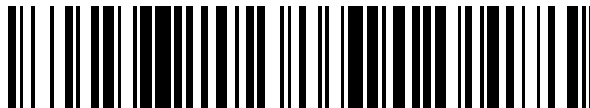


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 678 401**

51 Int. Cl.:

A61F 9/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2006 PCT/US2006/006279**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.09.2006 WO06093758**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2006 E 06735790 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 1863420**

54 Título: **Microimplantes para administración ocular**

30 Prioridad:

01.03.2005 US 70158

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

10.08.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NIVAGGIOLI, THIERRY y
WEBER, DAVID, A.**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 678 401 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

Microimplantes para administración ocular

5 **Antecedentes**

La presente invención se refiere a implantes que incluyen ingredientes activos, tales como medicamentos u otros agentes terapéuticos. Más especialmente, la presente invención se refiere a implantes que pueden ser introducidos en el ojo para tratar enfermedades o afecciones oculares.

10 Una dificultad principal en el tratamiento de enfermedades o afecciones del ojo es la introducción de ingredientes activos, tales como medicamentos u otros agentes terapéuticos, en el ojo y el mantenimiento de estos ingredientes activos a una concentración terapéuticamente eficaz en el ojo durante el tiempo necesario. La administración sistémica puede no ser una solución ideal porque, con frecuencia, se necesitan niveles inaceptablemente altos de dosificación sistémica para conseguir concentraciones intraoculares eficaces, con un aumento de la incidencia de efectos secundarios de los ingredientes activos inaceptables. Una simple instilación o aplicación ocular no es una alternativa aceptable en muchos casos porque los ingredientes activos se pueden lavar rápidamente por acción de las lágrimas o pueden agotarse al pasar de dentro del ojo a la circulación general. También se han realizado inyecciones supracoroideas de soluciones de medicamentos, pero, de nuevo, la disponibilidad del medicamento tiene una vida corta. Sigue siendo difícil mantener niveles terapéuticos de medicamento durante periodos de tiempo adecuados sin dosificación repetida.

Los esfuerzos por abordar este problema han llevado al desarrollo de implantes que pueden ser introducidos en el ojo de tal forma que se puede liberar una cantidad controlada de un ingrediente activo deseado constantemente durante un periodo de varios días, semanas o incluso meses. Se ha informado previamente de muchos de dichos dispositivos. Véase, por ejemplo, la patente US-4.853.224, que describe implantes biocompatibles para introducción en el segmento anterior o posterior de un ojo para el tratamiento de una afección ocular. La patente US-5.164.188 describe un método de tratar una afección ocular introduciendo un implante biodegradable que comprende medicamentos de interés en el espacio supracoroideo o la pars plana del ojo. Véanse también las patentes US-5.824.072; US-5.476.511; US-4.997.652; US-4.959.217; US-4.668.506; y US-4.144.317. Otros métodos incluyen anclar un tapón o tachuela que contiene un medicamento en la esclerótica del ojo (véase, p. ej., la patente US-5.466.233).

Existen diversos sitios en el ojo para la inserción de un implante, tales como el vítreo del ojo, las cámaras anterior o posterior del ojo u otras áreas del ojo que incluyen los espacios intrarretiniano, subretiniano, intracoroideo, supracoroideo, epiescleral, subconjuntival, intracorneal o epicorneal. Cualquiera que sea la ubicación de inserción deseada, todos los métodos de inserción típicos requieren procedimientos quirúrgicos relativamente invasivos, suponen un riesgo de traumatismo excesivo al ojo y requieren una manipulación excesiva del implante. Por ejemplo, en un método de colocación en el vítreo típico, se hace una incisión a través de la esclerótica y se introduce el implante en el vítreo usando forceps u otro dispositivo de sujeción manual similar. Una vez introducido, se retiran los forceps (o el dispositivo de sujeción) y se cierra la incisión mediante sutura. De forma alternativa, se puede hacer una incisión a través de la esclerótica, hacer avanzar un trocar a través de la incisión y entregar el implante a través del trocar. Se pueden emplear métodos similares para entregar implantes en otras ubicaciones, p. ej., inserción en la cámara anterior del ojo a través de una incisión en la córnea.

Los inconvenientes de dichas técnicas son múltiples. En estas técnicas, se necesita una manipulación amplia del implante, lo que genera un riesgo de que el implante se dañe en el procedimiento. Muchos de dichos implantes son a base de polímeros y son relativamente frágiles. Si se dañan o rompen partes de dichos implantes, la dosis terapéutica eficaz entregada por el implante una vez colocado se alterará significativamente. Además, resulta inherentemente difícil usar estos métodos para conseguir una colocación reproducible de paciente a paciente. También es importante el hecho de que todas dichas técnicas requieren una incisión o punción en el ojo lo suficientemente grande como para requerir sutura. Por tanto, dichas técnicas se realizan, de forma típica, en un entorno quirúrgico.

En consecuencia, son deseables métodos de introducir implantes en el ojo mínimamente invasivos que minimicen, o incluso eliminen, la necesidad de cirugía, incluidos métodos que introduzcan implantes lo suficientemente pequeños como para permitir que el ojo se autoselle después de su inserción, sin necesidad de sutura. Una característica importante de dichos métodos mínimamente invasivos sería el uso del implante más pequeño posible, que a su vez derivaría en un menor traumatismo al ojo tras la implantación. Sin embargo, dichos implantes pequeños son difíciles de fabricar, en particular, porque estos implantes pequeños deben tener composiciones homogéneas y deben tener formas, tamaños y morfologías consistentes para implementar los niveles de dosificación de ingredientes activos deseados durante un período de tiempo deseado. Incluso ligeras variaciones en la homogeneidad de las composiciones o la consistencia de las formas, tamaños o morfologías de estos implantes pequeños pueden derivar en la entrega de una cantidad de ingrediente activo drásticamente diferente de la esperada y pueden alterar el tratamiento de una enfermedad o afección ocular. En consecuencia, la producción de implantes pequeños que tengan composiciones, formas, tamaños y morfologías uniformes y, en particular, la producción de estos a una escala comercialmente viable es de considerable interés.

65 El documento US 2004/137059 A1 describe implantes oculares biodegradables y su fabricación mediante extrusión.

El documento US 2002/0111603 A1 también describe la fabricación de implantes mediante extrusión.

Resumen

5 La presente invención satisface estas necesidades y proporciona otras ventajas mediante el método para fabricar un lote de microimplantes oculares definido por la reivindicación 1. En ciertos aspectos de la invención, se proporcionan microimplantes que comprenden mezclas homogéneas de ingrediente activo, tal como uno o más agentes terapéuticos, y polímeros bioerosionables que comprenden una mezcla de un copolímero de poly(lactic acid) poly(glycolic acid) (ácido poliláctico y ácido poliglicólico- PLGA) y un copolímero de poly(lactic acid) poly(glycolic acid) (ácido poliláctico y ácido poliglicólico - PLGA) que tiene un extremo ácido libre, y que tienen diámetros de 10 0,483 milímetros (0,019 pulgadas) o menos y más preferiblemente de 0,457 milímetros (0,018 pulgadas) o menos y estos diámetros se encuentran dentro de $\pm 0,0076$ milímetros ($\pm 0,0003$ pulgadas) de un diámetro medio, tal como los diámetros identificados anteriormente. Estos implantes o microimplantes se fabrican en lotes que tienen una desviación estándar de masa relativa de 2 % o inferior. En un aspecto de la invención, se proporcionan microimplantes que incluyen un agente antiinflamatorio, tal como dexametasona. Dichos microimplantes tienen 15 aproximadamente 7 milímetros de longitud o menos y pueden tener diámetros de 0,483 milímetros (0,019 pulgadas) o menos. La invención contempla además lotes o poblaciones de dichos microimplantes dentro de un porcentaje en peso de la masa objetivo deseada especificado y/o que tienen desviaciones estándar de masa especificadas.

20 Se proporcionan métodos para producir implantes y microimplantes dentro de unas tolerancias muy estrechas para las variaciones de composición y/o dimensiones. Dichos métodos incluyen las etapas de obtener partículas o polvos de uno o más ingredientes activos, polímeros y/u otros excipientes opcionales (p. ej., moduladores de liberación, tampones, etc.), combinar estas partículas en una mezcla, extrudir esta mezcla en filamentos, peletizar y extrudir los filamentos usando un extrusor de husillo doble para obtener un grado de homogeneidad alto y cortar con precisión 25 estos filamentos para obtener los microimplantes deseados. Se pueden utilizar métodos de extrusión simple y doble.

En otros aspectos más de la invención, se proporcionan métodos y criterios para aceptar o rechazar lotes de microimplantes en función de mediciones ópticas, de masa, dimensionales u otras.

30 Todas y cada una de las características descritas en la presente memoria, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más de dichas características, están incluidas dentro del alcance de la presente invención, siempre que las características incluidas en dicha combinación no sean mutuamente inconsistentes. Además, cualquier característica o combinación de características pueden estar específicamente excluidas de cualquier realización de la presente invención.

35 Los aspectos y ventajas adicionales de la presente invención se exponen en la siguiente descripción y en las reivindicaciones, especialmente cuando se consideran de forma conjunta con los dibujos que las acompañan.

Descripción

40 Con el fin de proporcionar una comprensión más exhaustiva de la presente invención, la siguiente descripción expone numerosos detalles específicos, tales como configuraciones específicas, parámetros o similares. Sin embargo, debe reconocerse que dicha descripción no pretende ser una limitación del alcance de la presente invención, sino que está destinada a proporcionar una descripción mejor de las realizaciones ilustrativas.

