(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 720 882**

(51) Int. CI.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/712 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2009 E 13179231 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2664347**

(54) Título: **Bevacizumab para su uso en un método para tratar la degeneración macular relacionada con la edad atrófica**

(30) Prioridad:

18.07.2008 US 176238

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.07.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

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

Bevacizumab para su uso en un método para tratar la degeneración macular relacionada con la edad atrófica

Antecedentes

La presente invención se dirige a composiciones (es decir, sistemas de administración de fármacos) para su uso en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad seca.

En el mundo industrializado, la esperanza de vida media es superior a los 80 años de edad, y aumenta de forma constante. Desafortunadamente, la calidad de vida de las personas mayores con frecuencia se ve notablemente disminuida por la dolencia ocular conocida como degeneración macular relacionada con la edad ("ARMD" o "AMD"). La AMD es la principal causa de ceguera en todo el mundo, y la Organización Mundial de la Salud ha estimado que 14 millones de personas están ciegas o gravemente afectadas por AMD. La afección de la AMD tiene un impacto muy importante sobre la salud física y mental de la población geriátrica y sus familias, y supone una carga significativa para el sistema de salud pública. La característica principal de la AMD es una pérdida progresiva de la visión central, atribuible a cambios degenerativos y neovasculares en la mácula, una zona especializada en el centro de la retina.

Existen dos formas de AMD, AMD atrófica o seca y AMD neovascular o húmeda. De forma típica, la AMD comienza como AMD seca. La AMD seca se caracteriza por la formación de depósitos similares a placas de color amarillo, denominados drusas, en la mácula, entre el retinal pigment epithelium (epitelio pigmentario de la retina - RPE) y la coroides subyacente. Aproximadamente un 15 % de pacientes con AMD seca desarrollan AMD húmeda, que se caracteriza por la neovascularización coroidea, que es la formación de nuevos vasos sanguíneos en la coroides, y por la pérdida de visión.

Aunque no hay cura para la AMD, se conocen tratamientos para la AMD húmeda (la forma menos prevalente de la AMD), tales como el uso de agentes antineovasculares y terapia fotodinámica (irradiación de la mácula con láser). Los agentes antineovasculares para el tratamiento de la AMD húmeda incluyen agentes que bloquean la acción del vascular endothelial growth factor (factor de crecimiento endotelial vascular - VEGF) ralentizando con ello la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos en la retina) lo que conduce a la neovascularización coroidea y la pérdida de visión en pacientes con AMD húmeda. Dichos agentes ‘‘anti-VEGF’’ autorizados o en estudio clínico para el tratamiento de la AMD húmeda incluyen bevacizumab (Avastin), ranibizumab (Lucentis), y pegaptanib (Macugen). Bevacizumab es un anticuerpo de longitud completa anti-VEGF autorizado para su uso en el cáncer de colon metastático. Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal anti-VEGF humanizado que inhibe todos los isotipos del VEGF, y pegaptanib es un aptámero neutralizante de VEGF que inhibe específicamente una isoforma del VEGF (VEGF-165).

Otros agentes anti-VEGF conocidos incluyen los los small interfering RNA (RNA interferentes pequeños - siRNAs); corticoesteroides tales como acetato de anacortave, acetónido de triamcinolona, y acetónido de fluocinolona; inhibidores del receptor de tirosina quinasa (como vatalanib y Ruboxistaurina [disminuye la actividad de la proteína quinasa C]); lactato de escualamina, y; factores de crecimiento, incluido el factor derivado del epitelio pigmentado. Los siRNAs pueden inhibir la producción del VEGF, y la producción del receptor del VEGF, los corticoesteroides pueden tratar el aspecto de AMD de la AMD húmeda, los inhibidores del receptor de tirosina quinasa inhiben los efectos corriente abajo del VEGF, y el lactato de escualamina inhibe los canales iónicos de la membrana plasmática con efectos corriente abajo sobre el VEGF.

Una dolencia ocular puede incluir una enfermedad, patología o dolencia 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 fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares (tales como los músculos oblicuos y rectos) y la parte del nervio óptico que está dentro o adyacente al globo ocular. Una dolencia ocular de la parte delantera del ojo, o dolencia ocular anterior, es una enfermedad, patología o dolencia que implica una región o sitio ocular, tal como un músculo periocular, un párpado o un tejido del globo ocular, o del fluido que está situado antes de la pared posterior de la cápsula del cristalino o músculos ciliares. Así, una dolencia ocular de la parte delantera del ojo afecta o implica, principalmente, la conjuntiva, la córnea, la conjuntiva, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (detrás el iris pero delante de la pared posterior de la cápsula del cristalino), el cristalino y la cápsula del cristalino, así como los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios que vascularizan, mantienen o inervan una región o sitio ocular anterior.

Una dolencia ocular de la parte delantera del ojo (anterior) puede incluir una enfermedad, patología o dolencia tal como, por ejemplo, afaquia; pseudofaquia; astigmatismo; blefaroespasmo; catarata; enfermedades de la conjuntiva; conjuntivitis; enfermedades de la córnea; úlcera corneal; síndromes de ojo seco; enfermedades del párpado; enfermedades del aparato lacrimal; obstrucción del conducto lacrimal; miopía; presbicia; trastornos de la pupila; trastornos de refracción y estrabismo. El glaucoma puede considerarse una dolencia ocular de la parte delantera del ojo debido a que un objetivo clínico del tratamiento de glaucoma puede ser reducir la hipertensión del fluido acuoso en la cámara anterior del ojo, (es decir, reducir la presión intraocular).

Una dolencia ocular de la parte posterior (o parte posterior del ojo) es una enfermedad, patología o dolencia que afecta o implica principalmente una región o sitio ocular posterior tales como la coroides o la esclerótica (en una

posición posterior a un plano que pasa por la pared posterior de la cápsula del cristalino), humor vítreo, cámara del humor vítreo, 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 dolencia ocular posterior puede incluir una enfermedad, patología o dolencia, como por ejemplo, la degeneración macular (como la degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y la degeneración macular relacionada con la edad exudativa); neovascularización coroidea; neurorretinopatía macular aguda; edema macular (tal como edema macular cistoideo y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, trastornos de la retina, retinopatía diabética (incluida la retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva de la arteria retiniana; oclusión de la vena central retiniana; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; traumatismo ocular que afecta a un sitio o ubicación ocular posterior; un dolencia ocular posterior causada o influenciada por un tratamiento ocular con láser; dolencias oculares posteriores causadas o influenciadas por una terapia fotodinámica; fotocoagulación; retinopatía por radiación; trastornos de la membrana epirretiniana; oclusión de la rama venosa retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción de la retina distinta a retinopatía diabética, retinitis pigmentosa y glaucoma. El glaucoma también puede considerarse una dolencia ocular posterior porque un objetivo terapéutico del tratamiento del glaucoma es evitar la pérdida o reducir la aparición de pérdida de visión debido al daño a, o pérdida de, células de la retina, o de células del nervio óptico (es decir, neuroprotección).

Como se ha indicado, la degeneración macular, tal como la AMD, es una causa principal de ceguera en el mundo, y se estima que treinta millones de americanos presentan evidencia de degeneración macular. La degeneración macular es el resultado de una rotura en la mácula, la parte sensible a la luz de la retina responsable de la visión directa y aguda necesaria para leer o conducir. La visión central queda especialmente afectada. La degeneración macular se diagnostica como seca (atrófica) o húmeda (exudativa). La forma seca de la degeneración macular es más común que la forma húmeda de la degeneración macular, donde aproximadamente 90 % de los pacientes de AMD se diagnostican con AMD seca. La forma húmeda de la enfermedad suele llevar a la pérdida de visión más grave. La degeneración macular puede producir una pérdida de visión indolora, lenta o súbita. La causa de la degeneración macular no está clara. La forma seca de la AMD puede ser resultado del envejecimiento y el adelgazamiento de los tejidos de la mácula, del depósito de pigmentos en la mácula, o de una combinación de ambos procesos. En la AMD húmeda, nuevos vasos sanguíneos crecen bajo la retina con salida de sangre y fluidos. Esta salida produce la muerte de las células de la retina, y crea puntos ciegos en la visión central.

