

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 132**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2004 E 16198417 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3187177**

54 Título: **Implante ocular biodegradable**

30 Prioridad:

09.01.2003 US 340237

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

16.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WEBER, DAVID;
CHOU, DAVID;
PENG, LIN y
NIVAGGIOLI, THIERRY**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 735 132 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

Implante ocular biodegradable

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de la oftalmología. En particular, se proporcionan implantes biodegradables para uso en el tratamiento de enfermedades del ojo.

10 **Antecedentes de la invención**

Se usan agentes inmunodepresores de manera rutinaria para el tratamiento de uveítis de diversas etiologías. Por ejemplo, con frecuencia se incluyen glucocorticoides tópicos u orales en el tratamiento terapéutico; sin embargo, un problema principal con estas vías de administración es la incapacidad para conseguir una concentración de fármaco intraocular adecuada del glucocorticoide. De hecho, son conocidas las dificultades para tratar la uveítis debido a una penetración intraocular deficiente de los medicamentos tópicos en el segmento posterior (Bloch-Michel E. (1.992). "Opening address: intermediate uveitis," En Intermediate Uveitis, Dev. Ophthalmol. W.R.F. Böke et al. eds., Basel: Karger, 23: 1-2; Pinar, V. Intermediate uveitis. Servicio Inmunológico de Enfermería del Ojo y el Oído de Massachusetts en <<http://www.immunology.meei.harvard.edu/imed.htm>> (visitado en 1.998); Rao, N. A. et al. (1.997). "Intraocular inflammation and uveitis," En Basic and Clinical Science Course. Sección 9 (1.997-1.998). San Francisco: American -Academy of Ophthalmology, págs. 57-80, 102-103, 152-156; Böke, W. (1.992). "Clinical picture of intermediate uveitis," En Intermediate Uveitis, Dev Ophthalmol. W.R.F. Böke et al. eds., Basel: Karger, 23: 20-7 y Cheng C-K et al. (1.995). "Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the treatment of experimental uveitis," Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36: 442-53).

La administración de glucocorticoides sistémica se puede usar sola o además de glucocorticoides tópicos para el tratamiento de uveítis. La exposición prolongada a altas concentraciones en plasma (administración de 1 mg/kg/día durante 2-3 semanas) de esteroide con frecuencia es necesaria para que se puedan conseguir niveles terapéuticos en el ojo (Pinar, V. "Intermediate uveitis," Servicio Inmunológico de Enfermería del Ojo y el Oído de Massachusetts en <<http://www.immunology.meei.harvard.edu/imed.htm>> (visitado en 1.998).

Sin embargo, estos altos niveles en plasma de fármaco conducen comúnmente a efectos secundarios sistémicos tales como hipertensión arterial, hiperglucemia, susceptibilidad aumentada a infección, úlceras pépticas, psicosis y otras complicaciones (Cheng C-K et al. (1.995). "Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the treatment of experimental uveitis," Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36: 442-53; Schwartz, B. (1.966). "The response of ocular pressure to corticosteroids," Ophthalmol. Clin. North Am. 6: 929-89; Skalka, H. W. et al. (1.980). "Effect of corticosteroids on cataract formation," Arch Ophthalmol 98: 1.773-7; y Renfro, L. et al. (1.992). "Ocular effects of topical and systemic steroids," Dermatologic Clinics 10: 505-12).

Además, el suministro de fármaco total al ojo puede ser deficiente para fármacos con periodos de semidescomposición en plasma cortos puesto que su exposición a tejidos intraoculares está limitada. Por lo tanto, la manera más eficaz de suministrar un fármaco al segmento posterior es ponerlo directamente en el vítreo (Maurice, D. M. (1.983). "Micropharmaceutics of the-eye," Ocular Inflammation Ther. 1: 97-102; Lee, V. H. L. et al. (1.989). "Drug delivery to the posterior segment" Capítulo 25 en Retina. T. E. Ogden y A. P. Schachat eds., St. Louis: CV Mosby, Vol. 1, páginas 483-98 y Olsen, T. W. et al. (1.995). "Human escleral permeability: effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning," Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36: 1.893-1.903).

Las técnicas tales como inyección intravítrea han demostrado resultados prometedores, pero debido al corto periodo de semidescomposición intraocular de los glucocorticoides (aproximadamente 3 horas), las inyecciones intravítreas se deben repetir para mantener los niveles de fármaco. A su vez, este procedimiento repetitivo aumenta el potencial para efectos secundarios tales como desprendimiento de retina, endoftalmitis y cataratas (Maurice, D. M. (1.983). "Micropharmaceutics of the eye," Ocular Inflammation Ther. 1: 97-102; Olsen, T. W. et al. (1.995). "Human scleral permeability: effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning," Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36: 1.893-1.903 y Kwak, H. W. y D'Amico, D. J. (1.992). "Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection," Arch. Ophthalmol. 110: 259-66).

Una de las alternativas a inyección intravítrea para administrar fármacos es la colocación de implantes biodegradables bajo la esclerótica o en el espacio subconjuntival o supracoroideo, como se describe en la patente de EE.UU. 4.863.457 para Lee; la patente internacional WO 95/13765 para Wong et al.; la patente internacional WO 00/37056 para Wong et al.; la patente europea EP 430.539 para Wong; en Gould et al., *Can. J. Ophthalmol*: 29 (4): 168-171 (1.994) y en Apel et al., *Curr. Eye Res*. 14: 659-667 (1.995).

Además, la liberación controlada de fármacos de copolímeros de polilactida/poliglicólido (PLGA) en el vítreo se ha descrito por ejemplo, en la patente de EE.UU. 5.501.856 a Ohtori et al., y la patente europea EP 654.256 a Ogura.

También, el documento WO96/38174 describe un implante ocular obtenido mediante extrusión para uso en el ojo humano que comprende el 50% de dexametasona y el 50% de PLGA.

El trabajo experimental reciente ha demostrado que el PLGA no protegido se degrada más rápido que el PLGA protegido (protegido en el extremo) (Park et al., *J. Control. Rel.* 55: 181-191 (1.998); Tracy et al., *Biomaterials* 20: 1.057-1.062 (1.999) y Jong et al., *Polymer* 42: 2.795-2.802 (2.001). De acuerdo con esto, se han formado implantes que contienen mezclas de PLGA no protegido y protegido para modular la liberación de fármaco. Por ejemplo, la patente de EE.UU. 6.217.911 para Vaughn et al. ('911) y la patente de EE.UU. 6.309.669 para Setterstrom et al. ('669) describen el suministro de fármacos de una mezcla de copolímero de PLGA no protegido y protegido para reducir la liberación brusca inicial de los fármacos. En la patente '911, la composición suministra fármacos antiinflamatorios no esteroideos de microesferas de PLGA fabricadas por un procedimiento de extracción de disolvente o microcápsulas de PLGA preparadas por un procedimiento de evaporación de disolvente durante una duración de 24 horas a 2 meses. En la patente '669, la composición suministra diversos productos farmacéuticos de microcápsulas de PLGA durante una duración de 1-100 días. Las microesferas o microcápsulas de PLGA se administran por vía oral o como una formulación inyectable acuosa. Como se mencionó anteriormente, hay un reparto de fármaco deficiente en el ojo con administración oral. Además, el uso de una composición de fármaco inyectable acuosa (para inyectar en el ojo) se debería evitar puesto que el ojo es un espacio cerrado (volumen limitado) con rangos de presión intraocular que se mantienen estrictamente. La administración de un inyectable puede aumentar el volumen intraocular hasta un punto en que las presiones intraoculares llegan a ser entonces patológicas.

Por consiguiente, un implante biodegradable para suministrar un agente terapéutico a una región ocular puede proporcionar un beneficio médico significativo para pacientes aquejados de una enfermedad del ojo.

El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un tratamiento del cuerpo humano (o de animal) mediante terapia (o diagnóstico).

Sumario de la invención

Los implantes biodegradables reivindicados se usan para el tratamiento de enfermedades del ojo. Por consiguiente, los implantes reivindicados se conforman de manera que sean apropiados para implantación en la región ocular deseada.

El implante bioerosionable para tratar enfermedades del ojo incluye un agente activo dispersado dentro de una matriz de polímero biodegradable, en la que el implante bioerosionable tiene un perfil de liberación acumulativo en ojo de conejo *in vivo* en el que menos de aproximadamente el 15 por ciento del agente activo se libera aproximadamente un día después de la implantación del implante bioerosionable y más de aproximadamente el 80 por ciento del agente activo se libera aproximadamente 28 días después de la implantación del implante bioerosionable, y en el que la matriz de polímero biodegradable comprende una mezcla de PLGA con grupos terminales hidrófilos y PLGA con grupos terminales hidrófobos.

El implante bioerosionable para tratar enfermedades del ojo incluye un agente activo dispersado dentro de una matriz de polímero biodegradable, en la que el implante bioerosionable se forma mediante un método de extrusión, en el que el método de extrusión comprende usar una extrusora de pistón, una extrusora de un solo tornillo o una extrusora de dos tornillos, y en el que el implante bioerosionable tiene un perfil de liberación acumulativo en ojo de conejo *in vivo* en el que más de aproximadamente el 80 por ciento del agente activo se libera aproximadamente 28 días después de la implantación del implante bioerosionable.

En una variación adicional, el implante bioerosionable para tratar enfermedades del ojo incluye un agente activo dispersado dentro de una matriz de polímero biodegradable, en la que el implante bioerosionable muestra un perfil de liberación acumulativo en el que más de aproximadamente el 80 por ciento del agente activo se libera aproximadamente 28 días después de la implantación del implante bioerosionable, y en el que el perfil de liberación acumulativo es de forma aproximadamente sigmoideal durante aproximadamente 28 días tras la implantación.

El implante bioerosionable reivindicado para tratar enfermedades del ojo incluye un agente activo dispersado dentro de una matriz de polímero biodegradable, en la que la matriz de polímero biodegradable comprende una mezcla de PLGA con grupos terminales hidrófilos y PLGA con grupos terminales hidrófobos. Los grupos terminales hidrófilos incluyen carboxilo, hidroxilo y polietilenglicol. Los grupos terminales hidrófobos incluyen ésteres alquílicos y ésteres aromáticos

En otra variación más, el implante bioerosionable para tratar enfermedades del ojo incluye un agente activo dispersado dentro de una matriz de polímero biodegradable, en la que el implante bioerosionable tiene un perfil de liberación acumulativo en ojo de conejo *in vivo* en el que menos de aproximadamente el 15 por ciento del agente activo se libera aproximadamente un día después de la implantación del implante bioerosionable y más de aproximadamente el 80 por ciento del agente activo se libera aproximadamente 28 días después de la implantación del implante bioerosionable.

Se pueden incorporar diversos agentes activos en los implantes bioerosionables. En una variación, se pueden usar agentes antiinflamatorios, incluyendo, pero no limitándose a, agentes antiinflamatorios no esteroideos y agentes antiinflamatorios esteroideos. En otra variación, los agentes activos que se pueden usar en los implantes bioerosionables son inhibidores de la ace, citocinas endógenas, agentes que influyen en la membrana basal, agentes que influyen en el crecimiento de células endoteliales, agonistas o bloqueantes adrenérgicos, agonistas o bloqueantes colinérgicos, inhibidores de la aldosa reductasa, analgésicos, anestésicos, antialérgicos, antibacterianos, antihipertensivos, vasopresores, agentes antiprotozoarios, agentes antivíricos, agentes antifúngicos, agentes antiinfecciosos, agentes antitumor, antimetabolitos y agentes antiangiogénicos.

Los implantes definidos en las reivindicaciones se usan para tratar enfermedades del ojo en individuos mamíferos, por ejemplo, individuos humanos. Ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, uveítis, edema macular, degeneración macular, desprendimiento de retina, tumores oculares, infecciones fúngicas o víricas, coroiditis multifocal, retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR, por sus siglas en inglés), oftalmía simpática, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH, por sus siglas en inglés), histoplasmosis, difusión uveal, oclusión vascular y similares.