45 Los microimplantes según la presente invención pueden ser introducidos en el ojo para tratar enfermedades y afecciones oculares. Dichos microimplantes incluyen composiciones de uno o más ingredientes activos y polímeros bioerosionables, con la inclusión opcional de excipientes adicionales.

50 Como se utiliza en la presente memoria, el término "implante" se entiende que incluye cualquier implante ocular o dispositivo de entrega de medicamento que se puede introducir en un número cualquiera de ubicaciones en el ojo y que puede liberar una cantidad controlada de ingrediente activo a lo largo de un período de tiempo sostenido, incluidos días, semanas o incluso meses. Dichos implantes son biocompatibles y, en muchos casos, pero no en todos, están formados por una sustancia bioerosionable, tal como un polímero bioerosionable. "Microimplantes" se refiere a implantes que tienen un área de sección transversal lo suficientemente pequeña como para que puedan ser entregados según métodos que 55 derivan en autosellado del ojo en el sitio de punción asociado a la entrega. Los microimplantes pueden tener geometrías de sección transversal no circulares para su entrega a través de cánulas que tengan las correspondientes geometrías de sección transversal. Cuando el microimplante tiene una sección transversal no circular, el área de sección transversal puede ser de hasta 0,16129 milímetros cuadrados (0,00025 pulgadas cuadradas) o más, dependiendo de la geometría de la sección transversal concreta. Se puede entender que los microimplantes comprenden unidades relativamente más pequeñas de uno o más ingredientes activos, por ejemplo, una población de partículas de un ingrediente activo. Como se utiliza en la presente memoria, las partículas pueden tener cualquier forma y tienen un tamaño inferior a un implante que es administrado a un paciente para tratar una afección ocular. A diferencia de las composiciones oftálmicas líquidas, los presentes microimplantes son sustancialmente sólidos, al menos inicialmente, antes de su administración a un paciente con necesidad de terapia ocular. Los "implantes" de la presente invención son microimplantes.

65

Como se utiliza en la presente memoria, “ingrediente activo” significa cualquier agente farmacológicamente activo, ya sea solo o en combinación, para el que es deseable y se puede emplear una liberación sostenida o controlada, incluidos, aunque no de forma limitativa, los agentes mencionados en la presente memoria.

- 5 El término “polímero bioerosionable” se refiere a un polímero o polímeros que se degradan *in vivo* y en donde es necesaria la erosión del polímero a lo largo del tiempo para conseguir la cinética de liberación del agente deseada.

10 Los microimplantes preparados según la presente invención pueden ser lo suficientemente pequeños, o miniaturizados, en cuanto a forma y tamaño como para que puedan ser introducidos en el ojo sin necesidad de hacer una incisión o herida por punción en el ojo que normalmente requeriría sutura u otro procedimiento quirúrgico para reparar, como es el caso, de forma típica, cuando se implantan implantes más grandes. Con los presentes microimplantes, y según las técnicas de inserción descritas además más adelante, el ojo puede “autosellarse” después de la inserción del microimplante, eliminando de este modo la necesidad de sutura o cirugía, y el dolor y el trauma asociados a ellas, y evitando también los costes, el tiempo y otros inconvenientes de realizar dichos procedimientos en un entorno quirúrgico. Como se utiliza en la presente memoria, métodos de entregar microimplantes en el ojo “autosellantes” se refiere a métodos de introducir uno o más microimplantes a través de una cánula y en ubicaciones deseadas del ojo de un paciente sin necesidad de una sutura, u otro medio de cierre similar, en el sitio de punción de la cánula. Dichos métodos “autosellantes” no necesitan que el sitio de punción se selle por completo inmediatamente después de la retirada de la cánula, sino que cualquier pérdida inicial sea mínima y se disipe a corto plazo de tal forma que un cirujano u otro experto en la técnica, bajo su buen criterio clínico, no se vea obligado a suturar, o proporcionar otro medio de cierre similar en, el sitio de punción.

20 Los microimplantes según la presente invención tendrán características muy uniformes y, por tanto, retendrán la capacidad de entregar una dosificación precisa y exacta del ingrediente activo, proporcionando de este modo una velocidad de liberación del ingrediente activo en el ojo muy controlada a lo largo de un tiempo especificado. El ingrediente activo liberado desde los presentes implantes puede dirigirse selectivamente a determinadas regiones del ojo. Por ejemplo, para implantes colocados en el segmento posterior de un ojo de un paciente, el ingrediente activo puede ser liberado desde el implante de forma que el ingrediente activo proporcione un beneficio terapéutico a la retina, o una porción de la retina, del ojo en el que está colocado el implante.

30 Los presentes implantes pueden producirse combinando partículas de un ingrediente o ingredientes activos y partículas de un polímero o polímeros bioerosionables. Según procedimientos concretos, los microimplantes pueden producirse a través de un procedimiento de fabricación que incluye clasificar las partículas fabricadas de un ingrediente o ingredientes activos y las partículas fabricadas de polímeros bioerosionables según el tamaño, combinar estas partículas en una mezcla homogénea de ingrediente o ingredientes activos y polímeros bioerosionables, extrudir (usando un método de extrusión simple o doble) esta mezcla en filamentos, cortar con precisión estos filamentos para obtener microimplantes y comprobar que estos microimplantes tengan las características deseadas. Este procedimiento de fabricación puede utilizarse para producir lotes o poblaciones de microimplantes que tengan las características de masa y diámetro uniformes especificadas y, opcionalmente, otras características uniformes tales como longitud, área, volumen, distribución regional de ingredientes activos o cinética de liberación. También se puede obtener una relación medicamento/polímero específica de tal forma que cada implante individual de un lote o población de implantes pueda contener la misma cantidad de ingrediente activo. Por tanto, se puede proporcionar un lote de implantes, tal como un lote de implantes en un envase, con una concentración nominal o dosis de ingrediente activo específicas para cada implante individual de ese lote.

45 1. Composiciones de microimplantes

Generalmente, los microimplantes según la invención pueden formularse con una mezcla de un ingrediente o ingredientes activos y polímeros bioerosionables, que juntos pueden controlar la cinética de liberación del ingrediente activo en el ojo. Las formulaciones concretas pueden variar según el perfil de liberación de medicamento preferido, el ingrediente o ingredientes activos concretos usados, el sitio de implantación, la afección tratada y la historia clínica del paciente, por ejemplo. Los presentes implantes están formulados con partículas del ingrediente activo atrapadas dentro de la matriz de polímero bioerosionable. La liberación del ingrediente o ingredientes activos se consigue mediante erosión del polímero, seguida de exposición de las partículas de ingrediente activo previamente atrapadas o dispersas al ojo y posterior disolución y liberación del agente. Los parámetros que determinan la cinética de liberación incluyen, aunque no de forma limitativa, el tamaño de las partículas de medicamento, la solubilidad en agua del medicamento, la relación de medicamento a polímero, los métodos de fabricación concretos, la forma del implante, la superficie específica expuesta y la velocidad de erosión del polímero.

60 Ingredientes activos

En los presente implantes se pueden proporcionar diversos agentes farmacológicamente activos, agentes terapéuticos y medicamentos de interés. Los ejemplos no limitativos de agentes farmacológicamente activos incluyen medicamentos antiglaucoma, tales como los betabloqueantes: maleato de timolol, betaxol y metipranolol; mitóticos: pilocarpina, cloruro de acetilcolina, isofluorato, bromuro de demacario, yoduro de ecotiofato, yoduro de fosfolina, carbachol y fisostigmina; epinefrina y sales, tales como clorhidrato de dipivefrina; y diclorfenamida, acetazolamida y metazolamida; medicamentos anticataratas y anti retinopatía diabética, tales como inhibidores de la

aldosa reductasa: tolrestat, lisinopril, enalapril y estatil; medicamentos de reticulación de tiol distintos de los considerados anteriormente; medicamentos anticancerígenos, tales como ácido retinoico, metotrexato, adriamicina, bleomicina, triamcinolona, mitomicina, cisplatino, vincristina, vinblastina, actinomicina D, ara-C, bisantreno, CCNU, citoxano activado, DTIC, HMM, melfalán, mitramicina, procarbazona, VM26, VP16 y tamoxifeno; inmunomoduladores, distintos de los indicados anteriormente; agentes anticoagulación, tales como activador del plasminógeno tisular, uroquinasa y estreptoquinasa; agentes anti daño tisular, tales como superóxido dismutasa; proteínas y ácidos nucleicos, tales como anticuerpos mono- y policlonales, enzimas, hormonas y genes proteicos, fragmentos génicos y plásmidos; esteroides, especialmente agentes antiinflamatorios esteroideos o medicamentos antifibróticos, tales como cortisona, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, dexametasona, compuestos similares a la progesterona, medrisona (HMS) y fluorometolona; medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, tales como ketorolaco trometamina, diclofenaco sódico y suprofen; antibióticos, tales como lorida (cefaloridina), cloranfenicol, clindamicina, amikacina, tobramicina, meticilina, lincomicina, oxicilina, penicilina, anfotericina B, polimixina B, familia de la cefalosporina, ampicilina, bacitracina, carbenicilina, cefolotina, colistina, eritromicina, estreptomina, neomicina, sulfacetamida, vancomicina, nitrato de plata, sulfisoxazol, diolamina y tetraciclina; otros antipatógenos, incluidos agentes antivirales, tales como idoxuridina, trifluorouridina, vidarabina (arabinósido de adenina), aciclovir (acicloguanosina), ganciclovir, pirimetamina, trisulfapirimidina-2, clindamicina, nistatina, flucitosina, natamicina, miconazol y derivados de la piperazina, p. ej., dietilcarbamazina; agentes ciclopéjicos y midriáticos, tales como atropina, ciclogel, escopolamina, homatropina y midriacilo.