El macular edema (edema macular - ME) puede dar lugar a un hinchamiento de la mácula. El edema está causado por fluidos que salen de los vasos sanguíneos de la retina. La sangre sale de las finas paredes de los vasos sanguíneos a una zona muy pequeña de la mácula, rica en conos, las terminaciones nerviosas que detectan el color y de las que depende la visión diurna. La visión se vuelve borrosa en el centro o justo en el lateral del campo visual central. La pérdida de visión puede progresar a lo largo de un período de meses. La obstrucción de los vasos sanguíneos de la retina, la inflamación ocular y la degeneración macular relacionada con la edad se han asociado, todos ellos, con el edema macular. La mácula también puede verse afectada por hinchamiento después de la extracción de cataratas. Los síntomas del ME incluyen visión central borrosa, visión distorsionada, visión de color rosa, y sensibilidad a la luz. Las causas del ME pueden incluir oclusión de venas de la retina, degeneración macular, escape macular diabético, inflamación del ojo, coriorretinopatía serosa central idiopática, uveítis anterior o posterior, pars planitis, retinitis pigmentosa, retinopatía por radiación, desprendimiento del humor vítreo posterior, formación de membrana epirretinal, telangiectasia retiniana yuxtafoveal idiopática, capsulotomía o iridotomía por Nd:YAG. Algunos pacientes con ME pueden tener antecedentes de uso tópico de epinefrina o análogos de prostaglandina para el glaucoma. La primera línea de tratamiento para el ME es, de forma típica, un colirio antiinflamatorio aplicado por vía tópica. El aumento en la permeabilidad capilar retiniana y el posterior edema retiniano del edema macular pueden resultar de una rotura de la barrera hematorretiniana mediada en parte por el vascular endothelial growth factor (factor de crecimiento endotelial vascular - VEGF), una glicoproteína de 45 kD. Se sabe que el VEGF puede aumentar la permeabilidad vascular; posiblemente, aumentando la fosforilación de las proteínas de la unión estrecha, tales como la ocludina, y de la zonula occludens. De forma similar, en patologías no oculares humanas, como la ascitis, se ha caracterizado al VEGF como un potente vascular permeability factor (factor de permeabilidad vascular - VPF).

Desde el punto de vista bioquímico, se sabe que el VEGF es un contribuyente principal al aumento en el número de capilares en tejidos que experimentan angiogénesis. Las células endoteliales capilares bovinas proliferarán y mostrarán signos de estructuras tubulares *in vitro* tras una estimulación con VEGF. La regulación positiva del VEGF es un componente principal de la respuesta fisiológica al ejercicio físico y se sospecha que su función en la angiogénesis podría ser un posible tratamiento de lesiones vasculares.

VEGF produce una cascada de señalización intracelular en las células endoteliales. La unión de VEGF al receptor 2 del VEGF (VEGFR-2) inicia una cascada de señalización con tirosina quinasa que estimula la producción de factores que estimulan la permeabilidad de los vasos de diferentes (epithelial nitric oxide synthase [óxido nítrico sintasa epitelial - eNOS], proliferation/survival basic fibroblast growth factor [factor de crecimiento de fibroblastos básico para proliferación/supervivencia -bFGF]), migración (intercellular adhesion molecules [moléculas de adhesión intercelular - ICAM]); vascular cell adhesion molecules (moléculas de adhesión a células vasculares - VCAMs); matrix metalloproteases (metaloproteasas de la matriz – MMP)) y finalmente diferenciación en vasos sanguíneos maduros.

Como parte de la cascada de señalización angiogénica, el NO (óxido nítrico) está ampliamente considerado un contribuyente principal a la respuesta angiogénica porque la inhibición del NO reduce significativamente los efectos de los factores de crecimiento angiogénicos.

La retina humana normal contiene poco o ningún VEGF; sin embargo, la hipoxia produce la regulación positiva de la producción de VEGF. Las patologías caracterizadas por la regulación positiva del VEGF inducida por hipoxia incluyen, aunque no de forma limitativa, CRVO y BRVO. Esta regulación positiva del VEGF inducida por hipoxia puede inhibirse farmacológicamente. Pe'er J. y col., *Vascular Endothelial Growth Factor Upregulation In Human Central Retinal Vein Occlusion*, OPHTHALMOLOGY 1998; 105:412-416. Se ha demostrado que los anticuerpos anti-VEGF pueden inhibir la proliferación de células endoteliales capilares inducida por el VEGF. Por tanto, la atenuación de los efectos del VEGF introduce una justificación para tratar el edema macular de la enfermedad oclusiva venosa.

Además, la sobreexpresión de VEGF produce un aumento de la permeabilidad en los vasos sanguíneos además de estimular la angiogénesis. En la degeneración macular "húmeda" o exudativa, el VEGF produce la proliferación de capilares en la retina. Puesto que el aumento en la angiogénesis también produce edema, la sangre y otros fluidos de la retina salen a la retina causando una pérdida de visión. La presente invención incluye un nuevo tratamiento de la degeneración macular sin neovascularización mediante el uso del agente anti-neovascular bevacizumab, de forma que se detenga la cascada de señalización principal de la angiogénesis, impidiendo de esta forma la aparición de estos síntomas.

La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera entre los adultos de edades de 20 a 74 años. La isquemia macular es una de las principales causas de pérdida irreversible de agudeza visual y disminución de la sensibilidad al contraste en pacientes con retinopatía diabética. La ausencia de perfusión capilar y la disminución del flujo sanguíneo capilar que es responsable de esta isquemia se observa clínicamente en el angiograma con fluoresceína como un aumento en la oveal avascular zone (zona avascular de la fóvea - FAZ) o como una irregularidad del contorno de la FAZ. Estos hallazgos son predictores de otras complicaciones que amenazan la vista, quizás mejor conocidas, de la retinopatía diabética, incluidos el edema macular y la retinopatía proliferativa. Algo quizás más importante es que una extensa ausencia de perfusión capilar también es un predictor de mal pronóstico visual de la retinopatía diabética.

Hay tratamientos disponibles o en desarrollo para el edema macular y la retinopatía proliferativa, como la fotocoagulación con láser, corticoesteroides intravítreos, y terapias anti-VEGF. Aunque la fotocoagulación con láser se ha estudiado para la pérdida de visión directamente asociada con la isquemia macular, en la actualidad no hay ningún tratamiento conocido para esta indicación.

La superficie exterior del globo ocular normal de un mamífero tiene una capa de tejido conocido como epitelio conjuntival, bajo el cual hay una capa de tejido denominado fascia de Tenon (también denominado estroma conjuntival). La extensión de la fascia de Tenon que se extiende hacia atrás por todo el globo forma una vaina fascial conocida como cápsula de Tenon. Bajo la fascia de Tenon se encuentra la epiesclerótica. En su conjunto, el epitelio conjuntival y la fascia de Tenon se denominan conjuntiva. Como se ha señalado, bajo la fascia de Tenon está la epiesclerótica, bajo la cual se encuentra la esclerótica, seguida por la coroides. La mayoría de los vasos linfáticos y su sistema de drenaje asociado, que es muy eficaz para eliminar los agentes terapéuticos situados en sus proximidades, están presentes en la conjuntiva del ojo.

Puede administrarse un agente terapéutico al ojo para tratar una dolencia ocular. Por ejemplo, el tejido de destino de un agente terapéutico antihipertensivo para tratar la presión intraocular elevada característica del glaucoma puede ser el cuerpo ciliar y/o la malla trabecular. Desafortunadamente, la administración de una sustancia farmacéutica antihipertensiva ocular por vía tópica en forma de colirio puede dar lugar a una rápida eliminación por lavado de la mayoría, si no todo, el agente terapéutico antes de que llegue al tejido de destino del cuerpo ciliar y/o a la malla trabecular, siendo por tanto necesaria una redosificación frecuente para tratar de manera eficaz una dolencia hipertensiva. De forma adicional, los efectos secundarios para los pacientes derivados de la administración tópica de las medicaciones antiglaucoma y sus conservantes van desde incomodidad ocular a alteraciones de la superficie ocular que suponen una amenaza para la visión, incluida la hiperemia conjuntival (enrojecimiento ocular), escozor, dolor, disminución de la producción y la función de las lágrimas, disminución de la estabilidad de la película lacrimal, queratitis puntiforme superficial, metaplasia de células escamosas, y cambios en la morfología celular. Estos efectos adversos de los colirios tópicos antiglaucoma pueden interferir con el tratamiento del glaucoma desalentando el cumplimiento terapéutico del paciente con la dosificación; además, el tratamiento a largo plazo con colirios se asocia a un fracaso elevado de la cirugía de filtración. Asbell P.A., y col., *Effects of topical antiglaucoma medications on the ocular surface*, Ocul Surf 2005 Jan;3(1):27-40; Mueller M., y col., *Tear film break up time and Schirmer test after different antiglaucomatous medications*, Invest Ophthalmol Vis Sci 2000 Mar 15;41(4):S283.