Además, en la implantación en una región ocular del individuo, los implantes bioerosionables suministran el agente activo de manera que la concentración resultante de agente activo *in vivo* en humor acuoso de conejo es aproximadamente 10 veces menor que en humor vítreo de conejo. El agente activo se suministra de manera que se proporcione una cantidad terapéutica de agente activo en la región ocular de interés. En general, la cantidad terapéutica de agente activo en una región ocular se puede modificar variando el tamaño del implante bioerosionable.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la concentración *in vivo* de dexametasona en el vítreo de los ojos de conejo durante un periodo de 42 días después de implantación de implantes biodegradables comprimidos y extruidos que contenían 350 µg de dexametasona en el segmento posterior de los ojos de conejo.

La Figura 2 muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vivo* de dexametasona en el vítreo de los ojos de conejo durante un periodo de 42 días después de implantación de implantes biodegradables comprimidos y extruidos que contienen 350 µg de dexametasona y 700 µg de dexametasona en el segmento posterior de los ojos de conejo.

La Figura 3 muestra la concentración *in vivo* de dexametasona en el humor acuoso de los ojos de conejo durante un periodo de 42 días después de implantación de implantes biodegradables comprimidos y extruidos que contienen 350 µg de dexametasona en el segmento posterior de los ojos de conejo.

La Figura 4 muestra la concentración *in vivo* de dexametasona en el plasma (de una muestra de sangre de conejo) durante un periodo de 42 días después de implantación de implantes biodegradables comprimidos y extruidos que contienen 350 µg de dexametasona en el segmento posterior de los ojos de conejo.

La Figura 5 muestra la concentración *in vivo* de dexametasona en el vítreo de los ojos de conejo durante un periodo de 42 días después de implantación de implantes biodegradables comprimidos y extruidos que contienen 700 µg de dexametasona en el segmento posterior de los ojos de conejo.

La Figura 6 muestra la concentración *in vivo* de dexametasona en el humor acuoso de ojos de conejo durante un periodo de 42 días después de implantación de implantes biodegradables comprimidos y extruidos que contienen 700 µg de dexametasona en el segmento posterior de ojos de conejo.

La Figura 7 muestra la concentración *in vivo* de dexametasona en el plasma (de una muestra de sangre de conejo) durante un periodo de 42 días después de implantación de implantes biodegradables comprimidos y extruidos que contienen 700 µg de dexametasona en el segmento posterior de ojos de conejo.

La Figura 8 muestra la concentración *in vivo* de dexametasona en el vítreo de ojos de conejo durante un periodo de 42 días después de implantación de implantes biodegradables comprimidos y extruidos que contienen 350 µg de dexametasona y 700 µg de dexametasona en el segmento posterior de ojos de conejo.

La Figura 9 muestra el porcentaje de liberación acumulativa total *in vitro* de dexametasona en una disolución salina a 37°C de implantes de dexametasona/PLGA 60/40 p/p con una relación en peso 40:0 de PLGA de extremo hidrófobo a de extremo hidrófilo (312-140-2), relación en peso de 30:10 de PLGA de extremo hidrófobo a de extremo hidrófilo (312-140-4), relación en peso de 20:20 de PLGA de extremo hidrófobo a de extremo hidrófilo (312-140-3) y relación en peso de 0:40 de PLGA de extremo hidrófobo a de extremo hidrófilo (312-140-1).

La Figura 10 compara el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de dexametasona en una disolución salina a

37°C para seis lotes de implantes extruidos con 60% en peso de dexametasona, 30% en peso de PLGA de extremo hidrófilo y 10% en peso de PLGA de extremo hidrófobo.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona implantes oculares biodegradables para uso en el tratamiento de enfermedades del ojo. Normalmente, se forman los implantes para que sean monolíticos, es decir, las partículas de agente activo se distribuyen por toda la matriz de polímero biodegradable. Además, los implantes se forman para que liberen un agente activo en una región ocular del ojo durante diversos periodos de tiempo. El agente activo se puede liberar durante un periodo de tiempo que incluye, pero no se limita a, aproximadamente seis meses, aproximadamente tres meses, aproximadamente un mes o menos de un mes.

Definiciones

Para los fines de esta descripción, usamos los siguientes términos como se define en esta sección, a menos que el contexto de la palabra indique un significado diferente.

Como se usa en la presente memoria, el término "región ocular" se refiere en general a cualquier área del globo ocular, incluyendo el segmento anterior y posterior del ojo y que en general incluye, pero no se limita a, cualquier tejido funcional (por ejemplo, para visión) o estructural encontrado en el globo ocular o tejidos o capas celulares que cubren parcial o completamente el interior o exterior del globo ocular. Ejemplos específicos de áreas del globo ocular en una región ocular incluyen la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, el coroides, el espacio supracoroideo, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio episcleral, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la pars plana, regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula y la retina.

Por "individuo" se quiere decir individuos mamíferos, preferiblemente seres humanos. Los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, primates, animales de granja, animales deportivos, por ejemplo, caballos (incluyendo caballos de carreras), gatos, perros, conejos, ratones y ratas.

Como se usa en la presente memoria, el término "tratar" o "que trata" o "tratamiento" se refiere a la resolución, reducción o prevención de una enfermedad del ojo o las secuelas de una enfermedad del ojo.

Como se usa en la presente memoria, los términos "agente activo" y "fármaco" se usan de manera intercambiable y se refieren a cualquier sustancia usada para tratar una enfermedad del ojo.

Como se usa en la presente memoria, el término "enfermedad" se refiere a afecciones que se tratan en general de manera no invasiva, por ejemplo, con fármacos, así como afecciones que se tratan en general usando un procedimiento quirúrgico y en donde la enfermedad del ojo se selecciona del grupo que consiste en uveítis, edema macular, degeneración macular, desprendimiento de retina, tumores oculares, infecciones fúngicas, infecciones virales, coroiditis multifocal, retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), oftalmia simpática, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, difusión uveal y oclusión vascular.

Por "cantidad terapéutica" se quiere decir una concentración de agente activo que se haya suministrado de manera local a una región ocular que sea apropiada para tratar con seguridad una enfermedad del ojo.

Como se usa en la presente memoria, el término "perfil de liberación cumulativa" se refiere al porcentaje total cumulativo de agente liberado del implante o en el segmento posterior *in vivo* en ojos de conejo a lo largo del tiempo o en el medio de liberación específico *in vitro* a lo largo del tiempo.

Implantes Biodegradables Para Tratar Enfermedades del Ojo

Los implantes de la invención incluyen un agente activo dispersado dentro de un polímero biodegradable, en el que la matriz de polímero biodegradable comprende una mezcla de (i) PLGA que tiene grupos terminales hidrófilos, en el que dicho grupo terminal hidrófilo se selecciona de carboxilo, hidroxilo, polietilenglicol, o una combinación de los mismos, y (ii) PLGA que tiene grupos terminales hidrófobos, en el que dicho grupo terminal hidrófobo es un éster alquílico o éster aromático. Las composiciones de implante varían típicamente según el perfil de liberación de fármaco preferido, el agente activo particular usado, la afección que se esté tratando y el historial médico del paciente. Los agentes activos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la ace, citocinas endógenas, agentes que influyen en la membrana basal, agentes que influyen en el crecimiento de células endoteliales, agonistas o bloqueantes adrenérgicos, agonistas o bloqueantes colinérgicos, inhibidores de la aldosa reductasa, analgésicos, anestésicos, antialérgicos, agentes antiinflamatorios, antihipertensivos, vasopresores, antibacterianos, antiviricos, antifúngicos, antiprotozoarios, antiinfecciosos, agentes antitumor, antimetabolitos y agentes antiangiogénicos.

En una variación, el agente activo es metotrexato. En otra variación, el agente activo es ácido retinoico. En una variación preferida, el agente antiinflamatorio es un agente antiinflamatorio no esteroideo. Los agentes

antiinflamatorios no esteroideos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, aspirina, diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketorolaco, naproxeno y suprofen. En una variación más preferida, el agente antiinflamatorio es un agente antiinflamatorio no esteroideo.

5 Agentes antiinflamatorios esteroideos

Los agentes antiinflamatorios esteroideos que pueden usarse en los implantes oculares incluyen, pero no se limitan a, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucoronida, flumetasone, flunisolida, fluocinolona acetónido, 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, hidrocortamate, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, 25-dietilamino-acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, y cualquiera de sus derivados.

En una variación, cortisona, dexametasona, fluocinolona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona, y sus derivados, son agentes antiinflamatorios esteroideos preferidos. En otra variación preferida, el agente antiinflamatorio esteroideo es dexametasona. En otra variación, el implante biodegradable incluye una combinación de dos o más agentes antiinflamatorios esteroideos.

El agente antiinflamatorio esteroideo puede constituir desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 90% en peso del implante. En una variación, el agente constituye desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 80% del peso del implante. En una variación preferida, el agente comprende aproximadamente el 60% en peso del implante.

30 *La Matriz de Polímero Biodegradable*

En una variación, el agente activo puede estar dispersado de manera homogénea en la matriz de polímero biodegradable de los implantes, en el que la matriz de polímero biodegradable comprende una mezcla de (i) PLGA que tiene grupos terminales hidrófilos, en el que dicho grupo terminal hidrófilo se selecciona de carboxilo, hidroxilo, polietilenglicol, o una combinación de los mismos, y (ii) PLGA que tiene grupos terminales hidrófobos, en el que dicho grupo terminal hidrófobo es un éster alquílico o éster aromático. 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 el 90 por ciento en peso del implante. En una variación, la matriz de polímero biodegradable comprende aproximadamente 40% en peso del implante.

Los copolímeros de ácido láctico y glicólico son los reivindicados, donde la tasa de biodegradación está controlada por la relación de ácido glicólico a ácido láctico. El porcentaje de cada monómero en el copolímero poliácido(láctico-co-glicólico) (PLGA) puede ser de 0-100%, aproximadamente 15-85%, aproximadamente 25-75%, o aproximadamente 35-65%. En una variación preferida, se usa un copolímero PLGA 50/50. Más preferiblemente, se usa un copolímero aleatorio PLGA de 50/50.

Se emplean matrices poliméricas biodegradables que incluyen mezclas de PLGA con extremos hidrófilos e hidrófobos y son útiles en la modulación de velocidades de degradación de la matriz polimérica. PLGA con extremos hidrófobos (también referido como protegido o protegido en el extremo) tiene una unión éster de naturaleza hidrófoba en el extremo del polímero. Grupos terminales hidrófobos son ésteres alquílicos y ésteres aromáticos. El PLGA con extremo hidrófilo (también referido como no protegido) tiene un grupo terminal de naturaleza hidrófila en el extremo del polímero. El PLGA con un grupo terminal hidrófilo en el extremo del polímero se degrada más rápido que el PLGA con extremos hidrófobos debido a que absorbe agua y experimenta hidrólisis a una velocidad más rápida (Tracy et al., *Biomaterials* 20: 1.057-1.062 (1.999)). Los grupos terminales hidrófilos son carboxilo, hidroxilo y polietilenglicol. El grupo terminal específico resultará típicamente del iniciador empleado en el procedimiento de polimerización. Por ejemplo, si el iniciador es agua o ácido carboxílico, los grupos terminales resultantes serán carboxilo e hidroxilo. De manera similar, si el iniciador es un alcohol monofuncional, los grupos terminales resultantes serán éster o hidroxilo.

Los implantes formados tienen una relación de extremo hidrófilo a extremo hidrófobo PLGA en las matrices de polímero biodegradable de esta invención reivindicada que oscilan de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10 en peso. Por ejemplo, la relación puede ser 3:1, 2:1 ó 1:1 en peso. En una variación preferida, se usa un implante con una relación de PLGA de extremo hidrófilo a de extremo hidrófobo de 3:1 p/p.