Otros agentes incluyen anticolinérgicos, anticoagulantes, agentes antifibrinolíticos, antihistamínicos, antimaláricos, antitoxinas, agentes quelantes, hormonas, inmunosupresores, agentes trombolíticos, vitaminas, sales, agentes desensibilizantes, prostaglandinas, aminoácidos, metabolitos y antialérgicos.

Algunos ingredientes activos pueden proporcionarse en los presentes implantes con moduladores de liberación. Determinados agentes hidrófobos terapéuticamente activos que pueden beneficiarse además de los moduladores de liberación incluyen ciclosporinas, p. ej., ciclosporina A, ciclosporina G, etc.; alcaloides de la vinca, p. ej., vincristina y vinblastina; metotrexato; ácido retinoico; determinados antibióticos, p. ej., ansamicinas tales como rifampina; nitrofuranos tales como nifuroxazida; medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, p. ej., diclofenaco, ketorolaco, flurbiprofeno, naproxeno, suprofen, ibuprofeno, aspirina, etc. Los esteroides son de interés, incluidos los mencionados anteriormente, así como otros, p. ej., estrógenos, progesteronas y similares.

Los presentes implantes también pueden incluir una combinación terapéutica de dos o más principios activos, que contempla una liberación sostenida de los agentes. Las combinaciones pueden incluir esteroides, como se ha indicado anteriormente, como el agente hidrófobo y antibióticos solubles en agua, p. ej., aminoglucósidos tales como gentamicina, kanamicina, neomicina y vancomicina; anfenicoles tales como cloranfenicol; cefalosporinas, tales como clorhidrato de cefazolina; penicilinas tales como ampicilina, penicilina, carbenicilina, oxicilina, meticilina; lincosamidas tales como lincomicina; antibióticos polipeptídicos tales como polimixina y bacitracina; tetraciclinas tales como tetraciclina; quinolonas tales como ciproflaxina y similares; sulfonamidas tales como cloramina T; y sulfonas tales como ácido sulfanílico como la entidad hidrófila. Una combinación de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, como se ha indicado anteriormente, con antibióticos solubles en agua también es de interés. Las combinaciones de medicamentos antivirales, p. ej., aciclovir, ganciclovir, vidarabina, azidotimidina, didesoxiinosina, didesoxicitosina con medicamentos antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos, como se ha indicado anteriormente, son de interés.

Un medicamento antiinflamatorio combinado y un antibiótico o antiviral pueden combinarse además con un agente terapéutico adicional. El agente adicional, que también puede utilizarse independientemente o en otras combinaciones, puede ser un analgésico, p. ej., codeína, morfina, ketorolaco, naproxeno y similares, un anestésico, p. ej., lidocaína; un bloqueador β -adrenérgico o agonista β -adrenérgico, p. ej., efedrina, epinefrina y similares; un inhibidor de la aldosa reductasa, p. ej., epalrestat, ponalrestat, sorbinilo, tolrestat; un antialérgico, p. ej., cromolina, beclometasona, dexametasona y flunisolida; colchicina. Los agentes antihelmínticos, p. ej., ivermectina y suramina sódica; agentes antiamebianos, p. ej., cloroquina y clortetraciclina; y agentes antifúngicos, p. ej., anfotericina y similares pueden usarse independientemente o coformularse con un antibiótico y/o un medicamento antiinflamatorio. Para uso intraocular, los agentes antiglaucoma, p. ej., acetazolamida, befunolol y similares, solos o en combinaciones con agentes antiinflamatorios y antimicrobianos son de interés. Para el tratamiento de neoplasias, pueden utilizarse antineoplásicos o combinaciones con antineoplásicos, especialmente vinblastina, vincristina, interferones α , β y γ , antimetabolitos, p. ej., análogos del ácido fólico, análogos de la purina, análogos de la pirimidina. Los inmunosupresores, tales como azatioprina, ciclosporina y mizoribina, son de interés solos o en combinaciones. Otros también útiles solos o en combinaciones incluyen agentes mióticos, p. ej., carbachol, agentes midriáticos tales como atropina y similares, inhibidores de proteasas tales como aprotinina, camostat, gabexato, vasodilatadores tales como bradiquinina y similares, y diversos factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento fibroblástico básico, el factor de crecimiento nervioso y similares.

Los agentes terapéuticos adicionales, tales como antimetabolitos y/o antibióticos, son útiles solos o en combinación. Los antimetabolitos incluyen, aunque no de forma limitativa, análogos del ácido fólico (p. ej., denopterina, edatrexato, metotrexato, piritrexima, pteropterina, Tomudex®, trimetrexato), análogos de la purina (p. ej., cladribina, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tiaguanina) y análogos de la pirimidina (p. ej., ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, doxifluridina, emitefur, enocitabina, floxuridina, fluorouracilo, gemcitabina, tegafur).

Para agentes antiinflamatorios esteroideos, preferiblemente, el agente se selecciona del grupo que consiste en 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinónida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednideno, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarboato, prednisolona, 25-dietilaminoacetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, bentónido de triamcinolona y hexacetónido de triamcinolona. En una realización preferida, el agente antiinflamatorio esteroideo se selecciona del grupo que consiste en cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona. En una realización más preferida, el agente antiinflamatorio esteroideo es dexametasona. En otra realización, el implante bioerosionable comprende más de un agente antiinflamatorio esteroideo.

Los antibióticos específicos que se pueden usar incluyen, aunque no de forma limitativa:

Antibióticos antibacterianos, tales como aminoglucósidos (p. ej., amikacina, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, dihidroestreptomina, fortimicina(s), gentamicina, isepamicina, kanamicina, micronomicina, neomicina, undecilenato de neomicina, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomina, tobramicina, trospectomicina), anfenicoles (p. ej., azidanfenicol, cloranfenicol, florfenicol, tianfenicol), ansamicinas (p. ej., rifamida, rifampina, rifamicina SV, rifapentina, rifaximina), β -lactámicos (p. ej., carbacefémicos (p. ej., loracarbef), carbapenémicos (p. ej., biapenem, imipenem, meropenem, panipenem), cefalosporinas (p. ej., cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolina, cefcapeno pivoxilo, cefclidina, cefdinir, cefditoren, cefepima, cefetamet, cefixima, cefmenoxima, cefodizima, cefonicida, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotiam, ceftazoprim, cefpimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefpodoxima proxetilo, cefprocilo, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, cefteteram, ceftazolidinona, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefacetilo sódico, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalosporina, cefalotina, cefapirina sódica, cefradina, pivcefalexina), cefamicinas (p. ej., cefbuperazona, cefmetazol, cefminox, cefotetán, cefoxitina), monobactámicos (p. ej., aztreonam, carumonam, tigemonam), oxacefemas, flomoxef, moxalactam), penicilinas (p. ej., amdinocilina, amdinocilina pivoxilo, amoxicilina, ampicilina, apalcilina, aspoxicilina, azidocilina, azlocilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sódica, carbenicilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclaclina, dicloxacilina, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, hetacilina, lenampicilina, metampicilina, metilicina sódica, mezlocilina, nafcilina sódica, oxacilina, penamecilina, yodhidrato de penetamato, penicilina G benetamina, penicilina G benzatina, penicilina G bencidrilamina, penicilina G cálcica, penicilina G hidrabamina, penicilina G potásica, penicilina G procaína, penicilina N, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatina, penicilina V hidrabamina, penimepicilina, feneticilina potásica, piperacilina, pivampicilina, propicilina, quinacilina, sulbenicilina, sultamicilina, talampicilina, temocilina, ticarcilina), otros (p. ej., ritipenem), lincosamidas (p. ej., clindamicina, lincomicina), macrólidos (p. ej., azitromicina, carbomicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, acistrato de eritromicina, estolato de eritromicina, glucoheptonato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, propionato de eritromicina, estearato de eritromicina, josamicina, leucomicinas, midecamicinas, miokamicina, oleandomicina, primicina, rokitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiramicina, troleandomicina), polipéptidos (p. ej., anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracilina, enviomicina, fusafungina, gramicidina S, gramicidina(s), mikamicina, polimixina, pristinamicina, ristocetina, teicoplanina, tioestreptona, tuberactinomicina, tirocidina, tirotricina, vancomicina, viomicina, virginiamicina, bacitracina de zinc), tetraciclinas (p. ej., apicilina, clortetraciclina, clomociclina, demeclociclina, doxiciclina, guameciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, penimepiciclina, pipaciclina, rolitetraciclina, sanciclina, tetraciclina) y otros (p. ej., cicloserina, mupirocina, tuberina).