Se conoce la administración de un depósito de fármaco al espacio sub-tenoniano posterior (es decir, cerca de la mácula). Véase p. ej. la columna 4 de la patente US-6.413.245. De forma adicional, se conoce la administración de un implante de polilactida al espacio subtenoniano o en una ubicación supracoroidal. Véase p. ej. la patente publicada US-5.264.188 y la solicitud de patente publicada US-20050244463

Puede utilizarse un agente antineovascular para el tratamiento de una dolencia ocular, como una dolencia ocular posterior, que implique angiogénesis, como la choroidal neovascularization (neovascularización coroidea -

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

Técnicas como la inyección intravítrea de un fármaco han mostrado resultados prometedores pero, debido a la corta semivida intraocular del principio activo, incluidos los agentes antineovasculares, las inyecciones intravítreas deben repetirse frecuentemente para mantener un nivel terapéutico del fármaco. A su vez, este proceso repetitivo aumenta el potencial de efectos secundarios tales como infección, desprendimiento de retina, endoftalmitis, y cataratas.

Puede fabricarse un sistema de administración de fármacos intraocular de un polímero biodegradable, como un polímero de poli(lactida) (PLA), polímero de poli(lactida-co-glicólido) (PLGA), así como copolímeros de polímeros de PLA y PLGA. Los polímeros de PLA y PLGA se degradan por hidrólisis, y los productos de degradación, el ácido láctico y el ácido glicólico, se metabolizan a dióxido de carbono y agua.

Los sistemas de administración de fármaco se han formulado con varios principios activos. Por ejemplo, se conoce la fabricación de implantes de polímero de 2-metoxiestradiol y ácido poliláctico (como varillas y obleas) previstos para uso intraocular, mediante un método de extrusión de fundido. Véase p. ej. la solicitud de patente publicada US-20050244471. De forma adicional, se conoce la fabricación de implantes y microesferas de polímero de brimonidina y ácido poliláctico previstos para uso intraocular. Véanse p. ej. las solicitudes de patente publicadas US-20050244463 y US-20050244506, y la solicitud de patente con número de serie US-11/395.019. Además, se conoce la fabricación de implantes y microesferas de polímero de ácido poliláctico que contiene bimatoprost previstos para uso intraocular. Véanse p. ej. las solicitudes de patente publicadas US-2005/0244464 y US-2006/0182781, y la solicitud de patente con números de serie US-11/303.462 y 11/371.118.

EP-488 401 describe implantes intraoculares, fabricados a partir de determinados ácidos polilácticos, para su aplicación en el interior del ojo después de una operación quirúrgica para trastornos de la retina/cuerpo vítreo o para el glaucoma. EP-430539 describe el uso de un implante bioerosionable que se inserta en la supracoroides.

La solicitud con número de serie US-11/565.917 presentada el 1 de diciembre de 2006 describe la administración intraocular (incluida en el espacio subtenoniano) de varios implantes sólidos que contienen fármaco.

Se conocen sistemas de administración intraocular de fármaco que se suturan o fijan en su sitio. La sutura u otros medios de fijación requiere que los sensibles tejidos del ojo estén en contacto con aspectos de un sistema de administración de fármaco que no son necesarios para contener un agente terapéutico dentro o sobre la administración de fármaco o para permitir que el agente terapéutico se libere *in vivo*. Dicha sutura o fijación supone un valor meramente periférico o residual, y su uso puede aumentar el tiempo de cicatrización, la incomodidad del paciente, y el riesgo de infección u otras complicaciones.

Las solicitudes de patente con números de serie US-11/742.350; 11/859.310; 11/952.938; y 11/364.687 describen el uso de composiciones intraoculares que comprenden agentes terapéuticos anti-VEGF, tales como bevacizumab. Son conocidas las formulaciones de macromoléculas para uso intraocular, véase p. ej. las solicitudes con números de serie 11/370.301; 11/364.687; 60/721.600; 11/116.698; y 60/567.423.

De forma significativa, aunque la AMD seca es la forma más común de AMD, salvo el uso de antioxidantes (como dosis altas de vitaminas C, E, beta caroteno y/o cinc para neutralizar las especies reactivas de oxígeno en la retina), "no existen en la actualidad terapias para la más común AMD 'seca'". Gehrs K., y col., *Age-related macular degeneration -emerging pathogenetic and therapeutic concepts*, Ann Med 2006; 38: 450-471. Por tanto, "no hay un tratamiento eficaz para la forma más prevalente de la AMD, la atrófica (seca)". Petrukhin, K., *New therapeutic targets in atrophic age-related macular degeneration*, Expert Opin. Ther. Targets 92007) 11(5): 625-639.

US-2007/0059336 describe implantes intravítreos que comprenden bevacizumab y PLGA para usar en la prevención de la neovascularización adicional en la AMD. Un implante de 2 mg que comprende 1 mg de bevacizumab se introdujo en el humor vítreo de un paciente una vez cada cuatro semanas durante 12 semanas.

Por tanto, sería ventajoso disponer de un sistema de administración de fármaco de liberación sostenida adecuado para uso intraocular para el tratamiento de la AMD seca. Lo que se necesita, por tanto, es una composición y método para tratar la AMD seca.

Sumario

La presente invención satisface esta necesidad al proporcionar composiciones para su uso en el tratamiento de la AMD seca. En particular, la presente invención proporciona una terapia intraocular eficaz para el tratamiento de la AMD seca mediante el uso de un sistema de administración de fármaco de liberación sostenida adecuado para uso intraocular (es decir intravítreo).

Definiciones

Los términos siguientes se definen para tener los siguientes significados:

"Agente antineovascular" significa un compuesto que tiene un efecto antiangiogénico cuando se administran a un ojo, como mediante inyección intravítrea o implante.

"Agente anti-VEGF" significa un compuesto que inhibe una actividad o un efecto del VEGF, e incluye bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib, aptámeros neutralizantes del VEGF, anticuerpos monoclonales anti-VEGF, siRNAs, corticoesteroides como acetato de anacortave, acetónido de triamcinolona, y acetónido de fluocinolona; inhibidores del receptor de tirosina quinasa, tales como vatalanib y Ruboxistaurina, lactato de escualamina, y; y factores de crecimiento, incluido el factor derivado del epitelio pigmentario.

"Aproximadamente" significa de forma aproximada o cerca y, en el contexto de un valor o intervalo numérico establecido en el presente documento, significa ±10 % del valor o intervalo numérico citado o reivindicado.

"Principio activo", "fármaco" y "agente terapéutico" se utilizan indistintamente en el presente documento, y se refieren a cualquier sustancia (incluida una sustancia biológica o macromolécula) utilizada para tratar una dolencia ocular.

"Biocompatible" con respecto a un sistema de administración de fármaco significa que, tras la administración intraocular del sistema de administración de fármaco a un ojo de un mamífero, no se produce una reacción inmunitaria significativa.

"Polímero bioerosionable" significa un polímero que se degrada *in vivo*. El polímero puede ser un gel o un polímero de tipo hidrogel, polímero de PLA o PLGA o mezclas o derivados de los mismos. Los términos "bioerosionable" y "biodegradable" son sinónimos y se usan indistintamente en el presente documento.

"Sistema de administración de fármaco" significa un líquido, gel, hidrogel, formulación de alta viscosidad, implante sólido o microesferas de los que puede liberarse una cantidad terapéutica de un agente terapéutico tras la administración *in vivo* del sistema de administración de fármaco, sin ningún requisito de que el sistema de administración de fármaco se suture al tejido ocular ni se fije de otra forma con un medio de unión.

"AMD seca" (también denominada degeneración macular relacionada con la edad atrófica) significa una dolencia de la retina humana en la que aparecen drusas en la mácula con poca o ninguna neovascularización retiniana. La AMD seca incluye la AMD categoría 1 (están presentes pocas drusas o son solo pequeñas, la AMD categoría 2 (AMD temprana en las que están presentes drusas de tamaño pequeño a moderado) y la AMD categoría 3 (AMD intermedia en la que están presentes numerosas drusas de tamaño medio o grande). Por el contrario, la "AMD húmeda" significa una dolencia de la retina humana caracterizada por la presencia de neovascularización en la retina (AMD de categoría 4 o AMD avanzada) o pérdida de visión. Las drusas pequeñas tienen un diámetro menor de 63 micrómetros, las drusas de tamaño medio tienen un diámetro entre 63 y 124 micrómetros, y las drusas grandes tienen un diámetro de 125 micrómetros o más.