Agentes Adicionales

Se pueden emplear otros agentes en la formulación para una variedad de fines. Por ejemplo, se pueden emplear agentes tampón y conservantes. Los conservantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, metilparabén, alcohol polivinílico y alcohol feniletílico. Ejemplos de agentes tampón que se pueden emplear incluyen, pero no se limitan a, carbonato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio y similares, como está homologado por la FDA para la vía de administración deseada. También se pueden incluir en la formulación electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio.

Los implantes oculares biodegradables están compuestos por una matriz de polímero biodegradable, en la que la matriz de polímero biodegradable comprende una mezcla de (i) PLGA que tiene grupos terminales hidrófilos, en el que dicho grupo terminal hidrófilo se selecciona de carboxilo, hidroxilo, polietilenglicol, o una combinación de los mismos, y (ii) PLGA que tiene grupos terminales hidrófobos, en el que dicho grupo terminal hidrófobo es un éster alquílico o éster aromático que aceleran o retardan la liberación del agente activo. Además, los autores creen que debido a que el PLGA de extremo hidrófilo presenta una velocidad de degradación mayor que el PLGA de extremo hidrófobo debido a su capacidad para absorber agua más fácilmente, aumentar la cantidad del PLGA de extremo hidrófilo en la matriz polimérica del implante dará como resultado velocidades de disolución más rápidas. La Figura 9 muestra que el tiempo desde la implantación a liberación significativa de agente activo (periodo de retardo) aumenta con cantidades decrecientes de PLGA de extremo hidrófilo en el implante ocular. En la Figura 9, se muestra que el periodo de retardo para implantes con 0% de PLGA de extremo hidrófilo (40% p/p de extremo hidrófobo) fue aproximadamente 21 días. En comparación, se observó una reducción significativa del periodo de retardo con implantes que tenían 10% p/p y 20% p/p de PLGA de extremo hidrófilo.

Cinética de Liberación

Los autores creen que los implantes de la invención se formulan con partículas de un agente activo dispersado dentro de una matriz de polímero biodegradable, en el que la matriz de polímero biodegradable comprende una mezcla de (i) PLGA que tiene grupos terminales hidrófilos, en el que dicho grupo terminal hidrófilo se selecciona de carboxilo, hidroxilo, polietilenglicol, o una combinación de los mismos, y (ii) PLGA que tiene grupos terminales hidrófobos, en el que dicho grupo terminal hidrófobo es un éster alquílico o éster aromático. La liberación del agente activo se consigue por erosión de la matriz de polímero biodegradable y por difusión del agente en forma de partículas en un fluido ocular, por ejemplo, el vítreo, con disolución posterior de la matriz polimérica y liberación del agente activo. Los autores creen que los factores que influyen en la cinética de liberación incluyen características tales como el tamaño de las partículas de agente activo, la solubilidad del agente activo, la relación de agente activo a polímero(s), el método de fabricación, la superficie expuesta y la velocidad de erosión del polímero(s). La cinética de liberación conseguida por esta forma de liberación de agente activo es diferente que la conseguida por formulaciones que liberan agentes activos por hinchamiento del polímero, tal como con hidrogeles reticulados. En ese caso, no se libera el agente activo por erosión del polímero sino por hinchamiento del polímero, que libera agente a medida que el líquido difunde por las rutas expuestas.

Los autores creen que la velocidad de liberación del agente activo depende al menos en parte de la velocidad de degradación del componente o de los componentes de la cadena principal polimérica que constituyen la matriz de polímero biodegradable, en el que la matriz de polímero biodegradable comprende una mezcla de (i) PLGA que tiene grupos terminales hidrófilos, en el que dicho grupo terminal hidrófilo se selecciona de carboxilo, hidroxilo, polietilenglicol, o una combinación de los mismos, y (ii) PLGA que tiene grupos terminales hidrófobos, en el que dicho grupo terminal hidrófobo es un éster alquílico o éster aromático. Por ejemplo, se pueden degradar polímeros de condensación por hidrólisis (entre otros mecanismos) y por lo tanto cualquier cambio en la composición del implante que aumente la absorción de agua por el implante aumentará probablemente la velocidad de hidrólisis, aumentando de ese modo la velocidad de degradación y erosión del polímero y aumentando así la velocidad de liberación de agente activo.

La cinética de liberación de los implantes de la invención dependen en parte de la superficie de los implantes. Una mayor superficie expone más polímero y agente activo a fluido ocular, causando una erosión más rápida de la matriz polimérica y la disolución de las partículas de agente activo en el fluido. El tamaño y la forma del implante también se pueden usar para controlar la velocidad de liberación, el periodo de tratamiento y la concentración de agente activo en el sitio de implantación. A iguales cargas de agente activo, implantes mayores suministrarán una dosis proporcionalmente mayor, pero dependiendo de la relación superficie a masa, pueden poseer una velocidad de liberación más reducida. Para implantación en una región ocular, el peso total del implante oscila preferiblemente, por ejemplo, desde aproximadamente 100-5.000 µg, normalmente desde aproximadamente 500-1.500 µg. En una variación, el peso total del implante es aproximadamente 600 µg. En otra variación, el peso total del implante es aproximadamente 1.200 µg.

Los implantes bioerosionables son típicamente sólidos y se pueden conformar como partículas, láminas, parches, placas, películas, discos, fibras, varillas y similares o pueden ser de cualquier tamaño o forma compatible con el sitio de implantación seleccionado, mientras los implantes presenten la cinética de liberación deseada y suministren una

- cantidad de agente activo que sea terapéutica para la enfermedad del ojo deseada. El límite superior para el tamaño del implante se determinará por factores tales como la cinética de liberación deseada, la tolerancia para el implante en el sitio de implantación, limitaciones de tamaño en la inserción y facilidad de manipulación. Por ejemplo, la cámara vítrea puede acomodar implantes con forma de varilla relativamente grandes, en general con diámetros de aproximadamente 0,05 mm a 3 mm y una longitud de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mm. En una variación, las varillas tienen diámetros de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 1 mm. En otra variación, las varillas tienen diámetros de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 0,75 mm. En otra variación más, también se pueden usar otros implantes con geometrías variables pero volúmenes aproximadamente similares.
- Como se discutió previamente, la liberación un agente activo de una matriz de polímero biodegradable se modula variando la relación de PLGA de extremo hidrófilo a PLGA de extremo hidrófobo en la matriz. Las velocidades de liberación se pueden manipular además por el método usado para fabricar el implante. Por ejemplo, como se ilustra en los Ejemplos 4-7, los implantes de dexametasona/PLGA 60/40 p/p que tienen una relación de PLGA de extremo hidrófilo a extremo hidrófobo de 3:1, comparado con implantes de tabletas comprimidas, demuestran un perfil de liberación de fármaco diferente y concentración de agente en el vítreo durante aproximadamente un periodo de un mes. En conjunto, se demuestra una liberación de agente menos brusca y un nivel más consistente de agente en el vítreo con los implantes extruidos.
- Como se muestra en la Figura 2 y los Ejemplos 4 y 5, una liberación más brusca de agente activo inicial tiene lugar el día uno después de implantación con el implante (350T) de tableta comprimida de 350 µg de dexametasona en comparación con el implante (350E) de extruido de 350 µg de dexametasona. También tiene lugar una liberación de agente activo inicial más brusca con el implante (700T) comprimido de 700 µg de dexametasona en comparación con el implante (700E) extruido de 700 µg de dexametasona el día 1, como se muestra en la Figura 2 y los Ejemplos 6 y 7.
- Las proporciones de agente activo, matriz de polímero biodegradable y otros aditivos cualesquiera se pueden determinar de manera empírica por formulación de varios implantes con proporciones variables y determinando el perfil de liberación *in vitro* o *in vivo*. Se puede usar un método homologado por la USP para ensayo de disolución o liberación para medir la velocidad de liberación *in vitro* (USP 24; NF 19 (2.000) págs. 1.941-1.951). Por ejemplo, se añade una muestra pesada del implante a un volumen medido de una disolución que contiene NaCl al 0,9% en agua, en el caso de que el volumen de disolución sea tal que la concentración de agente activo después de la liberación es menor que el 20% de saturación. Se mantiene la mezcla a 37°C y se agita o se sacude lentamente para mantener los implantes en suspensión. La liberación del agente activo disuelto como una función del tiempo se puede seguir entonces por diversos métodos conocidos en la técnica, tales como espectrofotométricamente, HPLC, espectroscopía de masa y similares, hasta que la concentración de la disolución llega a ser constante o hasta que se ha liberado más del 90% del agente activo.
- En una variación, los implantes extruidos descritos con esto (relación de PLGA de extremo hidrófilo a PLGA de extremo hidrófobo de 3:1) pueden tener perfiles de porcentaje de liberación acumulativa *in vivo* con las siguientes características descritas, como se muestra en la Figura 2, donde los perfiles de liberación son para liberación del agente activo *in vivo* después de implantación de los implantes en el vítreo de los ojos de conejo. El volumen de ojos de conejo es aproximadamente 60-70% de ojos humanos.
- El día uno después de implantación, el porcentaje de liberación acumulativa *in vivo* puede estar entre aproximadamente 0% y aproximadamente 15% y más normalmente entre aproximadamente 0% y aproximadamente 10%. El día uno después de implantación, el porcentaje de liberación acumulativa *in vivo* puede ser menor que aproximadamente 15% y más normalmente menor que aproximadamente 10%.
- El día tres después de implantación, el porcentaje de liberación acumulativa *in vivo* puede estar entre aproximadamente 0% y aproximadamente 20% y más normalmente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15%. El día tres después de implantación, el porcentaje de liberación acumulativa *in vivo* puede ser menor que aproximadamente 20% y más normalmente menor que aproximadamente 15%.
- El día siete después de implantación, el porcentaje de liberación acumulativa *in vivo* puede estar entre aproximadamente 0% y aproximadamente 35%, más normalmente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 30% y más normalmente aún entre aproximadamente 10% y aproximadamente 25%. El día siete después de implantación, el porcentaje de liberación acumulativa *in vivo* puede ser mayor que aproximadamente 2%, más normalmente mayor que aproximadamente 5% y más normalmente aún mayor que aproximadamente 10%.
- El día catorce después de implantación, el porcentaje de liberación acumulativa *in vivo* puede estar entre aproximadamente 20% y aproximadamente 60%, más normalmente entre aproximadamente 25% y aproximadamente 55% y más normalmente aún entre aproximadamente 30% y aproximadamente 50%. El día catorce después de implantación, el porcentaje de liberación acumulativa *in vivo* puede ser mayor que aproximadamente 20%, más normalmente mayor que aproximadamente 25% y más normalmente aún mayor que aproximadamente 30%.