Antibacterianos sintéticos, tales como 2,4-diaminopirimidinas (p. ej., brodimoprim, tetroxoprim, trimetoprim), nitrofuranos (p. ej., furaltadona, cloruro de furazolio, nifuradeno, nifuratel, nifurfolina, nifurpirinol, nifurprazina, nifurtoinol, nitrofurantoína), quinolonas y análogos (p. ej., cinoxacino, ciprofloxacino, clinafloxacino, difloxacino, enoxacino, fleroxacino, flumequina, grepafloxacino, lomefloxacino, miloxacino, nadifloxacino, ácido nalidíxico, norfloxacino, ofloxacino, ácido oxolínico, pazufloxacino, pefloxacino, ácido pipemídico, ácido piromídico, rosoxacino, rufloxacino, esparfloxacino, temafloxacino, tosufloxacino, trovafloxacino), sulfonamidas (p. ej., acetilsulfametoxipirazina, bencilsulfamida, cloramina B, cloramina T, dicloramina T, n²-formilsulfisomidina, n⁴- β -d-glucosilsulfanilamida, mafenida, 4'-(metilsulfamoil)sulfanilamida, noprilsulfamida, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, salazosulfadimidina, succinilsulfatiazol, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfaciopiridazina, sulfacrisoidina, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaetidol, sulfaguanidina, sulfaguanol, sulfaleno, ácido sulfalóxico, sulfamerazina, sulfaméter, sulfametazina, sulfametizol, sulfametomidina, sulfametoazol, sulfametoaxipiridazina, sulfametrol, sulfamidocrisoidina, sulfamoxol, sulfanilamida, ácido 4-sulfanilamidosalicílico, n⁴-sulfanilsulfanilamida, sulfanililurea, n-sulfanilil-3,4-xilamida, sulfanitrán, sulfaperina, sulfafenazol, sulfaproxilina, sulfapirazina, sulfapiridina, sulfasomizol, sulfasimazina, sulfatiazol, sulfatiourea, sulfatolamida, sulfisomidina, sulfisoxazol) sulfonas (p. ej., acedapsona, acediasulfona, acetosulfona sódica, dapsona, diatimosulfona, glucosulfona sódica, solasulfona, succisulfona, ácido sulfanílico, p-sulfanililbencilamina, sulfoxona sódica,

tiazolsulfona) y otros (p. ej., clofocetol, hexedina, metenammina, citrato de anhidrometileno de metenammina, hipurato de metenammina, mandelato de metenammina, sulfosalicilato de metenammina, nitroxolina, taurolidina, xibornol).

5 Antibióticos antifúngicos, tales como polienos (p. ej., anfotericina B, candicidina, dermostatina, filipina, fungicromina, hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina), otros (p. ej., azaserina, griseofulvina, oligomicinas, undecilenato de neomicina, pirrolnitrina, siccanina, tubercidina, viridina).

10 Antifúngicos sintéticos tales como alilaminas (p. ej., butenafina, naftifina, terbinafina), imidazoles (p. ej., bifonazol, butoconazol, clordantoina, cloimidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, ketoconazol, lanoconazol, miconazol, omoconazol, nitrato de oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol), tiocarbamatos (p. ej., tolclolato, tolindato, tolnaftato), triazoles (p. ej., fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol), otros (p. ej., acrisorcina, amorolfina, bifenammina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, propionato de calcio, clorfenesina, ciclopirox, cloxiquina, coparafinato, diclorhidrato de diamtazol, exalamida, flucitosina, haletazol, hexetidina, loflucarbán, nifuratel, yoduro de potasio, ácido propiónico, piritiona, salicilanilida, propionato de sodio, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ujoión, ácido undecilénico, propionato de cinc).

20 Otros antibióticos nalidixídicos y análogos (p. ej., aclacinomicinas, actinomicina f₁, antramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carubicina, carzinoflina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, menogarilo, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, pirarrubicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, zinostatina, zorrubicina), antimetabolitos (p. ej., análogos del ácido fólico (p. ej., denopterina, edatrexato, metotrexato, piritrexima, pteropterina, Tomudex®, trimetrexato), análogos de la purina (p. ej., cladribina, fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina), análogos de la pirimidina (p. ej., ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, doxifluridina, emitefur, enocitabina, floxuridina, fluorouracilo, gemcitabina, tagafur) también son útiles.

25 Los medicamentos adicionales de interés incluyen hidrocortisona, gentamicina, 5-fluorouracilo, sorbinilo, IL-2, TNF, Phakan-a (un componente del glutatión), tiolatiopronina, bendazaco, ácido acetilsalicílico, trifluorotimidina, interferón (α , β y γ), inmunomoduladores, p. ej., linfocinas, monocinas y factores de crecimiento, citocinas, anti-
30 factores de crecimiento), etc. Otros agentes farmacológicos que pueden ser utilizados, se pueden encontrar, p. ej., en las patentes US-4.327.725, US-4.474.451 y US-4.997.652.

35 Con el fin de maximizar la homogeneidad de los microimplantes, es deseable que el ingrediente o ingredientes activos se proporcionen en forma seca y se preparen a un tamaño de partícula uniforme. En particular, es ventajoso, pero no necesario, que el ingrediente o ingredientes activos se proporcionen a un tamaño de partícula de aproximadamente 80 μm de diámetro o menos. Dependiendo del ingrediente activo deseado, las partículas se pueden clasificar según el tamaño de partícula para proporcionar las partículas uniformes deseadas. Como se detalla además en la presente memoria, dichos métodos de clasificación pueden incluir el uso de tamices y/o dispositivos de molienda ultracentrípetos. Las partículas del uno o más ingredientes activos pueden proporcionarse dentro de un determinado intervalo de tamaños. Por ejemplo, una población de partículas de
40 ingrediente activo puede tener un diámetro medio de aproximadamente 50 μm . Los implantes formados usando dicha población pueden comprender partículas dentro de una o dos desviaciones estándar de ese diámetro medio de partícula. En ciertas realizaciones, las partículas de ingrediente activo tienen un diámetro, u otro tamaño similar, superior a 3 μm . Controlando el tamaño de partícula de una población de partículas proporcionadas en un implante se pueden obtener mejoras en las propiedades de liberación de los ingredientes activos y los resultados
45 terapéuticos. Por ejemplo, los implantes formados a partir de partículas de ingrediente activo que tienen diámetros superiores a 3 μm proporcionan una liberación sostenida del ingrediente activo para proporcionar beneficios terapéuticos que puede que no se consigan con partículas que tienen diámetros inferiores a 3 μm .

50 Polímeros

El microimplante de la presente invención incluye un polímero biodegradable que comprende una mezcla de un copolímero de PLGA y un copolímero de PLGA que tiene un extremo ácido libre.

55 La selección de la composición polimérica que se va a emplear variará en función del sitio de administración, el período de tratamiento deseado, la tolerancia del paciente, la naturaleza de la enfermedad que se va a tratar y similares. Las características de los polímeros incluirán biodegradabilidad en el sitio de implantación, compatibilidad con el agente de interés, una semivida en un ambiente fisiológico deseada, solubilidad en agua y similares. El polímero o mezclas de polímeros seleccionadas estarán normalmente en cualquier lugar desde aproximadamente 10 % y hasta 90 % en peso del implante formado, aunque también se contemplan otras relaciones dependiendo del
60 ingrediente activo y la combinación de polímeros concretos y de la cinética de liberación deseada.

65 Empleando el L-lactato o D-lactato en el copolímero de PLGA, se consigue un polímero de biodegradación lenta, mientras que la degradación se mejora sustancialmente con el racemato. Los copolímeros de ácido glicólico y láctico son de especial interés, en ellos la relación de biodegradación se controla mediante la relación de ácido glicólico a láctico. El % de ácido poliláctico en el copolímero depolylactic acid polyglycolic acid (ácido poliláctico y ácido poliglicólico - PLGA) puede ser de 0-100 %, preferiblemente aproximadamente de 15-85 %, más

preferiblemente aproximadamente de 35-65 %. En una realización especialmente preferida, se utiliza un copolímero de PLGA 50/50. El copolímero degradado más rápidamente tiene cantidades prácticamente iguales de ácido glicólico y láctico, donde cualquiera de los homopolímeros es más resistente a la degradación. La relación de ácido glicólico a ácido láctico también afectará a la fragilidad del implante; dependiendo del tamaño, la forma y el sitio de implantación del implante previsto, puede ser deseable un implante más flexible. El microimplante comprende además copolímeros de PLGA con grupos terminales ácidos libres. El tamaño de las partículas de polímero es preferiblemente de aproximadamente 1-100 μm de diámetro, más preferiblemente de aproximadamente 5-50 μm de diámetro, más preferiblemente de aproximadamente 9-12 μm de diámetro, aún más preferiblemente de aproximadamente 10 μm de diámetro. Las partículas de polímero utilizadas en la fabricación de los presentes implantes pueden proporcionarse en un intervalo de tamaños. Por ejemplo, las partículas de polímero pueden tener un diámetro, u otra dimensión, de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 15 μm . En ciertas realizaciones, más de aproximadamente 50 % de las partículas de polímero de una población de partículas de polímero tienen un diámetro de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 15 μm . En realizaciones adicionales, más de 90 % de las partículas de polímero tienen un diámetro inferior a 20 μm .

Componentes adicionales

De forma adicional, se pueden incluir en los implantes moduladores de liberación, incluidos acelerantes y retardantes tales como los descritos en la patente US-5.869.079. La cantidad de modulador de liberación empleada dependerá del perfil de liberación deseado, la actividad del modulador y el perfil de liberación del principio activo en ausencia de modulador.

Los acelerantes pueden ser polímeros solubles en agua fisiológicamente inertes, p. ej., metilcelulosa o hydroxypropyl methyl cellulose (hidroxipropilmetilcelulosa - HPMC); azúcares, p. ej., monosacáridos tales como fructosa y glucosa, disacáridos tales como lactosa y sucrosa, o polisacáridos tales como celulosa, amilosa, dextrano, etc. De forma alternativa, el acelerante puede ser un agente fisiológicamente activo, lo que permite una formulación terapéutica combinada. La elección del acelerante en tal caso vendrá determinada por la combinación de actividades terapéuticas deseada.