"Intraocular" significa dentro o bajo un tejido ocular. Una administración de fármaco de un sistema de administración de fármaco incluye la administración del sistema de administración de fármaco en los espacios subtenoniano, subconjuntivo, supracoroidal, intravítreo y similares. Una administración intraocular de un sistema de administración de fármaco excluye la administración del sistema de administración de fármaco en una ubicación tópica, sistémica, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, y similar.

"Dolencia ocular" significa una enfermedad, patología o dolencia que afecta o implica al ojo o a una de las partes o regiones del ojo, tal como una enfermedad de la retina. El ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares (tales como los músculos oblicuos y rectos) y la parte del nervio óptico que está dentro o adyacente al globo ocular.

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

"Sustancialmente" significa entre 51 % y 100 % del artículo o cantidad así calificada.

"Adecuado para la inserción (o implante) en (o dentro de) una región o sitio ocular" con respecto a un sistema de administración de fármaco, significa un sistema de administración de fármaco que tiene un tamaño (dimensiones)

tales que se pueda administrar, inyectar, introducir o implantar sin producir un daño tisular excesivo y sin interferir físicamente con la visión existente del paciente en el que el implante se implanta o se introduce.

"Sostenido" tal como en "período sostenido" o "liberación sostenida" significa un periodo de tiempo mayor de tres días, preferiblemente durante al menos 20 días (es decir durante un período de tiempo de 20 días a 365 días), y con máxima preferencia durante al menos 30 días. Una liberación sostenida puede persistir entre aproximadamente dos meses y aproximadamente cuatro meses.

"Niveles terapéuticos" o "cantidad terapéutica" significa una cantidad o una concentración de un principio activo que se ha administrado de forma local a una región ocular que es adecuada para tratar con seguridad una dolencia ocular, para reducir o prevenir un síntoma de una dolencia ocular.

"Tratar" significa administrar un tratamiento a un paciente humano. Tratar incluye un tratamiento que actúa para reducir un síntoma clínico existente (tal como la cantidad o extensión de las drusas presente) de una dolencia ocular actualmente diagnosticada (tal como la AMD seca), así como la prevención o el deterioro (o ralentización de la velocidad de deterioro) de la dolencia ocular actualmente diagnosticada hacia otra dolencia ocular (tal como AMD húmeda) que tenga síntomas clínicos nuevos o adicionales (tales como pérdida de visión y/o neovascularización).

Un aspecto de la invención es un sistema de administración de fármaco biocompatible para su uso en un método a baja dosis para tratar la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) seca, comprendiendo el sistema de administración de fármaco entre 5 µg y 20 µg de bevacizumab y un vehículo polimérico de ácido hialurónico asociado con bevacizumab;
en donde el método comprende la etapa de inyectar el sistema de administración de fármaco en el humor vítreo de un ojo de un paciente con AMD seca; y
en donde el sistema de administración de fármaco libera entre 14 ng y 120 ng de bevacizumab durante un período de 24 horas en un periodo de entre 3 meses y 6 meses.

El otro ojo no inyectado del paciente puede tener AMD húmeda, y la AMD seca se trataimpidiendo o retrasando el inicio de la neovascularización de la retina en el ojo con AMD seca que recibe la inyección.

El sistema de administración de fármaco puede tener una viscosidad entre aproximadamente 130.000 cps y aproximadamente 300 000 cps para una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo a 25 °C, y el sistema de administración de fármaco puede inyectarse con una jeringa de calibre 25 a 30.

Dibujo

La Figura 1 es un gráfico que muestra el porcentaje de viabilidad (eje Y) *in vitro* de las células del epitelio pigmentario de la retina, ARPE-19 (eje y, el 100 % de viabilidad es la viabilidad de las células ARPE-19 a tiempo cero) después de periodos de incubación de 24, 48 y 72 horas *in vitro* con las concentraciones de polisorbato 80 mostradas en el eje X.

Descripción

La presente invención se basa en el descubrimiento de que se puede utilizar un agente antineovascular para tratar una dolencia, tal como la AMD seca, incluso si no hay neovascularización presente en el ojo con AMD seca del paciente a tratar. Antes de la invención de los inventores, no se sabía que se pudiera usar un agente antineovascular para tratar una dolencia, tal como la AMD seca, cuando no hubiera neovascularización presente en el ojo del paciente a tratar. Véanse p. ej. Lin J., y col., *Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms in Age-related Macular Degeneration*, Am J Ophthalmol. 29 Mar 2008 (gen de VEGF no asociado con el ADN de un paciente con AMP); y Cook H., y col., *Age-related macular degeneration: diagnosis and management*, Br Med Bull. 2008;85:127-49 ("…no existe ningún tratamiento para la AMD seca avanzada…"). La presente invención trata la AMD seca impidiendo o retrasando la progresión de AMD seca a AMD húmeda.

Sin pretender imponer ninguna teoría, podemos postular un mecanismo de la eficacia de la presente invención y las realizaciones de la misma. De esta forma, puede estimarse que un paciente con AMD húmeda en un ojo tiene un 10 % de probabilidad (anual) de desarrollar neovascularización (AMD húmeda) en el otro ojo. Estos porcentajes son acumulativos, de forma que en un periodo de 5 años, el paciente que tiene AMD húmeda en un ojo tiene un 50 % de probabilidad de desarrollar AMD húmeda en el otro ojo, posiblemente debido a la presencia de una mutación en el gen del factor H del complemento. Los inventores creen que los procesos genéticamente mediados que han llevado al desarrollo de la AMD húmeda en un ojo prevalecerán, con el tiempo, en el otro ojo, de modo que estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar AMD húmeda (neovascular) en ambos ojos, estando por tanto indicadas medidas preventivas para reducir la posibilidad de que el paciente desarrolle una pérdida grave de visión en ambos ojos.

Por lo tanto, los autores postulan que la terapia antineovascular puede ser eficaz para tratar la AMD seca, para impedir de esta forma su progresión a AMD húmeda, incluso aunque el ojo con AMD seca a tratar tenga poca o ninguna neovascularización. Para reducir la probabilidad de progreso de AMD de seca a húmeda, las dianas relevantes incluyen la ruta del vascular endothelial growth factor (factor de crecimiento endotelial vascular - VEGF). El VEGF es una

proteína de señalización importante implicada tanto en la vasculogénesis como en la angiogénesis. En pacientes con AMD seca, se considera que la sobreexpresión de VEGF está implicada en la progresión a CNV. El VEGF se ha validado como una diana importante ya que los bloqueantes de VEGF, tales como Macugen™ (pegaptanib), un aptámero pegilado que bloquea específicamente VEGF165 y, lo que es más importante, Avastin™ (bevacizumab), un anticuerpo monoclonal que es más promiscuo y bloquea todas las isoformas conocidas de VEGF: VEGF121, VEGF165, VEGF189, y VEGF20. Los bloqueantes de VEGF se han usado ampliamente en la CNV asociada con AMD, en la proliferative diabetic retinopathy (retinopatía diabética proliferativa - PDR), glaucoma neovascular, diabetic macular edema (edema macular diabético - DME), y edema macular secundario a la retinal vein occlusion (oclusión venosa de la retina - RVO). Los resultados del bloqueo anti-VEGF son aún más impresionantes para la CNV asociada a AMD.

Aunque en la actualidad no está autorizada por la FDA para dicho uso, la inyección de 1,25 a 2,5 mg de una solución acuosa (es decir, de liberación inmediata) de bevacizumab (es decir, no como un sistema de administración de fármaco de liberación sostenida o prolongada) en la cavidad del vítreo se ha realizado en estudios con seres humanos y con animales sin observar una toxicidad intraocular significativa. La semivida en el humor vítreo de un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, como bevacizumab, tras la inyección en el humor vítreo partiendo de una formulación de liberación inmediata (es decir, acuosa) es de solo 5 a 6 días. Por tanto, las formulaciones antineovasculares de liberación inmediata no pueden proporcionar ningún efecto terapéutico duradero o prolongado (debido a la liberación inmediata de una sola vez) y requiere reinyecciones frecuentes y dolorosas para tratar una dolencia ocular.