- 5 El día veintiuno después de implantación, el porcentaje de liberación cumulativa *in vivo* puede estar entre aproximadamente 55% y aproximadamente 95%, más normalmente entre aproximadamente 60% y aproximadamente 90% y más normalmente aún entre aproximadamente 65% y aproximadamente 85%. El día veintiuno después de implantación, el porcentaje de liberación cumulativa *in vivo* puede ser mayor que aproximadamente 55%, más normalmente mayor que aproximadamente 60% y más normalmente aún mayor que aproximadamente 65%.
- 10 El día veintiocho después de implantación, el porcentaje de liberación cumulativa *in vivo* puede estar entre aproximadamente 80% y aproximadamente 100%, más normalmente entre aproximadamente 85% y aproximadamente 100% y más normalmente aún entre aproximadamente 90% y aproximadamente 100%. El día veintiocho después de implantación, el porcentaje de liberación cumulativa *in vivo* puede ser mayor que aproximadamente 80%, más normalmente mayor que aproximadamente 85% y más normalmente aún mayor que aproximadamente 90%.
- 15 El día treinta y cinco después de implantación, el porcentaje de liberación cumulativa *in vivo* puede estar entre aproximadamente 95% y aproximadamente 100% y más normalmente entre aproximadamente 97% y aproximadamente 100%. El día treinta y cinco después de implantación, el porcentaje de liberación cumulativa *in vivo* puede ser mayor que aproximadamente 95% y más normalmente mayor que aproximadamente 97%.
- 20 En una variación, el porcentaje de liberación cumulativa *in vivo* presenta las siguientes características: un día después de implantación es menor que aproximadamente 15%; tres días después de implantación es menor que aproximadamente 20%; siete días después de implantación es mayor que aproximadamente 5%; catorce días después de implantación es mayor que aproximadamente 25%; veintiún días después de implantación es mayor que aproximadamente 60% y veintiocho días después de implantación es mayor que aproximadamente 80%. En otra
- 25 variación, el porcentaje de liberación cumulativa *in vivo* presenta las siguientes características: un día después de implantación es menor que aproximadamente 10%; tres días después de implantación es menor que aproximadamente 15%; siete días después de implantación es mayor que aproximadamente 10%; catorce días después de implantación es mayor que aproximadamente 30%; veintiún días después de implantación es mayor que aproximadamente 65%; veintiocho días después de implantación es mayor que aproximadamente 85%.
- 30 En otra variación más, los implantes extruidos descritos en esta patente pueden presentar perfiles de porcentajes de liberación cumulativa *in vitro*, en disolución salina, a 37°C, con las siguientes características, como se describe además a continuación y como se muestra en la Figura 10.
- 35 El porcentaje de liberación cumulativa *in vitro* el día uno puede ser entre aproximadamente 0% y aproximadamente 5% y más normalmente entre aproximadamente 0% y aproximadamente 3%. El porcentaje de liberación cumulativa *in vitro* el día uno puede ser menor que aproximadamente 5% y más normalmente menor que aproximadamente 3%.
- 40 El porcentaje de liberación cumulativa *in vitro* el día cuatro puede ser entre aproximadamente 0% y aproximadamente 7% y más normalmente entre aproximadamente 0% y aproximadamente 5%. El porcentaje de liberación cumulativa *in vitro* el día cuatro puede ser menor que aproximadamente 7% y más normalmente menor que aproximadamente 5%.
- 45 El porcentaje de liberación cumulativa *in vitro* el día siete puede ser entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% y más normalmente entre aproximadamente 2% y aproximadamente 8%. El porcentaje de liberación cumulativa *in vitro* el día siete puede ser mayor que aproximadamente 1% y más normalmente mayor que aproximadamente 2%.
- 50 El porcentaje de liberación cumulativa *in vitro* el día 14 puede ser entre aproximadamente 25% y aproximadamente 65%, más normalmente entre aproximadamente 30% y aproximadamente 60% y más normalmente aún entre aproximadamente 35% y aproximadamente 55%. El porcentaje de liberación cumulativa *in vitro* el día 14 puede ser mayor que aproximadamente 25%, más normalmente mayor que aproximadamente 30% y más normalmente aún mayor que aproximadamente 35%.
- 55 El porcentaje de liberación cumulativa *in vitro* el día 21 puede ser entre aproximadamente 60% y aproximadamente 100%, más normalmente entre aproximadamente 65% y aproximadamente 95% y más normalmente aún entre aproximadamente 70% y aproximadamente 90%. El porcentaje de liberación cumulativa *in vitro* el día 21 puede ser mayor que aproximadamente 60%, más normalmente mayor que aproximadamente 65% y más normalmente aún mayor que aproximadamente 70%.
- 60 El porcentaje de liberación cumulativa *in vitro* el día 28 puede ser entre aproximadamente 75% y aproximadamente 100%, más normalmente entre aproximadamente 80% y aproximadamente 100% y más normalmente aún entre aproximadamente 85% y aproximadamente 95%. El porcentaje de liberación cumulativa *in vitro* el día 28 puede ser mayor que aproximadamente 75%, más normalmente mayor que aproximadamente 80% y más normalmente aún mayor que aproximadamente 85%.
- 65

El porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* el día 35 puede ser entre aproximadamente 85% y aproximadamente 100%, más normalmente entre aproximadamente 90% y aproximadamente 100% y más normalmente aún entre aproximadamente 95% y aproximadamente 100%. El porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* el día 35 puede ser mayor que aproximadamente 85%, más normalmente mayor que aproximadamente 90% y más normalmente aún mayor que aproximadamente 95%.

En una variación, el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* presenta las siguientes características; después de un día es menor que aproximadamente 1%; después de cuatro días es menor que aproximadamente 7%; después de siete días es mayor que aproximadamente 2%; después de 14 días es mayor que aproximadamente 30%; después de 21 días es mayor que aproximadamente 65%; después de 28 días es mayor que aproximadamente 80% y después de 35 días es mayor que aproximadamente 90%. En otra variación, el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* presenta las siguientes características: después de un día es menor que aproximadamente 3%; después de cuatro días es menor que aproximadamente 5%; después de siete días es mayor que aproximadamente 2%; después de 14 días es mayor que aproximadamente 35%; después de 21 días es mayor que aproximadamente 70%; después de 28 días es mayor que aproximadamente 85% y después de 35 días es mayor que aproximadamente 90%.

Además de mostrarse un menor efecto de liberación brusca para los implantes extruidos, las Figura 2 y 10 también demuestran que después de 28 días *in vivo* en ojos de conejo o *in vitro* en una disolución salina a 37°C, respectivamente, casi todo el agente activo se ha liberado de los implantes. Además, las Figuras 2 y 10 muestran que los perfiles de liberación de agente activo para los implantes extruidos *in vivo* (desde el tiempo de implantación) y *in vitro* (desde el tiempo de colocación en una disolución salina a 37°C) son sustancialmente similares y siguen aproximadamente una curva sigmoideal, liberando sustancialmente todo el agente activo durante 28 días. Desde el día uno a aproximadamente el día 17, las curvas muestran aproximadamente una curvatura hacia arriba (es decir, la derivada de la curva aumenta a medida que aumenta el tiempo) y de aproximadamente el día 17 hacia adelante las curvas muestran aproximadamente una curvatura hacia abajo (es decir, la derivada de la curva disminuye a medida que aumenta el tiempo).

Por contraste, las representaciones gráficas mostradas en la Figura 2 para los implantes de tabletas comprimidas de 350 µg y 700 µg de dexametasona presentan una mayor liberación inicial de agente brusca seguida en general por un aumento gradual en la liberación. Además, como se muestra en las Figuras 1 y 5, la implantación de un implante comprimido da como resultado diferentes concentraciones de agente activo en el vítreo en diversos momentos desde los implantes que se han extruido. Por ejemplo, como se muestra en las Figuras 1 y 5, con implantes extruidos hay un aumento gradual, meseta, y disminución gradual en las concentraciones de agente intravítreo. Por contraste, para implantes de tabletas comprimidas, hay una mayor liberación de agente activo inicial seguido por una disminución aproximadamente constante a lo largo del tiempo. Por consiguiente, la curva de concentración intravítrea para implantes extruidos da como resultado niveles más prolongados de agente activo en la región ocular.

Además de los implantes descritos previamente, que liberan sustancialmente todo el agente terapéutico en 35 días, variando los componentes del implante incluyendo, pero no limitándose a, la composición de la matriz de polímero biodegradable, también se pueden formular implantes para liberar un agente terapéutico para cualquier duración del tiempo deseable, por ejemplo, durante aproximadamente una semana, durante aproximadamente dos semanas, durante aproximadamente tres semanas, durante aproximadamente cuatro semanas, durante aproximadamente cinco semanas, durante aproximadamente seis semanas, durante aproximadamente siete semanas, durante aproximadamente ocho semanas, durante aproximadamente nueve semanas, durante aproximadamente diez semanas, durante aproximadamente once semanas, durante aproximadamente doce semanas o durante más de 12 semanas.

Otra característica importante de los implantes extruidos es que se pueden establecer diferentes niveles de concentración de agente activo en el vítreo usando diferentes dosis del agente activo. Como se ilustra en la Figura 8, la concentración de agente en el vítreo es significativamente mayor con el implante extruido de 700 µg de dexametasona que con implante extruido de 350 µg de dexametasona. No se demuestran diferentes concentraciones de agente activo con el implante de tableta comprimida. Así, usando un implante extruido, es posible controlar más fácilmente la concentración de agente activo en el vítreo. En particular, se pueden establecer relaciones dosis-respuesta específicas puesto que los implantes se pueden conformar para suministrar una cantidad predeterminada de agente activo.

Aplicaciones

Ejemplos de enfermedades del ojo que se pueden tratar mediante los implantes y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, uveítis, edema macular, degeneración macular, desprendimiento de retina, tumores oculares, infecciones fúngicas o víricas, coroiditis multifocal, retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), oftalmía simpática, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, difusión uveal y oclusión vascular. En una variación, los implantes son útiles en particular en el tratamiento de enfermedades tales como: uveítis, edema macular, afecciones vasculares oclusivas, vitreorretinopatía proliferativa (PVR) y otras diversas retinopatías.

Método de Implantación

Los implantes biodegradables se pueden insertar en el ojo por una variedad de métodos, incluyendo colocación mediante fórceps, mediante trócar o mediante otros tipos de aplicadores, después de hacer una incisión en la esclerótica. En algunos casos, un trócar o aplicador se puede usar sin crear una incisión. En una variación preferida, se usa un aplicador portátil para insertar uno o más implantes biodegradables en el ojo. El aplicador portátil comprende típicamente una aguja de acero inoxidable 18-30 GA, una palanca, un accionador y un émbolo.

El método de implantación en general implica primero acceder al área diana dentro de la región ocular con la aguja. Una vez dentro del área diana, por ejemplo, la cavidad vítrea, se deprime la palanca en el dispositivo portátil para hacer que el accionador conduzca el émbolo hacia delante. A medida que avanza el émbolo, empuja el implante al área diana.

Métodos de Extrusión

El uso de métodos de extrusión permite la fabricación a gran escala de implantes y da como resultado implantes con una dispersión homogénea del fármaco dentro de la matriz polimérica. Cuando se usan métodos de extrusión, los polímeros y los agentes activos que se encierran son estables a las temperaturas requeridas durante la fabricación, normalmente al menos aproximadamente 50°C. Los métodos de extrusión usan temperaturas de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C, más preferiblemente aproximadamente 60°C a aproximadamente 130°C.

Los diferentes métodos de extrusión pueden proporcionar implantes con diferentes características, incluyendo pero no limitándose a, homogeneidad de la dispersión del agente activo dentro de la matriz polimérica. Usando una extrusora de pistón, una extrusora de un solo tornillo y una extrusora de dos tornillos producirá en general implantes con dispersión progresivamente más homogénea del agente activo. Cuando se usa un método de extrusión, los parámetros de extrusión tales como temperatura, velocidad de extrusión, geometría de la boquilla y acabado de la superficie de la boquilla tendrán efecto sobre el perfil de liberación de los implantes producidos.

Cuando se producen implantes por métodos de extrusión, tales como usando una extrusora de pistón, una extrusora de un solo tornillo o una extrusora de dos tornillos, el fármaco y el polímero se mezclan primero a temperatura ambiente y después se calientan a un intervalo de temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 150°C, más normalmente a aproximadamente 130°C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 hora, más normalmente de aproximadamente 0 a aproximadamente 30 minutos, más normalmente aún de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos y lo más normalmente durante aproximadamente 10 minutos. Los implantes se extruyen entonces a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 130°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 75°C.