Los retardantes de liberación son compuestos hidrófobos que ralentizan la velocidad de liberación de los medicamentos hidrófilos, lo que permite un perfil de liberación más prolongado. Los medicamentos hidrófilos de interés que pueden beneficiarse de la modulación de la liberación incluyen antibióticos solubles en agua, como se ha descrito anteriormente, análogos de nucleótidos, p. ej., aciclovir, ganciclovir, vidarabina, azidotimidina, didesoxiinosina, didesoxicitosina; epinefrina; isofluorato; adriamicina; bleomicina; mitomicina; ara-C; actinomicina D; escopolamina; y similares.

Los agentes de interés como retardantes de liberación incluyen polímeros insolubles en agua, p. ej., metilcelulosa y etilcelulosa de alto peso molecular, etc., compuestos orgánicos poco solubles en agua y agentes hidrófobos farmacéuticamente activos, como se ha descrito anteriormente.

Pueden emplearse otros agentes en la formulación para una variedad de fines. Por ejemplo, pueden emplearse agentes tamponadores y conservantes. Los conservantes solubles en agua que pueden emplearse incluyen bisulfito sódico, bisulfato sódico, tiosulfato sódico, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, metilparabeno, alcohol polivinílico y alcohol feniletílico. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades individuales de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente 5 % en peso y preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 %. Los agentes tamponadores solubles en agua adecuados que pueden emplearse son carbonato sódico, borato sódico, fosfato sódico, acetato sódico, bicarbonato sódico, etc., homologados por la FDA para la vía de administración deseada. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades suficientes para mantener un pH del sistema de entre 2 a 9 y preferiblemente de 4 a 8. Como tal, el agente tamponador puede ser tanto como 5 % sobre una base de peso a peso de la composición total. También pueden incluirse en la formulación electrolitos tales como cloruro sódico y cloruro potásico. Cuando el agente tamponador o potenciador es hidrófilo, también puede actuar como un acelerante de liberación. Los aditivos hidrófilos actúan para aumentar las velocidades de liberación a través de la disolución más rápida del material que rodea a las partículas de medicamento, lo que aumenta la superficie específica de medicamento expuesta, aumentando de este modo la velocidad de bioerosión del medicamento. De forma similar, un agente tamponador o potenciador hidrófobo se disuelve más lentamente, ralentizando la exposición de las partículas de medicamento y ralentizando de este modo la velocidad de bioerosión del medicamento.

Las proporciones de ingrediente activo, polímero y cualquier otro modificador pueden determinarse empíricamente formulando varios implantes con proporciones variables. Para medir la velocidad de liberación, puede utilizarse un método homologado por la USP para la prueba de disolución o liberación (USP 23; NF 18 (1995) pág. 1790-1798). Por ejemplo, utilizando el método de sumidero infinito, se añade una muestra pesada del dispositivo de entrega de medicamento a un volumen medido de una solución que contiene NaCl a 0,9 % en agua, en donde el volumen de solución será tal que la concentración de medicamento después de la liberación es inferior a 5 % de saturación. La mezcla se mantiene a 37 °C y se agita lentamente para mantener los implantes en suspensión. La aparición del medicamento disuelto en función del tiempo puede seguirse mediante diversos métodos conocidos en la técnica, tales como espectrofotométricamente, HPLC, espectroscopía de masas, etc., hasta que la absorbancia se vuelva constante o hasta que se haya liberado más de 90 % del medicamento.

2. Características de los microimplantes

Como se ha mencionado anteriormente, los microimplantes según la presente invención son muy uniformes en cuanto a su masa. Para los microimplantes, es especialmente importante un alto grado de uniformidad, porque con el pequeño tamaño de los microimplantes, especialmente los microimplantes que tienen características de superficie específica a volumen grandes, pequeñas variaciones en el microimplante pueden afectar drásticamente a la cantidad y el plazo del medicamento liberado. En particular, incluso los puntos o áreas relativamente pequeñas localizadas dentro del microimplante que tienen concentraciones mayores o menores de ingrediente activo a polímero (denominados “puntos calientes” o “puntos fríos”) pueden tener efectos negativos. Concretamente, cualquier variación en la homogeneidad de la mezcla, incluso variaciones locales, puede derivar en la entrega de una cantidad de ingrediente activo drásticamente diferente de la esperada y puede alterar el tratamiento de enfermedades o afecciones oculares. Por otra parte, los “puntos calientes” o “puntos fríos” similares localizados en implantes más grandes pueden seguir siendo bien tolerados y seguir proporcionando un perfil de liberación general aceptable, simplemente debido a la mayor masa global y superficie específica de los implantes más grandes. La distribución del ingrediente activo en el implante puede monitorizarse examinando la uniformidad de contenido de una muestra de implantes de un lote de implantes, como comprenderán los expertos en la técnica.

Los presentes microimplantes son monolíticos, es decir, tienen el ingrediente activo distribuido homogéneamente en la matriz polimérica. Los implantes que se pueden producir a partir de una composición que se calienta preferiblemente inicialmente, incluyen una distribución homogénea de partículas de ingrediente activo de tamaño uniforme y partículas de polímero bioerosionable de tamaño uniforme. Por ejemplo, las partículas de ingrediente activo y/o las partículas de polímero pueden proporcionarse en un determinado intervalo de tamaños, como se ha descrito anteriormente. Usando partículas de tamaño uniforme, el mezclado correcto del ingrediente activo y los polímeros puede obtenerse antes de la extrusión o el procesamiento adicional del implante. Después de la extrusión o durante la misma, las partículas de polímero se funden para formar una matriz continua. La selección de la composición polimérica concreta que se va a emplear variará con la cinética de liberación deseada, el sitio de implantación deseado, la tolerancia del paciente, la naturaleza de la enfermedad que se va a tratar y similares. Las características de los polímeros incluirán biodegradabilidad en el sitio de implantación, compatibilidad con el agente de interés, facilidad de encapsulación, insolubilidad en agua y similares. Preferiblemente, la matriz polimérica no se degradará totalmente hasta que la carga de medicamento se haya liberado.

La cinética de liberación de los microimplantes de la invención es dependiente, en parte, de su superficie específica. Una superficie específica más grande expone más polímero al ambiente local del sitio de implantación, causando una erosión y disolución de las partículas de medicamento atrapadas por el polímero más rápidas. El tamaño y la forma concretos del microimplante pueden usarse para controlar la velocidad de liberación, el periodo de tratamiento y la concentración de medicamento en el sitio de implantación. Los implantes más grandes entregarán una dosis proporcionalmente mayor, pero dependiendo de la relación de superficie a volumen, pueden tener una velocidad de liberación más lenta. Los microimplantes pueden adoptar cualquier tamaño o forma compatibles con el sitio de inserción seleccionado, siempre y cuando los microimplantes tengan la cinética de liberación deseada. Preferiblemente, los microimplantes se formulan a partir de un filamento extrudido (o mediante un filamento moldeado por inyección) que, a continuación, se corta para producir el producto deseado. El límite superior para el tamaño del microimplante vendrá determinado por factores tales como la cinética de liberación deseada, la toleración para el implante, las limitaciones de tamaño en la inserción, la facilidad de manipulación, etc., Los microimplantes preferiblemente también serán al menos algo flexibles (es decir, no quebradizos) para facilitar tanto la inserción del implante como el alojamiento del implante. Los microimplantes que son demasiado quebradizos corren el riesgo de romperse durante su implantación y manipulación. Los implantes que son quebradizos pueden implantarse y/o proporcionarse en aplicadores de implantes útiles para introducir el implante en un ojo. Como se ha comentado anteriormente, cuando el aplicador contiene uno o más microimplantes, el aplicador puede introducirse y retirarse del ojo sin necesidad de suturas. Por tanto, como se describe en la presente memoria, puede entenderse que los presentes implantes, incluidos los implantes flexibles o quebradizos, son sustancialmente elementos o dispositivos de entrega de medicamentos sólidos, al menos antes de su colocación en un ojo de un paciente. Además, es deseable que los microimplantes formados tengan longitudes (tamaños) que no interfieran con la visión del paciente después de ser introducidos en el ojo. En consecuencia, la longitud deseada de un microimplante puede depender de la ubicación de inserción. Por ejemplo, un microimplante que se introduce en la cámara vítrea de la parte posterior del ojo puede elegirse con una longitud de hasta aproximadamente 10 milímetros, y preferiblemente de hasta 7 milímetros, para evitar la interferencia con la visión del paciente. En consecuencia, los microimplantes según la presente invención generalmente pueden tener, longitudes inferiores a aproximadamente 10 milímetros para diversas aplicaciones y para su implantación en diversas ubicaciones dentro del ojo. En el caso de la implantación transecleral, es más importante el espesor que la longitud.