Por tanto, aunque se ha administrado una formulación acuosa intravítrea de bevacizumab con dosis tan altas como de 1,25 a 2,5 mg para tratar la neovascularización macular (AMD húmeda), los inventores creen que es posible que dosis de bevacizumab inferiores a 1 % de las dosis intravítreas conocidas (es decir, menos de 12 µg) puedan suprimir la neovascularización. Los autores ostulan que una dosis de bevacizumab incluso de 6,2 ug (es decir, tan poco como 0,5 % de la dosis conocida de 1,25 mg) puede utilizarse para tratar o prevenir la neovascularización en seres humanos (es decir, para tratar la AMD seca). Por tanto, puede liberarse en el humor vítro de 1,25 mg a 2,5 mg de un agente antineovascular, tal como bevacizumab, a lo largo de un período de 3-6 meses desde un sistema de administración de fármaco de liberación sostenida para proporcionar un tratamiento a largo plazo de una dolencia ocular crónica, tal como la AMD seca.

Un hidrogel es un gel coloidal formado como una dispersión en agua u otro medio acuoso. Por tanto, un hidrogel se forma mediante la formación de un coloide en el que una fase dispersa (el polímero) se ha combinado con una fase continua (es decir, agua) para producir un producto viscoso parecido a una gelatina; por ejemplo, ácido silícico coagulado. Un hidrogel es una red tridimensional de cadenas de polímero hidrófilo que están reticuladas mediante uniones tanto químicas como físicas. Debido a la naturaleza hidrófila de las cadenas de polímero, los hidrogeles absorben agua y se hinchan (salvo que ya hayan absorbido su máxima cantidad de agua). El proceso de hinchado es el mismo que el de la disolución de polímeros hidrófilos no reticulados. Por definición, el agua constituye al menos 10 % del peso total (o volumen) de un hidrogel.

Ejemplos de hidrogeles incluyen polímeros sintéticos tales como metacrilato de polihidroxietilo, y poli(alcohol vinílico) reticulado tanto química como físicamente, poliacrilamida, poli(N-vinilpirrolidona), poli(óxido de etileno), y poliacrilonitrilo hidrolizado. Ejemplos de hidrogeles que son polímeros orgánicos incluyen hidrogeles compuestos de polisacáridos reticulados de forma covalente o iónica, tales como las sales de metal polivalente de alginato, pectina, carboximetilcelulosa, heparina, hialuronato e hidrogeles derivados de quitina, quitosana, pululano, gellan y xantano. Los hidrogeles particulares utilizados en el presente experimento fueron un compuesto de celulosa (es decir hidroxipropilmetilcelulosa [HPMC]) y un hyaluronic acid (ácido hialurónico - HA) de alto peso molecular.

Como realización de la presente invención, los autores prepararon una formulación de hidrogel para inyección intravítrea utilizando un ácido hialurónico polimérico y un anticuerpo monoclonal anti-VEGF. Este sistema de administración de fármaco puede proporcionar liberación sostenida de una dosis diaria baja del anticuerpo monoclonal anti-VEGF durante un periodo de 3 a 6 meses, y evita la conversión de una AMD seca a una AMD húmeda. El sistema de administración de fármaco también puede comprender la encapsulación en microesferas del anticuerpo anti-VEGF en el hidrogel. El sistema de administración de fármaco de liberación sostenida puede proporcionar el necesario bloqueo anti-VEGF en el ojo para reducir la probabilidad de progresión desde una AMD seca a una AMD húmeda. Además, las bajas dosis liberadas en el ojo durante un periodo de tiempo prolongado no proporcionan un nivel tóxico sistémico del agente antineovascular.

Como alternativa, el sistema de administración de fármaco puede ser un implante de PLGA, anticuerpos liposómicos encapsulados atrapados en un ácido hialurónico reticulado. De forma adicional, pueden utilizarse microesferas, microcápsulas (que varían de 0,001 a 100 micrómetros) y liposomas con superficies modificadas para crear una interacción con el polímero de hidrogel para modificar la liberación.

La presente invención abarca sistemas de administración de fármaco que están estructurados y configurados exclusivamente para administración intraocular, al contrario que la administración tópica o sistémica. La administración intraocular se realiza mediante inyección dentro de la cavidad del humor vítreo (cámara posterior) del ojo. Los sistemas de administración de fármaco dentro del alcance de la presente invención pueden ser implantes y/o microesferas biodegradables. Los sistemas de administración de fármaco pueden ser monolíticos, esto es, el principio activo está distribuido o disperso de forma homogénea por la totalidad del polímero

biodegradable. Una característica importante de los sistemas de administración de fármaco de la presente invención es que no incluyen ningún medio (como un tapón, saliente, o pestaña de sutura) para fijar el sistema de administración de fármaco a la ubicación intraocular donde se administra.

Una característica importante de un sistema de administración de fármaco dentro del alcance de la presente invención es que se puede inyectar dentro de una ubicación intravítrea para proporcionar una liberación sostenida de un agente terapéutico sin la aparición o la persistencia de una inmunogenicidad significativa tanto en el sitio, como en un sitio adyacente, de la inyección intraocular.

Los polímeros de polilactida (PLA) existen en dos formas químicas, poli(L-lactida) y poli(D,L-lactida). La poli(L-lactida) pura es regioregular y, por tanto, es también muy cristalina, por lo que se degrada *in vivo* a una velocidad muy lenta. La poli(D,L-lactida) es regioaleatoria, lo que lleva a una degradación *in vivo* más rápida. Por tanto, un polímero de PLA es una mezcla del polímero de poli(L-lactida) predominante, siendo el resto un polímero de poli(D-lactida) que se degradará *in vivo* a una velocidad más lenta que un polímero de PLA que sea predominantemente un polímero de poli(D-lactida). Un PLGA es un copolímero que combina (D,L-lactida) con poli(glicólido) en varias proporciones posibles. Cuanto mayor sea el contenido de glicólido en un PLGA, más rápida será la degradación del polímero.

Dentro del alcance de la presente invención se encuentran suspensiones de microesferas (que incorporan un agente antineovascular) suspendidas en un hidrogel de ácido hialurónico polimérico que se puede administrar a una ubicación intraocular mediante una jeringa provista de aguja. La administración de dicha suspensión requiere que la viscosidad de la suspensión de microesferas a 25 °C sea menor de aproximadamente 300 000 cP. La viscosidad del agua a 25 °C es de aproximadamente 1 cP (cP o cps es centipoise, una medida de la viscosidad). A 25 °C, la viscosidad del aceite de oliva es de 84 cP, del aceite de ricino 986 cP y del glicerol 1490 cP

El principio activo (agente antineovascular) puede comprender de aproximadamente 1 % a aproximadamente 90 % en peso del sistema de administración de fármaco. En una variación, el agente representa de aproximadamente 5 % a aproximadamente 80 % en peso del sistema. En una variación preferida, el agente comprende de aproximadamente 10 % a aproximadamente 60 % en peso del sistema. En una realización más preferida de la presente invención, el agente puede comprender aproximadamente 50 % en peso del sistema.

El agente terapéuticamente activo presente en los sistemas de administración de fármacos de la presente invención puede estar disperso de forma homogénea en el polímero biodegradable del sistema de administración de fármaco. La selección del polímero biodegradable utilizado puede variar con la cinética de liberación deseada, la tolerancia del paciente, la naturaleza de la enfermedad que se va a tratar y similares. Las características del polímero que deben tenerse en cuenta incluyen, aunque no de forma limitativa, la biocompatibilidad y la biodegradabilidad en el lugar del implante, la compatibilidad con el principio activo de interés, y las temperaturas de procesamiento. La matriz de polímero biodegradable comprende habitualmente al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 20, al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 40, al menos aproximadamente 50, al menos aproximadamente 60, al menos aproximadamente 70, al menos aproximadamente 80, o al menos aproximadamente 90 por ciento en peso del sistema. En una variación, la matriz de polímero biodegradable comprende aproximadamente de 40 % a 50 % en peso del sistema de administración de fármaco.

Los polímeros biodegradables que se pueden utilizar incluyen, aunque no de forma limitativa, polímeros fabricados con monómeros tales como ésteres o éteres orgánicos, que cuando se degradan, dan lugar a productos de degradación fisiológicamente aceptables. También pueden utilizarse anhídridos, amidas, ortoésteres, o similares, por sí mismos o en combinación con otros monómeros. Los polímeros son por lo general polímeros de condensación. Los polímeros pueden estar reticulados o no reticulados.