En métodos de extrusión, tales como usando una extrusora de pistón, una extrusora de un solo tornillo o una extrusora de dos tornillos, la mezcla de polvo de agente activo y PLGA se añade a una extrusora de un solo tornillo o de dos tornillos prefijada a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 130°C y se extruye directamente como un filamento o varilla con tiempo de residencia mínimo en la extrusora. El filamento extruido o la varilla extruida se corta entonces en pequeños implantes con la dosis de carga de agente activo apropiada para tratar la enfermedad de su uso deseado.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de usar la invención ya descrita. Se entiende que estos ejemplos no sirven en modo alguno para limitar el alcance de esta invención, sino que más bien se presentan con fines ilustrativos.

Ejemplo 1 – ejemplo comparativo, que no se encuentra dentro del alcance de las reivindicaciones

Fabricación de Implantes de Tabletas Comprimidas

Se pesaron con precisión dexametasona micronizada (Pharmacia, Peapack, NJ) y PLGA 50/50 con extremo hidrófobo micronizado (Birmingham Polymers, Inc, Birmingham, AL) y se pusieron en un recipiente de mezcla de acero inoxidable. Se selló el recipiente, se puso en un mezclador Turbula y se mezcló a una intensidad, por ejemplo, 10 rad/s (96 rpm) y tiempo, por ejemplo, 15 minutos, prescritos. Se cargó la mezcla de polvo resultante de una en una dosis en una prensa para tabletas de una sola cavidad. La prensa se activó a una presión prefijada, por ejemplo, 172 kPa (25 psi) y una duración, por ejemplo, de 6 segundos, y se conformó la tableta y se expulsó de la prensa a temperatura ambiente. La relación de dexametasona a PLGA fue 70/30 p/p para todos los implantes de tabletas comprimidas.

Ejemplo 2

Fabricación de Implantes Extruidos

Se pesaron con precisión dexametasona micronizada (Pharmacia, Peapack, NJ) y PLGA no micronizado y se pusieron en un recipiente de mezcla de acero inoxidable. Se selló el recipiente, se puso en un mezclador Turbula y se mezcló a una intensidad, por ejemplo, 10 rad/s (96 rpm) y tiempo, por ejemplo, 10-15 minutos, prescritos. La composición de PLGA no micronizado comprendía una mezcla 30/10 p/p de PLGA con extremo hidrófilo (Boehringer Ingelheim, Wallingford, CT) y PLGA de extremo hidrófobo (Boehringer Ingelheim, Wallingford, CT). Se alimentó la mezcla de polvo resultante en una Micromezcladora-Extrusora DACA (DACA, Goleta, CA) y se sometió a una temperatura prefijada, por ejemplo, 115°C y velocidad del tornillo, por ejemplo, 1,26 rad/s (12 rpm). Se extruyó el filamento en un mecanismo de guía y se cortó en longitudes exactas que correspondían al peso de implante designado. La relación de dexametasona a PLGA total (extremo hidrófilo e hidrófobo) fue 60/40 p/p para todos los implantes extruidos.

Ejemplo 3

15 Método para Colocar Implantes En el Vítreo

Se colocaron los implantes en el segmento posterior del ojo derecho de Conejos Blancos de Nueva Zelanda practicando una escisión en la conjuntiva y esclerótica entre las posiciones 10 y 12 exactas con una hoja microvitreoretinal (MVR) de calibre 20. Se retiraron cincuenta de 100 µl de humor vítreo con una jeringa de 1 cc provista de una aguja de calibre 27. Se insertó un trócar estéril, precargado con el implante apropiado (sistema de suministro de fármaco, DDS), 5 mm por la esclerotomía y después se retrajo con el *push wire* en su sitio, dejando el implante en el segmento posterior. Se cerraron entonces la esclerótica y la conjuntiva usando una sutura de Vicril 7-0.

25 Ejemplo 4

Liberación *In vivo* de Dexametasona De Implantes de Tabletas Comprimidas de 350 µg de Dexametasona

El Ejemplo 4 demuestra la alta liberación inicial pero en general menor concentración intravítrea de dexametasona de implantes de tabletas comprimidas cuando se compara con implantes extruidos. El implante (350T) de tableta comprimida de 350 µg se puso en el ojo derecho de Conejos Blancos de Nueva Zelanda como se describe en el Ejemplo 3. Se tomaron periódicamente muestras vítreas y se evaluaron por LC/MS/MS para determinar realización de suministro de dexametasona *in vivo*. Como se ve en la Figura 1, la dexametasona alcanzaba concentraciones intravítreas medias detectables desde el día 1 (142,20 ng/ml) al día 35 (2,72 ng/ml) y la concentración intravítrea de dexametasona disminuyó gradualmente a lo largo del tiempo.

Además de las muestras vítreas, también se tomaron muestras de humor acuoso y plasma. El 350T mostró una disminución gradual en las concentraciones de dexametasona del humor acuoso a lo largo del tiempo, presentando una concentración en humor acuoso de dexametasona media, detectable, el día 1 (14,88 ng/ml) al día 21 (3,07 ng/ml), como se demuestra en la Figura 3. Los niveles de dexametasona en el humor acuoso se correlacionan totalmente con los niveles de dexametasona en el humor vítreo, pero a un nivel mucho menor (aproximadamente 10 veces menor). La Figura 4 muestra que sólo se encontraron cantidades traza de dexametasona en el plasma.

45 Ejemplo 5

Liberación *In vivo* de Dexametasona De Implantes Extruidos de 350 µg de Dexametasona

El Ejemplo 5 demuestra la menor liberación inicial y en general concentración intravítrea más prolongada de dexametasona de implantes extruidos. El implante (350E) extruido de 350 µg se puso en el ojo derecho de Conejos Blancos de Nueva Zelanda como se describe en el Ejemplo 3. Se tomaron periódicamente muestras vítreas y se evaluaron por LC/MS/MS para determinar la realización de suministro de dexametasona *in vivo*. Con referencia a la Figura 1, el 350E mostró concentraciones en el humor vítreo, medias, detectables, el día 1 (10,66 ng/ml) al día 28 (6,99 ng/ml). El implante 350T tuvo concentraciones de dexametasona mayores estadísticamente significativas el día 1 ($p=0,037$) mientras que el 350E tuvo un nivel de dexametasona mayor estadísticamente significativo el día 21 ($p=0,041$).

Además de las muestras vítreas, también se tomaron muestras de humor acuoso y plasma. En la Figura 3, el 350E mostró concentraciones en humor acuoso de dexametasona medias, detectables, el día 1 (6,67 ng/ml) al día 42 (2,58 ng/ml) a excepción del día 35 en que los valores estuvieron por debajo del límite de cuantificación. En general, los niveles de dexametasona en el acuoso se correlacionan totalmente con los niveles de dexametasona en el humor vítreo, pero a un nivel mucho menor (aproximadamente 10 veces menor). La Figura 4 demuestra que sólo se encontró una cantidad traza de dexametasona en el plasma.

65 Ejemplo 6

Liberación *In vivo* de Dexametasona De Implantes de Tabletas Comprimidas de 700 µg de Dexametasona

El Ejemplo 6 también muestra la alta liberación inicial y en general menor concentración intravítrea de dexametasona de implantes de tabletas comprimidas. La forma farmacéutica (700 T) de tabletas comprimidas de 700 µg se puso en el ojo derecho de Conejos Blancos de Nueva Zelanda como se describe en el Ejemplo 3. Se tomaron periódicamente muestras vítreas y se evaluaron por LC/MS/MS para determinar la realización de suministro de dexametasona *in vivo*. Como se ve en la Figura 5, el 700T alcanzó concentraciones en humor vítreo de dexametasona medias, detectables, el día 1 (198,56 ng/ml) al día 42 (2,89 ng/ml) y una disminución gradual en la concentración intravítrea de dexametasona a lo largo del tiempo.

Además de las muestras vítreas, también se obtuvieron muestras de humor acuoso y plasma. Como se ve en la Figura 6, el 700T presentó una disminución gradual en las concentraciones de dexametasona en humor acuoso a lo largo del tiempo y alcanzó concentraciones en humor acuoso de dexametasona medias, detectables, el día 1 (25,90 ng/ml) al día 42 (2,64 ng/ml) a excepción del día 35 en que los valores estuvieron por debajo del límite de cuantificación. Los niveles de dexametasona en el humor acuoso se correlacionaron totalmente con los niveles de dexametasona en el humor vítreo, pero a un nivel mucho menor (aproximadamente 10 veces menor). La Figura 7 demuestra que sólo se encontró una cantidad traza de dexametasona en el plasma.

Ejemplo 7

Liberación *In vivo* de Dexametasona De Implantes Extruidos de 700 µg de Dexametasona

El Ejemplo 7 también ilustra la menor liberación inicial y en general mayor concentración intravítrea de dexametasona de implantes extruidos. El implante (700E) extruido de 700 µg se puso en el ojo derecho de Conejos Blancos de Nueva Zelanda, como se describe en el Ejemplo 3. Se tomaron periódicamente muestras vítreas y se evaluaron por LC/MS/MS para determinar la realización de suministro de dexametasona *in vivo*. Como se ve en la Figura 5, el 700E presentó una concentración en humor vítreo detectable, media, de dexametasona desde el día 1 (52,63 ng/ml) al día 28 (119,70 ng/ml).

Además de las muestras vítreas, también se tomaron muestras de humor acuoso y plasma. Como se ve en la Figura 6, el 700E alcanzó una concentración en humor acuoso, media, detectable, el día 1 (5,04 ng/ml) al día 28 (5,93 ng/ml). Los niveles de dexametasona en el humor acuoso se correlacionaron totalmente con los niveles de dexametasona en el humor vítreo, pero a un nivel mucho menor (aproximadamente 10 veces menor). La Figura 7 demuestra que sólo se encontró una cantidad traza de dexametasona en el plasma.

REIVINDICACIONES

1. Un implante bioerosionable para el tratamiento de una enfermedad del ojo, que comprende un agente activo dispersado dentro de una matriz de polímero biodegradable, en donde la matriz de polímero biodegradable comprende una mezcla de (i) PLGA con grupos terminales hidrófilos, en donde dicho grupo terminal hidrófilo se selecciona de carboxilo, hidroxilo, polietilenglicol, o una combinación de los mismos, y (ii) PLGA con grupos terminales hidrófobos, en donde dicho grupo terminal hidrófobo es un éster alquílico o éster aromático y en donde el implante bioerosionable está dimensionado para la implantación en una región ocular, en donde el implante bioerosionable se forma mediante un método de extrusión, en donde el método de extrusión comprende usar una extrusora de pistón, una extrusora de un solo tornillo o una extrusora de dos tornillos.
2. El implante bioerosionable según la reivindicación 1, en el que el agente activo se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la ace, citocinas endógenas, agentes que influyen en la membrana basal, agentes que influyen en el crecimiento de células endoteliales, agonistas o bloqueantes adrenérgicos, agonistas o bloqueantes colinérgicos, inhibidores de la aldosa reductasa, analgésicos, anestésicos, antialérgicos, agentes antiinflamatorios, antihipertensivos, vasopresores, antibacterianos, antivíricos, antifúngicos, antiprotozoarios, agentes antiinfecciosos, agentes antitumor, antimetabolitos y agentes antiangiogénicos.
3. El implante bioerosionable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente activo comprende un agente inflamatorio o cualquier derivado del mismo.
4. El implante bioerosionable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente activo comprende un agente antiinflamatorio esteroideo o cualquier derivado del mismo.
5. El implante bioerosionable según la reivindicación 4, en el que el agente activo se selecciona del grupo que consiste en cortisona, dexametasona, fluocinolona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcrolona, y cualquier derivado de las mismas.
6. El implante bioerosionable según la reivindicación 4, en el que el agente activo comprende dexametasona.
7. El implante bioerosionable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente activo constituye del 10 al 90 por ciento en peso del implante bioerosionable.
8. El implante bioerosionable según la reivindicación 7, en el que el agente activo constituye el 60 por ciento en peso del implante bioerosionable.
9. El implante bioerosionable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla tiene una relación en peso de PLGA con grupos terminales hidrófilos a PLGA con grupos terminales hidrófobos de 3:1.
10. El implante bioerosionable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la región ocular se selecciona del grupo que consiste en la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, el coroides, el espacio supracoroideo, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio episcleral, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la pars plana, regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula y la retina; y es preferiblemente la cavidad vítrea.
11. El implante bioerosionable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de una enfermedad.
12. Implante bioerosionable para uso según la reivindicación 11, en el que el método para tratar una enfermedad comprende implantar en una región ocular de un individuo un implante bioerosionable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y suministrar una cantidad terapéutica de un agente activo a la región ocular.
13. El implante bioerosionable para uso según la reivindicación 12, en el que el individuo es un ser humano.
14. El implante bioerosionable para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 13, en el que la enfermedad del ojo se selecciona del grupo que consiste en uveítis, edema macular, degeneración macular, desprendimiento de retina, tumores oculares, infecciones fúngicas, infecciones virales, coroiditis multifocal, retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), oftalmia simpática, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, difusión uveal y oclusión vascular.

