o tasa mínima).

Sin embargo, se perseveró y se descubrió que combinaciones específicas de BT, BFB y polímero (PLA y PLGA) lograron perfiles de liberación deseables, tal como se muestra en la figura 1. Se determinó que la adición de polímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) con extremos ocupados con ácido de bajo peso molecular (RG502H) y una menor proporción de BT era importante para obtener las características de liberación deseadas y que la presencia en las formulaciones de sólo los dos polímeros de poli(D,L lactida) con extremos ocupados con éster (R203s y R208) no mostraron el perfil de liberación deseado. Por tanto, era importante un equilibro particular de polímero hidrófilo con respecto a hidrófobo con el fin de lograr el perfil de liberación correcto.

Anteriormente se pensaba que el uso de polímero hidrófilo de bajo peso molecular (peso molecular menor de aproximadamente 20.000 Daltons y preferiblemente menor de 15.000 Daltons) podría producir que el implante de fármaco extruido elaborado tuviera una liberación en ráfaga inicial significativa. Contrariamente se determinó, por ejemplo, que el uso de cantidades, razones y proporciones particulares de los polímeros de bajo peso molecular: poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster en combinación con dos polímeros de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con ésteres (es decir R203s y R208) dio como resultado un perfil de liberación sin ráfaga y lineal deseable.

Ejemplo 1 (no según la invención)

<u>Implante de brimonidina de alta carga con perfil de liberación mejorado</u>

Tal como se expuso anteriormente, se sabe que la aplicación tópica del agonista de receptor alfa-2 adrenérgico brimonidina es eficaz cuando se administra por vía tópica para tratar glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. La brimonidina también tiene propiedades de potenciación de la agudeza visual y neuroprotectoras cuando se administra por vía intravítrea. Se determinó que un implante de polímero de liberación sostenida puede administrar de manera eficaz una dosis terapéutica de brimonidina a lo largo de un periodo de tiempo prolongado en la cápsula de Tenon (es decir, en el espacio subtenoniano) y/o en el humor vítreo para tratar, respectivamente, una afección ocular anterior o posterior. Es altamente ventajoso que el implante lleve (es decir que esté cargado con) tanto fármaco activo como sea posible para aumentar (tras una liberación periódica regular del agente terapéutico a partir del implante administrado) la duración de la dosificación del fármaco terapéutico. En este ejemplo, se determinó de manera sorprendente que el uso de base libre de brimonidina (BFB) en vez de tartrato de brimonidina (BT) permite que un implante constituido por polímeros bioerosionables particulares lleve el 51 % más de moles de BFB en contraposición a BT para un implante de igual peso que comprende los mismos polímeros y elaborado por el mismo procedimiento. Sin embargo, BFB no es tan soluble en agua como BT (la sal tartrato de brimonidina) así que puede haber un tiempo de retardo sustancial en el perfil de liberación de BFB tras la administración del implante. Adicionalmente, los implantes con mayores cargas de BT muestran a menudo una liberación “en ráfaga” (en comparación con BFB) debido a la alta solubilidad de BT. Por tanto, se desarrollaron adicionalmente nuevas formulaciones con polímeros particulares que, además de permitir cargas de fármaco de BFB significativamente mayores (en comparación con el % en peso de carga de fármaco posible con BT como fármaco) también muestran

perfiles de liberación sustancialmente lineales de la base libre de brimonidina a partir de los polímeros particulares. Se descubrieron implantes de polímero de liberación sostenida de nueva formulación a partir de las infinitas combinaciones de posibles polímeros.

Específicamente, se desarrolló un implante de polímero de liberación sostenida que contenía alta carga de base libre de brimonidina con un perfil de liberación mejorado que no muestra una "ráfaga" inicial o un periodo de "retardo" y la nueva formulación contiene base libre de brimonidina (BFB) dispersada en una matriz de polímero biodegradable. En este ejemplo, la matriz de polímero consistía en dos polímeros de poli(D,L-lactida) (PLA) y un polímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA). La base libre de brimonidina es escasamente soluble en agua y hace que el implante sea más hidrófobo de modo que normalmente tras la implantación se retrasa la permeación de agua inicial y por consiguiente la liberación de BFB y se observa un "retardo". Sorprendentemente, el implante con alta carga que se desarrolló contiene hasta el 60 % en peso de BFB y aún muestra un perfil de liberación casi lineal sin una ráfaga o periodo de retardo.

Como una realización dentro del alcance de la invención se elaboraron implantes extruidos por calor (formulación R-2007-8933-028) que contenían el 50 % en peso (alta carga) de BFB, el 20 % en peso de R203S (un polímero de PLA), el 20 % en peso de R208 (también un polímero de PLA) y el 10 % en peso RG502H (un polímero de PLGA). Otra realización de la invención era un implante extruido por calor (formulación R-2007-8933-060) que comprendía el 60 % en peso (carga muy alta) de BFB, el 16 % en peso de R203S, el 16 % en peso de R208 y el 8 % en peso de RG502H. Se usaron los polímeros tal como se recibieron de Boehringer Ingelheim (Resomer®). Se obtuvieron base libre de brimonidina y tartrato de brimonidina de Ash Stevens, Inc. (Riverview, MI).