En su mayor parte, además de carbono e hidrógeno, los polímeros incluirán oxígeno y nitrógeno, especialmente oxígeno. El oxígeno puede estar presente como oxi, p. ej., hidroxi o éter, carbonilo, p. ej., no oxocarbonilo, tal como éster de ácido carboxílico, y similares. El nitrógeno puede estar presente como amida, ciano y amino. Una lista ilustrativa de polímeros biodegradables que se pueden usar se describe en Heller, *Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery*, En: "CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems", Vol. 1. CRC Press, Boca Raton, FL (1987).

Son de especial interés los polímeros de ácidos hidroxialifáticos, tanto homopolímeros como copolímeros, y los polisacáridos. Entre los poliésteres de interés se incluyen los homopolímeros o copolímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, caprolactona, y combinaciones de los mismos. 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 porcentaje de cada monómero en el copolímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) puede ser 0-100 %, aproximadamente 15-85 %, aproximadamente 25-75 %, o aproximadamente 35-65 %. En algunas variaciones, se usan copolímeros de PLGA 25/75 y/o de PLGA 50/50. En otras variaciones, los copolímeros de PLGA se usan junto con polímeros de polilactida.

Pueden emplearse otros agentes en la formulación del sistema de administración de fármaco para una variedad de fines. Por ejemplo, pueden emplearse agentes tamponadores y conservantes. Los conservantes que pueden utilizarse incluyen, aunque no de forma limitativa, bisulfito sódico, bisulfato sódico, tiosulfato sódico, cloruro de benzalconio, clorobutanol,

timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, metilparabeno, poli(alcohol vinílico) y alcohol feniletílico. Los ejemplos de agentes tamponadores solubles en agua adecuados que pueden emplearse incluyen, aunque no de forma limitativa, carbonato sódico, borato sódico, fosfato sódico, acetato sódico, bicarbonato sódico, y similares, según autorización de la FDA para la vía de administración deseada. En la formulación también pueden utilizarse tensioactivos, que pueden utilizarse para estabilizar partículas en un coloide, y/o pueden incluirse también electrolitos tales como cloruro sódico y cloruro potásico. El sistema de administración de fármaco también puede incluir excipientes ácidos y básicos para controlar el pH en el microentorno, así como en las interfases (capa estacionaria difusiva).

Los sistemas de administración de fármaco biodegradables también pueden incluir compuestos hidrófilos o hidrófobos adicionales que aceleren o retarden la liberación del principio activo. De forma adicional, pueden incluirse en los implantes moduladores de liberación, tales como los descritos en la patente US-5.869.079. La cantidad de modulador de liberación empleada dependerá del perfil de liberación deseado, de la actividad del modulador y del perfil de liberación del glucocorticoide en ausencia de modulador. Cuando el agente tamponador o potenciador o modulador de la liberación es hidrófilo, también puede actuar como un acelerador de la liberación. Los aditivos hidrófilos actúan para aumentar las velocidades de liberación a través de la disolución más rápida del material que rodea las partículas de medicamento, lo que aumenta la superficie específica de medicamento expuesta, aumentando de este modo la velocidad de difusión del fármaco. De forma similar, un agente tamponador o potenciador o modulador hidrófobo puede disolverse más lentamente, ralentizando la exposición de las partículas de medicamento y ralentizando de este modo la velocidad de difusión del fármaco.

Un sistema de administración de fármaco dentro del alcance de la presente invención puede formularse con partículas de un principio activo dispersas dentro de un polímero biodegradable. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la liberación del principio activo puede conseguirse mediante la erosión de la matriz de polímero biodegradable y mediante la difusión del agente en forma de partículas a un fluido ocular, p. ej., el humor vítreo, con la posterior disolución de la matriz de polímero y liberación del principio activo. Los factores que influyen en la cinética de liberación del principio activo del implante pueden incluir características tales como el tamaño y la forma del implante, el tamaño de las partículas de principio activo, la solubilidad del principio activo, la proporción del principio activo al uno o más polímeros, el método de fabricación, la superficie específica expuesta, la densidad del implante, y la velocidad de erosión del uno o más polímeros.

La velocidad de liberación del principio activo puede depender al menos parcialmente de la velocidad de degradación del componente o componentes de la cadena principal del polímero que constituye la matriz de polímero biodegradable. Por ejemplo, los polímeros de condensación pueden degradarse por hidrólisis (entre otros mecanismos) y por tanto, cualquier cambio en la composición del implante que mejore la captación de agua por el implante probablemente aumentará la velocidad de hidrólisis, aumentando de esta forma la velocidad de degradación y la erosión del polímero, y aumentando así la velocidad de liberación del principio activo. La velocidad de liberación del principio activo también puede verse afectada por la cristalinidad del principio activo, por el pH en el implante, y por el pH en las interfases.

La cinética de liberación de los sistemas de administración de fármaco de la presente invención puede depender, en parte, de la superficie específica de los sistemas de administración de fármaco. Una superficie específica mayor expone más polímero y principio activo al fluido ocular, produciendo una erosión más rápida del polímero y mayor disolución de las partículas de principio activo en el fluido.

Pueden utilizarse diversas técnicas para fabricar implantes dentro del ámbito de aplicación de la presente invención. Las técnicas útiles incluyen métodos de separación de fases, métodos interfaciales, métodos de extrusión, métodos de compresión, métodos de moldeo, métodos de moldeo por inyección, métodos de termocompresión, y similares.

Ejemplos

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Microesferas intravítreas de bevacizumab-PLGA para el tratamiento de la AMD seca

Un hombre de 78 años de edad presenta degeneración macular relacionada con la edad y cataratas en ambos ojos. El paciente puede presentar también antecedentes de enfermedad cardiovascular y un infarto en la pared inferior del miocardio en los 6 meses anteriores. El paciente puede quejarse de visión borrosa y metamorfopsia en el ojo derecho, y la exploración puede revelar una agudeza visual de 20/400 en el ojo derecho, de 20/32 en el ojo izquierdo. La exploración de la retina puede mostrar choroidal neovascularization (neovascularización coroidea - CNV) subfoveal (AMD húmeda en el ojo derecho) de aproximadamente 1 área de disco de tamaño con hemorragia circundante y edema en el ojo derecho. El ojo izquierdo compañero puede mostrar características de alto riesgo de desarrollar AMD húmeda, tales como la aparición de drusas blandas amorfas que incluyen la fóvea, sin signos de neovascularización coroidea, que pueden confirmarse mediante angiografía con fluoresceína (AMD seca en el ojo izquierdo). El paciente puede comenzar con inyecciones mensuales intravítreas de ranibizumab (un agente antineovascular) en el ojo derecho con AMD húmeda con resolución del edema y hemorragia y un retorno a la agudeza visual de 20/125 en un plazo de 4 meses.

En el ojo izquierdo, el paciente puede recibir una inyección intravítrea de una formulación de anticuerpo monoclonal anti-VEGF de liberación sostenida (opcionalmente con un potenciador de la penetración) como profilaxis contra el desarrollo de CNV en este ojo dado que en la actualidad está en alto riesgo de desarrollar la AMD húmeda en el ojo izquierdo con mejor visión. El volumen inyectado puede ser de 50 µl, comprendiendo bevacizumab incorporado a microesferas de PLGA con un peso total de bevacizumab (fármaco) de 2,5 mg.

También pueden introducirse en la formulación microesferas de PLGA de polisorbato 20 PLGA a una velocidad de liberación *in vitro* de 10 µg/día para potenciar la permeabilidad de la retina. El bevacizumab y las microesferas de polisorbato 20 se introducen en un ácido hialurónico reticulado a una concentración de 1,2 % con una capacidad de aplicación razonable utilizando una jeringa provista de aguja 27G.