En una realización ilustrativa de los presentes implantes, se forman microimplantes que tienen un área de sección transversal cilíndrica o circular con un diámetro de 0,4572 milímetros (0,018 pulgadas) o menos usando procedimientos descritos en la presente memoria. Un microimplante de dichas dimensiones puede ser introducido en el ojo a través de una cánula que tenga unas dimensiones que correspondan a agujas de pared fina o pared ultrafina de calibre 22, que tienen, de forma típica, diámetros interiores de 0,4826 a 0,5842 milímetros (de 0,019 a 0,023 pulgadas). En otra realización ilustrativa de la presente invención, se forman microimplantes con un diámetro de 0,381 milímetros (0,015 pulgadas) o menos y que pueden hacerse pasar a través de una cánula que tenga unas dimensiones correspondientes a agujas de

pared fina o pared extrafina de calibre 23, que tienen, de forma típica, diámetros interiores de 0,4064 a 0,508 milímetros (de 0,016 a 0,020 pulgadas). Las cánulas con estas dimensiones pueden introducirse y retirarse del ojo utilizando técnicas y métodos que son rutinarios para los expertos en la técnica. Las cánulas pueden ser un componente del aparato de inyección del implante y están estructuradas para introducir los presentes implantes sin provocar que el ojo pierda excesivo fluido, a pesar de las presiones de fluido normales dentro del ojo. Dichas técnicas, métodos y aparatos, permiten métodos de entrega del microimplante en el ojo autosellantes y evitan la necesidad de sutura u otros procedimientos quirúrgicos para reparar el sitio de punción cuando se retira la cánula.

En otras realizaciones de los presentes implantes, pueden proporcionarse microimplantes que tienen geometrías no circulares según los procedimientos descritos en la presente memoria que pueden ser entregados a través de cánulas que tengan las correspondientes geometrías de sección transversal. Por ejemplo, en una realización de los presentes implantes, dichos microimplantes pueden configurarse para que tengan un área de sección transversal de 0,16129 milímetros cuadrados (0,00025 pulgadas cuadradas) o más, dependiendo de la geometría de la sección transversal concreta.

3. Procedimientos de fabricación

Los microimplantes de las dimensiones descritas pueden producirse según los procedimientos de fabricación de la presente memoria con un alto grado de uniformidad. Como resultado, se pueden preparar cantidades de lotes de microimplantes en las que cada microimplante se produce dentro de unas tolerancias para las variaciones de composición, incluidas variaciones localizadas, y/o dimensiones muy estrechas. En métodos de producción ilustrativos, los microimplantes se producen obteniendo partículas de uno o más ingredientes activos, polímeros y/u otros excipientes opcionales (p. ej., moduladores de liberación, tampones, etc.) que tienen tamaños de partícula con un alto grado de homogeneidad rigurosamente alto, combinando estas partículas en una mezcla, extruyendo esta mezcla en filamentos y cortando con precisión estos filamentos para obtener los microimplantes deseados. Se proporcionan métodos de control de calidad adicionales para comprobar que estos microimplantes tengan las características deseadas. De forma alternativa, estos filamentos muy homogéneos pueden pelletizarse y reextrudirse o moldearse por inyección. En al menos una realización, los presentes microimplantes se forman mediante un método que comprende una extrusión doble del material de implante.

Más concretamente, según los procedimientos ilustrativos según la presente invención, las partículas de ingrediente activo, partículas de polímero bioerosionable y partículas de excipiente opcional pueden someterse a métodos de clasificación para conseguir partículas con un tamaño de partícula muy uniforme, y de tal forma que, cuando se mezclan bien, la mezcla incluye una dispersión de partículas de ingrediente activo y polímero muy uniforme. Por ejemplo, las partículas de la mezcla pueden estar dentro de una o dos desviaciones estándar de un tamaño medio de partícula de la mezcla de partículas. Como se ha mencionado anteriormente, si el tamaño de partícula no está bien controlado, y hay un intervalo relativamente amplio de tamaños de partícula del ingrediente activo, las partículas más grandes o más pequeñas pueden contribuir a concentraciones superiores o inferiores del ingrediente activo en determinadas regiones localizadas de la mezcla y los implantes resultantes. Estas regiones de concentración superior pueden llevar a niveles de dosificación inconsistentes en los implantes bioerosionables producidos a partir de la mezcla y, por lo tanto, pueden llevar a un tratamiento ineficaz de la enfermedad o afección ocular para cuyo tratamiento se diseñó el implante bioerosionable. Como también se ha mencionado anteriormente, para los implantes más grandes, en los que, en muchos casos, las variaciones localizadas de ingrediente activo pueden esencialmente autoanularse dado el tamaño general del implante, puede ser tolerable un cierto grado de variaciones en el tamaño de partícula. Sin embargo, para los microimplantes según la presente invención, especialmente aquellos con una alta relación de superficie específica a volumen, dicho grado de variación puede hacer que el microimplante sea menos adecuado, ya que tales variaciones localizadas pueden constituir una parte relativamente mayor del microimplante completo y llevar a picos y/o valles indeseables en la cinética de liberación deseada.

Las partículas pueden clasificarse según el tamaño de partículas con dispositivos tales como un tamiz o un dispositivo de molienda ultracentrípeta, por ejemplo. En un procedimiento ilustrativo, se utiliza un dispositivo de molienda ultracentrípeta. El tamaño objetivo de las partículas de ingrediente activo, polímero y excipiente opcional puede variar dependiendo de los requisitos de la formulación final del microimplante individual. Generalmente, para el polímero, el tamaño de las partículas de polímero puede ser de entre aproximadamente 1-100 μm , o entre aproximadamente 5-50 μm , o entre aproximadamente 9-12 μm , o de aproximadamente 10 μm . Como se ha comentado en la presente memoria, una parte importante de una población de partículas de polímero puede tener un diámetro inferior a 20 μm . Por ejemplo, más de 90 % de una población de partículas de polímero pueden tener un diámetro inferior a 20 μm . En determinadas realizaciones, las partículas de polímero pueden tener un tamaño medio de partícula de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 15 μm . Las partículas de ingrediente activo pueden tener diámetros inferiores a aproximadamente 80 micrómetros, o de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 20 μm , o de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 8 μm , o de aproximadamente 5 μm . Como se ha comentado en la presente memoria, en determinadas realizaciones, las partículas de ingrediente activo tienen un diámetro superior a 3 μm . Con el fin de obtener resultados óptimos, puede ser deseable que las partículas se clasifiquen con tolerancias para el tamaño de partícula de entre +/- 10 % del diámetro objetivo deseado, preferiblemente +/- 5 %, más preferiblemente +/- 2 % del diámetro objetivo deseado. Proporcionando tamaños de partícula controlados, tal como reduciendo y/o eliminando las partículas finas del ingrediente

activo o los polímeros que se presentan al azar y reduciendo y/o eliminando las partículas excesivamente grandes, se puede obtener una mayor uniformidad u homogeneidad del ingrediente activo en los presentes implantes.

5 En una realización específica, se utilizan partículas de dexametasona para formar un microimplante. En esta realización, todas las partículas de dexametasona tienen un diámetro inferior a 15 μm y 90 % de las partículas de dexametasona tienen un diámetro inferior o igual a 5 μm .

10 En otra realización específica, 75 % o más de las partículas de dexametasona tienen un diámetro inferior a 10 μm y 99 % o más de las partículas de dexametasona tienen un diámetro inferior a 20 μm .

15 Una vez que se han obtenido partículas uniformes que cumplen las tolerancias necesarias, las cantidades deseadas de ingrediente o ingredientes activos se combinan minuciosamente con una cantidad deseada de partículas de polímero bioerosionable y partículas de excipiente opcional para crear una dispersión relativamente uniforme del ingrediente activo en la mezcla. Las cantidades relativas concretas pueden ajustarse dependiendo de una variedad de factores, que incluyen la cinética de liberación deseada, etc. Sin estar así limitados, los ejemplos de proporciones concretas de ingredientes activos y polímeros bioerosionables que se pueden utilizar se describen en la patente US-5.869.079 y la solicitud de patente US-09/693.008. Un método ilustrativo para combinar las partículas incluye colocar uno o más cojinetes de bolas, o similares, en un recipiente junto con las cantidades de partículas deseadas. A continuación, este recipiente puede colocarse en un mezclador comercializado, o dispositivo similar, y permitir que se agite durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la mezcla esté minuciosamente combinada.

20 Una vez que las partículas están minuciosamente combinadas, están preparadas para su extrusión. El efecto de la composición y mezcla del proceso de extrusión, tal como los procesos que usan un extrusor de husillo, contempla y garantiza además una homogeneidad aún mayor del ingrediente activo y el polímero, y la fusión concomitante del polímero sobre las partículas del ingrediente activo reduce además las posibilidades de que se produzcan variaciones locales en el producto de microimplante final.

25 Si se usa un extrusor de pistón, de forma típica, la mezcla combinada se transfiere en partes a un cilindro de envasado apropiado y se coloca en un dispositivo neumático para compactar y eliminar los huecos de aire de la mezcla. Cuando se emplea un extrusor de pistón, pueden ser deseables etapas de procesamiento adicionales para mejorar la homogeneidad de los componentes del implante. Una vez que una primera parte de la mezcla del cilindro de envasado está adecuadamente compactada, puede añadirse otra parte de la mezcla al cilindro de envasado y el proceso se puede repetir para ciclos adicionales, hasta que el cilindro de envasado esté totalmente cargado. Después de añadir una cantidad deseada de la mezcla al cilindro de envasado, el cilindro de envasado puede cargarse en un extrusor y extrudirse para formar filamentos.