Los implantes de polímero en este experimento se elaboraron mediante extrusión (por calor) en estado fundido usando una micromezcladora/prensa extrusora de doble husillo (tal como la fabricada por DSM), pero pueden elaborarse también mediante compresión directa o colada por disolvente. Se elaboraron los implantes con forma de barra (con dimensiones promedio de 1,0 mm x 0,5 mm), pero pueden elaborarse con cualquier forma geométrica cambiando la boquilla de extrusión o compresión.

Se combinaron los polímeros seleccionados y BFB en un recipiente de acero inoxidable que contenía dos bolas de acero inoxidable de 10-mm y se combinaron en una mezcladora Turbula durante 15 minutos. Se retiró el recipiente de la mezcladora y se agitó la combinación de polvo con una espátula. Se inspeccionó la homogeneidad de la combinación de polvo y se repitió el procedimiento de mezclado.

Se configuró la micromezcladora/prensa extrusora de doble husillo de DSM según las instrucciones de fabricación. Se ajustó la salida de la extrusora con un micrómetro láser y un extractor para controlar el grosor de la barra extruida. Se permitió que la micromezcladora/prensa extrusora de doble husillo DSM se equilibrara a la temperatura de extrusión (entre 85 º y 110 ºC), entonces se alimentó manualmente la combinación de polvo en los husillos de extrusión a una tasa de 2 gramos/minuto, tasa que mantuvo una carga y par de torsión constantes.

Los filamentos extruidos se cortaron entonces en barras de dos miligramos (aproximadamente 3 mm de largo) y se monitorizó su liberación de fármaco en solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4, 0,01 M) mediante HPLC. En la figura 1 se muestran los datos de liberación *in vitro* obtenidos a partir de formulaciones de muestra elaboradas en este ejemplo 1. Otras series de formulaciones, con carga del 60 % de BFB, pero con una razón de polímero diferente mostraron también este efecto de tasa de liberación. En la tabla 1 se resumen ejemplos de las formulaciones elaboradas.

Tabla 1. Formulaciones que contienen base libre de brimonidina

	% en peso			
Formulación n.º	Base libre de brimonidina	Resomer R203S[1]	Resomer R208[1]	Resomer RG502H[2]
R-2007-8933-027	35	35	20	10
R-2007-8933-028	50	20	20	10
R-2007-8933-060	60	16	16	8

1. Polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster
2. Polímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) con extremos ocupados con éster

Este experimento mostró sorprendentemente que pueden elaborarse implantes con alta carga de BFB con tasa de liberación sustancialmente lineal (es decir liberación en línea recta a lo largo del tiempo) tal como se muestra por ejemplo a lo largo de los días 5 a 50 para el implante con el 60 % en peso de BFB de la figura 1.

Ejemplo 2 Implante de brimonidina con cinética de liberación lineal

El tartrato de brimonidina es más soluble en agua que la base libre de brimonidina de modo que los implantes que contienen BT a menudo muestran una liberación "en ráfaga" debido a la disponibilidad de tartrato de brimonidina

superficial. Por otro lado, la base libre de brimonidina no es soluble en agua y hace que el implante sea más hidrófobo. En este caso, se retrasa la permeación de agua inicial y por consiguiente también la liberación de brimonidina, que se observa como un “retardo” en el perfil de liberación de BFB.

En este experimento se descubrieron formulaciones de implantes con tasas de liberación sustancialmente más lineales que las observadas con los implantes del ejemplo 1, y también liberación de brimonidina sin o bien ráfaga o bien retardo significativos observada a partir del implante. Por tanto se desarrollaron estas nuevas formulaciones del ejemplo 3 como combinaciones de base libre de brimonidina (BFB) y tartrato de brimonidina (BT) dispersadas en una matriz biodegradable que comprende varios polímeros diferentes. En este ejemplo, la formulación más preferida (R-2007-8933-035) consistía en una matriz de polímero que era una mezcla de dos PLA con extremos ocupados con éster diferentes y un PLA con extremos ocupados con ácido así como BFB y BT. Así que en este ejemplo se desarrollaron formulaciones de administración de fármacos de liberación sostenida que son estructuralmente estables y proporcionan cinética de liberación de orden cero (lineal) sin un efecto de ráfaga inicial o retardo. Las formulaciones elaboradas se resumen en la tabla 2 y los perfiles de liberación se muestran en la figura 2.