65

Figura 1

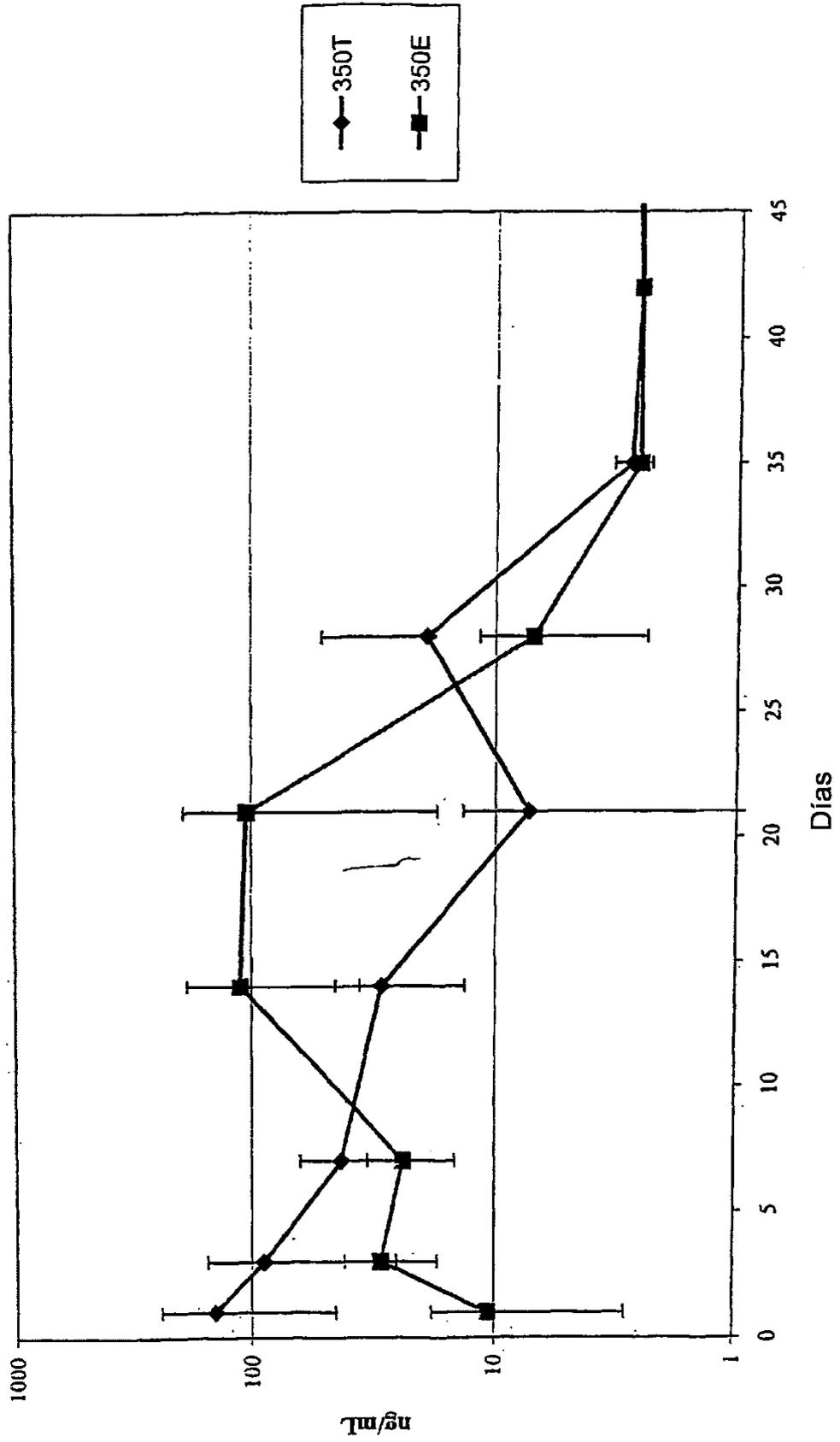


Figura 2

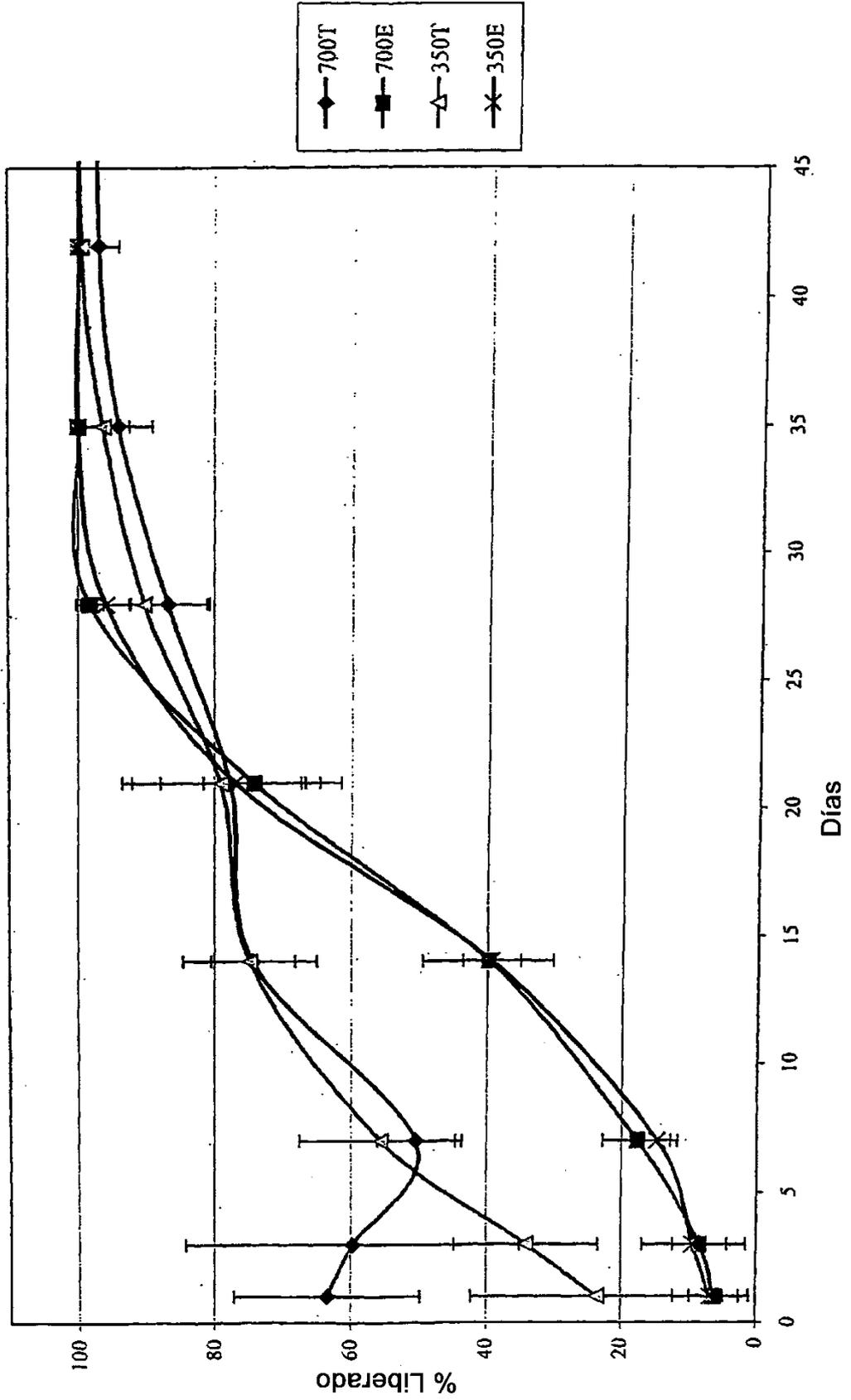


Figura 3

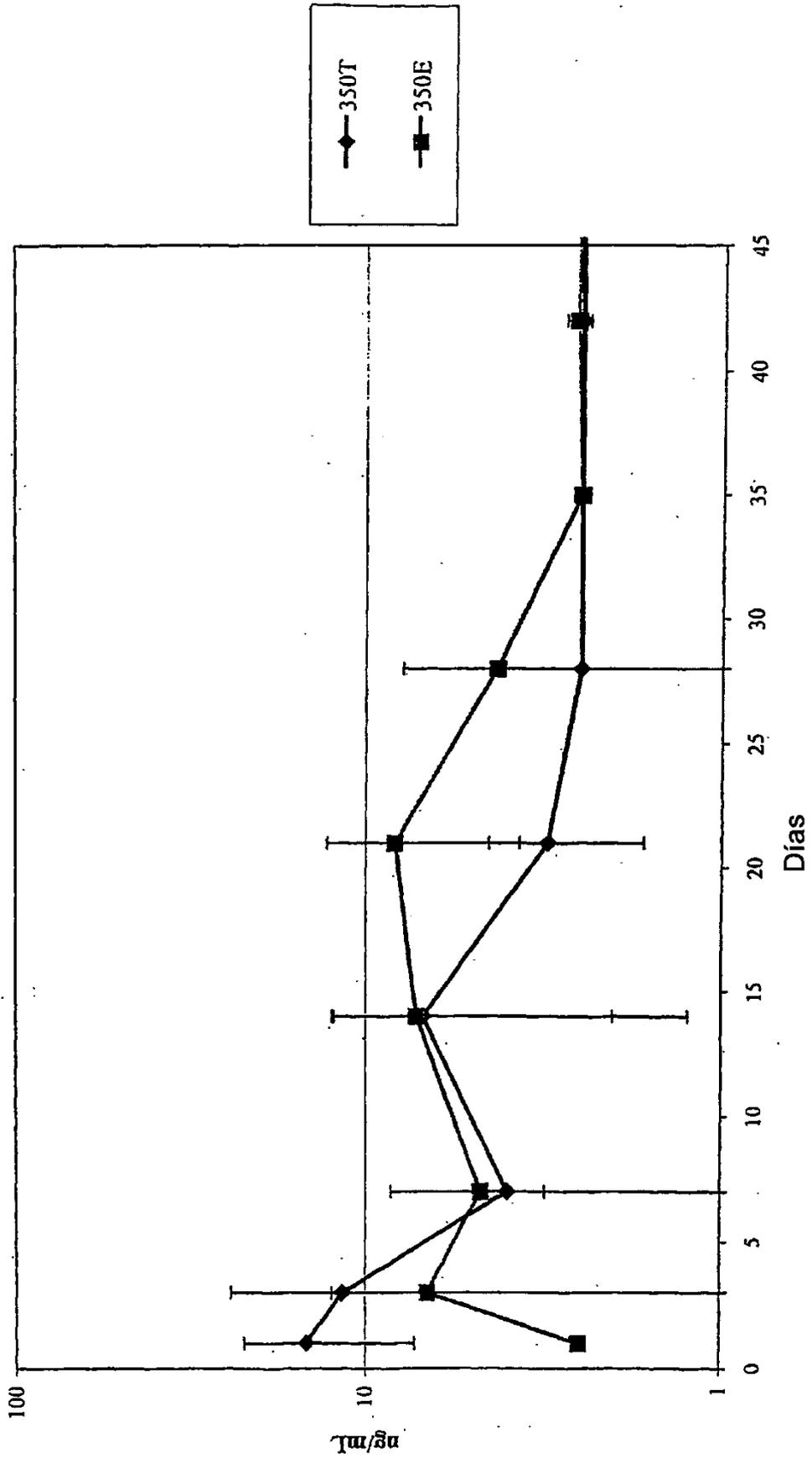