30 Se prefieren los extrusores de husillo doble que funden y agitan continuamente la mezcla a medida que la mezcla se extrude en filamentos. Es deseable, aunque no necesario, emplear extrusores de husillo doble que tienen husillos y cilindros cónicos en lugar de husillos y cilindros convencionales. Esta combinación de fusión y agitación continua de la mezcla mantiene y puede incluso mejorar el grado de homogeneidad de la mezcla en los filamentos extrudidos y, de este modo, proteger contra la formación de variaciones localizadas de ingrediente activo a lo largo de la longitud del filamento extrudido. Para conseguir una homogeneidad incluso mayor, estos filamentos extrudidos pueden reducirse a gránulos mediante corte o molienda convencionales y, a continuación, reextrudirse o moldearse por inyección.

35 Controlando la velocidad de giro del extrusor de husillo, la temperatura y la presión del cilindro del extrusor y/o la geometría de matriz, los filamentos se extruden con determinadas geometrías. La geometría de la matriz o la boquilla del extrusor, concretamente el diámetro, la relación de longitud a diámetro (l/d) y el acabado de la matriz o la boquilla, junto con la velocidad de tracción aplicada en la extrusión, determinan el diámetro final del filamento extrudido. Las matrices o boquillas, de forma típica, pueden tener relaciones l/d de aproximadamente 1:1 a 10:1 y pueden tener además geometrías variables, incluidas geometrías de sección transversal cilíndrica o no circular. Como ejemplo, para conseguir microimplantes capaces de ser entregados a través de una cánula de calibre 22, se puede emplear un extrusor de husillo doble, que tenga p. ej. una capacidad de 5 cc (lote cerrado) y sea apto para su uso en un modo continuo, y cilindros y husillos cónicos. El extrusor puede hacerse funcionar a temperaturas de 90-110 °C con velocidades de husillo de 100-150 rpm. En determinadas realizaciones, los implantes pueden producirse extruyendo la mezcla a una primera temperatura, tal como 105 °C, en el cilindro del extrusor y a una segunda temperatura, tal como 102 °C, en la boquilla del extrusor y con una rotación de 120 rpm. Esto puede entenderse que es una primera etapa de extrusión. A continuación, la mezcla extrudida puede experimentar una segunda extrusión a una temperatura de 107 °C en el cilindro, 90 °C en la boquilla y ser rotada a 100 rpm en el husillo. El extrusor puede estar equipado con boquillas en el intervalo de 0,4-0,5 mm de diámetro, con relaciones longitud/diámetro generales que varían de aproximadamente 1-10, por ejemplo, de 2 a 6. Los filamentos resultantes pueden tener diámetros de 482,6 μm (0,019 pulgadas) o menos y se pueden cortar para producir microimplantes de diámetro de la misma dimensión. En determinadas realizaciones de los presentes implantes, el diámetro objetivo de los filamentos o microimplantes es 457,2 μm (es decir, 0,018 pulgadas).

40 La velocidad de tracción sobre el filamento extrudido también puede afectar al diámetro acabado del filamento. Por ejemplo, si el filamento extrudido es traccionado desde el extrusor a una velocidad tal que el diámetro del filamento extrudido se reduce, el diámetro acabado del filamento extrudido será inferior al de la matriz o boquilla

de extrusión. De esta manera, por ejemplo, un filamento extrudido de menos de 0,04826 milímetros (0,0019 pulgadas) de diámetro puede formarse a partir de un extrusor equipado con una matriz o boquilla de extrusión de 0,4826 milímetros (0,019 pulgadas) de diámetro o superior.

5 A medida que sale un filamento continuo de la matriz de extrusión, este filamento puede cortarse en longitudes convenientes para su procesamiento y manipulación adicionales, de forma típica, alrededor de 152 milímetros (alrededor de 6 pulgadas), más o menos. Una vez que los filamentos se han extrudido y cortado a las longitudes de trabajo, los filamentos pueden cortarse además con precisión a las longitudes deseadas para formar los microimplantes deseados. Las longitudes del microimplante formado pueden ser tan pequeñas como 1 mm o menos, o pueden ser tan
10 largas como 6 o 7 mm o incluso más largas. Las limitaciones en la longitud de los microimplantes formados no son una función del procedimiento de fabricación propiamente dicho, sino que son una función de las limitaciones prácticas en el uso de los microimplantes. Por ejemplo, los microimplantes más largos, tales como de 10 mm o más, pueden afectar a la visión del paciente cuando se colocan en el vítreo. También, dichos microimplantes largos pueden ser más propensos a rotura durante su manipulación rutinaria simplemente debido a su longitud.

15 Después de la segunda extrusión, la capacidad para cortar con precisión los filamentos extrudidos a una longitud uniforme se vuelve importante para obtener implantes o microimplantes que sean capaces de entregar uniformemente la dosificación de ingrediente activo deseada, especialmente considerando que los microimplantes tienen una relación de longitud a diámetro relativamente alta y, por tanto, una relación de superficie específica a volumen proporcionalmente alta. Es decir, las variaciones de longitud tendrán un mayor impacto sobre la cantidad de agente activo entregada del que se produciría si estas relaciones fueran más pequeñas, como es el caso para los implantes más grandes típicos. Un método para cortar con precisión los microimplantes usa un sistema que combina una sierra de alambre oscilante y una plataforma o soporte de corte diseñada para retener el filamento o filamentos extrudidos. En este ejemplo, la plataforma u otro soporte puede estar configurado para sujetar el filamento o filamentos, p. ej., usando
20 presión por vacío. La sierra de alambre se configura preferiblemente con un alambre con diamante incorporado para mayor precisión de corte. Se pueden conseguir cortes relativamente lisos de los filamentos cortando lentamente los filamentos con un movimiento oscilante. Para mantener un corte liso preciso, es ventajoso retirar cualquier residuo creado durante el corte para mantener el sitio de corte libre de acumulación. De nuevo, esto puede lograrse, p. ej., mediante el uso de una fuente de vacío. Una vez que se ha realizado el primer corte deseado, la plataforma o la sierra de alambre pueden volver a colocarse para permitir otro corte en los filamentos. De forma alternativa, tanto la plataforma como el alambre de sierra pueden volver a colocarse para permitir otro corte en el filamento o filamentos. Este procedimiento se puede repetir para producir cantidades de lotes de los microimplantes deseados.

35 Otro método para producir los presentes microimplantes puede comprender utilizar un dispositivo cortador de guillotina. Preferiblemente, el funcionamiento del dispositivo cortador está automatizado. Por ejemplo, puede utilizarse un dispositivo de corte de guillotina automatizado para formar, de forma precisa y reproducible, implantes a partir de los filamentos. En ciertas realizaciones, esto puede lograrse moviendo uno o más filamentos más allá de una herramienta de corte que está configurada para cortar o formar implantes a una velocidad predeterminada, que puede estar basada en la velocidad a la que se mueven los filamentos. Pueden utilizarse otros métodos que usan el dispositivo cortador de guillotina automatizado y similares.

Una vez que los filamentos están cortados con precisión a las longitudes deseadas para producir un lote de microimplantes, cada uno de los microimplantes del lote puede comprobarse para determinar si el microimplante propiamente dicho y el lote de microimplantes cumplen los requisitos de tolerancia para la varianza. En base a
45 dichas mediciones, se puede aceptar o rechazar un microimplante o lote de microimplantes para su uso.

Puesto que es probable que cualquier variación de masa se distribuya normalmente y, por tanto, la masa media o promedio corresponda a la masa objetivo, la aceptación de un lote de microimplantes depende de la desviación estándar de masa del lote, bajo el principio de que cuanto menor sea la desviación estándar, menor es la desviación de cualquier implante de la masa objetivo deseada. La desviación estándar de masa aceptable del lote es de 2 o menos. Una ventaja de usar el criterio de la desviación estándar de masa es que puede basarse en mediciones de masa de un número estadísticamente significativo de microimplantes para aceptar o rechazar de forma fiable un lote que contiene un gran número de microimplantes, en lugar de pesar individualmente todos y cada uno de los microimplantes del lote. La tolerancia y la inspección de los microimplantes pueden usarse para
50 examinar el contenido de medicamento, la uniformidad de contenido y los perfiles de liberación de medicamentos, entre otras cosas, ya sea individualmente o en combinación.

4. Administración de microimplantes

60 Como se ha mencionado anteriormente, los microimplantes según la invención pueden introducirse o implantarse en diversas ubicaciones del ojo para tratar enfermedades y afecciones oculares. Por tanto, los presentes implantes pueden administrarse a un paciente, tal como una persona, para tratar uno o más síntomas de una enfermedad ocular, o para tratar completamente la enfermedad. Los microimplantes pueden implantarse en diversos sitios, dependiendo de la forma y formulación del implante, la afección tratada, etc. Los sitios adecuados incluyen la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítreo, el espacio supracoroideo, la subconjuntiva, la epiesclerótica, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal y la esclerótica. Los sitios extrínsecos al vítreo adecuados comprenden el espacio supracoroideo, la pars plana

y similares. La implantación puede ser intracoroidea o supracoroidea. La supracoroidea es un espacio potencial que yace entre la pared interior de la esclerótica y la coroides yuxtapuesta. Los implantes que se introducen en la supracoroidea pueden entregar medicamentos a la coroides y a la retina anatómicamente yuxtapuesta dependiendo de la difusión del medicamento desde el implante, la concentración de medicamento comprendida en el implante y similares. La implantación también puede ser intrarretiniana, subretiniana, e intraescleral o epiescleral. De forma adicional, la implantación en los espacios meníngeos, el nervio óptico y/o el nervio intraóptico permite la entrega de medicamento en el sistema nervioso central y proporciona un mecanismo a través del cual se puede cruzar la barrera hematoencefálica.