RG502H es poli(D,L-lactida-co-glicolida) (50:50), RG752s es poli(D,L-lactida-co-glicolida) (75:25), R202H es el 100 % de poli(D, L-lactida) con grupo de extremo de ácido o grupos de ácido terminales, R203 y R206 son ambos el 100 % de poli(D, L-lactida). La viscosidad inherente de RG502, RG752, R202H, R203, y R206 es de 0,2, 0,2, 0,2, 0,3 y 1,0 dl/g, respectivamente. La viscosidad inherente de tanto RG502H como RG752 está entre 0,16 y 0,24 dl/g. La viscosidad inherente de R203 está entre 0,25 y 0,35 dl/g. El peso molecular promedio de RG502, RG752, R202H, R203 y R206 es de 11700, 11200, 6500, 14000 y 63300 Daltons, respectivamente.

Tabla 2. Formulaciones que contienen BFB y BT

	% en peso					
Formulación n.º	Base libre de brimonidina	Tartrato de brimonidina	Resomer R203S[1]	Resomer R208[1]	Resomer RG502H[2]	Resomer R202H[3]
R-2007-8933-032	25	10	35	20	10	0
R-2007-8933-033	40	10	20	20	10	0
R-2007-8933-034	25	10	35	20	0	10
R-2007-8933-035	40	10	20	20	0	10

[1]Polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster
[2]Polímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) con extremos ocupados con ácido
[3]Polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con ácido

Las formulaciones del ejemplo 2 elaboradas contenían base libre de brimonidina, tartrato de brimonidina, dos polímeros de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster (PLA) hidrófobos y un polímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) con extremos ocupados con ácido (PLGA). Una formulación (R-2007-8933-035) contenía el 40 % de BFB, el 10 % de BT, el 20 % de R203S (un PLA), el 20 % de R208 (un segundo PLA) y el 10 % de R202H (también un tercer PLA) y mostró una cinética de liberación lineal casi perfecta, representando la línea discontinua en la figura 2 la liberación lineal perfecta. La figura 2 muestra adicionalmente una comparación de las formulaciones de tres polímeros de nueva formulación del ejemplo 2 elaboradas con un implante de BFB de alta carga del ejemplo 1. Otras formulaciones que se elaboraron con la misma razón BFB:BT pero con una razón de polímero diferente no consiguieron mostrar la misma cinética de liberación de orden cero.

Se elaboraron los implantes usando el mismo procedimiento de extrusión por calor expuesto en el ejemplo 1 y los datos de liberación *in vivo* se obtuvieron también mediante el método expuesto en el ejemplo 1.

Ejemplo 3 (no según la invención)

<u>Barras extruidas y discos moldeados por inyección con alta carga para implantes oculares de polímero de liberación sostenida</u>

En este experimento se elaboraron implantes de polímero de liberación sostenida con forma de barra y con forma de disco, que se insertaron *in vivo* por debajo de la cápsula de Tenon y por encima de la esclerótica en un punto posterior al limbo del ojo para fines terapéuticos (para reducir la PIO). Se encontró que la liberación de fármaco *in vivo* se controlaba y mantenía durante largos periodos de tiempo con poco fármaco en sitios anatómicamente distantes del sitio intraocular de administración.

La distinta forma (barra o disco) de los implantes elaborados en este ejemplo maximizaba el área de superficie de contacto del implante con la región epiesclerótica (intraesclerótica), lo que es deseable para este sistema de implante basado en difusión. También se encontró que tener bordes redondeados en el eje largo de los implantes con forma de barra reducía el potencial de recubrir erosiones conjuntivales y el potencial de extrusión del implante del sitio de administración; en comparación con implantes con forma de varilla o filamento que tienen una forma cilíndrica. Ventajosamente, estos implantes de bajo perfil, planos (barra o disco), colocan el eje largo del implante

paralelo al limbo en el espacio subtenoniano. Este implante puede inyectarse también, lo que es una ventaja importante con respecto a los implantes implantados quirúrgicamente. Un implante con forma de barra (frente al de forma de varilla) es también menos probable que se mueva con la acción de parpadear y esto proporciona al paciente una mayor estabilidad del implante y menos sensación de cuerpo extraño. Por último, dado que el implante con forma de barra tiene dos lados planos distintos; un lado puede recubrirse con un polímero que puede reducir la difusión de fármaco hacia el lado conjuntival y fomenta más liberación de fármaco hacia el lado escleral. Reducir la exposición del fármaco a la conjuntiva es ventajoso porque el rico suministro de vasos linfáticos en la bicapa de la conjuntiva es muy eficaz en el aclaramiento de fármacos desde el espacio subtenoniano y, por consiguiente, la reducción de la exposición del fármaco al tejido diana (es decir, la región del cuerpo ciliar).

La forma de disco del implante tiene una altura preferida de menos de o igual a 1,0 mm, pero preferiblemente menor de o igual a 0,5 mm, lo que puede reducir el potencial de erosiones conjuntivales. Los implantes con forma de disco tienen las ventajas de retener una gran cantidad de fármaco y una tendencia reducida para erosionarse desde el espacio subtenoniano.