Figura 4

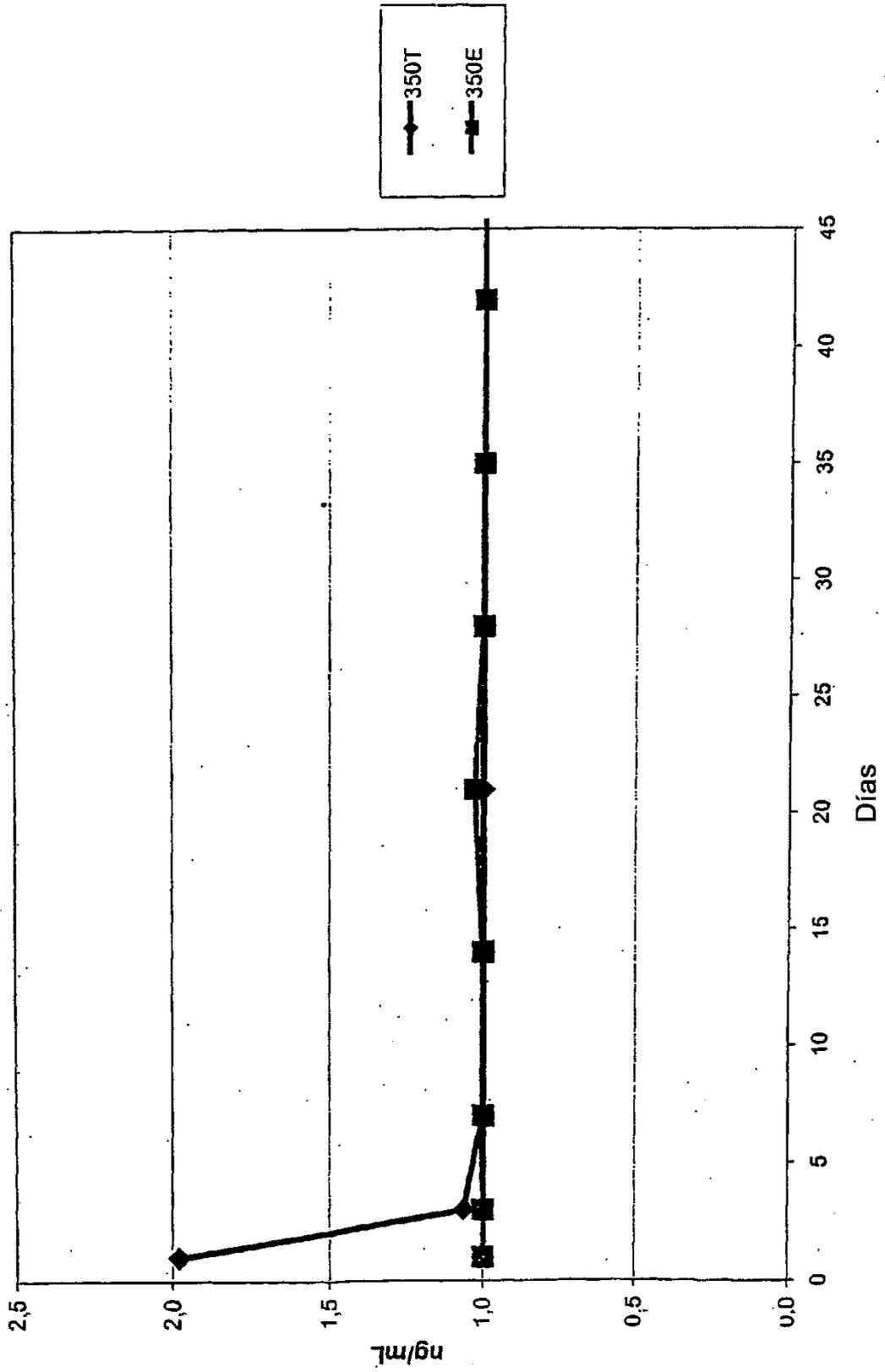


Figura 5

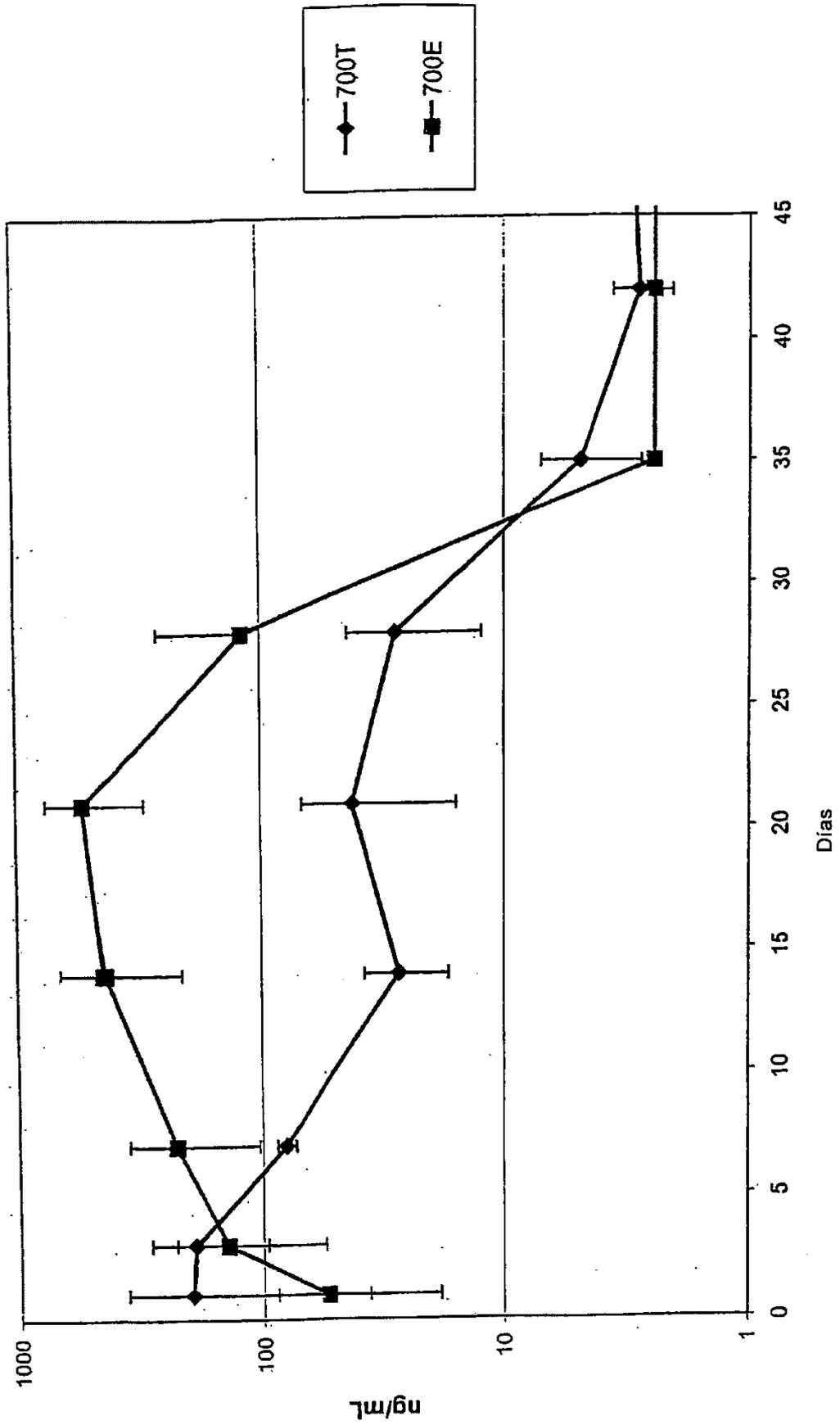


Figura 6

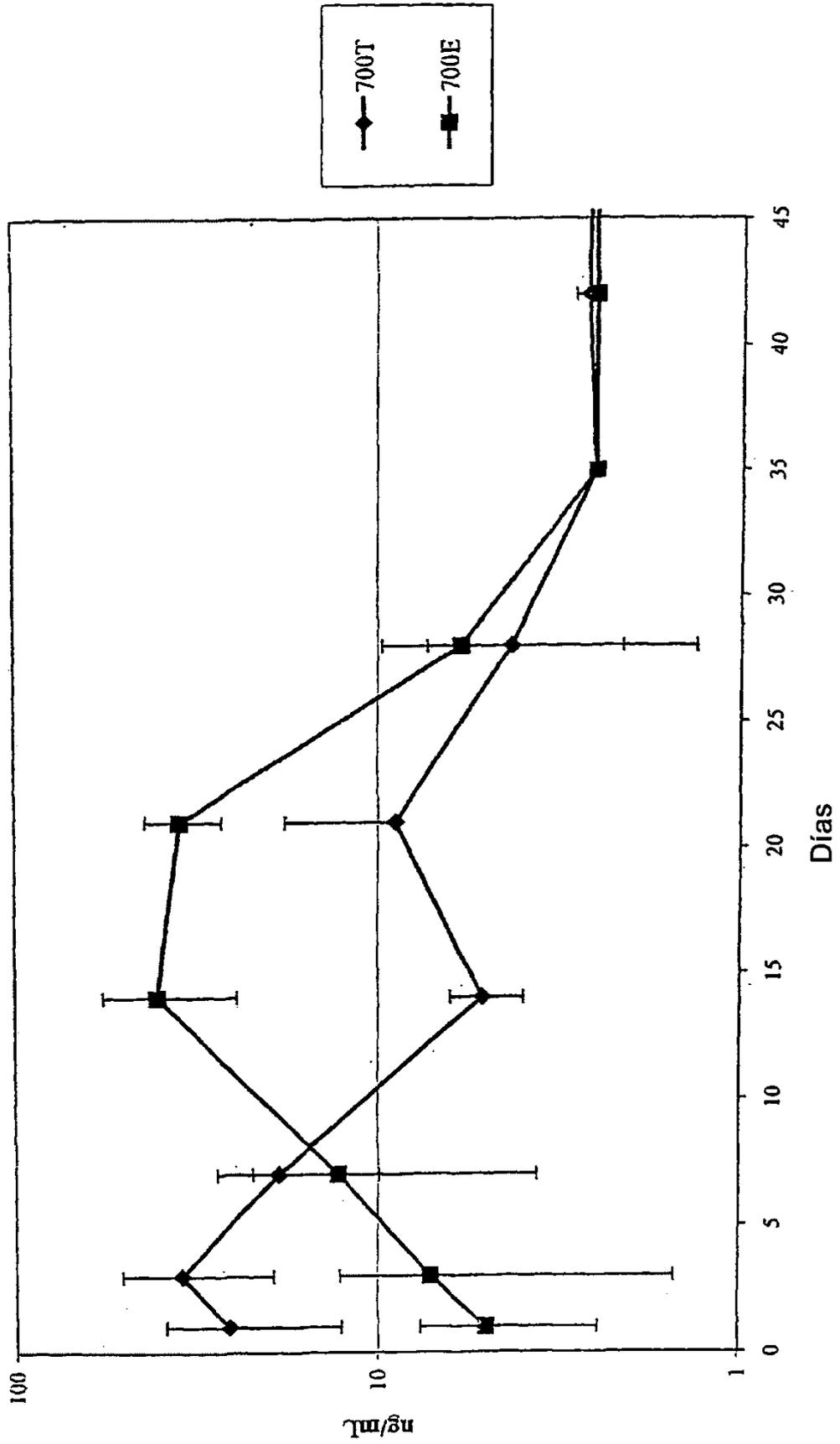


Figura 7