El paciente puede recibir las inyecciones intravítreas en el ojo izquierdo con los 50 µl de bevacizumab-microesferas de PLGA (peso total de fármaco 2,5 mg) cada 6 meses y al final de un periodo de seguimiento de 7 años, el paciente puede mantener la visión del ojo izquierdo en 20/32. Su riesgo de haber desarrollado AMD húmeda en este ojo izquierdo era superior al 50 %, pero exploraciones repetidas no pueden revelar signos de CNV en el ojo izquierdo. Desafortunadamente, al finalizar el periodo de seguimiento de 7 años, la visión en el ojo derecho puede haberse deteriorado hasta 20/400 con una cicatriz disciforme organizada presente al examinar la zona central de la mácula. Dado que no pierde visión en el ojo izquierdo, el paciente es capaz de mantener su permiso de conducción y un estilo de vida independiente a lo largo de este marco temporal. A pesar de haber estado expuesto a una dosis baja sostenida de terapia anti-VEGF en el ojo, la enfermedad cardiovascular del paciente permaneció sin cambios, sin experimentar ningún evento tromboembólico.

Las microesferas utilizadas terapéuticamente en los Ejemplos 1 a 3 pueden fabricarse según un método de evaporación de disolvente a partir de cloruro de metileno en una solución de PVA [poli(alcohol vinílico)]. De 10 a 100 mg/ml de las microesferas pueden suspenderse en una solución isotónica de tampón fosfato, y de 50 a 200 µl de la suspensión de microesferas pueden administrarse a una ubicación intraocular.

Las microesferas con agente antineovascular que tienen el agente antineovascular distribuido o disperso de forma homogénea por la totalidad de la resina seleccionada de ácido poliláctico (PLA) o PLGA se pueden fabricar utilizando una técnica de emulsión/evaporación de disolvente. El no disolvente (fase acuosa continua) se satura con el agente antineovascular para impedir la pérdida del agente antineovascular desde la fase de polímero y aumentar la eficacia de carga. De forma adicional, puede utilizarse el agente antineovascular saturado con metanol para inactivar la emulsión. El metanol sirve como sumidero para eliminar rápidamente el diclorometano, endureciendo las microesferas antes de que el agente antineovascular pueda salir de las mismas por difusión.

Ejemplo 2

Microesferas intravítreas de baja dosis de bevacizumab-PLGA para el tratamiento de la AMD seca

Un hombre de 74 años de edad se diagnostica con AMD relacionada con la edad seca en un ojo (derecho) y AMD húmeda en el otro ojo (izquierdo). Tiene 20/40 de visión en su ojo derecho. Se trata mediante inyección intravítrea en el ojo con AMD seca de un sistema de administración de fármaco de liberación sostenida. El sistema de administración de fármaco de liberación sostenida comprende un total de aproximadamente 6 microgramos (baja dosis) del principio activo bevacizumab en un vehículo polimérico. El vehículo polimérico es un ácido hialurónico de alta viscosidad o un PLGA o PLA asociado con el agente antineovascular bevacizumab para formar bien una pluralidad de microesferas o bien un único implante monolítico en el que el bevacizumab está distribuido de forma homogénea. De forma alternativa, el sistema de administración de fármaco de liberación sostenida puede comprender las microesferas o el implante de bevacizumab en ácido hialurónico (reticulado o no reticulado), de forma que tanto el vehículo polimérico viscoso (el ácido hialurónico) como los vehículos poliméricos sólidos (las microesferas o el implante de PLA o PLGA) estén presentes en el mismo sistema de administración de fármaco. El sistema de administración de fármaco puede liberar los 6 µg de bevacizumab en el vítreo a lo largo de un periodo de 1 a 6 meses, después de lo cual, el ojo derecho no mostró evidencias de neovascularización, y se mantuvo la misma visión (20/40) en su ojo derecho.

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

Microesferas intravítreas de ranibizumab-PLGA para el tratamiento de la AMD seca

Una mujer de 83 años se puede despertar con visión borrosa en el ojo izquierdo. Puede tener antecedentes de glaucoma, extracción de cataratas s/p con IOL (lentes intraoculares) y AMD seca en ambos ojos, y puede estar en tratamiento con el colirio Alphagan P. El oftalmólogo de la paciente puede examinarla y puede ser diagnosticada de AMD húmeda en el ojo izquierdo y enviarla inmediatamente a un especialista en la retina. La visión puede ser de 20/25 en el ojo derecho y de 20/200 en el ojo izquierdo. La exploración de la retina puede mostrar cambios secos en la mácula del ojo derecho, pero características de alto riesgo tales como drusas grandes y numerosos cambios de pigmentación en la región subfoveal. La mácula del ojo izquierdo puede mostrar CNV subfoveal de aproximadamente 2 áreas de disco de tamaño, con edema macular circundante y hemorragias dentro de la retina. La angiografía con fluoresceína puede confirmar la presencia de CNV en el ojo izquierdo, de aspecto predominantemente clásico. La paciente puede comenzar inmediatamente con las inyecciones intravítreas

mensuales de ranibizumab en el ojo izquierdo con AMD húmeda con resolución del edema retiniano en un plazo de 3 meses, pero puede experimentar solamente una ligera mejoría en la agudeza visual del ojo izquierdo a 20/100. Como la paciente tenía un elevado riesgo de desarrollar CNV en su ojo derecho, y la visión en el ojo izquierdo podría no mejorar de forma apreciable durante el periodo de 3 meses, puede recibir una inyección intravítrea en el ojo derecho con 50 µl que comprende 4,8 mg de ranibizumab incorporado a microesferas de PLGA, como profilaxia contra el desarrollo de CNV en el ojo derecho. Microesferas de PLGA de polisorbato 20 PLGA a una velocidad de liberación *in vitro* de 5 µg/día también se introducen en la formulación para potenciar la permeabilidad de la retina. Las microesferas pueden introducirse en un hyaluronic acid (ácido hialurónico - HA) parcialmente reticulado a una concentración de HA de 2,1 %. Dicho HA reticulado puede obtenerse de Allergan Medical (Irvine, California) con las marcas comerciales Juvederm Ultra Plus, Juvederm 30, Captique, y Voluma.

La paciente puede repetir las inyecciones intravítreas en su ojo derecho de los 50 µl que comprenden 4,8 mg de microesferas de ranibizumab-PLGA cada 6 meses durante un período 4 años, y la agudeza visual continuar siendo de 20/25 en el ojo derecho y 20/200 en el ojo izquierdo. La exploración de retina puede mostrar AMD seca en el ojo derecho y una cicatriz disciforme organizada en el ojo izquierdo con fibrosis leve subfoveal. La paciente puede vivir independientemente en su propio domicilio dada la excelente visión que puede mantener en su ojo derecho.

Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

Sistema de administración de fármaco antineovascular con un potenciador de la penetración en la retina

Se llevó a cabo un experimento para examinar la toxicidad de un potenciador de la penetración en la retina de polisorbato en las células del retinal pigment epithelial (epitelio pigmentario retinal - " RPE"). Por tanto, se incubaron células ARPE-19 (véase Dunn K. y col., *ARPE-19, a human retinal pigment epithelial cell line with differentiated properties*, Exp Eye Res. febrero de 1996;62(2):155-69) *in vitro* en concentraciones de polisorbato 80 que varían de 0 % a 0,10 % p/p y se llevó a cabo un ensayo de viabilidad celular.

El protocolo de este experimento *in vitro* fue el siguiente: se sembraron células ARPE-19 (pasos 11 a 23) el día antes del experimento en placas de 24 pocillos a 125 000 células/pocillo en medio DMEM:F12 suplementado con FBS a 10 %. En análisis temporal y de las curvas dosis-respuesta se llevó a cabo de forma simultánea en las células ARPE-19. Los parámetros de soluciones en incubación tales como pH y osmolaridad, se midieron para cada concentración. Los tiempos de incubación fueron 24 h, 48 h, 72 h. Se incluyeron un control negativo (no tratado) y un control positivo (H_2O_2 5 mM). La condición de no tratamiento fue medio de cultivo celular suplementado con suero. El H_2O_2 5 mM se preparó a partir de una solución madre de H_2O_2 a 3 % (875 mM). Se determinaron las concentraciones aplicadas a las células teniendo en cuenta diferentes parámetros tales como:

(a) concentración habitualmente utilizada en la formulación.

(b) concentración limitante para la solubilidad del compuesto.