Los implantes con forma de barra en este estudio se elaboraron mediante extrusión en estado fundido en una microextrusora de doble husillo, pero pueden elaborarse también mediante compresión directa o mediante colada por disolvente.

Un ejemplo de una formulación con forma de barra elaborada mediante extrusión en estado fundido (R-2007-8933-059) contenía base libre de brimonidina (BFB) dispersada en una matriz de polímero biodegradable con las características de liberación *in vivo* mostradas en la figura 4. En esta formulación 059 la matriz de polímero consistía en dos polímeros de poli(D,L-lactida) PLA y un polímero de poli(D,L,-lactida-co-glicolida). Otras series de formulaciones, con carga del 60 % de BFB, pero con una razón de polímero diferente mostraron también este efecto de liberación lineal. En la tabla 3 se resumen las formulaciones de BFB elaboradas.

Tabla 3. Formulaciones que contienen base libre de brimonidina

	% en peso			
Formulación n.º	Base libre de brimonidina	Resomer R203S[1]	Resomer R208[1]	Resomer RG502H[2]
R-2007-8933-027	35	35	20	10
R-2007-8933-059	50	20	20	10
R-2007-8933-060	60	16	16	8

[1]Polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster
[2]Polímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) con extremos ocupados con ácido

Se usó el sistema combinado de microextrusora de doble husillo y moldeo por inyección para elaborar los implantes con forma de disco. La corriente fundida de la microextrusora de doble husillo se dirigió a través del orificio de la boquilla donde entró inmediatamente en un cilindro de transferencia calentado. A medida que la masa fundida llenaba el cilindro, se sacó el émbolo del cilindro. A continuación se colocó el cilindro en la cesta del moldeador de la unidad de moldeado por inyección. Un pistón neumático empujó el émbolo forzando la entrada de la masa fundida en el molde en donde se enfría y solidifica. Se recuperaron las muestras moldeadas del molde con ayuda de aire comprimido si se requería. Los implantes con forma de disco pesaban aproximadamente 3,5 miligramos y su liberación de fármaco *in vivo* se monitorizó en solución salina tamponada con fosfato a pH 7,4 mediante HPLC.

La figura 5 muestra el perfil de liberación de la formulación con forma de disco elaborada mediante moldeo por inyección. Esta formulación (R-2007-8933-064) contenía el 50 % de BFB, el 18 % de R203S, el 18 % de R208, el 8 % de RG752s y el 6 % de PEG-3350. Otras series de formulaciones, con carga similar de BFB, pero con una razón de polímero diferente muestran también este efecto. En la tabla 4 se resumen las formulaciones con forma de disco elaboradas.

Tabla 4. Formulaciones que contienen base libre de brimonidina

	% en peso						
Formulación n.º	Base libre de brimonidina	Resomer R203S[1]	Resomer R208[1]	Resomer RG752s[2]	Resomer RG502H[2]	Resomer R202H[3]	PEG3350
R-2007-8933-064	50	18	18	8	0	0	6
R-2007-8933-065	50	18	18	0	8	0	6
R-2007-8933-066	50	18	18	0	0	8	6

[1]Polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster
[2]Polímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) con extremos ocupados con ácido

[3]Polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con ácido

Los implantes con forma de barra implantados en la zona subtenoniana muestran reducción de PIO en conejos. Por tanto, se anestesiaron cuatro conejos NZW y se prepararon para cirugía ocular. Se colocó un espéculo de párpado y se realizó una incisión conjuntival con unas tijeras Wescott en el cuadrante supratemporal. Se realizó una bolsa subtenoniana y se colocaron cuatro implantes con forma de barra de tartrato de brimonidina (número de formulación: R-2007-8931-008G, el 60 % de fármaco, el 20 % de R203s, el 20 % de R208) (conteniendo cada uno 600 ug de BT) en la epiesclerótica. Volvió a aproximarse la conjuntiva usando una sutura Vicryl 9-0. Los ojos demostraron una reducción de PIO sostenida a lo largo de varias semanas con los implantes con forma de barra subtenonianos. La reducción media de PIO (medida en % de cambio desde el nivel inicial) fue del 25 % a los 7 días. Después de esto, la reducción de PIO oscilaba del 25 al 42 % y volvió al nivel inicial a las 8 semanas. Los implantes con forma de barra se toleraron bien y los animales no mostraron molestia. El examen clínico no mostró signos de erosión conjuntival sobre los implantes ni signos de extrusión de ningún implante. El porcentaje de reducción de PIO a lo largo del tiempo se muestra en la figura 6.