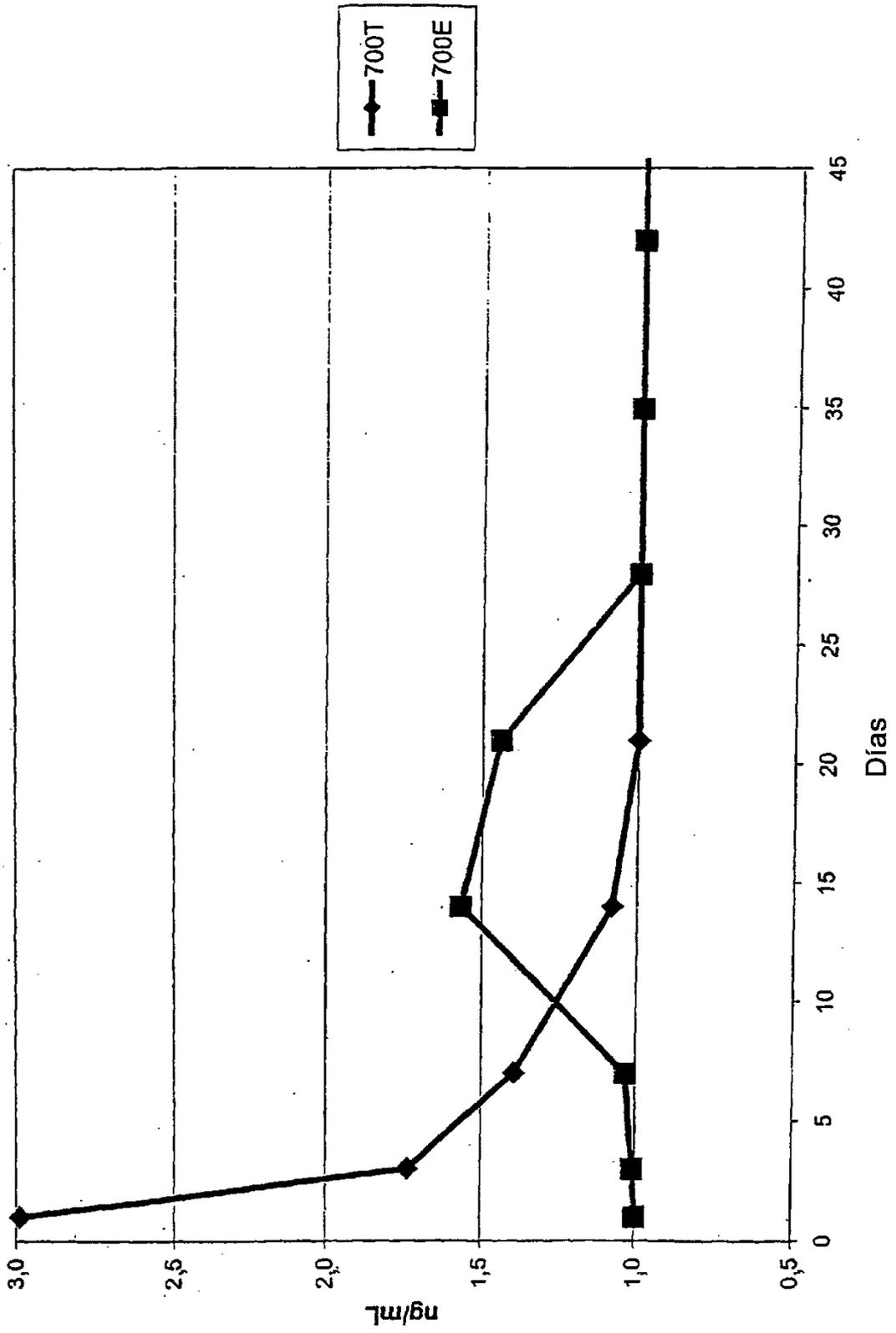


Figura 8

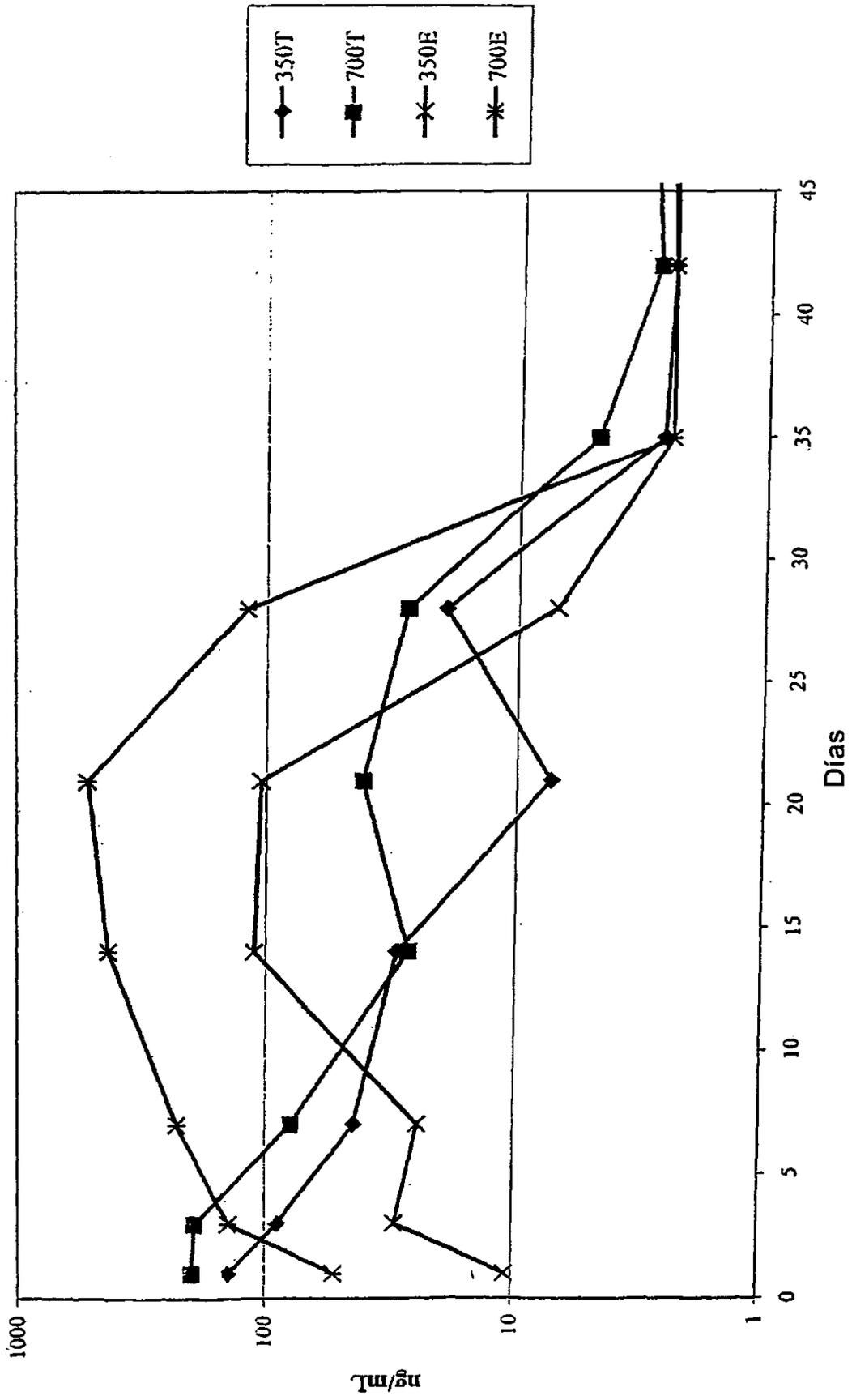


Figura 9

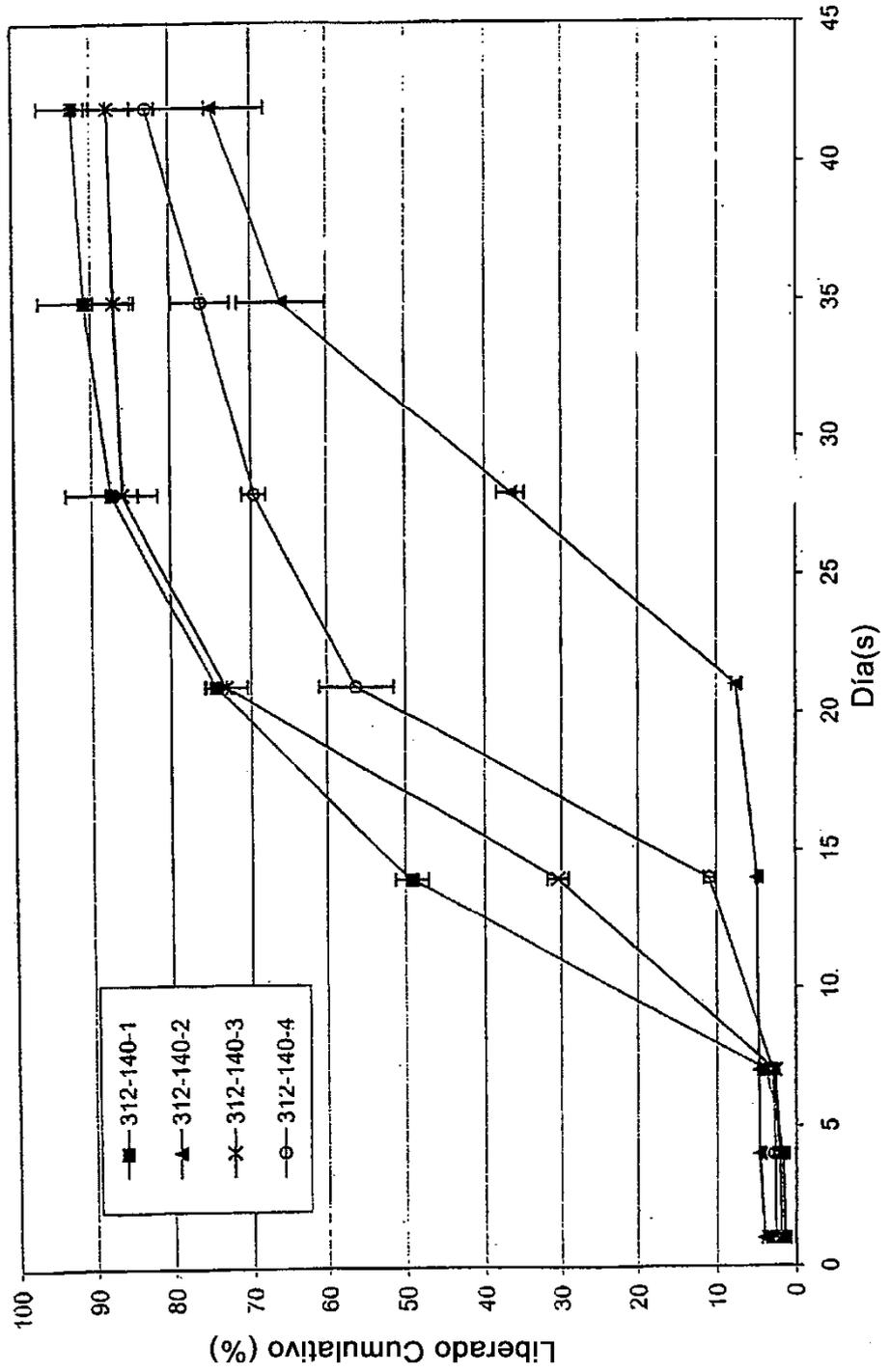


Figura 10