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

En un primer enfoque, las concentraciones abarcaron un intervalo amplio (Ej. 1). Tras los resultados preliminares, un segundo conjunto de experimentos (Ejs. 2 a 4) determinó de forma más precisa las concentraciones de compuesto que produjeron la inhibición de 50 % de la viabilidad celular, basándose en el ensayo de viabilidad celular y en aspectos morfológicos. Todos los intervalos de concentraciones se obtuvieron por dilución en serie desde la condición concentrada en el medio de cultivo celular (DMEM:F12 suplementado con FBS a 10 %). Los resultados del ensayo de MTT se expresaron en forma de porcentaje de viabilidad celular, calculada de la siguiente forma:

$$\% \text{ viabilidad celular} = DO_{ensayo} / OD_{control} \times 100.$$

Después de que se completaran 3 experimentos independientemente en las mismas condiciones, se obtuvo un gráfico para los 3 conjuntos de valores, que proporcionaba los valores de variación convencionales entre experimentos. Se determinó por tanto la concentración de huecos que proporciona el 50 % de la viabilidad celular. El aspecto morfológico se analizó mediante una puntuación semicuantitativa que varía de 5 a 1, desde el fenotipo normal al letal, respectivamente.

Se observó que las concentraciones de polisorbato 80 por encima de aproximadamente 0,06 % (0,6 mg/ml) estuvieron asociadas con una disminución en la viabilidad celular del RPE, y las concentraciones de polisorbato 80 mayores de aproximadamente 0,09 % (0,9 mg/ml) estuvieron asociadas con viabilidades celulares inferiores al 50 %, como se muestra en la Figura 1. Suponiendo un volumen de humor vítreo de 4 ml en un ojo humano, el peso máximo total del polisorbato en el humor vítreo en un momento no debería ser por tanto superior a 3,6 mg.

En cada uno de los Ejemplos 1-3 anteriores, puede incluirse uno o más potenciadores de la penetración en la retina en el sistema de administración de fármaco para aumentar la permeabilidad de la retina al agente antineovascular utilizado. Por tanto, puede añadirse un potenciador de la penetración en la retina al sistema de administración de fármaco de liberación sostenida que se liberará de forma concomitante junto con el agente antineovascular (es decir un

compuesto anti-VEGF). La liberación simultánea de una dosis baja de compuesto anti-VEGF y de un potenciador de la penetración durante un período 6 meses puede optimizar la eficacia de los compuestos anti-VEGF, especialmente de los más grandes, como un anticuerpo monoclonal, para que llegue al espacio subretinal para tratar la CNV. Un potenciador de la penetración en la retina preferido es polisorbato 20 (p. ej. Tween 20 o C12-sorbitan-E20) y polisorbato 80, añadido al sistema de administración de fármaco en forma de solución acuosa con una concentración del potenciador de la penetración en la retina en la solución acuosa entre aproximadamente de 0,005 % a 0,10 % (0,05 mg a 1 mg del potenciador de la penetración en la retina por ml de agua. Los potenciadores de penetración en la retina alternativos incluyen, aunque no de forma limitativa, laurilsulfato de sodio, cloruro de benzalconio y ciclodextranos.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración de fármaco biocompatible para su uso en un método a baja dosis para tratar la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) seca, comprendiendo el sistema de administración de fármaco entre 5 µg y 20 µg de bevacizumab y un vehículo polimérico de ácido hialurónico asociado con el bevacizumab;

   en donde el método comprende la etapa de inyectar el sistema de administración de fármaco en el humor vítreo de un ojo de un paciente con AMD seca; y

   en donde el sistema de administración de fármaco libera entre 14 ng y 120 ng de bevacizumab durante un período de 24 horas en un periodo de entre 3 meses y 6 meses.

2. Un sistema de administración de fármaco para su uso según la reivindicación 1, en donde el ojo no inyectado tiene AMD húmeda.

3. Un sistema de administración de fármaco para su uso según la reivindicación 1, en donde el ojo con AMD seca se trata impidiendo o retrasando el inicio de la neovascularización retinal en el ojo con AMD seca.

4. Un sistema de administración de fármaco para su uso según la reivindicación 1, que tiene una viscosidad de entre 130 000 cps y 300 000 cps a una velocidad de cizallamiento de 0,1 s^{-1} y una temperatura de 25 °C.

5. Un sistema de administración de fármaco para su uso según la reivindicación 1, en donde el sistema de administración de fármaco se inyecta utilizando una jeringa de calibre 25 a 30.

6. Un sistema de administración de fármaco para su uso según la reivindicación 1, en donde el sistema de administración de fármaco se inyecta utilizando una jeringa de calibre 25 a 30, el ojo con AMD seca se trata impidiendo o retrasando el inicio de la neovascularización retinal en el ojo con AMD seca, el ojo no inyectado tiene AMD húmeda, y el sistema de administración de fármaco tiene una viscosidad de entre 130 000 cps y 300 000 cps a una velocidad de cizallamiento de 0,1 s^{-1} y una temperatura de 25 °C

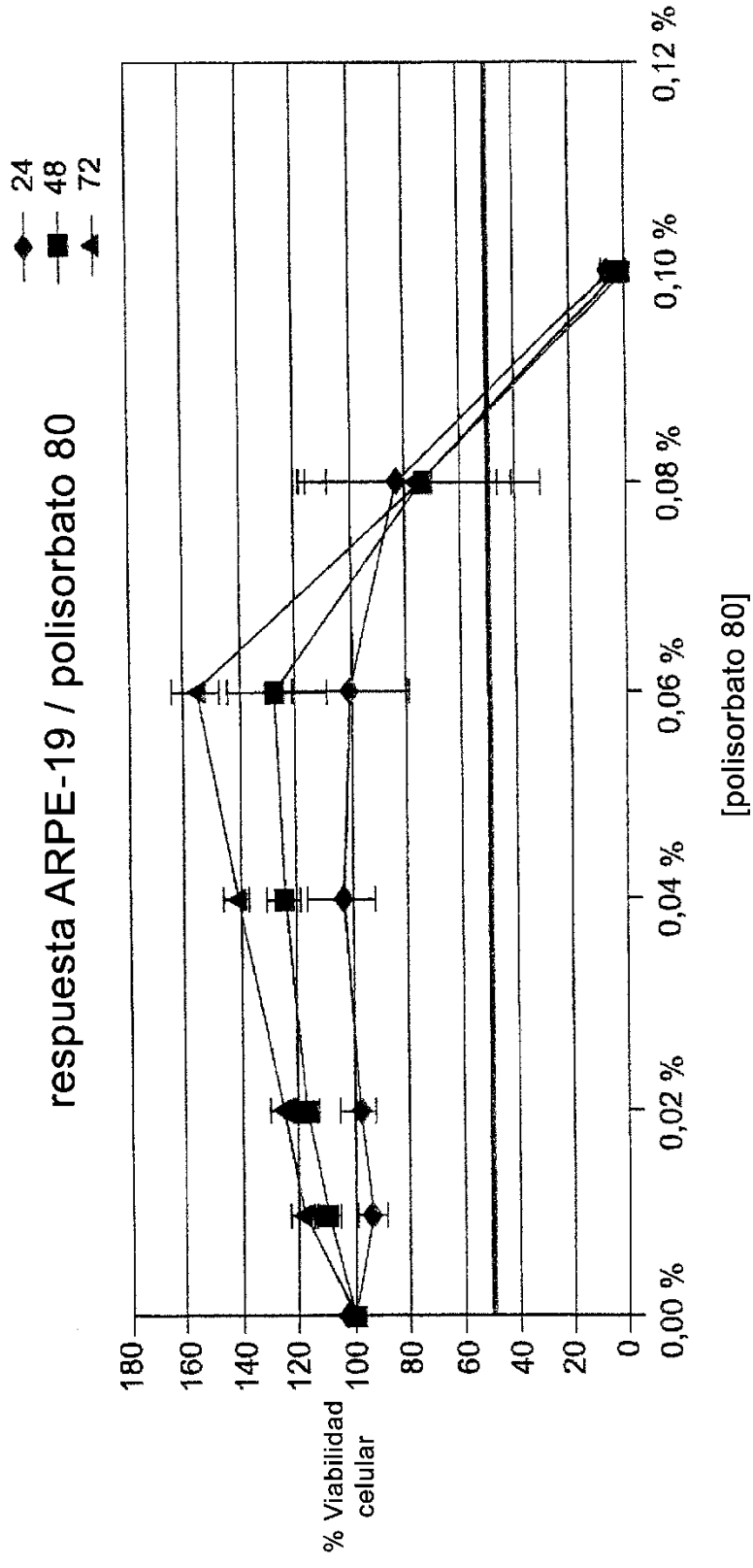
respuesta ARPE-19 / polisorbato 80
24
48
72
% Viabilidad celular
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0,00 %
0,02 %
0,04 %
0,06 %
0,08 %
0,10 %
0,12 %
[polisorbato 80]

FIG. 1