Ejemplo 4 (no según la invención)

Tratamiento de glaucoma con un implante intraocular que contiene brimonidina asociada con una matriz de polímero biodegradable

A una mujer de 68 años de edad se le diagnostican niveles de presión intraocular elevados, y se le diagnostica glaucoma. Se coloca un implante con forma de barra de 2 mg que contiene 1.200 μg de tartrato de brimonidina (formulación 8933-060 del ejemplo 1) en el humor vítreo de ambos ojos de la mujer usando un trócar. Alternativamente, el implante puede administrarse al espacio subtenoniano. Después de aproximadamente 2 días, la presión intraocular ha disminuido el 40-50 % desde el nivel inicial.

Las realizaciones de la invención en los ejemplos anteriores tienen las ventajas de: (1) proporcionar una formulación de liberación sostenida de agonista selectivo de receptores alfa-2 adrenérgicos, tal como brimonidina que puede administrarse (es decir mediante inyección intraescleral o implantación de un implante adecuado) una vez cada de uno a seis meses para proporcionar una dosificación regular del agente terapéutico de agonista selectivo de receptores alfa-2 adrenérgicos al ojo de un paciente que lo necesita para tratar de ese modo una afección ocular tal como la elevada presión intraocular característica del glaucoma; (2) proporcionar una formulación de liberación sostenida de agonista selectivo de receptores alfa-2 adrenérgicos, tal como brimonidina, que puede administrarse (es decir mediante inyección intravítrea o implantación de un implante adecuado) una vez cada de uno a seis meses para proporcionar una dosificación regular del agente terapéutico de agonista selectivo de receptores alfa-2 adrenérgicos al ojo de un paciente que lo necesita para tratar de ese modo una afección ocular tal como neurodegeneración, otro trastorno o afección de la retina tal como degeneración macular, edema macular u otra retinopatía, y (3) proporcionar una formulación de liberación sostenida intraocular de un agonista de alfa-2 para tratar glaucoma que no tiene o tiene efectos secundarios reducidos de arrastre rápido del fármaco, molestia ocular, hiperemia conjuntival (enrojecimiento de los ojos), escozor, dolor, producción y función lagrimal disminuidas, estabilidad de la película lagrimal disminuida, queratitis punteada superficial, metaplasia de células escamosas y cambios en la morfología celular.

Aunque esta invención se ha descrito con respecto a diversos ejemplos y realizaciones específicos, debe entenderse que la invención no se limita a los mismos y que puede ponerse en práctica de diversas formas dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Implante biodegradable adaptado para uso intraocular, comprendiendo el implante:

(a) tartrato de brimonidina;

(b) base libre de brimonidina;

(c) un polímero biodegradable que es una mezcla de;

(i) un primer polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster,

(ii) un segundo polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster, y

(iii) un polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con ácido;

en el que los primer y segundo polímeros de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster son polímeros de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster diferentes.

2. Implante según la reivindicación 1, en el que el implante comprende el 50 % en peso de brimonidina, el 20 % en peso del primer polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster, y el 20 % en peso del segundo polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster, y el 10 % en peso del polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con ácido.

3. Implante según la reivindicación 1, en el que el implante comprende el 40 % en peso de base libre de brimonidina.

4. Implante según la reivindicación 1, en el que el implante comprende el 10 % en peso de tartrato de brimonidina.

5. Implante según la reivindicación 1, comprendiendo el implante:

(a) el 40 % en peso de base libre de brimonidina,

(b) el 10 % en peso de tartrato de brimonidina,

(c) un polímero biodegradable que es una mezcla de;

(i) el 20 % en peso del primer polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster,

(ii) el 20 % en peso de un segundo polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster, y

(iii) el 10 % en peso de un polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con ácido.

6. Implante según la reivindicación 1, en el que el implante tiene una forma de barra o disco.

7. Implante biodegradable para su uso en un método para tratar glaucoma, comprendiendo dicho método la etapa de administración intraocular del implante intraocular biodegradable que comprende:

(a) el 40 % en peso de base libre de brimonidina,

(b) el 10 % en peso de tartrato de brimonidina,

(c) un polímero biodegradable que es una mezcla de;

(i) el 20 % en peso del primer polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster,

(ii) el 20 % en peso de un segundo polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con éster, y

(iii) el 10 % en peso de un polímero de poli(D,L-lactida) con extremos ocupados con ácido.