Los implantes que se introducen directamente en el vítreo pueden liberar medicamento en la cavidad vítrea, permitiendo que el medicamento alcance la parte posterior del tejido ocular, tal como la retina, o se mueva a la parte delantera del ojo para tratar un tejido tal como el cristalino o un tejido de la cámara anterior. Los implantes y microimplantes pueden introducirse sobre o en una región avascular. La región avascular puede ser de origen natural, tal como la pars plana, o una región hecha para que sea avascular mediante métodos quirúrgicos. Las regiones avasculares inducidas quirúrgicamente pueden producirse en un ojo mediante métodos conocidos en la técnica tales como ablación láser, fotocoagulación, crioterapia, termocoagulación, cauterización y similares. Puede ser especialmente deseable producir dicha región avascular sobre o cerca del sitio de tratamiento deseado, especialmente cuando el sitio de tratamiento deseado está lejos de la pars plana o no es posible la colocación del implante en la pars plana. La introducción de implantes sobre una región avascular permitirá la difusión del medicamento desde el implante hacia el interior del ojo y evita la difusión del medicamento al torrente sanguíneo. Otros sitios de implantación incluyen la entrega de medicamentos antitumorales a lesiones neoplásicas, p. ej., un tumor o área de lesión, p. ej., tejidos circundantes, o en aquellas situaciones en las que se ha extirpado la masa tumoral, al tejido adyacente al tumor previamente extirpado y/o a la cavidad que queda después de extirpar el tumor.

Los microimplantes pueden administrarse en una variedad de formas convencionales, que incluyen medios quirúrgicos, tales como métodos de incisión y colocación quirúrgicos, o mediante el uso de un trocar. Como se ha indicado anteriormente, dichos métodos se realizan, de forma típica, en un entorno quirúrgico y pueden necesitar que primero se haga una incisión en el ojo que deberá ser cerrada con puntos de sutura tras completar el proceso. Una de las muchas ventajas de los microimplantes producidos según la presente invención es que, debido a su tamaño extremadamente pequeño, se pueden implantar utilizando métodos autosellantes que evitan las incisiones y los puntos de sutura necesitados por dichos otros métodos. En particular, los métodos autosellantes de administrar los microimplantes pueden realizarse según técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos están destinados a proporcionar una comprensión más exhaustiva de la presente invención. Sin embargo, se debe entender que estos ejemplos se proporcionan de forma ilustrativa y no de forma excluyente.

Ejemplo 1 (referencia): Preparación de microimplantes por extrusión simple

Se prepararon microimplantes para inserción en la cavidad vítrea del ojo como se indica a continuación. El agente activo dexametasona se mezcló con copolímero de polylactic acid-polyglycolic acid (ácido poliláctico-ácido poliglicólico- PLGA) 50/50 como polímero biodegradable. El agente y el polímero se mezclaron minuciosamente en una relación de 60/30/10 en peso de dexametasona (Pharmacia Corp., Peapack, NJ), PLGA 50/50 que tenía un extremo ácido libre (RG502H, Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania) y PLGA 50/50 (RG502, Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania), respectivamente.

A continuación, se alimentaron lotes de 20 g o menos de la combinación medicamento-polímero en un extrusor de husillo doble de 5 cc de capacidad (lote cerrado) apto para su uso en un modo continuo (DACA MicroCompounder, DACA Instruments, Goleta, CA o Haake Minilab, Thermo Haake, Madison, WI). El extrusor está configurado con husillos y cilindros cónicos, a diferencia de los cilindros cilíndricos convencionales. El extrusor se hizo funcionar a temperaturas de 90-110 °C, a velocidades de husillo de 20-30 rpm, 500-2000 N. Se adaptaron diversas boquillas al extrusor, que tenían diámetros en el intervalo de 0,4-0,5 mm y una relación longitud/diámetro general de 2 a 6. Los filamentos extrudidos se recogieron, de forma típica, en longitudes de hasta 254 milímetros (10 pulgadas), con el diámetro final de los filamentos ajustado mediante la velocidad de tracción en la extrusión.

Además, se cortaron con precisión filamentos de aproximadamente 0,4572 milímetros (0,018 pulgadas) de diámetro usando un cortador de guillotina automático para producir lotes de microimplantes cilíndricos de aproximadamente 0,4572 milímetros (0,018 pulgadas) de diámetro, 6 mm de longitud y que contenían aproximadamente 700 µg de dexametasona por microimplante.

De forma similar, se cortaron con precisión filamentos de 0,381 milímetros (0,015 pulgadas) de diámetro a longitudes de 10 mm para producir lotes de microimplantes cilíndricos de 0,381 milímetros (0,015 pulgadas) de diámetro, 10 mm de longitud y que, asimismo, contenían aproximadamente 700 µg de dexametasona por microimplante.

ES 2 678 401 T3

Ejemplo 2: Preparación de microimplantes por extrusión doble

5 Se dio forma a lotes de 80 g de la combinación medicamento/polímero descrita en el Ejemplo 1 de filamentos extrudidos usando dos extrusiones con el Haake Minilab. Los microimplantes se formaron usando un cortador de guillotina automático, como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3: Inspección y aceptación de los microimplantes de dexametasona (700 µg) en base a mediciones de masa

10 Los lotes de microimplantes se produjeron como en el Ejemplo 2. Se sometieron partes de los lotes a examen de peso, dimensiones, uniformidad de contenido y perfiles de liberación. La masa objetivo para cada microimplante fue de aproximadamente 1,2 mg totales (p. ej., 1,167 mg), de los que 700 µg son dexametasona y el resto polímero. Los microimplantes que pesaron dentro de +/- 10 % de la masa objetivo (+/- 0,1167 mg) se consideraron aceptables (p. ej., los implantes que tenían un intervalo de peso de 1,050 mg a 1,284 mg).

15 La uniformidad de contenido de los implantes fue de 85,0 % de LS a 115,0 % de LS.

La siguiente tabla resume los resultados del peso de los implantes de un lote de implantes.

N.º de muestra	Peso (mg)
1	1,175
2	1,190
3	1,184
4	1,176
5	1,161
6	1,181
7	1,190
8	1,162
9	1,183
10	1,169
11	1,165
12	1,174
13	1,181
14	1,155
15	1,188
16	1,188
17	1,183
18	1,162
19	1,191
20	1,163
21	1,164
22	1,199
23	1,182
24	1,192
25	1,170
26	1,186
27	1,164
28	1,165
29	1,168
30	1,163
31	1,178
32	1,150
33	1,176
34	1,199
35	1,170
36	1,166
37	1,176
38	1,173
39	1,169
40	1,183
41	1,202

El peso promedio de los implantes anteriores fue de 1,176 mg. Este lote de implantes tuvo una desviación estándar de 0,012 y una DER (desviación estándar relativa) porcentual de 1,06 %.

5 En una población de microimplantes producidos por el método descrito anteriormente, el diámetro promedio de 1321 microimplantes fue de 0,45974 milímetros (0,0181 pulgadas) con una desviación estándar de 0,0002 y una DER porcentual de 1,10 %.

10 En una población de microimplantes producida mediante el método descrito anteriormente, la longitud promedio de 1302 microimplantes fue de 5,8293 milímetros (0,2295 pulgadas) con una desviación estándar de 0,0011 y una DER porcentual de 0,48 %.

15 En otra población de 10 microimplantes, el peso promedio de los microimplantes fue de 1,1582 mg con una desviación estándar de 0,02 y una DER porcentual de 2,1 %. El peso promedio de dexametasona en mg en esta población de microimplantes fue de 0,682 mg. El porcentaje promedio de dexametasona (normalizado en peso) fue de 98,02 % con una desviación estándar de 0,24 y una DER porcentual de 0,25. El porcentaje promedio de dexametasona con un peso objetivo de 0,7 mg fue de 97,31 %, con una desviación estándar de 2,18 y una DER porcentual de 2,24. El perfil de liberación de una parte de esta población de microimplantes indicó que menos de 10 % de la dexametasona fue liberada aproximadamente 7 días después de su colocación en un ambiente acuoso, aproximadamente 40-60 % de la dexametasona fue liberada aproximadamente 14 días después de su colocación en un ambiente acuoso y aproximadamente 70-80 % de la dexametasona fue liberada aproximadamente 21 días después de su colocación en un ambiente acuoso.

20

REIVINDICACIONES

1. Método para fabricar un lote de microimplantes oculares, teniendo cada microimplante un diámetro de 0,483 mm (0,019 pulgadas) o menos y que comprende una mezcla homogénea de uno o más ingredientes activos, un copolímero de ácido poliláctico-ácido poliglicólico bioerosionable y un copolímero de ácido poliláctico-ácido poliglicólico bioerosionable que tiene un grupo terminal ácido libre, caracterizado por que el lote tiene una desviación estándar de masa de 2 % o menos y los diámetros de los microimplantes no difieren en más de $\pm 7,62 \mu\text{m}$ ($\pm 0,0003$ pulgadas) del diámetro medio, que comprende las etapas de clasificar las partículas de uno o más ingredientes activos, polímeros y/u otros excipientes opcionales para que tengan tolerancias en el tamaño de partícula de +/- 10 % del diámetro objetivo deseado, combinar estas partículas en una mezcla, extrudir esta mezcla en filamentos y cortar estos filamentos en microimplantes deseados.
2. Método según la reivindicación 1, en donde la mezcla se somete a una segunda extrusión.
3. Método según las reivindicaciones 1 o 2, que comprende la etapa adicional de proporcionar un microimplante para su inserción en el ojo para tratar enfermedades o afecciones oculares.