Figura 1. Perfiles de liberación para formulaciones que contienen BFB y BT

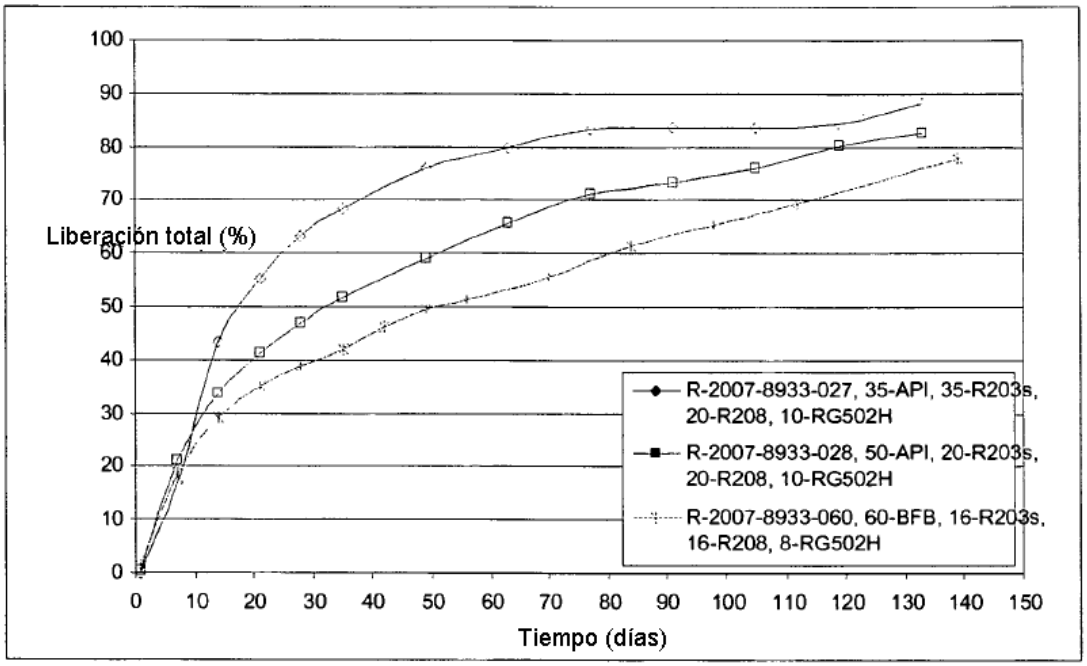


Figura 2. Perfiles de liberación para formulaciones que contienen BFB y BT

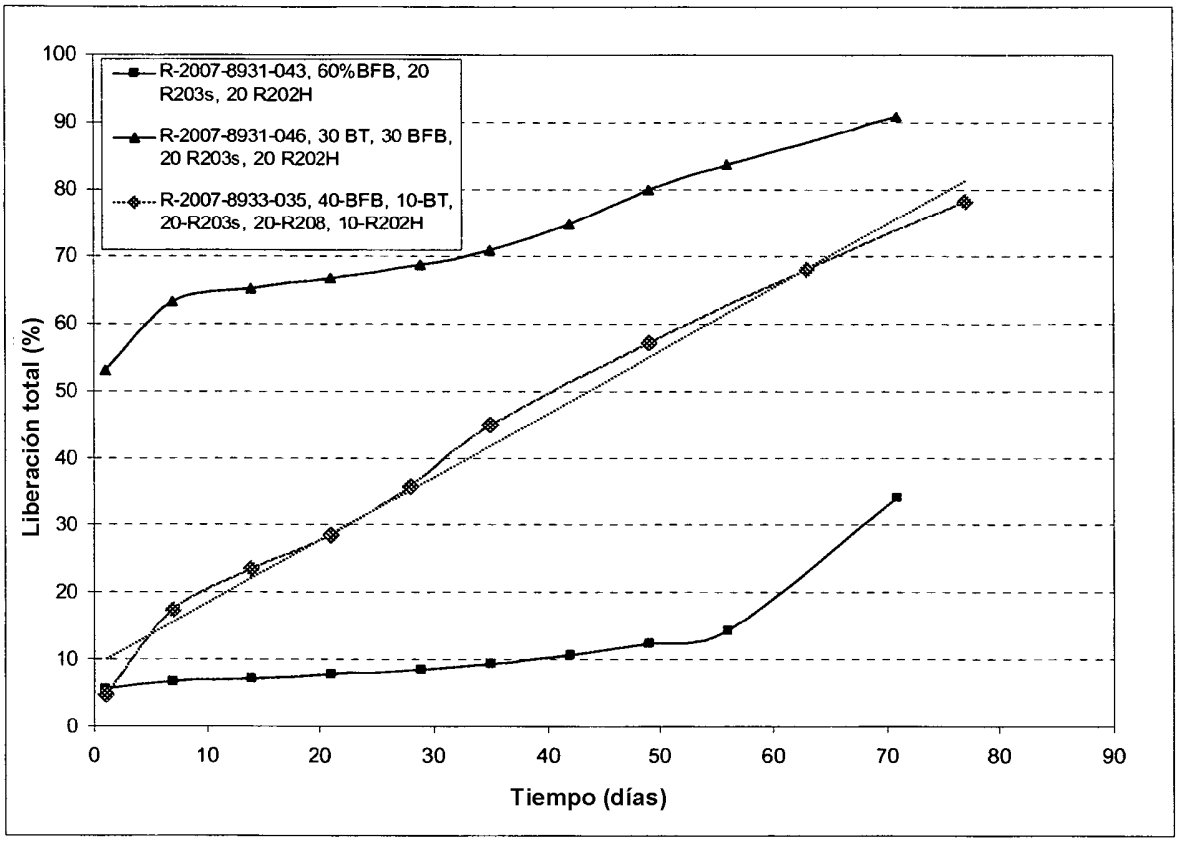


Figura 3 (a). Implante de polímero con forma de barra y (b) implante de polímero con forma de disco

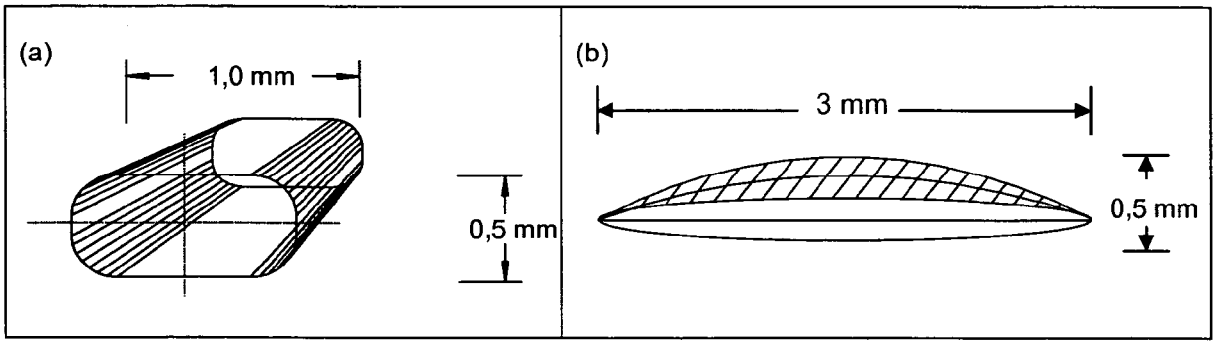


Figura 4. Perfiles de liberación para formulaciones que contienen BFB elaboradas mediante extrusión en estado fundido (barras)

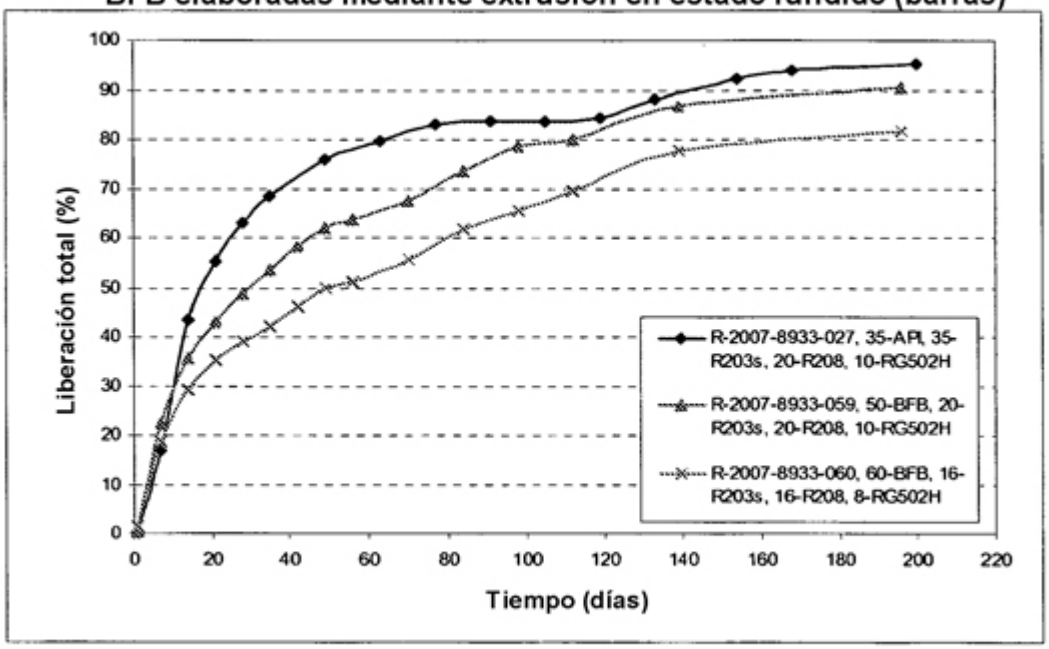


Figura 5. Perfiles de liberación para formulaciones que contienen BFB elaboradas mediante moldeo por inyección (disco)

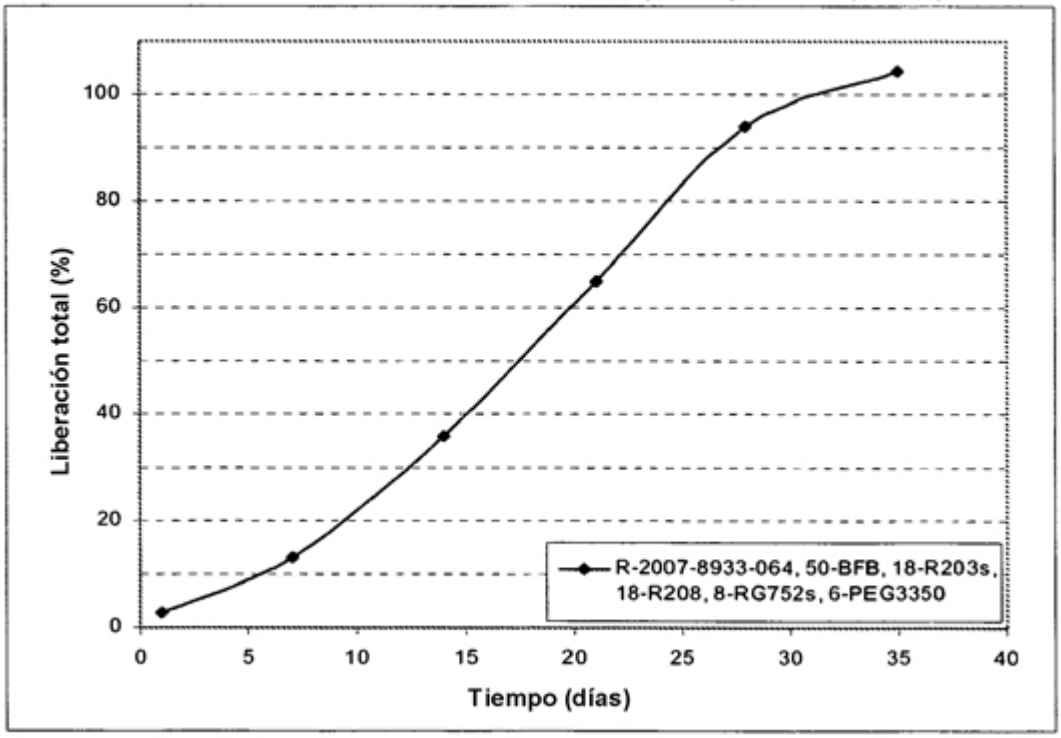
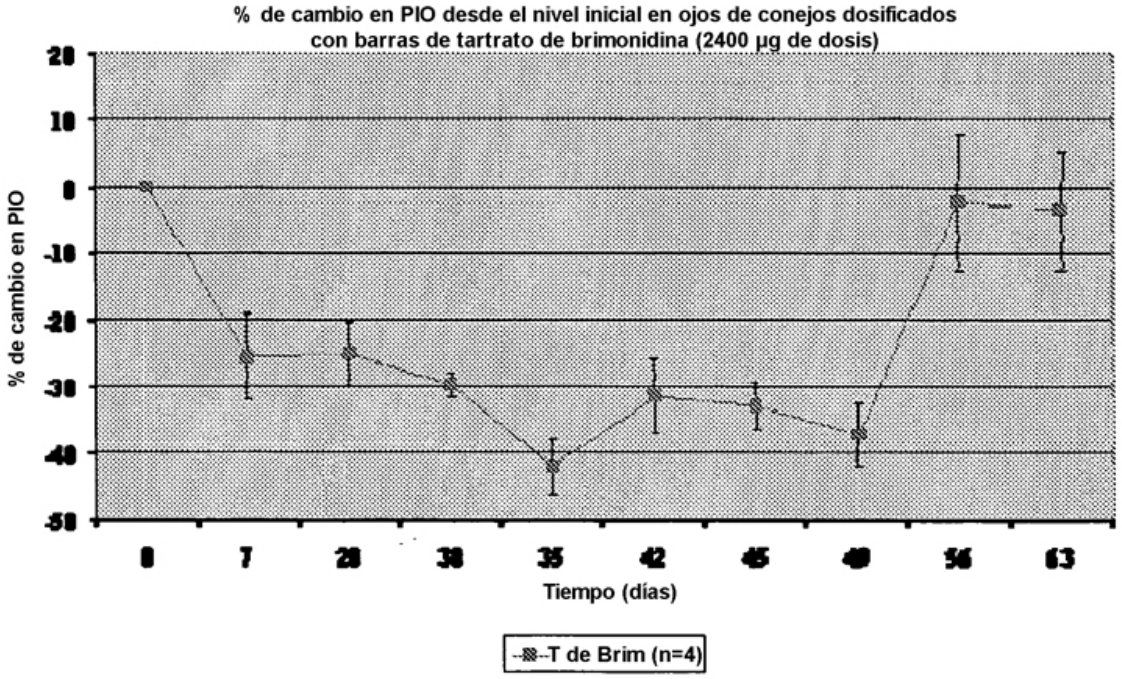



Figura 6. Porcentaje de cambio en PIO desde el nivel inicial observado en ojos de conejos dosificados con barras de tartrato de brimonidina (2400 µg de tartrato de brimonidina)